

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



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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

3 **ТОМ 18**
2021



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

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

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

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

Александрович Юрий Станиславович

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

Арбух Дмитрий М.

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

Власенко Алексей Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, 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

Кондратьева Екатерина Анатольевна

д.м.н., ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, 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 медицинского 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

Щеголев Алексей Валерианович

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

Яворовский Андрей Георгиевич

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



RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

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

Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

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

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

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

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

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

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

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

Yury S. Aleksandrovich

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

Dmitry M. Arbuck

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

Aleksey V. Vlasenko

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

Margarita A. Vyzhigina

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

Evgeny S. Gorobets

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

Aleksander A. 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

Ekaterina A. Kondratieva

Doctor of Medical Sciences, Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, 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, Head of Research of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

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

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

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

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protsenko

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

Aleksey V. Pyregov

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

Vladimir A. Rudnov

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

Valery V. Subbotin

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

Kirill N. Khrapov

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

Konstantin G. Shapovalov

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

Visolat Kh. Sharipova

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

Aleksey V. Schegolev

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

Andrey G. Yavorovskiy

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

«Вестник анестезиологии и реаниматологии»

научно-практический рецензируемый журнал

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

Том 18, № 3, 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: vestnikanestrian@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: 30 июня 2021 г.

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

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

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

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

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

«Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»

scientific and practical peer-reviewed journal

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

Volume 18, no. 3, 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

Е. N. Kuryuchina

Layout and Computer Design

А. D. Fufaev

Advertisement Service

А. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestrian@gmail.com

Printed by Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugrreshskaya 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: June 30, 2021

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

COVID-19: СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

- Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Бовкун И. В., Соколов Д. В., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В.*
Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией 7
- Военнов О. В., Загреков В. И., Ежевская А. А., Прусакова Ж. Б., Гундерчук О. Н., Скородумов В. А.*
Динамика клинико-лабораторных показателей при острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. 15
- Лестева Н. А., Адиева Е. В., Лесина С. С., Айбазова М. И., Абрамов К. Б., Себелев К. И., Кондратьев А. Н.*
Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения. 23

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

- Кочкин А. А., Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б., Переходов С. Н., Лихванцев В. В.*
Предикторы летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком 30
- Еременко А. А., Комнов Р. Д., Титов П. А., Герасименко С. А., Чакал Д. А.*
Сравнение интеллектуального режима Intellivent-ASV® с традиционным подходом к прекращению ИВЛ у пациентов после неосложненных кардиохирургических операций 36
- Пономарев А. А., Казеннов В. В., Кудрявцев А. Н., Корнеев А. В., Алексеев А. А.*
Высокопоточная оксигенотерапия у пациентов с ожоговой травмой. 46
- Соколов С. В., Глущенко В. А.*
Предоперационная подготовка пациентов с анемией при эндопротезировании плечевого сустава. 53
- Фомин С. А., Александрович Ю. С., Курникова И. А., Пшенисников К. В., Фомин А. М., Александрович И. В.*
Концентрация кальциферола в плазме крови как маркер дефицита витамина D у новорожденных с врожденными пороками развития. 58
- Ломиворотов В. В., Исмоилов С. М., Бобошко В. А., Ландони Дж.*
Международный опрос о применении кальция при отключении от искусственного кровообращения. 66

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Маркова Т. Г., Брагина Н. В., Горбачёв В. И.*
Прогнозирование неврологического исхода у пациентов с постреанимационной болезнью 72
- Плоткин Л. Л.*
Рефрактерный септический шок (часть 2). 79

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Авдеева Н. Н., Сумин С. А., Тяпина С. В., Волкова Н. А., Жабин С. Н.*
Антикоагулянтная терапия тромбоэмболии легочной артерии с тромбозом правых камер сердца 87

TABLE OF CONTENTS

COVID-19: TREATMENT STRATEGY

Polushin Yu. S., Akmalova R. V., Bovkun I. V., Sokolov D. V., Shlyk I. V., Gavrilova E. G., Parshin E. V.
Acute kidney injury in patients with the new coronavirus infection 7

Voennov O. V., Zagrekov V. I., Ezhevskaya A. A., Prusakova Zh. B., Gunderchuk O. N., Skorodumov V. A.
Clinical and laboratory correlates of acute respiratory failure in Patients with COVID-19 depending on the values of transcutaneous saturation..... 15

Lesteva N. A., Adieva E. V., Lesina S. S., Aibazova M. I., Abramov K. B., Sebelev K. I., Kondratiev A. N.
COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. Clinical Cases23

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR A DULTS AND CHILDREN

Kochkin A. A., Yadgarov M. Ya., Berikashvili L. B., Perekhodov S. N., Likhvantsev V. V.
Predictors of lethal outcomes in patients with refractory septic shock30

Eremenko A. A., Komnov R. D., Titov P. A., Gerasimenko S. A., Chakal D. A.
Comparing the Intellivent-ASV® mode with conventional ventilation modes during weaning after uncomplicated cardiac surgery36

Ponomarev A. A., Kazennov V. V., Kudryavtsev A. N., Korneev A. V., Alekseev A. A.
High flow oxygen therapy in patients with burn injury46

Sokolov S. V., Gluschenko V. A.
Preoperative Preparation of Patients with Anemia before Shoulder Replacement 53

Fomin S. A., Aleksandrovich Yu. S., Kurnikova I. A., Pshenisnov K. V., Fomin A. M., Aleksandrovich I. V.
Plasma calcifedol concentration as a marker of vitamin D deficiency in newborns with congenital malformations58

Lomivorotov V. V., Ismoilov S. M., Boboshko V. A., Landoni G.
International survey on calcium use when weaning from cardiopulmonary bypass66

LITERATURE REVIEWS

Markova T. G., Bragina N. V., Gorbachev V. I.
Prediction of neurological outcomes in patients with post-cardiac arrest syndrome 72

Plotkin L. L.
Refractory septic shock (part 2).....79

A CLINICAL CASE

Avdeeva N. N., Sumin S. A., Tyapina S. V., Volkova N. A., Zhabin S. N.
Anticoagulant therapy of acute pulmonary embolism with right heart thrombi 87

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

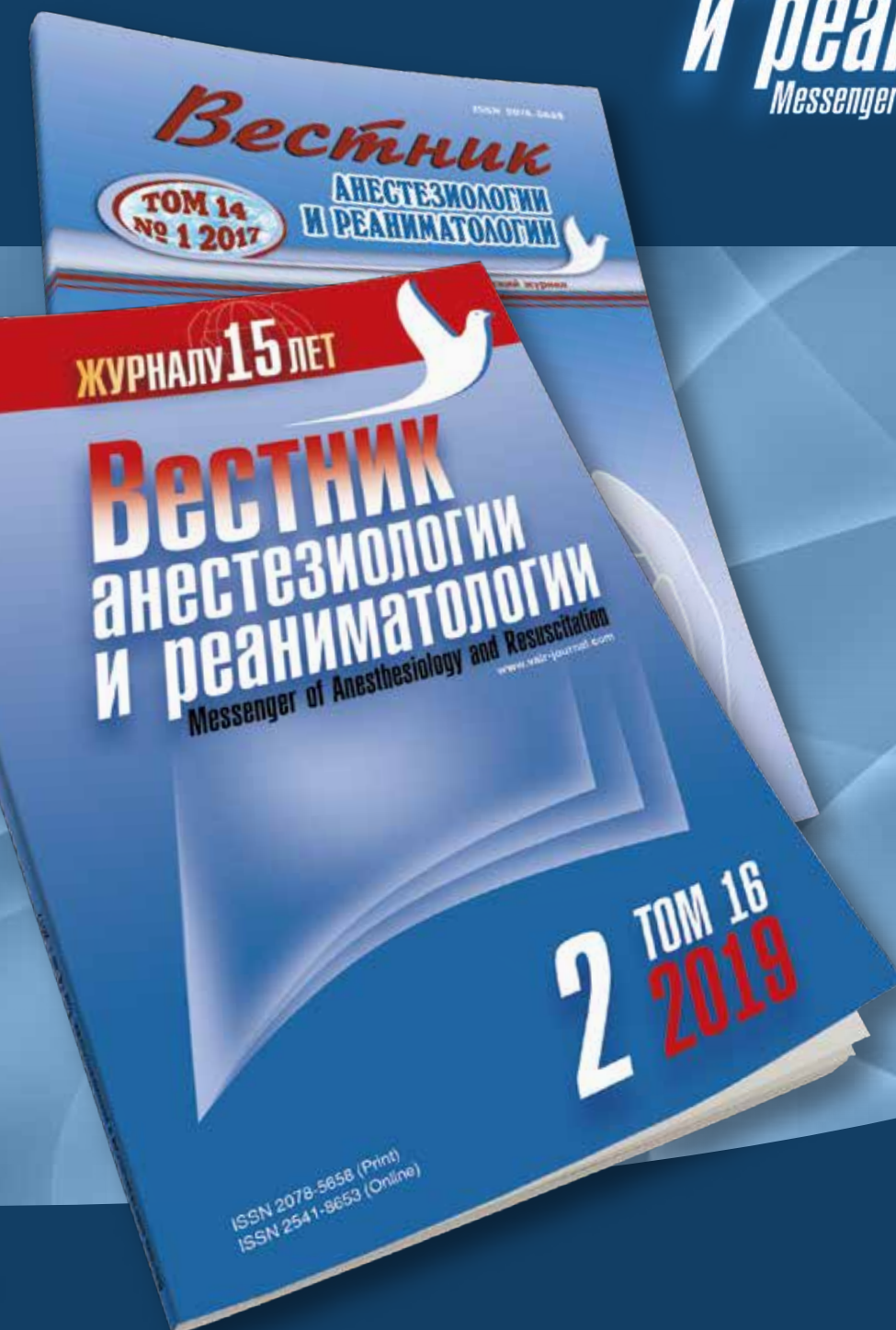
Научно-практический
журнал

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



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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. Через ГК «Урал-Пресс»
индекс – 20804

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

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

www.vair-journal.com

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



Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией

Ю. С. ПОЛУШИН, Р. В. АКМАЛОВА, И. В. БОВКУН, Д. В. СОКОЛОВ, И. В. ШЛЫК, Е. Г. ГАВРИЛОВА, Е. В. ПАРШИН

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

РЕЗЮМЕ

Единой точки зрения на частоту острого повреждения почек при коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), нет. Данные литературы весьма противоречивы и демонстрируют колебания от 0,5 до 80%.

Цель: проанализировать частоту встречаемости нарушения функции почек у больных COVID-19 и оценить значимость системного воспаления в их развитии.

Материалы и методы: анализ выполнен с использованием базы данных о 3 806 пациентах с COVID-19, лечившихся в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 395 человек из них поступали в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Критерий констатации развития дисфункции почек (ДП) – повышение уровня креатинина в крови выше верхней границы референсных значений (0,115 ммоль/л). Больных с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждавшихся в продолжении программного диализа в плановом порядке, в исследование не включали. Анализовали частоту встречаемости дисфункции, динамику уровня в крови креатинина, мочевины, электролитов на протяжении 8 сут. Кроме того, оценивали скорость клубочковой фильтрации, объем диуреза, показатели гематокрита, гемоглобина, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, прокальцитонина.

Результаты. Частота ДП среди всех пациентов составила 19,0%, среди больных в ОРИТ – 41,0%. В 79 и 81% соответственно ее обнаруживали уже в 1-е сут госпитализации. Увеличение числа больных с ДП и усугубление имевшейся дисфункции наблюдались после 6-х сут. На начальном этапе заболевания проявления ДП в большинстве случаев были невыраженными даже у лиц с неблагоприятным течением заболевания, но уровень креатинина обнаруживал слабую, но значимую ($p < 0,5$) корреляционную связь с изменениями уровня СРБ ($r = 0,110$), ферритина ($r = 0,137$), прокальцитонина (ПКТ, $r = 0,418$). Различия в уровне креатинина у больных с ПКТ больше и меньше 0,5 нг/мл имелось только в 1-е сут, нормализация данного показателя быстрее достигалась в той подгруппе пациентов, у которых уровень прокальцитонина не превышал 0,5 нг/мл.

Заключение. При наличии признаков ДП целесообразно выделять первичное и вторичное повреждение. В первом случае оно прежде всего обусловлено системным воспалением, во втором – дополнительным воздействием других факторов агрессии. Это даст возможность уточнять почечные и непочечные показания к использованию заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных COVID-19, адекватно оценивать результаты, поскольку эффективность применения ЗПТ на разных стадиях процесса не может быть одинаковой.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, дисфункция почек, COVID-19, заместительная почечная терапия при COVID-19

Для цитирования: Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Бовкун И. В., Соколов Д. В., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14

Acute Kidney Injury in Patients with the New Coronavirus Infection

YU. S. POLUSHIN, R. V. AKMALOVA, I. V. BOVKUN, D. V. SOKOLOV, I. V. SHLYK, E. G. GAVRILOVA, E. V. PARSHIN

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

ABSTRACT

Estimations of the frequency of acute kidney injury in SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus disease are very diverse. The literature data is highly inconsistent and shows AKI ranging from 0.5 to 80%.

The objective: to analyze the incidence of renal dysfunction in COVID-19 patients and assess the significance of systemic inflammation for its development.

Subjects and methods: The analysis was performed basing on data of 3,806 patients with COVID-19 treated at the Pavlov State Medical University, 395 of them were admitted to the intensive care units (ICU). The criterion for establishing renal dysfunction (RD) is the increase in blood creatinine level above the upper limit of reference values (0.115 mmol/l). Patients with end-stage chronic kidney disease who needed to continue routine long-term dialysis were not included in the study. We analyzed the incidence of renal dysfunction, changes in blood levels of creatinine, urea, and electrolytes during 8 days. In addition, glomerular filtration rate, diuresis volume, levels of hematocrit, hemoglobin, LDH, CRP, ferritin, and procalcitonin were evaluated.

Results. The frequency of RD among all patients was 19.0%, among patients in the ICU – 41.0%. In 79% and 81%, respectively, it was detected on the first day of hospitalization. The increase in the number of patients with RD and the aggravation of the existing dysfunction occurred after 6 days. At the initial stage of the disease, the manifestations of RD in most cases were not expressed even in those with an unfavorable course of the disease but the level of creatinine showed a weak but significant ($p < 0.5$) correlation with changes in CRP ($r = 0.110$), ferritin ($r = 0.137$), and procalcitonin (PCT, $r = 0.418$). The difference in the level of creatinine in patients with PCT level above and below 0.5 ng/ml was observed on the first day only; the value of this parameter returned to normal faster in the subgroup of patients whose procalcitonin level did not exceed 0.5 ng/ml.

Conclusion. In case of the signs indicative of RD, it is advisable to distinguish between primary and secondary injury. In the first case, it is primarily due to systemic inflammation, in the second case it is caused by additional impact of other aggressive factors. This will make it possible to clarify the renal and non-renal indications for renal replacement therapy (RRT) in patients with COVID-19, and to evaluate the results adequately since the effectiveness of RRT at different stages of the disease cannot be the same.

Key words: acute kidney injury, renal dysfunction, COVID-19, renal replacement therapy in COVID-19

For citations: Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Bovkun I.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V. Acute kidney injury in patients with the new coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 7-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14

Для корреспонденции:

Акмалова Регина Валерьевна
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

Correspondence:

Regina V. Akmalova
Email: regina.akmalova@gmail.com

Коронавирусная болезнь, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 и известная как COVID-19, привлекла к себе внимание прежде всего развитием тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной диффузным альвеолярным повреждением [3, 12, 18]. Вместе с тем при данном заболевании могут поражаться и другие органы, в том числе и почки. Единой точки зрения на частоту острого повреждения почек (ОПП) при этой патологии нет [6, 17], данные литературы весьма противоречивы и демонстрируют колебания от 0,5 до 80% [13].

Цель исследования: проанализировать частоту встречаемости нарушения функции почек у больных COVID-19 и оценить значимость системного воспаления в их развитии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование с использованием электронной базы данных Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, сформированной по итогам работы Центра по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией (далее Центр) в периоды с 28 апреля по 3 августа 2020 г. и с 1 ноября 2020 г. по 15 марта 2021 г. Использованы сведения о 3 806 пациентах, госпитализированных в Центр, в том числе о 395 больных, поступивших в его отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Для характеристики ОПП использовали рекомендации KDIGO [8] с ориентацией на изменение концентрации креатинина в плазме крови. С учетом отсутствия данных о базальном креатинине на момент госпитализации и, соответственно, невозможности констатации наличия ОПП в классической дефиниции мы прибегли к использованию термина «дисфункция почек» при повышении уровня креатинина в сыворотке крови выше верхней границы референсных значений (0,115 ммоль/л). Для стадирования почечной дисфункции экстраполировали рекомендованную кратность повышения уровня креатинина по определению KDIGO.

Критерий констатации развития дисфункции почек: повышение уровня креатинина в крови выше 0,115 ммоль/л. Динамическое нарастание уровня креатинина в сыворотке в пределах 0,115–0,200 ммоль/л считали проявлением 1-й стадии дисфункции, от 0,201 до 0,300 ммоль/л – 2-й и > 0,300 ммоль/л – 3-й.

Больных с терминальной стадией хронической болезни почек (в том числе с трансплантированными почками), поступавших в Центр и нуждавшихся в продолжении программного диализа, в исследование не включали (таковых оказалось 12 человек).

Оценку функции почек в динамике осуществляли по изменениям концентрации в крови креатинина,

на, мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор), скорости клубочковой фильтрации, темпу диуреза на протяжении 8 сут (средняя продолжительность нахождения в ОРИТ пациентов с благоприятным исходом).

В качестве дополнительного критерия дифференцировки почечной дисфункции на преренальную и ренальную формы использовали показатели гематокрита и гемоглобина крови.

Особое внимание уделили анализу функции почек у больных, поступивших в ОРИТ. При этом оценку показателей проводили как в общей группе пациентов, у которых выявлено повышение уровня креатинина выше верхней границы нормы, так и с учетом исхода (благоприятного, закончившегося выпиской, и неблагоприятного, приведшего к летальному исходу).

При сравнении подгрупп с благоприятным и неблагоприятным исходами по выраженности воспалительной реакции в 1-е сут после поступления использовали данные об уровнях в крови С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина. На эти же показатели ориентировались при оценке влияния, обусловленного действием вируса воспаления на рост уровня креатинина в крови.

С целью изучения возможной связи почечной дисфункции с бактериальной коинфекцией отдельно проанализировали динамику концентрации креатинина в крови в подгруппах с разными значениями прокальцитонина (ПКТ выше или ниже 0,5 нг/мл), используемого в качестве индикатора присоединения бактериальной инфекции [1]. Эти подгруппы формировали из числа общей группы пациентов, прошедших через ОРИТ, у которых зафиксированы высокие значения креатинина.

Для обработки полученных данных использован пакет статистических программ Statistica версии 12.5.192.7. Так как проверка всех числовых признаков на соответствие нормальному распределению вероятностей с помощью критерия Колмогорова – Смирнова отвергла гипотезу об их нормальном распределении, использованы непараметрические методы статистического анализа. В описательной статистике значения числовых показателей представлены медианой с минимальным и максимальным значениями. Для поиска и количественной оценки связей между показателями применен корреляционный анализ. Для оценки различий между показателями в связанных выборках использован парный Т-критерий Уилкоксона, в несвязанных выборках – U-критерий Манна – Уитни, уровень значимости (Р) – менее 0,05.

Результаты

Частота развития почечной дисфункции у пациентов, поступивших в Центр, составила 19,0%.

В ОРИТ ее наличие констатировали у 41,0% больных (табл. 1). Как в общем массиве, так и в группе больных в наиболее тяжелом состоянии в подавляющем большинстве случаев (79 и 81% соответственно) превышение уровня креатинина выявлено сразу в 1-е сут госпитализации. В последующие несколько дней к числу больных с признаками дисфункции почек добавились буквально несколько человек, и только начиная с 6-х сут их число вновь начинало отчетливо увеличиваться. В этот же период также начинали появляться пациенты, у которых нарастание значений креатинина происходило повторно. Важно отметить, что данная тенденция проявилась только в группе заболевших с конечным неблагоприятным исходом, тогда как при благоприятном течении заболевания рост числа больных с проявлениями почечной дисфункции заканчивался в течение 3 сут.

Важно отметить, что на начальном этапе заболевания проявления дисфункции в большинстве случаев были невыраженными даже у лиц с неблагоприятным течением заболевания (в 1-е сут у них в 80% случаев уровень креатинина в крови колебался в пределах 0,115–0,200 ммоль/л).

Значения и динамика уровней мочевины, калия, натрия и хлора также не указывали на тяжелое поражение почек, хотя различия в показателях у лиц с разным исходом по многим позициям были статистически значимыми (табл. 2).

Данное различие могло быть обусловлено разной степенью вирусного повреждения органа, преренальными факторами (потеря жидкости при лихорадке, диарея, ограничение приема жидкости и пр.), а также наличием бактериальной коинфекции (вирусно-бактериальной пневмонии), поскольку практически все больные поступали в Центр не ранее 7–10-х сут, в том числе посредством перегоспи-

тализации из других больниц. И действительно, из табл. 3 видно, что выраженность воспалительной реакции (СРБ, ферритин) на момент поступления в наш стационар больных, которые в конечном счете выздоровели, была значимо ниже, чем у лиц с неблагоприятным исходом. Однако степень клеточного повреждения (косвенно судили по ЛДГ) в обеих подгруппах была одинаковой. При этом выявилась пусть слабая, но значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между уровнем креатинина и концентрацией СРБ ($r = 0,110$), а также ферритина ($r = 0,137$).

В процессе анализа не появилось также оснований для того, чтобы считать, что пациенты с неблагоприятным исходом первоначально были более обезвоженными (не выявлено значимых различий уровня гематокрита, гемоглобина). Однако исходные значения ПКТ у них были значимо выше, чем в подгруппе сравнения, и имели значимую корреляционную связь ($r = 0,418$) с уровнем креатинина. В связи с этим мы провели сопоставление динамики концентрации креатинина в крови больных, у которых на момент поступления уровень ПКТ был выше и ниже 0,5 нг/мл (табл. 4). При этом значимое различие по креатинину в данных подгруппах было выявлено только в 1-е сут от момента поступления. В целом же динамика его концентрации на протяжении периода наблюдения была практически однотипной, разве что нормализация данного показателя быстрее достигалась в той подгруппе пациентов, у которых уровень ПКТ не превышал 0,5 нг/мл.

Обсуждение

Полученные данные показали, что нарушение функции почек у больных COVID-19 встречается довольно часто: у каждого пятого из них. Естественно, что частота встречаемости почечной дисфунк-

Таблица 1. Число больных COVID-19 с развившейся дисфункцией почек

Table 1. Number of COVID-19 patients who developed renal dysfunction

Показатель, <i>n</i>	Всего	Дисфункция почек	Сутки после госпитализации, когда уровень креатинина начинал превышать верхнюю границу нормы						
			1	2	3	4	5	6 и >	повторный рост (6-е сут и позже)
Число пролеченных в стационаре	3 806	724	571	21	20	12	10	80	
Число пролеченных в ОРИТ	395	162	131	5	4	6	4	12	9
- в том числе с учетом стадии		1-я ст.	106						
		2-я ст.	16						
		3-я ст.	9						
- умерли	188	105	80	2	3	4	4	12	9
- в том числе с учетом стадии		1-я ст.	64						
		2-я ст.	11						
		3-я ст.	5						
- выжили	207	57	51	3	1	2	-	-	-
- в том числе с учетом стадии		1-я ст.	42						
		2-я ст.	5						
		3-я ст.	4						

Таблица 2. Динамика мочевины и электролитов в плазме крови у больных, лечившихся в ОРИТ

Table 2. Changes of urea and electrolyte level in blood plasma of patients treated in ICU

Показатель	Группы	Сутки госпитализации							
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Креатинин	Умерли	0,153 (0,128–0,184)	0,136 (0,105–0,194)	0,123 (0,093–0,183)	0,122 (0,092–0,205)	0,122 (0,094–0,158)	0,110 (0,091–0,149)	0,118 (0,085–0,167)	0,123 (0,088–0,174)
	Выжили	0,129 (0,118–0,171)	0,116 (0,093–0,169)	0,112 (0,093–0,179)	0,108 (0,085–0,149)	0,100 (0,085–0,152)	0,090 (0,078–0,122)	0,098 (0,078–0,121)	0,091 (0,081–0,115)
P		0,0077	0,0624	0,7542	0,1000	0,1164	0,0311	0,0274	0,0108
Мочевина	Умерли	13,4 (10–24)	18,1 (10,9–27,1)	15,1 (10,3–22,6)	16,4 (10,9–24,6)	16,6 (10,9–25,3)	15,3 (11,8–18,0)	18,3 (12,1–23,0)	18,0 (11,8–28,4)
	Выжили	10,9 (7,2–15,9)	11,9 (8,0–21,9)	15,9 (8,3–21,6)	13,0 (9,2–20,7)	11,8 (8,9–17,7)	11,2 (8,9–19,6)	12,2 (9,0–17,4)	12,0 (7,8–17,1)
P		0,0074	0,0156	0,5648	0,1017	0,0148	0,0567	0,0057	0,0027
Калий	Умерли	4,5 (3,9–4,8)	4,7 (4,0–5,0)	4,5 (4,1–4,8)	4,6 (4,2–4,9)	4,6 (4,2–4,9)	4,6 (4,1–5,0)	4,7 (4,4–4,9)	4,6 (4,1–4,9)
	Выжили	4,2 (4,0–4,6)	4,3 (4,0–4,7)	4,5 (4,1–4,9)	4,5 (4,2–4,9)	4,7 (4,2–5,0)	4,6 (4,3–4,9)	4,7 (4,1–5,0)	4,8 (4,4–5,0)
P		0,1908	0,3408	0,9377	0,9853	0,8375	0,9581	0,7848	0,0883
Натрий	Умерли	137,2 (133,9–140,6)	139,3 (136,3–142,3)	140,9 (137,7–143,4)	142,6 (138,7–146,1)	142,4 (138,5–147,6)	142,9 (138,3–147,6)	142,3 (138,9–147,8)	143,2 (137,5–148,1)
	Выжили	138,1 (134,8–140,8)	138,9 (137,3–141,5)	138,6 (136,8–142,6)	139,0 (136,4–141,6)	140,2 (137,7–143,0)	139,4 (136,8–142,3)	138,6 (135,9–140,8)	139,0 (136,3–142,6)
P		0,4735	0,6821	0,1992	0,0080	0,0634	0,0058	0,0030	0,0492
Хлор	Умерли	101 (96–105)	105 (101–108)	104 (100–108)	106 (103–112)	107 (104–110)	106 (103–112)	106 (103–111)	108 (103–111)
	Выжили	101 (98–104)	102 (99–107)	103 (101–105)	104 (101–108)	103 (101–107)	104 (102–107)	104 (101–106)	104 (101–105)
P		0,8621	0,4106	0,3191	0,0183	0,0214	0,1243	0,0343	0,0041

Таблица 3. Сопоставление выживших и умерших больных, лечившихся в ОРИТ, по выраженности воспалительной реакции и показателям, отражающим гемоконцентрацию

Table 3. Comparison of surviving and deceased patients treated in ICU by severity of inflammatory reaction and hemoconcentration parameters

Показатель	Значения в первые сутки нахождения в стационаре		P
	выжившие	умершие	
СРБ, мг/л	111,94 (54,57–156,41)	138,5 (75,03–203,61)	0,0488
Ферритин, мг/л	497 (305–1 006)	983 (403–1 581)	0,0495
ЛДГ, ед/л	329 (288–542)	455 (299–590)	0,1497
Прокальцитонин, нг/мл	0,235 (0,156–0,526)	0,6803 (0,357–2,491)	0,00006
Гемоглобин, г/л	139 (125–157)	137 (113–148)	0,0306
Гематокрит, %	44 (40–48)	43 (37–47)	0,0725
СКФ, мл/(мин·м ²)	42 (31–55)	31 (24–40)	0,0011
Диурез, мл	1 000 (750–1 525)	500 (338–1 125)	0,1157

ции у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, была значительно больше (41%). Однако проявления дисфункции в большинстве случаев не выходили за рамки 1-й стадии и в случае благоприятного течения процесса на фоне проводимого лечения постепенно регрессировали. Повышенные значения ПКТ в 1-е сут после поступления больных в стационарах необязательно должны отражать наличие бактериальной инфекции. Тот факт, что динамика концентрации креатинина у больных с его уровнем

выше и ниже 0,5 нг/мл была практически однотипной, заставляет задуматься о том, что повышение уровня ПКТ на начальной стадии заболевания, возможно, просто является проявлением воспалительного ответа организма на вызванное вирусом повреждение клеточных структур. По крайней мере, мы это видели ранее у пострадавших с тяжелой механической травмой, когда резкое повышение уровня ПКТ в крови фиксировали уже через 6 ч после получения повреждения [2].

Таблица 4. Различия в динамике креатинина у пациентов ОРИТ с разным уровнем прокальцитонина
Table 4. Differences in creatinine level changes in ICU patients with different procalcitonin levels

Показатель	Сутки госпитализации							
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Прокальцитонин > 0,5 нг/мл	0,153 (0,127–0,185)	0,136 (0,106–0,194)	0,128 (0,094–0,197)	0,120 (0,091–0,212)	0,115 (0,093–0,151)	0,094 (0,080–0,121)	0,103 (0,080–0,137)	0,097 (0,082–0,139)
Прокальцитонин < 0,5 нг/мл	0,134 (0,120–0,167)	0,118 (0,100–0,159)	0,109 (0,092–0,127)	0,106 (0,086–0,131)	0,100 (0,087–0,139)	0,091 (0,081–0,113)	0,100 (0,081–0,142)	0,109 (0,081–0,139)
P	0,0188	0,0942	0,0955	0,1179	0,2556	0,8185	0,9287	0,8943

В случае неблагоприятного течения заболевания, присоединения или усугубления органной дисфункции, в том числе из-за присоединения или прогрессирования бактериальной инфекции (обычно это происходило на 6–8-е сут и позже) не только появлялись новые больные с нарушением функции почек, но и происходило повторное повышение содержания креатинина, в ряде случаев довольно быстрое и существенное.

Подобная картина дает основание выделить две волны возникновения нарушения почечной функции: первую, характерную для раннего этапа течения заболевания, и вторую, проявляющуюся в более поздние сроки у пациентов с крайне тяжелым течением и множественной органной дисфункцией. Применение заместительной почечной терапии во втором случае, как свидетельствуют данные литературы [14], далеко не всегда дает позитивный результат. В рамках данной работы мы не ставили перед собой задачу детально проанализировать причины развития вторичной почечной дисфункции, влияние на ее развитие проводимого лечения и зависимость результатов от применяемой технологии. Однако на основании полученного опыта считаем, что в данном случае прогрессирующее нарушение почек обычно связано с *дополнительным* их повреждением при нарастании дыхательной недостаточности, гипоперфузии, эндотоксикоза, прогрессировании RAMP- и DAMP-индуцированного повреждения, а также влияния других факторов, агрессивное воздействие которых осуществляется на уже скомпрометированные коронавирусной болезнью почки.

Факт прямого вирусного повреждения почек на сегодня уже получил свое подтверждение. Виремия SARS-CoV-2 ассоциирована с внедрением в клетки почек путем связывания с рецепторами ACE2 через субъединицу S1 [15]. При этом восприимчивость к вирусной инвазии обусловлена высокой плотностью ACE2-рецепторов в тканях почек [10, 17]. При непрямой флуоресцентной микроскопии выявлены целые кластеры вирусоподобных частиц в почечном тубулярном эпителии и подоцитах, а также специфичные вирусу SARS-CoV-2 нуклеопротеины в структурах ядер и цитоплазме клеток тканей почек [19]. Представленные нами клинические данные также показали, что проявления первичной почечной дисфункции в определенной степени связаны с реакцией на внедрение вируса. Об этом свидетельствовала выявленная, пусть и не

очень сильная, но значимая, корреляция между значениями в крови СРБ, ферритина и креатинина в подгруппе умерших. Отсутствие гемоконцентрации, несмотря на сниженный в обеих подгруппах суточный диурез, свидетельствовало в пользу преимущественно ренального, а не преренального механизма почечного повреждения, хотя в некоторых случаях (если судить по диапазону колебаний гематокрита и гемоглобина) факт дегидратации в полной мере сбрасывать со счета было бы неверно.

В литературе опубликованы данные, свидетельствующие о том, что высокие концентрации вирусной нуклеиновой кислоты (РНК) приводят к активации сигнального пути интерферона (ИФН)-1 и сигнального пути JAK-STAT и, следовательно, к продукции высокого уровня воспалительных цитокинов, вызывающих повреждение тканей организма, в том числе почек [11]. Неконтролируемая продукция цитокинов ведет к цитокиновому шторму [7], который может вызвать выраженную эндотелиальную дисфункцию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание с развитием множественной органной дисфункции [5]. Известно, что у пациентов с SARS-CoV-2 экспрессия цитокинов, например ИФН-γ, интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и моноцитарно-хемотаксического белка повышена по сравнению со здоровыми лицами [20]. При этом в почках развивается воспалительная инфильтрация интерстиция преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками с небольшим числом эозинофилов [9]. Активированные лимфоциты мигрируют в ткани почек, выделяют цитотоксические частицы (перфорин, гранулизин) для нейтрализации инфицированных клеток почек, что также сопровождается высвобождением воспалительных цитокинов и в конечном итоге приводит к еще большему неконтролируемому местному воспалению и повреждению тканей с нарастанием острой дисфункции почек [21].

Нам представляется, что дифференциация дисфункции почек у таких больных на первичную и вторичную дает возможность подвести теоретическое обоснование под необходимостью максимально быстро снижать проявления вызванного вирусом воспаления на начальной стадии заболевания и разумно подходить к инфузионной терапии, не злоупотребляя ее рестриктивной тактикой, чтобы избежать дополнительного повреждения нефрона. Кроме того, подобный подход дает возмож-

ность конкретизировать программу интенсивной терапии в той ее части, которая направляется на предупреждение и лечение ОПП. При первичной дисфункции акцент должен делаться на снижении выраженности цитокинового шторма не только с помощью антицитокиновой терапии, но и механического удаления биологически активных веществ (цитокинов, продуктов активации комплемента и пр.), играющих ключевую роль в патогенезе множественной органной дисфункции при тяжелом течении коронавирусной инфекции [4, 16]. При развитии же вторичной дисфункции главной задачей становится замещение утрачиваемых почкой функций.

В конечном счете такой подход дает основания для использования гемокоррекции при лечении больных с COVID-19 не только по почечным, но и по непочечным показаниям, а также нацеливает

на важность реализации упреждающего подхода в тактике интенсивного лечения.

Заключение

При тяжелом течении коронавирусной инфекции вероятность развития дисфункции почек чрезвычайно высока. При наличии признаков нарушения их функции целесообразно уточнять, идет ли речь о первичном или вторичном их повреждении, поскольку от этого зависит не только сама тактика заместительной почечной терапии, но и подходы к предупреждению усугубления нарушения почечной функции. Кроме того, это даст возможность адекватно сопоставлять получаемые результаты использования данной технологии, ведь эффективность применения ее при первичном и вторичном почечном повреждении не может быть одинаковой.

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. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». – Версия 11 от 07.05.2021. // https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf.
2. Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Шлык И. В. и др. Изменения прокальцитонина в посттравматическом периоде и его роль в системном ответе на травму // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 5–13. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-5-13.
3. 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>.
4. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans // *Science*. – 2020. – № 369 (6508). – P. 1210–1220. doi: 10.1126/science.abc6261. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788292; PMCID: PMC7665312. <https://science.sciencemag.org/content/369/6508/1210>.
5. Chen G., Zhou Y., Ma J. et al. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? // *Ren. Fail.* – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 483–488. doi: 10.1080/0886022X.2020.1764369. PMID: 32438839; PMCID: PMC7946020.
6. Diao B., Wang C., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 4, № 12 (1). – P. 2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1. PMID: 33947851; PMCID: PMC8096808.
7. Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M. G. et al. Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications // *Cardiorenal. Med.* – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 277–287. doi: 10.1159/000509483. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32599589; PMCID: PMC7360507.
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 179–184. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
9. Larsen C. P., Bourne T. D., Wilson J. D. et al. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19 // *Kidney Int. Rep.* – 2020. – Vol. 9, № 5 (6). – P. 935–939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002. PMID: 32292867; PMCID: PMC7142700.
10. Li Z., Wu M., Yao J. W. et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients // *medRxiv*. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.

REFERENCES

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines by the Russian Ministry of Health on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 11 as of 07.05.2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf.
2. Polushin Yu.S., Afanasiev A.A., Shlyk I.V. et al. Changes of procalcitonin level in the post-traumatic period and its role in systemic response to trauma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 5–13. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-5-13.
3. 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>.
4. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*, 2020, no. 369 (6508), pp. 1210–1220. doi: 10.1126/science.abc6261. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788292; PMCID: PMC7665312. <https://science.sciencemag.org/content/369/6508/1210>.
5. Chen G., Zhou Y., Ma J. et al. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? *Ren. Fail.*, 2020, vol. 42, no. 1, pp. 483–488. doi: 10.1080/0886022X.2020.1764369. PMID: 32438839; PMCID: PMC7946020.
6. Diao B., Wang C., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 4, no. 12 (1), pp. 2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1. PMID: 33947851; PMCID: PMC8096808.
7. Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G. et al. Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications. *Cardiorenal. Med.*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 277–287. doi: 10.1159/000509483. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32599589; PMCID: PMC7360507.
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.*, 2012, vol. 120, no. 4, pp. 179–184. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
9. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D. et al. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int. Rep.*, 2020, vol. 9, no. 5 (6), pp. 935–939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002. PMID: 32292867; PMCID: PMC7142700.
10. Li Z., Wu M., Yao J.W. et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.

11. Luo W., Li Y. X., Jiang L. J. et al. Targeting JAK-STAT Signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19 // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 41, № 8. – P. 531–543. doi: 10.1016/j.tips.2020.06.007. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32580895; PMCID: PMC7298494.
12. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines* 2021, 9, 211. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.
13. Mo Wanga, Huaying Xiong, Han Chena et al. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *Kidney Dis.* – 2021. – № 7. – P. 100–110. doi: 10.1159/000512683.
14. Nadim M. K., Forni L. G., Mehta R. L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2020. – Vol. 16, № 12. – P. 747–764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5. Epub 2020 Oct 15. Erratum in: *Nat Rev Nephrol.* 2020 Nov 2; PMID: 33060844; PMCID: PMC7561246.
15. Puelles V. G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M. T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 6. – P. 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.
16. Ramlall V., Thangaraj P. M., Meydan C. et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1609–1615. doi: 10.1038/s41591-020-1021-2. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32747830; PMCID: PMC7809634.
17. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32327202; PMCID: PMC7194105.
18. Wang C., Horby P. W., Hayden F. G. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 29; PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.
19. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
20. Yang Y., Shen C. G., Li J. X. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome // *medRxiv.* – 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
21. 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.* – 2020. – № 214, 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32222466; PMCID: PMC7102614.
11. Luo W., Li Y.X., Jiang L.J. et al. Targeting JAK-STAT Signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 2020, vol. 41, no. 8, pp. 531–543. doi: 10.1016/j.tips.2020.06.007. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32580895; PMCID: PMC7298494.
12. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*, 2021, 9, 211. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.
13. Mo Wanga, Huaying Xiong, Han Chena et al. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Kidney Dis.*, 2021, no. 7, pp. 100–110. doi: 10.1159/000512683.
14. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2020, vol. 16, no. 12, pp. 747–764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5. Epub 2020 Oct 15. Erratum in: *Nat. Rev. Nephrol.*, 2020 Nov 2; PMID: 33060844; PMCID: PMC7561246.
15. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, no. 6, pp. 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.
16. Ramlall V., Thangaraj P.M., Meydan C. et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 10, pp. 1609–1615. doi: 10.1038/s41591-020-1021-2. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32747830; PMCID: PMC7809634.
17. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32327202; PMCID: PMC7194105.
18. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10223), pp. 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*, 2020 Jan 29; PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.
19. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.*, 2020 Feb 25; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
20. Yang Y., Shen C.G., Li J.X. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*, 2020. Available: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
21. 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.*, 2020, no. 214, 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32222466; PMCID: PMC7102614.

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.

Полушин Юрий Сергеевич

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

Акмалова Регина Валерьевна

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции, врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

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

Regina V. Akmalova

Researcher of Efferent Hemocorrection Group, Anesthesiologist and Emergency Physician of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: regina.akmalova@gmail.com

Бовкун Игорь Викторович

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 для экстренной детоксикации Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для экстренной детоксикации Центра по лечению коронавирусной инфекции.
E-mail: rean@bk.ru

Соколов Дмитрий Васильевич

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

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

Паршин Евгений Владимирович

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, руководитель научной группы экстракорпоральной гемокоррекции.
E-mail: parshin756@gmail.com

Igor V. Bovkun

Head of Intensive Care Unit no. 4 for Emergency Detoxification of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Intensive Care Unit for Emergency Detoxication of Coronavirus Infection Treatment Center.
Email: rean@bk.ru

Dmitry V. Sokolov

Researcher of Efferent Hemocorrection Group of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: sokolovdv82@gmail.com

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

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

Evgeniy V. Parshin

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Group for Extracorporeal Hemocorrection.
Email: parshin756@gmail.com



Динамика клинико-лабораторных показателей при острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19

О. В. ВОЕННОВ^{1,3}, В. И. ЗАГРЕКОВ^{1,2}, А. А. ЕЖЕВСКАЯ^{1,2}, Ж. Б. ПРУСАКОВА^{1,2}, О. Н. ГУНДЕРЧУК⁴, В. А. СКОРОДУМОВ¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, РФ

²Университетская клиника «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, РФ

³Городская больница № 33, г. Нижний Новгород, РФ

⁴Городская больница № 3, г. Нижний Новгород, РФ

РЕЗЮМЕ

При традиционном подходе к терапии гипоксемической дыхательной недостаточности считается, что снижение SpO₂ ниже 88–90% на фоне проводимой оксигенотерапии требует экстренной коррекции, вплоть до применения инвазивной искусственной вентиляции легких. Однако проявления гипоксемической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 имеют определенные особенности, которые привели к изменению традиционного алгоритма проведения респираторной поддержки. Терапевтические цели проведения респираторной поддержки у больных этой категории требуют уточнения.

Цель: у пациентов с COVID-19 изучить взаимосвязь значений транскутанной сатурации с клиническими показателями, характеризующими острую дыхательную недостаточность (ОДН), состоянием кислотно-основного баланса и газового состава крови.

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включено 90 пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, у которых, несмотря на лечение, значения транскутанной сатурации (SpO₂) составляли менее 93%. В зависимости от степени нарушения оксигенации пациентам проводили оксигенотерапию через маску или носовые канюли, высокопоточную оксигенацию или неинвазивную вентиляцию легких, при этом не всегда удавалось достичь целевых значений показателей оксигенации. При проведении коррекции ОДН по выявляемым значениям SpO₂ пациенты разделены на следующие группы: 1-я – SpO₂ более 93%, 2-я – SpO₂ в диапазоне 93–90%, 3-я – SpO₂ в диапазоне 85–89%, 4-я – SpO₂ в диапазоне 80–84%, 5-я – SpO₂ в диапазоне 75–79% и 6-я – SpO₂ менее 75%.

Результаты. Выявлено, что на фоне коррекции ОДН неинвазивными методами определялись различные значения транскутанной сатурации и соответствующие им различные изменения кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови. При снижении значений транскутанной сатурации (SpO₂) до 85% отмечали соответствующее умеренное снижение PaO₂ при отсутствии метаболических изменений. Как правило, отсутствовали и явные клинические признаки дыхательной недостаточности («тихая гипоксия»). У пациентов со снижением SpO₂ в диапазоне 80–85% отмечали появление клинических признаков дыхательной недостаточности (диспноэ, тахипноэ, ажитация) и, как правило, умеренное повышение PaCO₂ с развитием дыхательного ацидоза и компенсаторного метаболического алкалоза. При снижении SpO₂ в диапазоне 75–79% артериальная гипоксемия, как правило, сопровождалась умеренной гиперкапнией и развитием декомпенсированного смешанного ацидоза и венозной десатурации, а также повышением уровня лактата. При снижении транскутанной сатурации менее 74% эти изменения носили еще более выраженный характер и наблюдались у всех пациентов данной группы.

Заключение. Выявленные изменения в целом согласуются с общепринятыми представлениями о взаимосвязи значений транскутанной сатурации с газовым составом и параметрами КОС крови при ОДН. Снижение значений транскутанной сатурации до уровня 85%, не сопровождающееся появлением выраженных клинических признаков дыхательной недостаточности (диспноэ, тахипноэ, возбуждение), развитием ацидоза и венозной десатурации, повышением уровнем лактата, по-видимому, может расцениваться как относительно безопасное.

Ключевые слова: COVID-19, транскутанная сатурация, кислотно-основное состояние, острая дыхательная недостаточность

Для цитирования: Военнов О. В., Загреков В. И., Ежевская А. А., Прусакова Ж. Б., Гундерчук О. Н., Скородумов В. А. Динамика клинико-лабораторных показателей при острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 15–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-15-22

Clinical and Laboratory Correlates of Acute Respiratory Failure in Patients with COVID-19 Depending on the Values of Transcutaneous Saturation

O. V. VOENNOV^{1,3}, V. I. ZAGREKOV^{1,2}, A. A. EZHEVSKAYA^{1,2}, ZH. B. PRUSAKOVA^{1,2}, O. N. GUNDERCHUK⁴, V. A. SKORODUMOV¹

¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²University Hospital of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

³Municipal Hospital no. 33, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Municipal Hospital no. 3, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

With a traditional approach to treatment of hypoxemic respiratory failure, it is believed that SpO₂ reduction below 88–90% during oxygen therapy requires emergency care including invasive mechanical ventilation. However, the manifestations of hypoxemic respiratory failure in COVID-19 patients have certain features that have led to the change in the traditional respiratory support procedure. The therapeutic goals of respiratory support in this category of patients require clarification.

The objective: in patients with COVID-19, to study the relationship of transcutaneous saturation values with clinical indicators that characterize ARF, the state of acid-base balance and blood gas composition.

Subjects and methods. A multicenter prospective observational study included 90 COVID-19 patients treated in ICU whose transcutaneous saturation (SpO₂) values were below 93% despite treatment. Depending on the degree of impaired oxygenation, patients underwent oxygen therapy through a mask or nasal cannula, high-flow oxygenation or non-invasive ventilation, while it was not always possible to achieve the target values of oxygenation parameters. The patients were divided into the following groups: Group 1 – SpO₂ above 93%, Group 2 – SpO₂ within 93–90%, Group 3 – SpO₂ within 85–89%, Group 4 – SpO₂ within 80–84%, Group 5 – SpO₂ within 75–79%, and Group 6 – below 75%.

Results. It was revealed that during ARF management by noninvasive methods, different values of transcutaneous saturation and corresponding changes in the acid-base balance (ABB) and blood gas composition were determined. When transcutaneous saturation (SpO₂) decreased to 85%, there

was a corresponding moderate decrease in PaO_2 while no metabolic changes occurred. As a rule, there were no obvious clinical signs of respiratory failure (silent hypoxia). In patients with SpO_2 reduction down 80–85%, clinical signs of respiratory failure (dyspnea, tachypnea, agitation) and, as a rule, a moderate increase in PaCO_2 with the development of respiratory acidosis and compensatory metabolic alkalosis were noted. When SpO_2 decreased down to 75–79%, arterial hypoxemia was usually accompanied by moderate hypercapnia and the development of decompensated mixed acidosis and venous desaturation as well as increased lactate levels. With transcutaneous saturation going below 74%, these changes were even more pronounced and were observed in all patients of this group.

Conclusion. The revealed changes are mostly consistent with generally accepted ideas about the relationship between values of transcutaneous saturation and blood gas composition and parameters of blood ABB in the case of ARF. Reduction of transcutaneous saturation down to 85% not accompanied by pronounced clinical signs of respiratory failure (dyspnea, tachypnea, agitation), development of acidosis and venous desaturation, and the elevated lactate level can be regarded as relatively safe.

Key words: COVID-19, transcutaneous saturation, acid-base state, acute respiratory failure

For citations: Voennov O.V., Zagrekov V.I., Ezhevskaya A.A., Prusakova Zh.B., Gunderchuk O.N., Skorodumov V. A. Clinical and laboratory correlates of acute respiratory failure in Patients with COVID-19 depending on the values of transcutaneous saturation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 15-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-15-22

Для корреспонденции:

Военнов Олег Вячеславович
E-mail: ovoennov@yandex.ru

Correspondence:

Oleg V. Voennov
Email: ovoennov@yandex.ru

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается острая дыхательная недостаточность (ОДН) различной степени выраженности: от легкой гипоксемии до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4, 11, 22].

Своевременная диагностика ОДН и степени ее выраженности влияет на правильность принятия решения о методах коррекции дыхательных нарушений [2, 8].

Для оценки выраженности дыхательных нарушений рекомендовано рутинно, в том числе в качестве скрининга, использовать значения транскутанной сатурации (SpO_2) и по результатам принимать решение о пошаговом (эскалационном) подходе к выбору методов лечения ОДН, в том числе о переводе пациента на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [1, 4, 24].

При традиционном подходе к терапии гипоксемической дыхательной недостаточности считается, что снижение SpO_2 ниже 88–90% на фоне проводимой оксигенотерапии требует экстренной коррекции, вплоть до применения инвазивной ИВЛ. До последнего времени вопрос об эффективности неинвазивных методов респираторной поддержки при гипоксемической дыхательной недостаточности считался дискуссионным [5, 12, 23].

У пациентов с COVID-19 часто отмечают признаки несоответствия между степенью снижения значений транскутанной сатурации при дыхании атмосферным воздухом и клиническими проявлениями ОДН, такими как частота дыхания, форсированное дыхание и субъективные симптомы диспноэ. Этот феномен получил название «тихой» или «счастливой» гипоксии [6, 17].

Данный факт весьма необычен для клиницистов, поскольку при гипоксемической дыхательной недостаточности другой этиологии снижение значений транскутанной сатурации обычно сопровождается соответствующей выраженностью клинических симптомов ОДН [15].

В то же время известно, что пациенты, например при наличии кардиальной патологии, могут неплохо

переносить достаточно выраженную гипоксемию; при сохраненном объеме легких они длительное время не предъявляют жалобы на выраженное диспноэ [3, 10].

В этой связи возникает вопрос «Всегда ли выраженность снижения значений транскутанной сатурации у пациентов с COVID-19 является критерием тяжести ОДН и может ли значение транскутанной сатурации быть абсолютным критерием для выбора метода коррекции ОДН и в том числе быть исключительным показанием для перевода на инвазивную ИВЛ, как это рекомендуют Временные клинические рекомендации?» Этот и другие вопросы, связанные с особенностями клинических симптомов и лабораторно-определяемых маркеров у пациентов с различными значениями транскутанной сатурации, остаются пока еще неуточненными [9, 25].

Вместе с тем можно предположить, что независимо от механизма развития ОДН у пациентов с COVID-19 ключевым фактором, обуславливающим тяжесть дыхательных нарушений, может быть развитие различной выраженности тканевой гипоксии, ассоциированной с нарушениями кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови [20].

Проблема взаимосвязи выраженности симптомов ОДН с нарушениями КОС, газового состава крови и показателями транскутанной сатурации у пациентов с COVID-19 в литературе отражена недостаточно, в отличие, например, от роли интерлейкина-6 в развитии цитокинового шторма [13, 16].

В то же время данный вопрос не является праздным, поскольку именно верификация нарушений КОС (ацидоз, алкалоз) и газового состава крови (гипоксемия, гиперкапния и т. д.), по всей видимости, должна влиять на выбор методов коррекции ОДН и в том числе на решение об интубации трахеи [7, 14, 19, 21].

В связи с вышеизложенным изучение особенностей ОДН, сопровождающейся различными изменениями КОС и газового состава крови у пациентов с COVID-19 в зависимости от выраженности транскутанной десатурации, является весьма актуальным.

Цель исследования: изучить взаимосвязь значений транскутанной сатурации с клиническими показателями, характеризующими ОДН, состоянием кислотно-основного баланса и газового состава крови у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое проспективное исследование, в ходе которого обследовано 90 пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, сопровождающейся клиникой ОДН, госпитализированных в инфекционные стационары г. Нижнего Новгорода. Исследование проводили в форме наблюдения. Диагноз COVID-19 устанавливали на основании критериев, изложенных во Временных клинических рекомендациях МЗ РФ. Средний возраст пациентов составил 67 (59; 73) лет.

В исследование включены пациенты, у которых во время стационарного лечения при спонтанном дыхании выявляли снижение транскутанной сатурации менее 93% и требовалась, согласно Временным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19, коррекция дыхательных нарушений с помощью оксигенотерапии, высокопоточной оксигенации или неинвазивной СРАР-терапии. В исследование не включали пациентов, которые на момент обследования имели клинику шока, синдрома полиорганной недостаточности, комы или требовали немедленной интубации трахеи.

Все пациенты по уровню определяемой с помощью пульсоксиметрии значений транскутанной сатурации при проведении коррекции ОДН разделены на следующие группы: 1-я – SpO_2 в диапазоне 93% и более, 2-я – SpO_2 в диапазоне 92–90%, 3-я – SpO_2 в диапазоне 85–89%, 4-я – SpO_2 в диапазоне 80–84%, 5-я – SpO_2 в диапазоне 75–79% и 6-я – SpO_2 менее 75%.

Учитывались жалобы на дыхательные нарушения – чувство нехватки воздуха, наличие форсированного дыхания; симптомы нарушения сознания – ажитация/депрессия.

Определяли значения транскутанной сатурации методом пульсовой оксиметрии, частоту дыхания (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) с помощью прикроватных мониторов Dräger, Cardex, Mindray, Triton.

КОС, газовый состав в венозной и артериальной крови и уровень лактата крови оценивали с помощью анализаторов «Радиометр Медикал».

Методика проведения исследования

При поступлении в стационар и во время лечения в стационаре всем пациентам рутинно проводили пульсоксиметрию. В случае снижения значения SpO_2 менее 93% и отсутствия критериев исключения пациентов включали в исследование и проводили соответствующую респираторную терапию (инсуффляция кислорода, высокопоточная оксигенация, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких).

На фоне проводимой терапии оценивали клинические показатели (ЧСС, ЧД, SpO_2), параметры КОС и газового состава крови. Для забора артериальной крови пунктировали бедренную артерию, забор венозной крови проводили через периферический венозный катетер. Полученные значения заносили в регистрационную карту. Из полученных данных по каждому измерению формировали сводную таблицу и осуществляли статистическую обработку данных.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ Microsoft office Excel и Statistica 6.0. Для определения выборок на нормальность распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. С учетом асимметрии выборок значения дискретных и непрерывных количественных показателей представляли в виде медианы и процентилей – Me (P25; P75). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения количества случаев (n), доли и стандартного отклонения процентной доли ($p \pm \sigma$). При сравнительном анализе использовали критерии для малых групп. Сравнительную оценку статистической значимости различий в группах для количественных показателей определяли методом Манна – Уитни (критерий U). Сравнительную оценку статистической значимости различий для долей проводили с использованием критерия хи-квадрат.

Результаты исследования

У пациентов 1-й группы (SpO_2 93% и более) ЧД составляла 17 (16; 18) в минуту, ЧСС – 84 (82; 88) в минуту. В венозной крови pH, BE были в пределах нормативных значений, PvO_2 составляло 45 (40; 48) мм рт. ст., SvO_2 – 75 (72; 77)%, в артериальной крови PaO_2 определялось 75 (72; 80) мм рт. ст., SaO_2 – в диапазоне 95 (93; 96)%, pCO_2 – 35 (33; 38) (табл.). В целом никаких значимых изменений от нормы не выявлено.

Пациенты 2-й группы (SpO_2 в диапазоне 92–90%) жалоб на нехватку воздуха не предъявляли, признаков форсированного дыхания не выявлено, ЧД составляла 18 (16; 19) в минуту, ЧСС – 88 (85; 90) в минуту. В венозной крови pH, pCO_2 , BE были в пределах нормальных значений, PvO_2 составляло 43 (41; 45) мм рт. ст., SvO_2 – 73 (71; 74)%, в артериальной крови PaO_2 составило 68 (64; 72) мм рт. ст., SaO_2 – в диапазоне 92 (90; 93)%. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов определяли умеренную гипоканию, хотя в большинстве случаев наблюдали нормоканию.

В 3-й группе (SpO_2 в диапазоне 85–89%) пациенты также не предъявляли жалоб на дыхательные нарушения, признаков форсированного дыхания не выявлено, ЧД составляла 22 (20; 25) в минуту, ЧСС – 92 (87; 97) в минуту, в венозной крови pVO_2 было в среднем 42 (40; 43) мм рт. ст., SvO_2 определялась в среднем 65 (62; 68)%, в артериальной крови BE составил 3,2 (2,1; 5,6) ммоль/л, PaO_2 было 61 (58; 63) мм рт. ст., SaO_2 – 86 (83; 88)%. У более

Таблица. Характеристика показателей ОДН в группах, Me (P25; P75)

Table. Parameters of ARF in the groups Me (P25; P75)

Показатели	Группа					
	1-я, n = 28	2-я, n = 15	3-я, n = 15	4-я, n = 12	5-я, n = 10	6-я, n = 10
ЧД, в 1 мин	17 (16; 18) ^{3,4,5,6}	18 (16; 19) ^{4,5,6}	22 (20; 25) ^{1,4,5,6}	28 (26; 31) ^{1,2,3,5,6}	33 (32; 36) ^{1,2,3,4}	40 (35; 45) ^{1,2,3,4}
ЧСС, в 1 мин	84 (82; 88) ^{4,5,6}	87 (85; 90) ^{4,5,6}	92 (87; 97) ^{1,4,5,6}	105 (100; 112) ^{1,2,3,5,6}	126 (120; 132) ^{1,2,3,4}	130 (120; 137) ^{1,2,3,4}
pH артериальной крови	7,44 (7,42; 7,45) ^{4,5,6}	7,42 (7,38; 7,45) ^{4,5,6}	7,39 (7,35; 7,42) ^{1,4,5,6}	7,31 (7,28; 7,33) ^{1,2,3,5,6}	7,22 (7,21; 7,25) ^{1,2,3,4,6}	7,18 (7,14; 7,2) ^{1,2,3,4,5}
pV _{O₂} , мм рт. ст.	45 (40; 48) ^{4,5,6}	43 (41; 45) ^{4,5,6}	42 (40; 43) ^{4,5,6}	34 (32; 37) ^{1,2,3,5,6}	23 (21; 24) ^{1,2,3,4}	17 (15; 20) ^{1,2,3,4}
SvO ₂ , %	75 (72; 77) ^{3,4,5,6}	73 (71; 74) ^{3,4,5,6}	65 (62; 68) ^{1,2,4,5,6}	57 (54; 59) ^{1,2,3,5,6}	46 (42; 51) ^{1,2,3,4,6}	34 (32; 40) ^{1,2,3,4,5}
BEa, ммоль/л	1,6 (1,1; 1,8) ^{3,4,5,6}	2,5 (1,3; 3,7) ^{3,4,5,6}	3,2 (2,1; 5,6) ^{1,2,4,5,6}	5,7 (3,2; 8,3) ^{1,2,3,5,6}	-3,7 (-5,3; -3,5) ^{1,2,3,4}	-7,8 (-9,2; -5,2) ^{1,2,3,4}
PaO ₂ , мм рт. ст.	75 (72; 80) ^{3,4,5,6}	68 (64; 72) ^{3,4,5,6}	61 (58; 63) ^{1,2,6}	59 (55; 62) ^{1,2,6}	57 (55; 60) ^{1,6}	48 (42; 52) ^{1,2,3,4,5}
SaO ₂ , %	95 (93; 96) ^{3,4,5,6}	92 (90; 93) ^{3,4,5,6}	86 (83; 88) ^{1,2,5,6}	83 (81; 84) ^{1,2,5,6}	73 (67; 77) ^{1,2,3,4,6}	58 (53; 66) ^{1,2,3,4,5}
paCO ₂ , мм рт. ст.	35 (33; 38) ^{4,5,6}	34 (33; 35) ^{4,5,6}	40 (32; 43) ^{4,5,6}	50 (48; 53) ^{1,2,3,5,6}	58 (56; 61) ^{1,2,3,4,6}	75 (69; 88) ^{1,2,3,4,5}
SpO ₂ , %	94 (93; 95) ^{3,4,5,6}	91 (90; 92) ^{3,4,5,6}	86 (85; 89) ^{1,4,5,6}	82 (80; 84) ^{1,2,3,5,6}	77 (75; 79) ^{1,2,3,4,6}	61 (56; 68) ^{1,2,3,4,5}
Число пациентов с гиперлактатемией, n	0	0	0	5 (42%)	6 (60%)	10 (100%)

Примечание: 1, 2, 3, 4, 5, 6 — номера групп

четверти пациентов отмечали артериальную гипоксию [$PaO_2 = 40$ (32; 43)].

В 4-й группе (SpO_2 в диапазоне 80–84%) большинство пациентов предъявляли жалобы на затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха, признаки форсированного дыхания; у 4 пациентов была ажитация, ЧД составила 28 (26; 31) в минуту, ЧСС – 105 (100; 112) в минуту, в венозной крови уровень PvO_2 составил 34 (32; 37) мм рт. ст., SvO_2 была 57 (54; 59)%, а в артериальной крови уровень pH составил 7,31 (7,28; 7,33), BE умеренно повышался и составил 5,7 (3,2; 8,3) ммоль/л, PaO_2 был 59 (55; 62) мм рт. ст., а SaO_2 – 83 (81; 84)%, $PaCO_2$ – 50 (48; 53) мм рт. ст. У 5 пациентов отмечалось повышение уровня лактата выше 2,0 ммоль/л. Таким образом, у пациентов с такой степенью нарушения оксигенации (SpO_2 в диапазоне 80–84%), как правило, не наблюдали выраженных признаков тканевой гипоксии, но отмечали наличие гиперкапнии и появление диспноэ.

Для 5-й группы пациентов (SpO_2 в диапазоне 75–79%) было характерно следующее: у всех пациентов были жалобы на дыхательные нарушения и отмечались признаки форсированного дыхания и ажитация, ЧД – 33 (32; 36) в минуту, ЧСС – 125 (120; 132) в минуту, PvO_2 в вене составил 23 (21; 24) мм рт. ст., SvO_2 – 46 (42; 51)%, в артериальной крови отмечали декомпенсированный ацидоз – pH = 7,21 (7,21; 7,25), гиперкапнию – $pCO_2 = 58$ (56; 61) мм рт. ст., BE снижался и составлял -4,7 (-5,3; -3,5) ммоль/л, paO_2 – 57 (55; 60) мм рт. ст., SaO_2 – в диапазоне 73 (67; 77)%. У 6 (60%) пациентов уровень лактата превышал 2 ммоль/л. Таким образом, у большинства пациентов определяли смешанный ацидоз, венозную десатурацию, отчетливые клинические признаки дыхательной недостаточности.

Для 6-й группы пациентов (SpO_2 менее 75%) характерными были следующие признаки: у всех

были нарушения сознания (ажитация или депрессия), признаки форсированного или поверхностного частого дыхания, ЧД составляла 38 (35; 45) в минуту, ЧСС – 130 (120; 137) в минуту, в артериальной крови отмечался декомпенсированный смешанный ацидоз, pV_{O_2} в вене – 17 (15; 20) мм рт. ст., SvO_2 – 34 (32; 40)%, pV_{CO_2} – 75 (69; 88) мм рт. ст., в артериальной крови paO_2 составило 48 (42; 52) мм рт. ст., SaO_2 – 58 (53; 56)%, pH – 7,18 (7,14; 7,2), BE составлял -7,8 (-9,2; -5,2) ммоль/л, pCO_2 – 75 (69; 88) мм рт. ст. У всех пациентов уровень лактата был более 2 ммоль/л.

Обсуждение результатов

Как следует из представленных результатов, по мере снижения значений транскутанной сатурации у пациентов с COVID-19 выявлялись закономерные изменения в КОС и газовом составе крови: уменьшались значения pH, pV_{O_2} , SvO_2 , paO_2 , SaO_2 , увеличивалось значение дефицита оснований, $PaCO_2$ и лактата крови. Клинически отмечали появление и нарастание признаков дыхательной недостаточности (диспноэ, тахипноэ, гиперпноэ и ажитации). Тем не менее, на наш взгляд, имеется ряд особенностей.

В целом степень снижения транскутанной сатурации соответствовала выраженности артериальной гипоксемии. Но вместе с тем обращает на себя внимание, что в 3, 4 и 5-й группах (т. е. диапазон $SaO_2 = 85$ –75%) значения PaO_2 несущественно отличались друг от друга: 61 (58; 63), 59 (55; 62), 57 (55; 60), в то время как значения $PaCO_2$ имели статистически значимые различия между группами [40 (32; 43), 50 (48; 53), 58 (56; 61)], так же как и значения pH [7,39 (7,35; 7,42), 7,31 (7,28; 7,33) и 7,22 (7,21; 7,25)] (табл.). Данный факт может быть объяснен смещением кривой диссоциации оксигемоглобина при ацидозе и поддержания некоего гомеостаза paO_2 в указанном диапазоне 55–65 мм рт. ст.,

что позволяло адаптироваться к снижению содержания кислорода в крови. Развитие же ацидоза у пациентов этих групп ассоциировано не столько с прогрессированием артериальной гипоксемии, сколько с прогрессированием артериальной гиперкапнии.

Кроме того, такой важный клинический параметр, как ЧД, существенно различался у пациентов этих групп: 22 (20; 25), 28 (26; 31) и 33 (32; 36). Сопоставляя клиническую картину и данные исследования газового состава крови, можно предположить, что появление диспноэ и тахипноэ в большей степени было обусловлено прогрессирующей гиперкапнией, а не гипоксемией. Данный факт подтверждает важность этого показателя при оценке ОДН.

У пациентов во 2, 3 и 4-й группах отмечалось увеличение значения ВЕ, что, по-видимому, можно расценивать как ответную реакцию на развитие дыхательного ацидоза. У пациентов в 5-й и 6-й группах отмечали снижение значений ВЕ, что могло свидетельствовать о прогрессировании гипоксии и, как следствие, метаболических нарушений.

Выявленные изменения в целом согласуются с общепринятыми представлениями о взаимосвязи значений транскутанной сатурации с газовым составом, параметрами КОС крови, компенсаторной роли смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо при ОДН и отражают факт нарастания степени ее тяжести [2].

Снижение SpO_2 до 85% у обследованных пациентов не сопровождалось появлением признаков форсированного дыхания, жалобами на удушье и ажитацию (феномен «тихой гипоксии»). Отмечалось лишь незначительное увеличение ЧД до 22 (20; 25) и ЧСС до 92 (87; 97) в минуту с умеренной компенсированной артериальной гипоксемией без развития ацидоза и гиперкапнии. Согласно показателям венозной крови, доставка кислорода была удовлетворительной (pvO_2 более 40 мм рт. ст., SvO_2 более 65%), гипоксемия не сопровождалась развитием тканевой гипоксии и гиперлактатемии. Подобные изменения КОС и газового состава крови с развитием гипоксемии без гипоксии тканей были описаны ранее у некоторых пациентов с нарушениями дыхания вследствие нейро- и миопатий, а также у здоровых людей в условиях высокогорья или авиационных полетах [18].

При снижении SpO_2 до диапазона значений 80–84% одновременно развивались гиперкапния и дыхательный ацидоз, что, по-видимому, приводило к появлению признаков форсированного дыхания, диспноэ и тахипноэ. При этом нарастающее тахипноэ до 28 (26; 31) и тахикардия до 105 (100; 112) уд/мин не обеспечивали адекватной оксигенации и нормовентиляции, появлялись признаки нарушения кислородного обеспечения тканей. О последнем свидетельствуют снижение венозной сатурации менее 60% и венозного парциального давления кислорода менее 40 мм рт. ст., а также увеличение концентрации лактата в крови у 5 из 12 пациентов.

При выявлении снижения транскутанной сатурации менее 80% наблюдали выраженную клиническую картину дыхательной недостаточности с форсированным дыханием и тахипноэ (ЧД – 30–50 в мин), нарушениями сознания у большинства пациентов, выраженной гипоксемией (paO_2 менее 55 мм рт. ст.), гиперкапнией ($paCO_2$ 60–90 мм рт. ст.), декомпенсированным смешанным ацидозом, гипоксией тканей (повышение лактата у 16 из 20 пациентов) с критической гипоксемией и гиперкапнией.

Повышение уровня лактата в артериальной крови, вероятно, свидетельствовало не только о гипоксии тканей, но и об ишемии самих легких, а значит, выраженности нарушений легочной перфузии [15].

Однако этот вопрос, так же как и вопрос о динамике дыхательных нарушений при лечении ОДН у пациентов с COVID-19, требует дополнительного изучения.

Заключение

Подтверждена значимость прогрессирования артериальной гипоксемии и гиперкапнии как факторов развития ацидоза и нарастания тахипноэ у больных с дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19, а также компенсаторная роль смещения кривой диссоциации оксигемоглобина, позволяющая обеспечивать приемлемые значения paO_2 при нарастании транскутанной десатурации.

Снижение значений транскутанной сатурации до уровня 85% не сопровождалось развитием выраженного тахипноэ, ажитации, ацидоза, гиперкапнии и может расцениваться как относительно безопасное.

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. Анестезиолого-реанимационное обеспечение у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: Методические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов России, 05.05.2020/ www.edu.rosminzdrav.ru.
2. Клинические рекомендации по лечению ОРДС Федерации анестезиологов-реаниматологов России, 05.05.2020/www.far.org.ru.

REFERENCES

1. *Anesteziologov-reanimatsionnoe obespechenie patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiei COVID-19: Metodicheskie rekomendatsii Federatsii anesteziologov-reanimatologov Rossii.* [Anesthesiology and resuscitation support for patients with the new coronavirus infection of COVID-19. Guidelines of the Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitators].
2. *Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu ORDS Federatsii anesteziologov-reanimatologov Rossii.* [Guidelines for treatment of acute respiratory distress by the

3. Мороз В. В., Черныш В. В., Козлова Е. К. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотеза влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-0-1>.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, Версия 7 (03.06.2020)/www.static-0.rosminzdrav.ru.
5. Cao Y., Liu X., Xiong L. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25822.
6. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's "happy hypoxia" // *Science*. – 2020. – Vol. 368. – P. 455–456. doi: 10.1126/science.368.6490.455.
7. Eddy F., Beitler J. R., Brochard L. et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Jul 6 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
8. Elharrar X., Trigui Y., Dols A.-M. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure // *JAMA*. – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8255. published online May 15.
9. Fauci A. S., Lane H. C., Redfield R. R. COVID-19 – navigating the uncharted // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 13. – P. 1268–1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387.
10. Fisher H. K. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis // *Med. Hypotheses*. 2020. – Vol. 22. – P. 143:110022. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110022.
11. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
12. Jiang X., Naima C., Zhengyang F. et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19 // *Mayo. Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 6. – P. 1138–1147. Published online 2020 Apr 11. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
13. Jin W., Jiang M., Chen X. et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 13. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
14. Lingzhong M., Haibo Q., Li W. et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 8. – 10.1097/ALN.0000000000003296. Published online 2020 Mar 18. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
15. Matthay M. A., Zemans R. L., Zimmerman G. A. et al. Acute respiratory distress syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2019. – Vol. 14, № 5 (1). doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
16. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A. et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Apr 3. – 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
17. Ottestad W., Seim M., Mæhlen J. O. COVID-19 with silent hypoxemia // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2020. – Vol. 140, № 7. doi: 10.4045/tidsskr.20.0299.
18. Ottestad W., Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? // *Br. J. Anaesthesia*. – 2020. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.012.
19. Sartini C., Tresoldi M., Scarpellini P. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit // *JAMA*. – 2020 doi: 10.1001/jama.2020.7861. published online May 15.
20. Shabnam C., Khamis F., Pandak N. et al. A fatal case of COVID-19 due to metabolic acidosis following dysregulate inflammatory response (cytokine storm) // *IDCases*. – 2020. – № 19–21. – P. e00829. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00829. eCollection 2020.
21. Skyler L., Roginski M. A., Montrieff T. et al. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Jul 4. – doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.082 [Epub ahead of print].
22. Tanu S. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // *Indian. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, № 4. – P. 281–286. Published online 2020 Mar 13. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
23. Telias I., Katira B. H., Brochard L. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? // *JAMA*. – 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8539. published online May 15.
24. Wu C., Chen X., Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wu-
- Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitators]. 05.05.2020/www.far.org.ru.
3. Moroz V.V., Chernysh V.V., Kozlova E.K. Coronavirus SARS-CoV-2: hypothesis of influence on the blood system, prospects of using perfluorocarbon emulsion, possibilities of biophysical examination methods. *Obschaya Reanimatologiya*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-0-1>.
4. *Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii*. [Prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Provisional guidelines of the Russian Ministry of Health]. Version 7 as of 03.06.2020. Available: www.static-0.rosminzdrav.ru.
5. Cao Y., Liu X., Xiong L. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020, Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25822.
6. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's "happy hypoxia". *Science*, 2020, vol. 368, pp. 455–456. doi: 10.1126/science.368.6490.455.
7. Eddy F., Beitler J.R., Brochard L. et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir. Med.*, 2020, Jul 6. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
8. Elharrar X., Trigui Y., Dols A.M. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8255. published online May 15.
9. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. COVID-19 – navigating the uncharted. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 13, pp. 1268–1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387.
10. Fisher H.K. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 22, pp. 143:110022. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110022.
11. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
12. Jiang X., Naima C., Zhengyang F. et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo. Clin. Proc.*, 2020, vol. 95, no. 6, pp. 1138–1147. Published online 2020 Apr 11. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
13. Jin W., Jiang M., Chen X. et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, vol. 13. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
14. Lingzhong M., Haibo Q., Li W. et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*, 2020, vol. 8, 10.1097/ALN.0000000000003296. Published online 2020 Mar 18. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
15. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 14, no. 5 (1), doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
16. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A. et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Apr 3. 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
17. Ottestad W., Seim M., Mæhlen J.O. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 2020, vol. 140, no. 7. doi: 10.4045/tidsskr.20.0299.
18. Ottestad W., Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br. J. Anaesthesia*, 2020, doi: 10.1016/j.bja.2020.04.012.
19. Sartini C., Tresoldi M., Scarpellini P. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.7861. published online May 15.
20. Shabnam C., Khamis F., Pandak N. et al. A fatal case of COVID-19 due to metabolic acidosis following dysregulate inflammatory response (cytokine storm). *IDCases*, 2020, no. 19–21, pp. e00829. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00829. eCollection 2020.
21. Skyler L., Roginski M.A., Montrieff T. et al. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, Jul 4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.082 [Epub ahead of print].
22. Tanu S.A. Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian. J. Pediatr.*, 2020, vol. 87, no. 4, pp. 281–286. Published online 2020 Mar 13. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
23. Telias I., Katira B. H., Brochard L. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.8539. published online May 15.
24. Wu C., Chen X., Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wu-

- 2019 pneumonia in Wuhan, China // JAMA Intern Med. – 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. published online March 13.
25. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> [published online February 24, 2020. JAMA].
25. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> [published online February 24, 2020. JAMA].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»,
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.
Тел./факс: 8 (831) 436–64–02, 8 (831) 439–09–43,
8 (831) 439–06–43.

Военнов Олег Вячеславович

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

Загреков Валерий Иванович

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

Ежевская Анна Александровна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии,
реанимации и неотложной медицинской помощи.
E-mail: annaezh@gmail.com

Прусакова Жанна Борисовна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры анестезиологии,
реанимации и неотложной медицинской помощи.
E-mail: jariko@yandex.ru

Скородумов Виктор Александрович

ординатор кафедры анестезиологии,
реаниматологии и трансфузиологии.
E-mail: ureskamt@yandex.ru

Гундерчук Олеся Николаевна

ГБУЗ НО «ГКБ № 3»,
врач-невролог.
603155, г. Нижний Новгород, наб. Верхне-Волжская, 21.
Тел.: 8 (831) 218–19–50.
E-mail: gundles@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Privolzhskiy Research Medical University,
10/1, Minina Sq.,
Nizhny Novgorod, 603005
Phone/Fax: +7 (831) 436–64–02, +7 (831) 439–09–43,
+7 (831) 439–06–43.

Oleg V. Voennov

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

Valery I. Zagrekov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: zagrekov@list.ru

Anna A. Ezhevskaya

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology,
Intensive Care and Emergency Medicine Department.
Email: annaezh@gmail.com

Zhanna B. Prusakova

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

Viktor A. Skorodumov

Resident of Anesthesiology,
Intensive Care and Transfusion Department.
Email: ureskamt@yandex.ru

Olesya N. Gunderchuk

Municipal Clinical Hospital no. 3,
Neurologist.
21, nab. Verkhne-Volzhskaya, Nizhny Novgorod, 603155.
Phone: +7 (831) 218-19-50.
Email: gundles@yandex.ru

От редакции

Статья О. В. Военнова и соавт. вызвала неоднозначную оценку членов редакционной коллегии, которые высказали ряд обоснованных замечаний из-за определенных методических погрешностей

в проведении данного исследования. Представляя на суд читателей статью, редакция учитывала объективные сложности при проведении такого рода изысканий. Хотя пандемия коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) продолжается уже второй год, публикаций, в которых проводилось бы

сопоставление клинической картины дыхательной недостаточности с динамикой неинвазивного показателя насыщения гемоглобина кислородом и лабораторных данных газового состава артериальной/венозной крови, не так много. Результаты, полученные авторами, являются интересными, поскольку позволяют глубже понять патофизиологию дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. Показано, что при снижении SpO_2 до 85% выраженные клинические признаки дыхательной недостаточности (диспноэ, гиперпноэ, тахипноэ) у пациентов могут отсутствовать, а уровень CO_2 оставаться в пределах нормы. Эти данные отчасти подтвердили гипотезу, что отсутствие клинических признаков острой дыхательной недостаточности у таких больных связано именно с отсутствием гиперкапнии и сохраненным объемом легких, тогда как гипоксемия не приводит к существенному изменению респираторного драйва. В настоящее время принято считать, что в ранней стадии развития острой дыхательной недостаточности главной причиной гипоксемии является не альвеолярный коллапс, а нарушение перфузии легких, вследствие чего сохраняется объем легких и поддерживается нормальный или даже сниженный уровень CO_2 .

Авторы также продемонстрировали отсутствие выраженных метаболических изменений даже при снижении SpO_2 до 85%. Нарушение метаболизма нарастало лишь по мере прогрессирования гипоксемии и при развитии гиперкапнии вследствие усугубления повреждения легких. Полученные результаты дали представление об относительно безопасном уровне гипоксемии при COVID-19. Кроме того, они наглядно продемонстрировали, как меняется соотношение PaO_2 и SpO_2 (SaO_2) за счет сдвига кривой диссоциации вправо при развитии смешанного ацидоза.

Главной особенностью проведения респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 является широкое использование методов неинвазивной респираторной терапии, что, по-видимому, связано с масштабами эпидемии, неудовлетворительными результатами при инвазивной искусственной вентиляции легких и специфическими проявлениями дыхательной недостаточности (сохраненная растяжимость, отсутствие диспноэ в начальной стадии развития острой дыхательной недостаточности). В этих условиях принимать решение о переходе на инвазивную искусственную вентиляцию легких либо выбирать параметры неинвазивной вентиляции весьма сложно. Получение дополнительной информации об особенностях развития дыхательной недостаточности у таких больных облегчает поиск путей решения этих проблем.

*Член редакционной коллегии
д.м.н., профессор К. Н. Храпов*

Editorial Note

The members of the Editorial Board found the article by O.V. Voennov et al. ambiguous making several reasonable comments due to certain methodological errors in the presented research. Presenting the article to the readers' judgment, the Editorial Board took into account the intrinsic problems encountered when carrying out this kind of research. Although the coronavirus infection (SARS-CoV-2) pandemic has been going on for more than 1 year, there are not so many publications that would compare the clinical signs of respiratory failure with changes in the non-invasive indicator of hemoglobin oxygen saturation and laboratory data on gas composition of arterial/venous blood. The results obtained by the authors are of interest as they allow a deeper understanding of the pathophysiology of respiratory failure in COVID-19 patients. It has been shown that with SpO_2 going down to 85%, pronounced clinical signs of respiratory failure (dyspnea, hyperpnea, tachypnea) may be absent in patients, and the CO_2 level may remain within normal limits. These data partially confirmed the hypothesis that the lack of clinical signs of acute respiratory failure in such patients was associated precisely with the absence of hypercapnia and preserved lung volume, while hypoxemia did not lead to significant changes in respiratory drive. Currently, it is accepted that in the early stages of acute respiratory failure, the main cause of hypoxemia is no alveolar collapse but impaired lung perfusion, as a result of which the lung volume is preserved and the normal or even reduced CO_2 level is maintained.

The authors also demonstrated the absence of pronounced metabolic changes even with SpO_2 going down to 85%. The metabolic disorder deteriorated only as hypoxemia progressed and hypercapnia developed due to aggravation of lung damage. The results obtained allowed concluding about a relatively safe level of hypoxemia in COVID-19. In addition, they clearly demonstrated how the ratio of PaO_2 and SpO_2 (SaO_2) changed due to the shift of the dissociation curve to the right during development of mixed acidosis.

The main feature of respiratory support in COVID-19 patients is the widespread use of non-invasive respiratory therapy, which apparently is associated with the scale of the epidemic, unsatisfactory results with invasive mechanical ventilation and specific manifestations of respiratory failure (preserved compliance, absence of dyspnea in the initial stages of acute respiratory failure). In these conditions, it is very difficult to make a decision to switch to invasive mechanical ventilation or adjust the parameters of non-invasive ventilation. Obtaining additional information about the features of respiratory failure development in such patients facilitates the search for solutions to these problems.

*Kirill N. Khrapov
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Member of the Editorial Board*



Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения

Н. А. ЛЕСТЕВА, Е. В. АДЬЕВА, С. С. ЛЕСИНА, М. И. АЙБАЗОВА, К. Б. АБРАМОВ, К. И. СЕБЕЛЕВ, А. Н. КОНДРАТЬЕВ

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Спонтанный пневмомедиастинум – редкое осложнение вирусной пневмонии. Распространенность пневмомедиастинума среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией неизвестна.

Материалы и методы. Проанализированы три случая развития пневмомедиастинума у пациентов на фоне коронавирусной пневмонии. Проведены анализ и сопоставление клинических, рентгенологических, лабораторных данных.

Результаты. Взаимосвязи между появлением пневмомедиастинума и изменениями лабораторных показателей крови, рекомендованных для оценки тяжести коронавирусной инфекции, а также взаимосвязи между медикаментозной терапией и частотой возникновения данного осложнения не выявлено.

Вывод. Ведущей причиной спонтанного пневмомедиастинума, по-видимому, является тяжелое диффузное альвеолярное повреждение на фоне вирусной пневмонии.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, коронавирусная пневмония, спонтанный пневмомедиастинум, подкожная эмфизема

Для цитирования: Лестева Н. А., Адиева Е. В., Лесина С. С., Айбазова М. И., Абрамов К. Б., Себелев К. И., Кондратьев А. Н. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 23-29. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29

COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. Clinical Cases

N. N. LESTEVA, E. V. ADIEVA, S. S. LESINA, M. I. AIBAZOVA, K. B. ABRAMOV, K. I. SEBELEV, A. N. KONDRATIEV

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Spontaneous pneumomediastinum is a rare complication of viral pneumonia. The prevalence of pneumomediastinum among coronavirus infection patients is unknown.

Subjects and methods. Three cases of spontaneous pneumomediastinum among the COVID-19 pneumonia patients were analyzed. The researchers investigated and compared clinical, radiological and laboratory data.

Results. According to the research results, no correlation was found between the development of pneumomediastinum and changes in values of blood laboratory tests. As well as there were no signs of correlation between drug treatment and pneumomediastinum frequency.

Conclusion: The researchers suggest that the leading cause of spontaneous pneumomediastinum is viral pneumonia-associated severe alveolar damage.

Key words: COVID-19, coronavirus disease, coronavirus pneumonia, spontaneous pneumomediastinum, subcutaneous emphysema

For citations: Lesteva N.A., Adieva E.V., Lesina S.S., Aibazova M.I., Abramov K.B., Sebelev K.I., Kondratiev A.N. COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. Clinical Cases. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 23-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29

Для корреспонденции:

Лестева Наталья Александровна
E-mail: lestevan@mail.ru

Correspondence:

Natalia A. Lesteva
Email: lestevan@mail.ru

Пациенты с тяжелой пневмонией, развивающейся на фоне новой коронавирусной инфекции, составляют основную категорию больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в инфекционных стационарах в период пандемии. У 80–90% больных, госпитализированных в ОРИТ, развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который является одним из ключевых патогенетических факторов, определяющих тяжесть течения заболевания [2, 14]. Спонтанный пневмомедиастинум – довольно редкое осложнение вирусной пневмонии. Сообщается о развитии данного осложнения при ОРДС, вирусных инфекциях, в частности при гриппе и пневмонии, вызванной редкими возбудителями, например *Pneumocystis jirovecii*, у иммунокомпрометированных пациентов [3, 9, 17]. Распространенность данного осложнения среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией неизвестна, основные источники представлены

описаниями клинических случаев, среди которых больные с разрешением спонтанного пневмомедиастинума и улучшением состояния [1, 5, 6, 8, 11, 15–17, 19]. Следует отметить, что описанное осложнение разрешается чаще спонтанно без необходимости оперативного вмешательства [5, 19].

Необходимо подчеркнуть, что спонтанный пневмомедиастинум может привести и к ухудшению течения заболевания, о чем сообщается в недавней серии случаев COVID-19-пневмонии, где описаны летальные исходы, которым, в частности, способствовали осложнения в виде спонтанного пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы и пневмоторакса [7, 18].

Несмотря на то что точные механизмы развития спонтанного пневмомедиастинума неизвестны, предполагаемой причиной является так называемый эффект Macklin: диффузное альвеолярное повреждение, характерное для ОРДС, вызванное

вирусной инфекцией, вместе с повышением внутриальвеолярного давления приводит к разрыву альвеол и циркуляции альвеолярного воздуха через бронховаскулярные оболочки по направлению к средостению [13].

Среди возможных факторов риска развития спонтанного пневмомедиастинума следует отметить:

- заболевания легких в анамнезе;
- кашель, который потенцирует растяжение и разрыв альвеол;
- использование глюкокортикостероидов, что способствует повреждению легочного интерстиция, приводящего к утечке альвеолярного газа [12];
- ожирение: по данным о вспышке COVID-19 в Ухане, пациенты с ожирением имели более тяжелое течение заболевания и высокую смертность [10].

Вопрос по поводу того, нужно ли включать спонтанный пневмомедиастинум в критерии тяжести коронавирусной инфекции, остается открытым. Среди пациентов с ОРДС пневмомедиастинум был ассоциирован с более высокими показателями интубации пациентов и летальности [4, 16].

В доступной литературе нет достоверных данных о корреляции каких-либо лабораторных показателей с частотой развития пневмомедиастинума. Однако интересные данные приведены С. М. Chu et al. в отношении уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), отражающего гибель клеток, пик которого (mean 863 U/L) ассоциировался с возникновением спонтанного пневмомедиастинума в противоположность более низкому уровню ЛДГ (mean 583 U/L) у пациентов без данного осложнения [4]. Сходные данные приводят V. Hazariwala, H. Hadid, D. Kirsch, C. Big [7].

Материалы и методы

В работе проанализированы три случая развития пневмомедиастинума на фоне коронавирусной пневмонии у пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиале НМИЦ им. В. А. Алмазова. Всего в период с 23 декабря 2020 г. по 10 февраля 2021 г. на лечении в отделении анестезиологии-реанимации находилось 66 пациентов с вирусной пневмонией тяжелой и критической степени тяжести (3–4-я степень по данным МСКТ). Проведены анализ и сопоставление клинических, рентгенологических, лабораторных данных у пациентов с пневмомедиастинумом. В качестве лабораторных показателей, отражающих динамику течения заболевания и используемых в качестве признаков активности воспалительного ответа, исследовали уровни С-реактивного белка (СРБ), ферритина, а также ЛДГ, являющейся одним из маркеров массивного клеточного повреждения.

Клинический пример 1: оксигенотерапия через носовые канюли

Пациент Б. (61 год) поступил в стационар на 10-е сут от начала появления клинических призна-

ков ОРВИ; по данным компьютерной томографии легких выявлена пневмония тяжелого течения. Находился на лечении в ОРИТ в течение 11 сут, на оксигенотерапии через носовые канюли с потоком 15–20 л/мин, в том числе в прон-позиции. Сопутствующая патология: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, индекс массы – тела 25,8. Пациент получал глюкокортикоидную терапию в течение 7 сут, антикоагулянтную терапию (низкомолекулярный гепарин в лечебной дозировке) в течение всего периода госпитализации. На 55-е сут от начала заболевания и на 45-е сут после поступления в стационар при осмотре у больного выявлена подкожная эмфизема. При этом жалоб больной не предъявлял, ухудшения состояния, нарастания одышки не отмечал. Появлению подкожной эмфиземы не предшествовали манипуляции в области глотки, дыхательных путей; не отмечалось рвоты, кашель был умеренно выражен; больной соблюдал постельный режим, находился на оксигенотерапии через носовые канюли с потоком 5 л/мин. Выполнена МСКТ легких: на фоне двусторонних изменений по типу «матового стекла», ретикулярных изменений определяются многочисленные участки воздуха в переднем средостении (пневмомедиастинум), обширные участки подкожной эмфиземы мягких тканей шеи и грудной клетки (преимущественно справа) (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки пациента Б. Стрелками обозначены участки воздуха

Fig. 1. Chest MSCT of Patient B. Arrows indicate areas with air

В динамике объем подкожной эмфиземы не увеличивался, нарастания дыхательной недостаточности у больного не было. По данным МСКТ легких, подкожная эмфизема не определялась через 17 сут, однако воздух в переднем средостении визуализировался даже на 44-е сут, непосредственно перед выпиской больного. Признаков медиастинита не было.

Максимальные показатели ЛДГ, ферритина и СРБ отмечались в первые три недели развития

пневмонии (рис. 2). На этапе клинических проявлений пневмомедиастинума отмечалась вторая волна повышения данных показателей, меньшая по степени выраженности, но довольно стойкая. В динамике состояние больного улучшалось, выписан на 47-е сут (57-е сут от начала заболевания).



Рис. 2. Динамика показателей ЛДГ, ферритина, СРБ у больного Б. (стрелкой обозначена дата выявления эмфиземы)

Fig. 2. Changes in the levels of LDH, ferritin, CRP levels in Patient B. (the arrow indicates the date of emphysema detection)

Клинический пример 2: неинвазивная вентиляция легких

Больная М. (81 год) поступила в стационар на 10-е сут после появления признаков ОРВИ. При поступлении по данным МСКТ легких: картина, типичная для вирусной пневмонии, КТ-3. Сопутствующая патология представлена хроническим лимфолейкозом, по поводу которого на амбулаторном этапе придерживались наблюдательной тактики. Индекс массы тела – 23,88. На 6-е сут пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации по причине нарастания дыхательной недостаточности, увеличения объема поражения легочной ткани. Больная переведена на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) через лицевую маску. НИВЛ в режиме СРАР с положительным давлением конца выдоха от 6 до 9 см вод. ст. Медикаментозная терапия глюкокортикоидами, низкомолекулярными гепаринами в течение 10 сут. На 2-е сут проведения НИВЛ при контрольной МСКТ легких выявлена распространенная подкожная эмфизема, воздух в переднем средостении, незначительно выраженный пневмоторакс с двух сторон (рис. 3а, 3б). Пищевод пневматизирован на всем протяжении. Следует отметить, что появлению эмфиземы и пневмомедиастинума не предшествовали какие-либо инвазивные манипуляции в области глотки, дыхательных путей. Больная получала пищу через рот, назогастральный зонд не устанавливали, рвоты не отмечалось. На этапе НИВЛ проводили медикаментозную седацию дексметомидином (0,5–0,7 мкг/кг в 1 ч). Кашель был умеренно выражен.

Максимальные значения ЛДГ, ферритина и СРБ отмечались на 14–15-е сут заболевания (рис. 4), за-

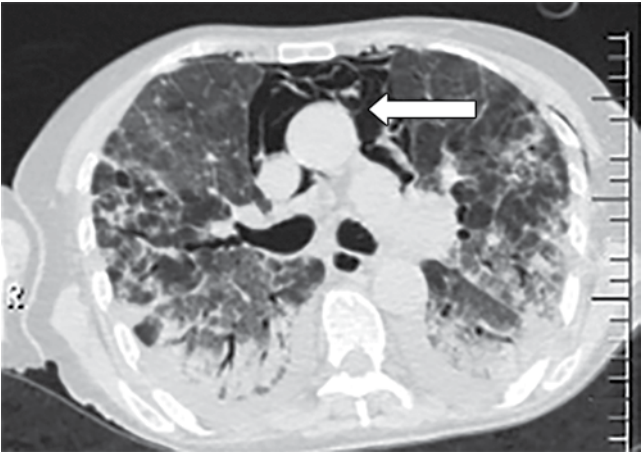


Рис. 3а. МСКТ органов грудной клетки у больной М., стрелкой обозначен участок воздуха в средостении
Fig. 3а. Chest MSCT of Patient M., the arrow indicates the area with air

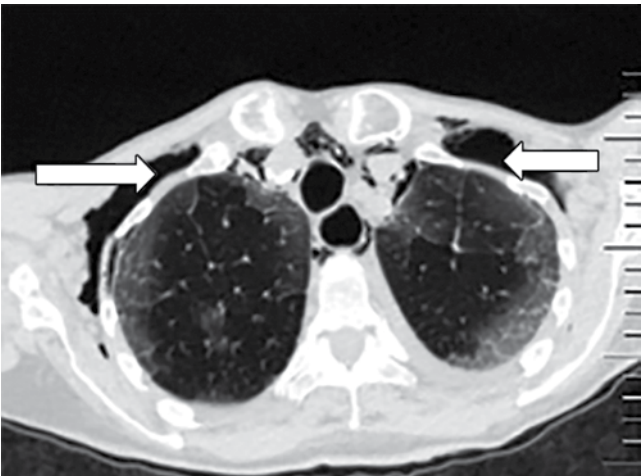


Рис. 3б. МСКТ органов грудной клетки у больной М., стрелкой обозначены участки подкожной эмфиземы
Fig. 3б. Chest MSCT of Patient M., the arrow indicates the area with subcutaneous emphysema

тем, при присоединении признаков бактериальной пневмонии, начиная с 25-х сут заболевания. На этапе клинических проявлений пневмомедиастинума не отмечено значимых изменений указанных лабораторных показателей. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, больная была интубирована, переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), на этом фоне через 5 сут отмечался регресс эмфиземы, пневмомедиастинума и пневмоторакса. Несмотря на проводимую терапию, в динамике состояние больной ухудшалось, нарастали признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, на 30-е сут от начала заболевания констатирован летальный исход.

Клинический пример 3: высокопоточная оксигенотерапия

Больная Т. (73 года) поступила в стационар на 10-е сут от появления клинических признаков ОРВИ. При поступлении по данным МСКТ лег-

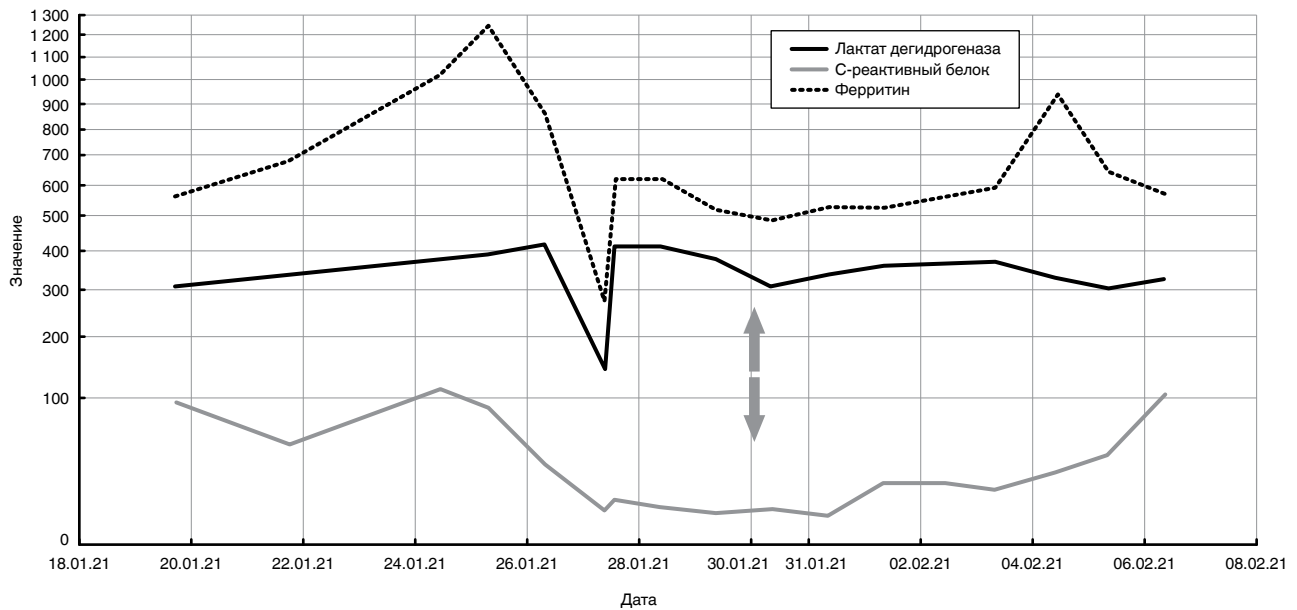


Рис. 4. Динамика показателей ЛДГ, ферритина, СРБ, больная М. (стрелкой обозначена дата выявления эмфиземы)

Fig. 4. Changes in the levels of LDH, ferritin, CRP levels in Patient M. (the arrow indicates the date of emphysema detection)

ких: признаки вирусной пневмонии. Анамнез не отягощен. Индекс массы тела – 27,55. Переведена в ОРИТ на 5-е сут после поступления в стационар в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности. В ОРИТ начата высокопоточная оксигенотерапия 50 л/мин с FiO_2 80–90%. Больная постоянно находилась в прон-позиции, проводили седацию дексмететомидином 0,5 мкг/кг в 1 ч. Медикаментозная терапия глюкокортикоидами, муколитиками, антикоагулянтами. На 4-е сут проведения высокопоточной оксигенотерапии при контрольной МСКТ легких выявлен воздух в переднем и центральном средостении (рис. 5). Изменения в легких по типу «матового стекла», консолидации. При МСКТ легких через 4 сут – регресс пневмомедиастинума, но отмечена отрицательная динамика в виде увеличения зон консолидации, увеличения площади поражения. Больная переведена на ИВЛ, наложена трахеостома.

У данной пациентки не выявлено взаимосвязи между изменениями лабораторных показателей ЛДГ, С-реактивного белка, ферритина и появлением пневмомедиастинума (рис. 6).

В динамике состояние больной ухудшалось, развились сепсис, полиорганная недостаточность, на 31-е сут от начала заболевания констатирован летальный исход.

Обсуждение

В приведенных клинических примерах пневмомедиастинум развился на фоне различных вариантов респираторной поддержки: оксигенотерапии через носовые канюли, высокопоточной оксигенотерапии, НИВЛ через лицевую маску. У всех пациентов коронавирус выявлен методом полимеразной цеп-

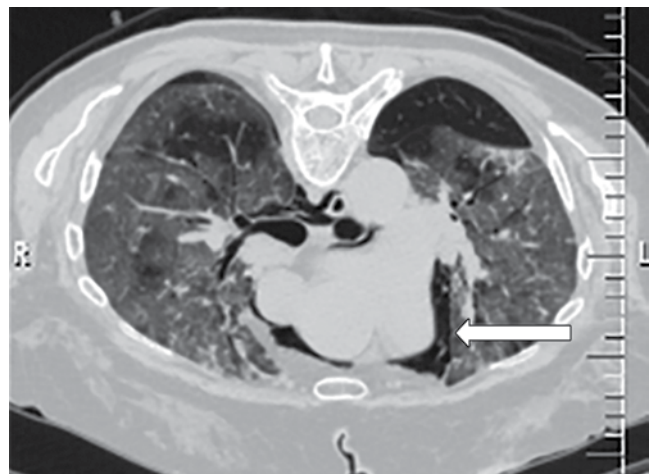


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки у больной Т., стрелкой обозначен участок воздуха в средостении

Fig. 5. Chest MSCT of Patient T., the arrow indicates the area with air

ной реакции. Рентгенологические признаки изменений в легких соответствовали тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести поражения, описывались участки уплотнений по типу «матового стекла», консолидации. До появления пневмомедиастинума у всех пациентов отмечался умеренно выраженный кашель; рвоты и других предрасполагающих факторов для повышения внутрибрюшного и внутригрудного давления не было. Не выявлено взаимосвязи между какими-либо изменениями лабораторных показателей и появлением пневмомедиастинума. Все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию глюкокортикоидами не менее 10 сут, низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе, препараты, стимулирующие тканевое дыхание,

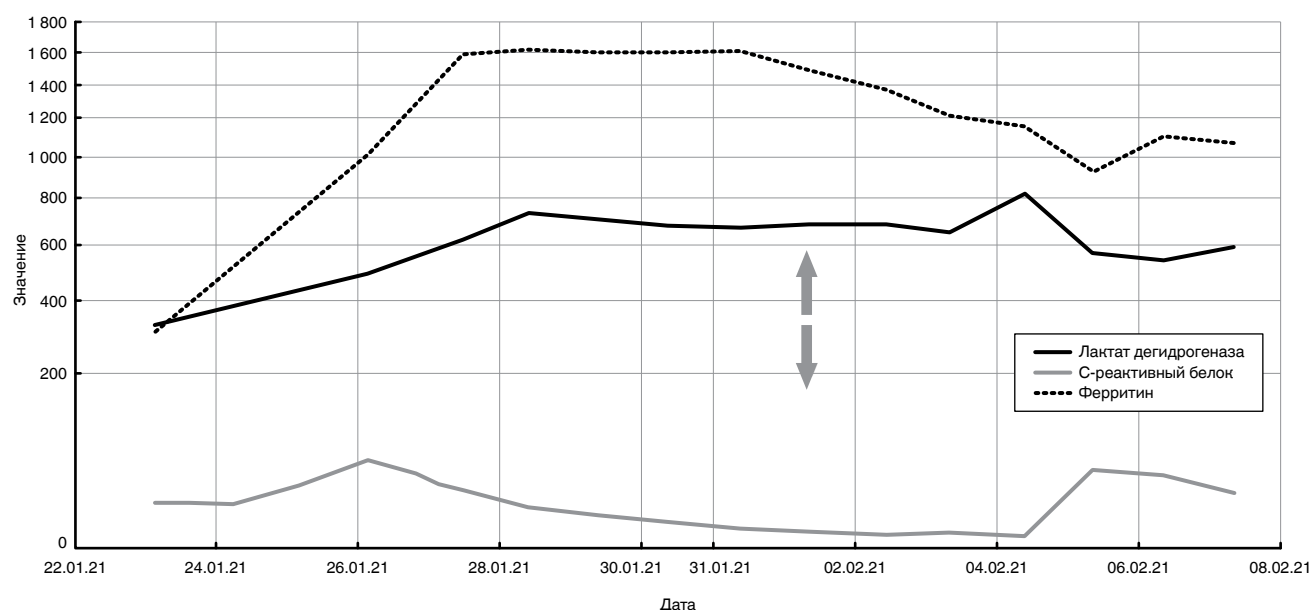


Рис. 6. Динамика показателей ЛДГ, ферритина, СРБ у больной Т. (стрелкой обозначена дата выявления эмфиземы)

Fig. 6. Changes in the levels of LDH, ferritin, CRP levels in Patient T. (the arrow indicates the date of emphysema detection)

муколитики. Данную терапию применяли у всех пациентов, находящихся на лечении в отделении, и взаимосвязи между медикаментозной терапией и частотой возникновения пневмомедиастинума не обнаружено.

У одного пациента развитие пневмомедиастинума не сопровождалось ухудшением состояния, не отразилось на тяжести дыхательной недостаточности, хотя имело стойкий характер (по данным компьютерной томографии легких).

У двоих больных пневмомедиастинум был диагностирован на фоне нарастания дыхательной недостаточности, в дальнейшем они были переведены на ИВЛ в связи с прогрессированием пневмонии, заболевания закончились летальным исходом на фоне полиорганной недостаточности. Однако и в этих случаях сложно судить о вкладе данного осложнения в патогенез дыхательной недостаточности; скорее, пневмомедиастинум и подкожная эмфизема были клиническими проявлениями тяжести альвеолярного повреждения у этих пациентов. Следует

отметить, что после интубации трахеи и перевода этих больных на ИВЛ отмечался довольно быстрый регресс пневмомедиастинума; у всех больных мы придерживались тактики протективной ИВЛ с низким дыхательным объемом.

Заключение

Пневмомедиастинум и подкожная эмфизема являются осложнениями ОРДС и пневмонии, в том числе коронавирусной этиологии. Данные осложнения не всегда являются вентилятор-ассоциированными, возникающими вследствие баротравмы, могут развиваться на фоне самостоятельного дыхания. В патогенезе данных осложнений нельзя исключать роль самоиндуцированного (пациентом) повреждения легких, которое возникает на фоне интенсивных спонтанных дыхательных усилий больного. Ведущей причиной данного осложнения, по-видимому, следует считать тяжелое диффузное альвеолярное повреждение на фоне вирусной пневмонии.

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. Павликова Е. П., Агапов М. А., Малахов П. С. и др. Эмфизема средостения – специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение) // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-4-15>.
2. Chand S., Kapoor S., Orsi D. et al. COVID-19-Associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City Medical Center // J. Intens. Care Med. – 2020. – Vol. 35, № 10. – P. 963–970. doi: 10.1177/0885066620946692.

1. Pavlikova E.P., Agapov M.A., Malakhov P.S. et al. Mediastinal emphysema is a specific complication of COVID-19 (case report). *Obshchaya Reanimatologiya*, 2021, vol. 17, no. 2, pp. 4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-4-15>.
2. Chand S., Kapoor S., Orsi D. et al. COVID-19-Associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City Medical Center. *J. Intens. Care Med.*, 2020, vol. 35, no. 10, pp. 963–970. doi: 10.1177/0885066620946692.

3. Chekkoth S. M., Supreeth R. N., Valsala N. et al. Spontaneous pneumomediastinum in H1N1 infection: uncommon complication of a common infection // *J. R. Coll. Physicians. Edinb.* – 2019. – Vol. 49, № 4. – P. 298–300. doi: 10.4997/jrcpe.2019.409.
4. Chu C. M., Leung Y. Y., Hui J. Y. et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 802–804. doi: 10.1183/09031936.04.0009640.
5. Goldman N., Ketheeswaran B., Wilson H. COVID-19-associated pneumomediastinum // *Clin. Med. (London, England)*. – Vol. 20, № 4. – P. e91–e92. doi:10.7861/clinmed.2020-0247.
6. Gorospe L., Ayala-Carbonero A., Ureña-Vacas A. et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with COVID-19: A case series of four patients // *Archiv. Bronconeumol.* – 2020. – Vol. 56, № 11. – P. 754–756. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.008.
7. Hazariwala V., Hadid H., Kirsch D. et al. Spontaneous pneumomediastinum, pneumopericardium, pneumothorax and subcutaneous emphysema in patients with COVID-19 pneumonia, a case report // *J. Cardioth. Surg.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 301. doi:10.1186/s13019-020-01308-7.
8. Janssen J., Kamps M., Joosten et al. Spontaneous pneumomediastinum in a male adult with COVID-19 pneumonia // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 40, № 228. – P. e3–228.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.066.
9. Kaji Y., Ohara G., Kagohashi K. et al. Pneumomediastinum in a patient with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51, № 16. – P. 2251. doi: 10.2169/internalmedicine.51.8134.
10. Kass D. A., Duggal P., Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10236). – P. 1544–1545 doi: 10.1016/S0140-673(20)31024-2.
11. Kolani S., Houari N., Haloua M. et al. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-CoV-2 infection // *IDCases.* – 2020. – Vol. 21. – P. e00806. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00806.
12. Korkmaz C., Ozkan R., Akay M. et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema associated with dermatomyositis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2001. – Vol. 40, № 4. – P. 476–478 doi: 10.1093/rheumatology/40.4.476.
13. Macklin M. T., Macklin C. C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment // *Medicine.* – 1944. – Vol. 23, № 4. – P. 281–358.
14. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines* 2021, 9, 211. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.
15. Mimouni H., Diyas S., Ouachaou J. Spontaneous pneumomediastinum associated with COVID-19 pneumonia // *Case Reports Med.* – 2020. – P. 4969486. doi: 10.1155/2020/4969486.
16. Mohan V., Tauseen R. A. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 // *BMJ Case Reports.* – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. e236519. doi: 10.1136/bcr-2020-236519.
17. Peiris J. S., Chu C. M., Cheng V. C. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361 (9371). – P. 1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
18. Wang J., Su X., Zhang T. et al. Spontaneous pneumomediastinum: A probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia // *Korean J. Radiol.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 627–628. doi: 10.3348/kjr.2020.0281.
19. Zhou C., Gao C., Xie Y. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum // *Lancet. Infect. Dis.* – Vol. 20, № 4. – P. 510. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0.
3. Chekkoth S.M., Supreeth R.N., Valsala N. et al. Spontaneous pneumomediastinum in H1N1 infection: uncommon complication of a common infection. *J. R. Coll. Physicians. Edinb.*, 2019, vol. 49, no. 4, pp. 298–300. doi: 10.4997/jrcpe.2019.409.
4. Chu C.M., Leung Y.Y., Hui J.Y. et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome. *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 23, no. 6, pp. 802–804. doi: 10.1183/09031936.04.0009640.
5. Goldman N., Ketheeswaran B., Wilson H. COVID-19-associated pneumomediastinum. *Clin. Med. (London, England)*, vol. 20, no. 4, pp. e91–e92. doi:10.7861/clinmed.2020-0247.
6. Gorospe L., Ayala-Carbonero A., Ureña-Vacas A. et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with COVID-19: A case series of four patients. *Archiv. Bronconeumol.*, 2020, vol. 56, no. 11, pp. 754–756. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.008.
7. Hazariwala V., Hadid H., Kirsch D. et al. Spontaneous pneumomediastinum, pneumopericardium, pneumothorax and subcutaneous emphysema in patients with COVID-19 pneumonia, a case report. *J. Cardioth. Surg.*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 301. doi:10.1186/s13019-020-01308-7.
8. Janssen J., Kamps M., Joosten et al. Spontaneous pneumomediastinum in a male adult with COVID-19 pneumonia. *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, vol. 40, no. 228, pp. e3–228.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.066.
9. Kaji Y., Ohara G., Kagohashi K. et al. Pneumomediastinum in a patient with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern. Med.*, 2012, vol. 51, no. 16, pp. 2251. doi: 10.2169/internalmedicine.51.8134.
10. Kass D.A., Duggal P., Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10236), pp. 1544–1545 doi: 10.1016/S0140-673(20)31024-2.
11. Kolani S., Houari N., Haloua M. et al. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-CoV-2 infection. *IDCases*, 2020, vol. 21, pp. e00806. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00806.
12. Korkmaz C., Ozkan R., Akay M. et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema associated with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, vol. 40, no. 4, pp. 476–478 doi: 10.1093/rheumatology/40.4.476.
13. Macklin M.T., Macklin C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*, 1944, vol. 23, no. 4, pp. 281–358.
14. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*, 2021, 9, 211. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.
15. Mimouni H., Diyas S., Ouachaou J. Spontaneous pneumomediastinum associated with COVID-19 pneumonia. *Case Reports Med.*, 2020, pp. 4969486. doi: 10.1155/2020/4969486.
16. Mohan V., Tauseen R.A. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Reports*, 2020, vol. 13, no. 5, pp. e236519. doi: 10.1136/bcr-2020-236519.
17. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*, 2003, vol. 361 (9371), pp. 1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
18. Wang J., Su X., Zhang T. et al. Spontaneous pneumomediastinum: A probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean J. Radiol.*, 2020, vol. 21, no. 5, pp. 627–628. doi: 10.3348/kjr.2020.0281.
19. Zhou C., Gao C., Xie Y. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 510. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,
2, Akkuratova St.,
St. Petersburg, 197341.

Лестева Наталья Александровна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
анестезиологии-реанимации, старший научный
сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических
нарушений РНХИ им. проф. А. Л. Поленова –
филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.
E-mail: lestevan@mail.ru
ORCID 0000-0002-9341-7440

Адиева Елена Владимировна

ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: lena-adieva@yandex.ru
ORCID 0000-0002-8328-8219

Лесина Светлана Сергеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова –
филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.
E-mail: S-lesina@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0466-7163

Айбазова Медина Исламовна

врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова –
филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.
E-mail: tentakulas@gmail.com
ORCID 0000-0002-6280-3832

Абрамов Константин Борисович

кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по лечебной работе.
E-mail: kalyghanin@mail.ru
ORCID 0000-0002-1290-3659

Себелев Константин Иванович

доктор медицинских наук, заведующий отделением
лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник НИЛ
патоморфологии ЦНС РНХИ им. проф. А. Л. Поленова –
филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.
E-mail: sebelev_ki@almazovcentre.ru
ORCID 0000-0003-0075-7807

Кондратьев Анатолий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ
нейропротекции и нейрометаболических нарушений
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова –
филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.
E-mail: eak2003@mail.ru
ORCID 0000-0002-7648-2208

Natalia A. Lesteva

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Department, Senior Researcher of Research
Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders,
Polenov Neurosurgical Institute – Branch of Almazov National
Medical Research Center.
Email: lestevan@mail.ru
ORCID 0000-0002-9341-7440

Elena V. Adieva

Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: lena-adieva@yandex.ru
ORCID 0000-0002-8328-8219

Svetlana S. Lesina

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Polenov Neurosurgical
Institute – Branch of Almazov National Medical Research
Center.
Email: S-lesina@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0466-7163

Medina I. Aibazova

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Polenov Neurosurgical
Institute – Branch of Almazov National Medical Research
Center.
Email: tentakulas@gmail.com
ORCID 0000-0002-6280-3832

Konstanin B. Abramov

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician in Treatment Activities.
Email: kalyghanin@mail.ru
ORCID 0000-0002-1290-3659

Konstantin I. Sebelev

Doctor of Medical Sciences, Head of X-ray Diagnostics
Department, Leading Researcher of Research Laboratory
of CNS Pathomorphology, Polenov Neurosurgical Institute -
Branch of Almazov National Medical Research Center.
Email: sebelev_ki@almazovcentre.ru
ORCID 0000-0003-0075-7807

Anatoly N. Kondratiev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research
Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders,
Polenov Neurosurgical Institute – Branch of Almazov National
Medical Research Center.
Email: eak2003@mail.ru
ORCID 0000-0002-7648-2208



Предикторы летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком

А. А. КОЧКИН¹, М. Я. ЯДГАРОВ², Л. Б. БЕРИКАШВИЛИ², С. Н. ПЕРЕХОДОВ³, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,2}

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

²НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР, Москва, РФ

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Раннее прогнозирование тяжести течения заболевания помогает клиницисту предотвратить нежелательное развитие событий и(или) минимизировать потери в случае наступления жизнеугрожающего осложнения. Данное положение в полной мере относится к ситуации рефрактерного септического шока, при котором для поддержания среднего артериального давления необходимо введение норадреналина в дозе более 0,5 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹.

Цель: определить предикторы летального исхода у пациентов в состоянии рефрактерного септического шока.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 79 пациентов в состоянии рефрактерного септического шока в возрасте от 42 до 74 лет (59,7 ± 7,8 года) с тяжестью состояния по шкале SOFA от 8 до 16 баллов. Прогностическую значимость показателей оценивали в ходе одномерного и многомерного анализа.

Результаты. В многомерном анализе единственным значимым предиктором неблагоприятного исхода оказалась оценка по шкале SOFA (adj. OR 1,626 [95%-ный ДИ 1,313; 2,014], $p < 0,001$). У других предполагаемых показателей (возраст, соотношение Р/Е, концентрации лактата и уровень прокальцитонина, доза норадреналина) предикторная способность не выявлена.

Вывод. Оценка по шкале SOFA является независимым предиктором летальности у взрослых пациентов с рефрактерным септическим шоком (adj. OR 1,26 [95%-ный ДИ 1,313; 2,014], $p < 0,001$). По результатам ROC-анализа, наряду с SOFA, значимым предиктором является и доза норадреналина (AUC 0,989 [95%-ный ДИ 0,934; 1,000], $p < 0,001$).

Ключевые слова: септический шок, предикторы летальности при септическом шоке, рефрактерный шок

Для цитирования: Кочкин А. А., Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б., Переходов С. Н., Лихванцев В. В. Предикторы летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 30-35. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-30-35

Predictors of Lethal Outcomes in Patients with Refractory Septic Shock

А. А. КОЧКИН¹, М. Я. ЯДГАРОВ², Л. Б. БЕРИКАШВИЛИ², С. Н. ПЕРЕХОДОВ³, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,2}

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

²V. A. Negovsky Reanimatology Research Institute, Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia

³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

Early prediction of disease severity helps clinicians prevent adverse events and/or minimize losses in the event of a life-threatening complication. This provision fully applies to refractory septic shock, in which norepinephrine administration at a dose exceeding 0.5 µg/kg⁻¹/min⁻¹ is needed to maintain mean arterial pressure.

The objective: to determine predictors of lethal outcomes in patients with refractory septic shock.

Subjects and methods. A retrospective study included 79 patients with refractory septic shock aged from 42 to 74 years (59.7 ± 7.8), with severity of the condition as per SOFA varying from 8 to 16 scores. The predictive value of indicators was assessed using univariate and multivariate analyses.

Results. In multivariate analysis, the only significant predictor of an unfavorable outcome was the SOFA score (adj. OR: 1.626 [95% CI: 1.313; 2.014], $p < 0.001$). Other putative indicators (age, oxygenation index, lactate and procalcitonin concentrations, and norepinephrine dose) had no predictive value.

Conclusion: The SOFA score is an independent predictor of lethality in adult patients with refractory septic shock (adj. OR: 1.26 [95% CI: 1.313; 2.014], $p < 0.001$). According to the results of the ROC analysis, along with SOFA, norepinephrine dose was also a significant predictor (AUC 0.989 [95% CI 0.934; 1.000], $p < 0.001$).

Key words: septic shock, predictors of lethality in septic shock, refractory shock

For citations: Kochkin A.A., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Perekhodov S.N., Likhvantsev V.V. Predictors of lethal outcomes in patients with refractory septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 30-35. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-30-35

Для корреспонденции:

Кочкин Александр Александрович
E-mail: favor2991@mail.ru

Correspondence:

Aleksandr A. Kochkin
Email: favor2991@mail.ru

Летальность от сепсиса и септического шока, несмотря на внедрение новых методик диагностики и лечения, и по сей день остается достаточно высокой, достигая 40% и более [5]. Данный аспект делает проблему улучшения результатов терапии сепсиса и септического шока одной из наиболее

актуальных задач современной реаниматологии. С каждым годом увеличивается число публикаций, посвященных этой проблеме: на роль предполагаемых маркеров предлагаются среднее артериальное давление [9], величина VIS (Vasopressor-Inotropic Score) [1], концентрация лактата [6] и чаще всего

степень органной дисфункции, оцениваемая по шкале SOFA [3, 12].

Наиболее тяжелым вариантом течения сепсиса является септический шок [10]. Рефрактерный шок не выделяется как отдельный вариант течения данного состояния, однако именно он вызывает наибольшие затруднения в плане лечения и самые тяжелые опасения в плане прогноза [7, 8]. В этой связи очевидна необходимость возможно более раннего прогнозирования наступления неблагоприятного исхода именно у больных этой категории.

Цель: определить предикторы летального исхода у пациентов в состоянии рефрактерного септического шока.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные обследования и лечения пациентов с сепсисом, у которых развился рефрактерный септический шок. Всего изучены 79 историй болезни пациентов (48 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 42 до 74 лет ($59,7 \pm 7,8$); степень органной дисфункции, оцененная по шкале SOFA, составила от 8 до 16 баллов. Сепсис диагностировали на основании критериев «Сепсис-3» [10].

Рефрактерным считали септический шок, при котором требовалась инфузия норадреналина со скоростью более $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст. [1].

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз септического шока с потребностью в вазопрессорной поддержке норадреналином 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 на момент включения в исследование не более 24 ч;
- подписанное информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии невключения:

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

Критерии исключения:

- массивная кровопотеря как осложнение хирургического вмешательства, выполненного во время исследования;
- повторное (после «светлого промежутка») развитие септического шока во время пребывания в стационаре.

Интенсивная терапия септического шока основывалась на рекомендациях “Surviving Sepsis Campaign” [10]. Под летальным исходом понималось наступление данного события в 28-дневный период от начала заболевания.

В расчет принимали значение показателей, измеренное в 1-е сут после назначения вазопрессо-

ров, т. е. не позже чем через 24 ч после диагностики септического шока.

Накопление и первичный анализ данных проводили в табличном процессоре Excel 2019, статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0 и онлайн-калькуляторов (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Для уточнения применимости параметрического инструментария проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону при помощи критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса, равенство дисперсий проверено с помощью критерия Ливиня. По результатам данной оценки выявлено, что для многих показателей параметрические критерии сравнения неприменимы ввиду малого числа исходов, поэтому сравнительный межгрупповой анализ проводился с помощью непараметрической статистики. Описание данных, характеристики положения и разброса приводили с использованием медианы и среднего значения, стандартного отклонения, квартилей и размаха.

Сравнение групп по бинарным переменным производили с помощью точного F-критерия Фишера. Доверительный интервал для частот рассчитан с применением метода Вальда с коррекцией по Агрести – Коулу. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбран равным 0,05 [2].

Оценку риска исхода в одномерном анализе проводили с помощью показателя RR (относительный риск, risk ratio) и его 95%-ного доверительного интервала для каждого изучаемого предиктора. Оценка “adjusted odds ratio” проведена в многомерном регрессионном анализе с целью учета влияния на риск других факторов (возраста, пола и вмешивающихся переменных – конфаундингов). Для оценки качества различных количественных показателей в качестве предикторов летального исхода использован ROC-анализ с оценкой параметра AUC (площадь под ROC-кривой).

Результаты

Среди изучаемых пациентов 28-дневная летальность составила 44% (35 пациентов). При этом 17% (6 пациентов) неблагоприятных исходов наступало в течение первых трех суток. В общей структуре первичный очаг располагался в легких в 55% случаев, в брюшной полости – в 35% случаев, невыявленное расположение первичного очага и прочие локализации составляли 5%.

Основными причинами летальных исходов служили: прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности – 85% (30 пациентов); синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – 11% (4 пациента); прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне острого респираторного дистресс-синдрома – 3% (1 пациент).

Проведенный ROC-анализ выявил ряд значимых количественных предикторов летального исхода (рис. 1).

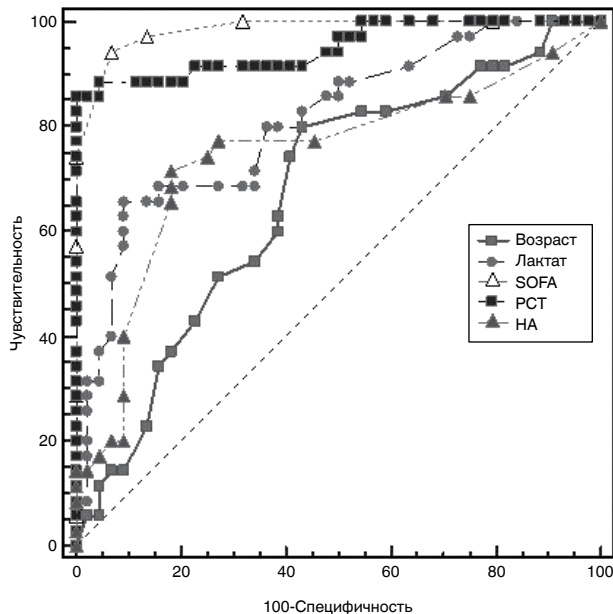


Рис. 1. Одномерный анализ: ROC-кривые – оценка значимости количественных предикторов летального исхода

Fig. 1. Univariate analysis: ROC-curves – assessing the significance of quantitative predictors of lethality

1. Возраст – AUC 0,670 [95%-ный ДИ 0,550; 0,790], $p = 0,01$. Возраст более 57 лет являлся фактором риска летального исхода с чувствительностью 80,0% и специфичностью 56,8%.

2. Увеличение концентрации лактата артериальной крови – AUC 0,808 [95%-ный ДИ 0,712; 0,905], $p < 0,001$. Концентрация лактата, превышающая 4,6 ммоль/л, предсказывала риск летального исхода с чувствительностью 65,7% и специфичностью 90,9%.

3. Увеличение дозы норадреналина, необходимой для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст. – AUC 0,745 [95%-ный ДИ 0,634; 0,836], $p < 0,0001$. Превышение дозы 0,57 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ являлось предиктором неблагоприятного исхода с чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,8%.

4. Увеличение концентрации прокальцитонина – AUC 0,950 [95%-ный ДИ 0,899; 1,000], $p < 0,001$. Повышение показателя $> 14,1$ нг/мл предсказывало летальный исход с чувствительностью 85,71% и специфичностью 100%.

5. Отношения Р/Ф – AUC 0,756 [95%-ный ДИ 0,647; 0,866], $p < 0,0001$. Снижение показателя менее 184 мм рт. ст. предсказывало летальный исход с чувствительностью 65,7% и специфичностью 81,8% (рис. 2).

Однако наиболее значимым предиктором, по данным ROC-анализа, оказался показатель «ухудшение степени органной недостаточности по шка-

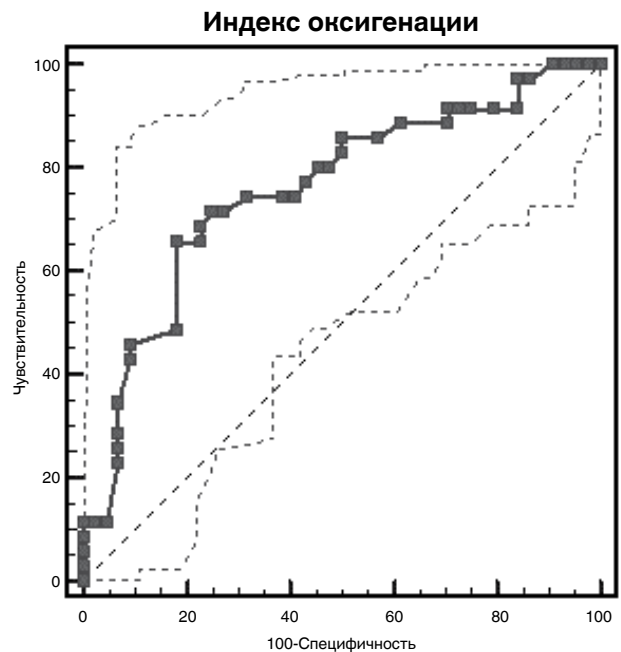


Рис. 2. ROC-кривая – оценка значимости индекса оксигенации как предиктора летального исхода

Fig. 2. ROC-curve – assessment of the significance of oxygenation index as a predictor of lethal outcomes

ле SOFA» – AUC 0,984 [95%-ный ДИ 0,964; 1,000], $p < 0,001$. Оценка более 11 баллов предсказывала неблагоприятный исход с чувствительностью 94,3% и специфичностью 93,2% (рис. 1).

При оценке качественных (бинарных) предикторов 28-дневной летальности не выявлено влияния таких переменных, как «потребность в проведении заместительной почечной терапии» ($p = 0,443$) и «использование дополнительных вазопрессорных препаратов» ($p = 0,882$).

Единственным коморбидным состоянием, являющимся значимым предиктором летального исхода у пациентов в состоянии рефрактерного септического шока, являлось наличие сахарного диабета ($p < 0,001$). Среди пациентов, болеющих сахарным диабетом и перенесших рефрактерный септический шок, 28-дневная летальность составила 100%, в то время как летальность у пациентов без диабета была 33,3% (табл. 1).

По результатам многомерного анализа, единственным значимым предиктором летального исхода оказалась оценка по шкале SOFA (adj. OR 1,626 [95%-ный ДИ 1,313; 2,014], $p < 0,001$) (табл. 2). При увеличении SOFA на 1 балл риск летального исхода у пациентов в состоянии рефрактерного септического шока увеличивается на 62,6%.

Дополнительно проведен сравнительный анализ информативности двух переменных: дозы норадреналина, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики и SOFA, – результаты представлены в табл. 3.

Полученные данные не позволили подтвердить прогностическую значимость дозы норадреналина как предиктора летального исхода при рефрактер-

Таблица 1. Оценка роли сахарного диабета в неблагоприятном исходе
Table 1. Assessment of the role of diabetes mellitus in unfavorable outcomes

Предиктор			Летальный исход		Всего
			нет	да	
Диабет в анамнезе	Нет	Количество	44	22	66
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Да	Количество	0	13	13
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Всего		Количество	44	35	79
		%	55,7%	44,3%	100,0%

Таблица 2. Многомерный анализ предикторов летального исхода
Table 2. Multivariate analysis of lethal outcome predictors

Предиктор	В	Ст. ош.	Вальд	p-value	adj. OR	95%-ный ДИ для adj. OR	
						нижняя	верхняя
SOFA	0,486	0,109	19,863	0,000	1,626	1,313	2,014
Доп. вазопрессоры	0,320	0,393	0,664	0,415	1,377	0,638	2,972
Возраст	-0,019	0,030	0,385	0,535	0,981	0,925	1,042
ЗПТ	0,832	1,094	0,579	0,447	2,298	0,269	19,593
Лактат	-0,014	0,131	0,011	0,916	0,986	0,763	1,274
Пол	0,253	0,434	0,341	0,559	1,288	0,550	3,017
Прокальцитонин	0,000	0,010	0,000	0,982	1,000	0,980	1,020
ИО	-0,007	0,008	0,743	0,389	0,993	0,978	1,009

Таблица 3. Многомерный анализ информативности дозы норадреналина и оценки по шкале SOFA
Table 3. Multivariate analysis of informativity of norepinephrine dose and SOFA score

Предикторы	В	Ср. кв. ошибка	Вальд	Знач (p)	adj. OR	95%-ный ДИ для adj. OR	
						нижняя	верхняя
Доза НА	0,024	0,013	3,599	0,058	1,024	0,999	1,050
SOFA	2,263	0,685	10,924	0,001	9,616	2,512	36,805

ном септическом шоке (adj. OR 1,024 [95%-ный ДИ 0,999; 1,050], $p = 0,058$).
Более точный и надежный прогноз летального исхода обеспечил совместный анализ оценки по SOFA и дозы вазопрессорной поддержки норадреналином (AUC 0,989 [95%-ный ДИ 0,934; 1,000], $p < 0,001$).

Обсуждение

Итак, единственным значимым, независимым предиктором летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком является оценка по шкале SOFA. Хорошее качество прогностической модели фактора в отношении летального исхода продемонстрировано на основании ROC-анализа в ходе исследования Thomas-Rueddel D. O. et al. (AUC 0,686 [95%-ный ДИ 0,661; 0,710], $p < 0,001$ [11], AUC 0,74 [95%-ный ДИ 0,730; 0,760] [13]). В ходе обсуждаемого исследования продемонстрировано отличное качество прогностического фактора (AUC 0,984 [95%-ный ДИ 0,964; 1,000], $p < 0,001$), что, по всей видимости, обусловлено тем, что пациенты, включенные в данное исследование, имели более выраженную степень органной недостаточности.

Остальные предполагаемые предикторы, ранее выявленные в процессе проведения одномерного анализа, не продемонстрировали своей значимости. Отсутствие статистической значимости отношения P/F в данном случае объясняется тем, что данные показатели учитываются при оценке по SOFA и потому уступают последней по показателям чувствительность/специфичность.
По-видимому, по той же причине отсутствует статистическая значимость потребности в заместительной почечной терапии – оценка почечной недостаточности предусмотрена в шкале SOFA.
Отсутствие значимой роли лактата в многофакторном анализе, возможно, обусловлено тем, что оценка гипоксемии, приводящей к активации анаэробного гликолиза, предусмотрена все той же шкалой SOFA [11].
Прогностическая значимость дозы норадреналина не продемонстрирована в ходе настоящего исследования при проведении многомерного регрессионного анализа. Таким образом, нам не удалось подтвердить данные T. Auchet et al., утверждавших, что доза норадреналина является независимым предиктором летальности на основа-

нии как ROC-анализа, включившего 106 пациентов (AUC 0,760 [95%-ный ДИ 0,66; 0,86], $p < 0,001$), так и логистического регрессионного анализа (OR 6,04 [95%-ный ДИ 2,2; 15,06], $p < 0,01$) [4]. Возможно, виной тому недостаточный объем выборки обсуждаемого исследования.

Хотелось бы обратить внимание еще на один важный факт. Результаты многомерного анализа не подтвердили высокой прогностической значимости ряда изученных показателей, которые, вроде бы, продемонстрировали таковую по результатам одномерного анализа. Это позволяет говорить о том, что нельзя полностью полагаться только на результаты одномерного анализа. В некоторых ситуациях толь-

ко многомерный анализ в состоянии расставить по местам, в том числе и предполагаемые предикторы неблагоприятного исхода.

Выводы

1. Оценка по шкале SOFA является независимым предиктором летальности у взрослых пациентов с рефрактерным септическим шоком (adj. OR 1,626 [95%-ный ДИ 1,313; 2,014], $p < 0,001$).

2. По результатам ROC-анализа, наряду с SOFA, значимым предиктором является и доза норадреналина (AUC 0,989 [95%-ный ДИ 0,934; 1,000], $p < 0,001$).

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. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Под ред. 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.
2. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
3. Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н. и др. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара // Общая реаниматология. – 2019. – № 15 (4). – С. 42–57. doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
4. Auchet 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.
5. 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. PMID: 29332515, doi: 10.1177/0300060517743836.
6. Chertoff J., Chisum M., Garcia B. et al. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research // J. Intens. Care. – 2015. – Vol. 3. – P. 39–43. PMID: 26445673 DOI:10.1186/s40560-015-0105-4.
7. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 895–903. PMID: 21911341. doi:10.1093/eurheartj/ehs351.
8. Liu Z., Meng Z., Li Y. et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with sepsis // Scand. J. Trauma Resuscitat. Emerg. Med. – 2019. Vol. 27. – P. 51–60. doi: 10.1186/s13049-019-0609-3.
9. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis // Intens. Care Med. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 1004–1013. PMID: 25800584. doi: 10.1007/s00134-015-3748-7.
10. Sasko B., Butz T., Prull M. W. et al. Earliest bedside assessment of hemodynamic parameters and cardiac biomarkers: their role as predictors of adverse outcome in patients with septic shock // Int. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 12, № 9. – P. 680–688. PMID: 26392804. DOI: 10.7150/ijms.11720.
11. 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.
12. Seymour C. W., Vincent X., Iwashyna T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
13. Thomas-Rueddel D. O., Poidinger B., Weiss M. et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock // J. Crit. Care. – 2014. – Vol. 30, № 2. – P. 439–444. PMID: 25466313. doi: 10.1016/j.jccr.2014.10.027.

REFERENCES

1. *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.
2. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p.
3. Tyurin I.N., Avdeykin S.N., Protsenko D.N. et al. Epidemiology of sepsis in patients admitted to intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Obschaya Reanimatologiya*, 2019, no. 15 (4), pp. 42–57. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
4. Auchet 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.
5. 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. PMID: 29332515, doi: 10.1177/0300060517743836.
6. Chertoff J., Chisum M., Garcia B. et al. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J. Intens. Care*, 2015, vol. 3, pp. 39–43. PMID: 26445673 DOI:10.1186/s40560-015-0105-4.
7. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, no. 7, pp. 895–903. PMID: 21911341. doi:10.1093/eurheartj/ehs351.
8. Liu Z., Meng Z., Li Y. et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with sepsis. *Scandin. J. Trauma Resuscitat. Emerg. Med.*, 2019, vol. 27, pp. 51–60. doi: 10.1186/s13049-019-0609-3.
9. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 1004–1013. PMID: 25800584. doi: 10.1007/s00134-015-3748-7.
10. Sasko B., Butz T., Prull M.W. et al. Earliest bedside assessment of hemodynamic parameters and cardiac biomarkers: their role as predictors of adverse outcome in patients with septic shock. *Int. J. Med. Sci.*, 2015, vol. 12, no. 9, pp. 680–688. PMID: 26392804. doi: 10.7150/ijms.11720.
11. 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.
12. Seymour C.W., Vincent X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
13. Thomas-Rueddel D.O., Poidinger B., Weiss M. et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 30, no. 2, pp. 439–444. PMID: 25466313. doi: 10.1016/j.jccr.2014.10.027.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кочкин Александр Александрович

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»,
научный сотрудник отделения реаниматологии.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел./факс: +7 (495) 929-58-04.
E-mail: favor2991@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4190-9742>

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

Ядгаров Михаил Яковлевич

врач-кибернетик,
младший научный сотрудник лаборатории
клинических исследований ФНКЦ РР.
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Берикашвили Леван Бондоевич

научный сотрудник лаборатории клинических
исследований ФНКЦ РР.
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель руководителя по научной работе.
Тел.: +7 (495) 694-65-05.
E-mail: lik0704@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

Переходов Сергей Николаевич

ФГБОУ «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной хирургии лечебного факультета.
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20 с. 1.
E-mail: s.perekhodov@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Aleksandr A. Kochkin

M.F. Vladimirsky Moscow
Regional Research Clinical Institute,
Researcher of Intensive Care Department.
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.
Phone/Fax: +7 (495) 929-58-04.
Email: favor2991@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4190-9742>

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

Mikhail Ya. Yadgarov

Physician Cyberneticist, Junior Researcher of Clinical Trial
Laboratory of Federal Scientific and Clinical Center for
Intensive Care and Rehabilitation.
Email: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Levan B. Berikashvili

Researcher of Clinical Trial Laboratory of Federal Scientific
and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation.
Email: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Valeriy V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Head for Research.
Phone: +7 (495) 694-65-05.
Email: lik0704@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

Sergey N. Perekhodov

A.I. Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Surgery Department
General Medicine Faculty.
Build. 20, 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473.
Email: s.perekhodov@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>



Сравнение интеллектуального режима Intellivent-ASV® с традиционным подходом к прекращению ИВЛ у пациентов после неосложненных кардиохирургических операций

А. А. ЕРЕМЕНКО^{1,2}, Р. Д. КОМНОВ¹, П. А. ТИТОВ¹, С. А. ГЕРАСИМЕНКО¹, Д. А. ЧАКАЛ¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность применения интеллектуального режима Intellivent-ASV® с врачомным протоколом отлучения от искусственной вентиляции легких у кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнили вентиляцию в полностью автоматизированном режиме Intellivent-ASV® (40 пациентов) и традиционную вентиляцию (40 пациентов), которой управляли восемь врачей отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Сравнивали параметры вентиляции, все действия врачей по изменению настроек вентилятора и затраченное на это время, длительность вентиляционной поддержки в ОРИТ, безопасность проводимой респираторной поддержки путем сравнения величин движущего давления, дыхательного объема, уровня РЕЕР, частоту нежелательных событий в процессе отлучения, послеоперационные осложнения и летальность.

Результаты. Получили статистически значимые различия по длительности респираторной поддержки в ОРИТ: 226 ± 31 мин (Intellivent-ASV) против 271 ± 78 мин (контрольная группа) ($p = 0,0013$).

Статистически значимо ниже количество вносимых изменений в настройки респиратора – 0 против 4 (2–6), а также время, проведенное клиницистом около респиратора, в группе Intellivent-ASV 35 (25–53) с против 164 ± 69 с в контрольной группе ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В группе Intellivent-ASV проводилась статистически значимо более протективная вентиляция легких: меньшие значения driving pressure (6 (5–7) см вод. ст. против 7,25 (6,5–9,5) см вод. ст.; $p < 0,001$), дыхательного объема (6 (5,2–7,0) против 7 (6,0–9,5) мл/кг предсказанной массы тела; $p < 0,001$), используемого FiO₂ (26 (22–30)% против 34 (30–40)%) и уровня РЕЕР (5 (5,0–7,5) см вод. ст. против 7 (5–11,5) см вод. ст.) при отсутствии различий между группами по коэффициенту раО₂/FiO₂.

Статистически значимых различий по частоте нежелательных событий во время респираторной поддержки, длительности госпитализации в ОРИТ и в стационаре не получено.

Заключение. Применение режима Intellivent-ASV® позволяет сократить временные затраты врача и нагрузку на медицинский персонал при проведении респираторной поддержки без ущерба безопасности пациента и качества проводимой вентиляции.

Ключевые слова: automatic weaning, intellivent-ASV, интеллектуальные режимы ИВЛ, кардиохирургия, интенсивная терапия

Для цитирования: Еременко А. А., Комнов Р. Д., Титов П. А., Герасименко С. А., Чакал Д. А. Сравнение интеллектуального режима Intellivent-ASV® с традиционным подходом к прекращению ИВЛ у пациентов после неосложненных кардиохирургических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 36–45. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-36-45

Comparing the Intellivent-ASV® Mode with Conventional Ventilation Modes during Weaning after Uncomplicated Cardiac Surgery

A. A. EREMENKO^{1,2}, R. D. KOMNOV¹, P. A. TITOV¹, S. A. GERASIMENKO¹, D. A. CHAKAL¹

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

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

ABSTRACT

The objective: to compare efficacy and safety of Intellivent-ASV® with conventional ventilation modes during weaning in the patients after cardiac surgery.

Subjects and methods. In this randomized controlled trial, 40 adult patients were ventilated with conventional ventilation modes and 40 with Intellivent-ASV after uncomplicated cardiac surgery. Eight physicians were involved in the study.

Care of both groups was standardized, except for the modes of postoperative ventilation.

We compared:

- The physician's workload, through accounting number of manual ventilator settings and time they spent near the ventilator in every group,
- Duration of tracheal intubation in ICU,
- Evaluation of ventilation safety by considering driving pressure, mechanical power, positive end expiratory pressure, and tidal volume level,
- The frequency of adverse events, postoperative complications, and lethality.

Results. There were significant differences in the duration of respiratory support in ICU: 226 ± 31 min (Intellivent Group) vs 271 ± 78 min (Control Group) ($p = 0.0013$).

In Intellivent Group, the number of manual ventilator settings and time spent by physicians near the ventilator before tracheal extubation were significantly lower: 0 vs 4 (2–6), and 35 (25–53) sec vs 164 ± 69 sec respectively ($p < 0.001$ in both cases).

Intellivent-ASV provided significantly more protective ventilation through reduction in the driving pressure, tidal volume, FiO₂ and PEEP levels but no difference was noted between paO₂/FiO₂ ratio. ΔP and V_t were significantly lower in Intellivent Group – ΔP on mechanical ventilation was 6 (5–7) cm H₂O vs 7.25 (6.5–9.5) cm H₂O ($p < 0.001$); V_t on mechanical ventilation was 6 (5.2–7) vs 7 (6–9.5) ml/kg/PBW ($p = 0.000003$). PEEP and FiO₂ levels were also significantly lower in Intellivent Group, PEEP on mechanical ventilation was 5 (5–7.5) cm H₂O vs 7 (5–11.5) cm H₂O and FiO₂ level was 26 (22–30) % vs 34 (30–40) %.

There were no significant differences between the groups in frequency of adverse events and duration of ICU and hospital stay.

Conclusion. Application of Intellivent-ASV mode after uncomplicated cardiac surgery provides more protective mechanical ventilation and reduces the physician's workload without compromising the quality of respiratory support and safety of patients.

Key words: automatic weaning, intellivent-ASV, intellectual modes of ventilation, cardiac surgery, intensive care

For citations: Eremenko A.A., Komnov R.D., Titov P.A., Gerasimenko S.A., Chakal D.A. Comparing the Intellivent-ASV® mode with conventional ventilation modes during weaning after uncomplicated cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 36-45. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-36-45

Для корреспонденции:
Комнов Роман Дмитриевич
E-mail: drrkom@mail.ru

Correspondence:
Roman D. Komnov
Email: drrkom@mail.ru

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является важным этапом в реабилитации пациентов после больших реконструктивных операций.

Современные протоколы и руководства по быстрому восстановлению после оперативных вмешательств рекомендуют стремиться к минимизации времени постоперационной респираторной поддержки [3, 13].

При этом даже во время проведения кратковременной вентиляции легких важно соблюдать основные ее принципы: безопасность, комфорт, методику отлучения [10]. Большое внимание клиницисты уделяют безопасности респираторной поддержки, принимая во внимание вентилятор-ассоциированное повреждение в исходно интактных легких при установке повреждающих параметров ИВЛ (дыхательный объем (ДО) больше 6 мл/кг идеальной массы тела, низкий РЕЕР) [21].

Таким образом, в современных условиях на врачей отделений интенсивной терапии ложится большая нагрузка по соблюдению стандартов протективной механической вентиляции легких у каждого пациента, а таких пациентов всегда несколько на каждого врача, и уследить за ежеминутно изменяющимися респираторными потребностями пациента на практике становится очень сложной задачей.

Совершенствование аппаратов механической вентиляции легких и получение новых уровней обратной связи создали возможность применения ряда методов, которые можно назвать интеллектуальными, или адаптирующимися к особенностям дыхания больного и его респираторным потребностям. Фактически аппарат заменяет некоторые функции врача по подбору оптимального режима ИВЛ или вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ) [2].

Одним из наиболее высокотехнологичных режимов, работающих по принципу полной обратной связи, является Intellivent-ASV. Название режима приоткрывает основные принципы его работы – интеллектуальная адаптивная поддерживающая вентиляция.

Данный режим, являющийся дальнейшей эволюцией режима Adaptive Support Ventilation, обеспечивает в интерактивном режиме управление минутной вентиляцией пациента и должную оксигенацию артериальной крови путем регулировки уровня ДО, МОД, РЕЕР и FiO₂. Данный алгоритм осуществляется за счет непрерывной оценки информации, получаемой с интегрированных в аппарат пуль-

соксиметрического и капнографического датчика, а также параметров механики дыхания. Давление вдоха для достижения целевого ДО и оптимальная частота дыханий для сведения к минимуму работы дыхания рассчитываются, как и в базовом режиме Adaptive Support Ventilation, на основании уравнений OTIS [17] и Mead [16].

В работе M. Belliato показана эффективность автоматического отлучения пациентов от респиратора с использованием данного режима [8].

Цель: сравнительная оценка безопасности и качества проводимой респираторной поддержки при использовании режима Intellivent-ASV и обычного протокола с установкой параметров вентиляции врачом отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Данное рандомизированное контролируемое исследование одобрено локальным этическим комитетом Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского и выполнено на базе отделения кардиореанимации и интенсивной терапии центра.

В исследование включено 80 пациентов (57 – мужчины, 23 – женщины), средний возраст $59,5 \pm 10$ лет, которые оперированы на сердце и магистральных сосудах.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Критериями включения служили:

- поступление в отделение интенсивной терапии после оперативного вмешательства на сердце или восходящем отделе аорты;
- возраст от 30 до 76 лет;
- индекс массы тела от 18 до 35 кг/м²;
- отсутствие тяжелых послеоперационных нарушений функции дыхания и кровообращения.

Критерии исключения были разделены на две группы.

1. Предоперационные – наличие тяжелой почечной (повышение концентрации креатинина крови выше 200 мкмоль/л), печеночной (повышение концентрации аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы выше 80 е/л) или сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка менее 30%).

2. Постоперационные – послеоперационное кровотечение, периоперационный инфаркт миокарда,

Таблица 1. Общая характеристика пациентов и интраоперационные показатели оксигенирующей функции легких и параметров вентиляции

Table 1. General characteristics of patients and intraoperative parameters of oxygenating lung function and ventilation parameters

Показатели	Intellivent-ASV (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	p
Возраст, годы	59 ± 8	59,2 ± 10,8	0,907
Рост, см	171 ± 9	174 (160–180)	0,9578
Масса тела, кг	84 (63,0–98,5)	81,5 ± 12,3	0,5572
Идеальная масса тела, кг	68 (52,0–77,5)	67,1 ± 8,4	0,8625
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 ± 4,0	27,2 ± 3,6	0,3867
Предоперационная SpO ₂	96 (94,0–97,5)	96 (94–98)	0,9801
Коэффициент раO ₂ /FiO ₂ перед поступлением в ОРИТ	319 (265–355)	352,5 (300–435)	0,0196
ДО (мл/кг идеальной массы тела)	8 (7–10)	9 (6,7–10,5)	0,0293
РЕЕР, см вод. ст.	7 (5–10)	6 (5,0–8,5)	0,0395
Изолированная реваскуляризация миокарда	18	16	
Операция на клапанах сердца (протезирование или пластика)	12	12	
Реваскуляризация миокарда + протезирование клапана	2	2	
Операции на восходящем отделе аорты с протезом или пластикой аортального клапана	8	10	

Примечание: данные представлены как Me [10–90] или как среднее ± стандартное отклонение

нестабильность гемодинамики, потребность в высоких дозах кардиотонических или вазопрессорных препаратов (вазоинотропный индекс > 10) или во внутриаортальной баллонной контрпульсации, рефрактерная гипоксемия с коэффициентом раO₂/FiO₂ менее 150 мм рт. ст., аллергическая реакция в периоперационном периоде, судороги, делирий, острое нарушение мозгового кровообращения.

Основной конечной точкой исследования являлась сравнительная оценка нагрузки на врачебный персонал в отделении интенсивной терапии.

Вторичной конечной точкой исследования было изучение длительности вентиляционной поддержки в ОРИТ после плановых кардиохирургических вмешательств, частоты развития нежелательных событий в процессе отлучения пациента от аппарата, длительности нахождения в ОРИТ, общей продолжительности госпитализации, послеоперационных осложнений и летальности.

При поступлении в ОРИТ проводилась рандомизация, пациенты на основе метода случайных чисел разделены на две группы.

В 1-ю включены пациенты, респираторную поддержку которым осуществляли в режиме Intellivent-ASV, во 2-ю – пациенты, вентиляцию которым проводили традиционным способом, посредством врачебных указаний в режиме, контролируемом по объему либо по давлению. Вентиляцию осуществляли на респираторах Hamilton G-5 или C-2 (24 пациента в группе традиционных режимов) фирмы Hamilton, Швейцария.

Учитывали анестезиологические особенности ведения пациентов, дозы анальгетиков, гипнотиков, миорелаксантов; статистически значимых различий между группами не было, сравнивали показатели интраоперационной оксигенации, величины ДО (табл. 1).

По окончании оперативного вмешательства пациентов переводили в ОРИТ на фоне седации пропофолом (1–2 мг · кг⁻¹ · ч⁻¹), респираторной поддержки транспортным аппаратом. В первые 60–90 мин продолжалась седация (различий по длительности седации между группами нет) до согревания пациента, стабилизации показателей оксигенации, гемодинамических параметров.

Лечение пациентов проводили в соответствии со стандартными протоколами ведения кардиохирургических послеоперационных больных [11]. Анальгезию осуществляли по мультимодальному протоколу – комбинация нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола с добавлением анальгетиков центрального действия (нефопам, трамадол).

Особенности респираторной поддержки в группах сравнения

В группе Intellivent-ASV при первичной настройке респиратора клиницист устанавливал:

- рост и пол пациента, на основании чего микропроцессор респиратора получал вводную – «идеальная масса тела»;
- разрешение на автоматическое управление респиратором минутной вентиляцией, FiO₂ и уровнем РЕЕР;
- при необходимости изменение границы целевых значений EtCO₂ и SpO₂;
- разрешение на автоматическое выполнение теста спонтанного дыхания.

Далее респираторная поддержка осуществлялась в автоматическом режиме, непрерывно при необходимости менялась минутная вентиляция в соответствии с показателями EtCO₂; оптимальное соотношение частоты дыханий, уровень давления поддержки, ДО рассчитывались микропроцессором аппарата для уменьшения работы дыхания с учетом

состояния легочной биомеханики, PEEP и FiO_2 регулировались также автоматически в соответствии с данными пульсоксиметрии. При восстановлении респираторного драйва и нарастании собственной дыхательной активности пациента постепенно менялось соотношение числа принудительных и спонтанных вдохов. После полного восстановления собственной дыхательной активности пациента аппарат проводил тест на эффективность спонтанного дыхания. В случае удачного прохождения теста пациентом аппарат оповещал медперсонал, который принимал решение о возможности экстубации трахеи.

В группе, где все решения принимались врачом, первоначальным режимом вентиляции был SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) с управляемыми вдохами по объему (Volume Control) или по давлению (Pressure Control). Врач устанавливал FiO_2 , PEEP для обеспечения должной оксигенации артериальной крови, величину ДО или давления вдоха, частоту дыханий для обеспечения необходимой минутной вентиляции, устанавливал вручную отношение длительности вдоха к выдоху. При пробуждении пациента, восстановлении мышечного тонуса врач редуцировал число принудительных вдохов, при необходимости увеличивал или уменьшал величину ДО, давление поддержки спонтанных вдохов. По восстановлению убедительного респираторного драйва пациента переводили в режим поддержки давлением (Pressure Support Ventilation), в котором он продолжал вентилироваться до перевода на самостоятельное дыхание.

Выбор параметров вентиляции, принятие решения об экстубации трахеи в обеих группах целиком лежали на дежурном враче, ведущем пациента. В ходе проведения исследования было задействовано восемь врачей – анестезиологов-реаниматологов, каждый из них участвовал в отлучении четырех – пяти пациентов в каждой из групп. Исследователь только фиксировал и документировал все действия врача и измерял затраченное им время.

Параметры, регистрируемые исследователем.

1. Связанные непосредственно с настройками вентилятора:

- изменения режимов ИВЛ и ВВЛ (изменение частоты принудительных и спонтанных вдохов), частота коррекции параметров;
- величина ДО, уровень поддержки давлением, driving pressure, уровень положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и содержание кислорода во вдыхаемой смеси.

2. Связанные с присутствием врача около респиратора:

- количество подходов к респиратору, количество измененных параметров;
- суммарное время, проведенное около респиратора;
- изменения в настройках в случае развития апноэ или брадипноэ.

3. Связанные с длительностью проводимой респираторной поддержки:

- общее время респираторной поддержки в ОРИТ;
- время ИВЛ и ВВЛ (без принудительных вдохов);
- время от пробуждения до перевода на самостоятельное дыхание;
- время от восстановления собственной дыхательной активности до перевода на ВВЛ.

Анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови осуществляли во время проведения ИВЛ, через 30 мин после перевода на ВВЛ и за 15 мин до экстубации трахеи на анализаторе газов и электролитов крови на аппарате Gem Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, США).

В обеих группах готовность к экстубации трахеи оценивали в соответствии с критериями внутреннего протокола отделения, основанного на международном протоколе «Evidence – based guidelines for weaning and discontinuation of ventilator support» [15]: восстановление ясного сознания, выполнение команд, готовность к содружественной работе с персоналом, при FiO_2 меньше 0,4, коэффициенте $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ больше 200, положительном давлении в конце выдоха ≤ 7 см вод. ст., стабильной гемодинамике, pH артериальной крови $> 7,35$, $35 < \text{pCO}_2 < 45$ мм рт. ст., температуре тела выше 36°C .

Для оценки безопасности проводимой респираторной поддержки анализировали значение используемого FiO_2 , уровень ПДКВ, величину ДО, вентиляционное («движущее») давление или разницу между давлением плато на вдохе и ПДКВ (driving pressure – ΔP) и рассчитывали mechanical power [22] посредством упрощенных уравнений [6] (mechanical power – «механическая сила или энергия», совокупный оценочный показатель безопасности проводимой вентиляции, учитывающий частоту дыхания, уровень PEEP, величину ΔP и ДО).

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Параметры проверены на нормальность распределения чисел с учетом критерия Шапиро – Уилка. Для нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, для ненормального – анализ Манна – Уитни. В зависимости от вида распределения количественные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение в случае нормального распределения и как Me (10–90) (медиана 10–90 процентиль) при ненормальном распределении. Частотные показатели, представленные в виде абсолютных значений и %, оценивали с помощью построения четырехпольных таблиц с расчетом χ^2 критерия и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p меньше 0,05.

Результаты исследования

В проведенном исследовании в группах сравнения статистически значимо различалось время от поступления пациента в ОРИТ до перевода на са-

мостоятельное дыхание. В группе автоматического управления параметрами до экстубации трахеи проходило в среднем на 17% меньше времени, нежели в контрольной группе.

Также отмечено, что при меньшей общей длительности вентиляции период вспомогательной вентиляции с полным отсутствием принудительных вдохов был в 1,5 раза длительнее в группе использования Intellivent-ASV.

В группе применения Intellivent-ASV при восстановлении удовлетворительного респираторного драйва аппарат быстро редуцировал число навязанных вдохов, фактически переводил пациента во вспомогательный режим и к пробуждению, как правило, все вдохи уже были спонтанными.

В группе врачебного управления восстановлению дыхательной активности не всегда совпадало с переводом аппарата в более щадящие режимы или режим PSV – проходило порядка 39 (13–85) мин до смены режима (табл. 2).

Возможно, именно с этим фактом связан факт, что в контрольной группе в 2 раза чаще отмечалось беспокойство пациентов, сопровождающееся тахикар-

дией, постукиваниями по кровати, развитием эпизодов тахипноэ. В группе Intellivent-ASV подобные эпизоды наблюдалась у 5 (12,5%) пациентов, в то время как в контрольной группе – у 9 (22,5%), однако различия статистически незначимы ($p = 0,3781$).

При развитии брадипноэ во время перевода на самостоятельное дыхание на фоне Intellivent-ASV (20 (50%) пациентов) автоматически включались навязанные вдохи и принудительная респираторная поддержка продолжалась вплоть до клинической возможности вновь минимизировать аппаратные дыхания.

В контрольной группе эпизоды брадипноэ или апноэ зафиксированы у 15 (37,5%) пациентов, при этом включалась резервная вентиляция с определенным количеством навязанных вдохов в режиме по давлению (полная ИВЛ), что влекло за собой необходимость коррекции режима вентиляции врачом и у нескольких пациентов – к асинхрониям. Статистически значимых различий по данному эпизоду не выявлено ($p = 0,3675$).

Важно подчеркнуть, что в группе применения интеллектуального режима аппаратные вдохи по

Таблица 2. Особенности проведения респираторной поддержки, ее длительность и особенности наблюдения за пациентом

Table 2. Specific features of respiratory support, its duration and parameters of patient monitoring

Показатели	Группа применения Intellivent-ASV	Группа применения традиционных режимов	p
Число пациентов	40	40	
Длительность респираторной поддержки в ОРИТ, мин	226 ± 31	271 ± 78	0,0013
Длительность периода механической вентиляции, мин	132 ± 36	189 ± 71	0,00001
Длительность периода вентиляции без принудительных вдохов, мин	90 (67–138)	60 (42–125)	0,0057
Время от пробуждения до вспомогательной вентиляции, мин	0 (0–0)	30 (0–87)	0,00001
Время от пробуждения до экстубации, мин	55 ± 16	117 (60–185)	0,00001
Время от появления собственной дыхательной активности до редуцирования числа принудительных вдохов, мин	0	39 (13–85)	0,00001
Количество подходов врача к респиратору	2 (1–3)	4 (2–6)	0,00001
Манипуляции с параметрами	0	4 (2–6)	0,00001
Время, проведенное клиницистом около респиратора, с	35 (25–53)	164 ± 69	0,00001
paO_2/FiO_2 , механическая вентиляция	358 (307–442)	372 ± 50	0,2347
paO_2/FiO_2 , вспомогательная вентиляция	371 ± 45	385 ± 49	0,1905
FiO_2 механическая вентиляция	26 (22–30)	34 (30–40)	0,00001
FiO_2 вспомогательная вентиляция	26 ± 4	30 (29–40)	0,00001
ДО во время механической вентиляции мл/кг идеальной массы тела	6 (5,2–7,0)	7 (6,0–9,5)	0,00001
ДО во время вспомогательной вентиляции мл/кг идеальной массы тела	8 (7–9)	8 (7–10)	0,1309
ΔP (driving Pressure), см вод. ст. механическая вентиляция	6 (5–7)	7,25 (6,5–9,5)	0,00001
PS вспомогательная вентиляция см вод. ст.	5 (5–5)	8 (7–10)	0,00001
PEEP механическая вентиляция см вод. ст.	5 (5,0–7,5)	7 (5,0–11,5)	0,0001
PEEP вспомогательная вентиляция, см вод. ст.	5 (5,0–5,5)	7 (5–10)	0,00001
Mechanical power, Дж/мин	8,2 (6–10)	8,6 (6,3–13,7)	0,0467
Количество реинтубаций	0	0	
Длительность госпитализации в ОРИТ, дни	1 (1–1)	1 (1–1)	0,8476
Длительность госпитализации от операции до выписки из стационара, дни	7 (6–11)	8 (7–12)	0,6743
Внутригоспитальная летальность	0	0	

Примечание: данные представлены как Ме [10–90] или как среднее ± стандартное отклонение

возобновлению дыхательной активности пациента редуцировались автоматически, а в группе врачебного протокола это вновь влекло за собой вмешательство клинициста.

Значимо различалось непосредственное участие докторов в процессе перевода пациентов на самостоятельное дыхание: в группе Intellivent-ASV врач в 2 раза реже подходил к респиратору, практически не требовалась коррекция параметров вентиляции. Существенно различалось в группах сравнения (на 80%) и время, проведенное клиницистом около респиратора.

Практически по всем параметрам, по которым оценивали безопасность проводимой респираторной поддержки (FiO₂, уровень ПДКВ, величина ДО, driving pressure – (ΔP), mechanical power), получены статистически значимые различия (табл. 2).

Уровень используемого FiO₂ и РЕЕР во все фазы респираторной поддержки был значимо ниже в группе применения Intellivent-ASV и ниже были уровни ΔP во время механической вентиляции и используемого PS при проведении вспомогательной вентиляции. Также значимо ниже была величина ДО и

mechanical power при проведении принудительной вентиляции, а во время проведения вспомогательной вентиляции величины ДО были равнозначны.

Во время проведения респираторной поддержки отмечено, что во все фазы вентиляции при удовлетворительных показателях индекса Хоровица (коэффициент раО₂/FiO₂) в обеих группах значимо отличались значения напряжения раСО₂, раО₂ и показатели SpO₂. В группе автоматического управления раО₂ и SpO₂ были значимо ниже, а раСО₂ было значимо выше, но указанные показатели находились в пределах физиологических границ (табл. 3).

Показатели артериального газообмена, данные пульсоксиметрии статистически значимо не отличались в обеих группах ни после перевода на самостоятельное дыхание, ни через 12 ч после экстубации трахеи (табл. 3).

Ни в одной из групп не отмечено случаев реинтубации трахеи. Трём пациентам потребовалось проведение неинвазивной масочной вентиляции в первые 8 ч после перевода на самостоятельное дыхание (2 – в группе Intellivent-ASV, одному – в группе врачебного интерфейса).

Таблица 3. Основные показатели респираторного мониторинга в послеоперационном периоде

Table 3. Main indicators of respiratory monitoring in the postoperative period

Показатели	Этапы	Группа применения Intellivent-ASV (n = 40)	Группа применения традиционных режимов (n = 40)	p
раО ₂ /FiO ₂	1	310 (256–378)	336 ± 90	0,2199
	2	358 (307–442)	372 ± 50	0,2347
	3	371 ± 45	385 ± 49	0,1905
EtCO ₂ , мм рт. ст.	1	39 ± 3	34,8 ± 3	0,00001
	2	39 ± 3	36 (33,5–41,5)	0,0019
	3	37 ± 2	36 (34,0–41,5)	0,2163
раСО ₂ , мм рт. ст.	1	42 (37,5–45,0)	37 (33,5–41,0)	0,00001
	2	42 (37,5–44,5)	38 (35,0–43,5)	0,0001
	3	40 ± 2	38 (36,0–44,5)	0,0327
SpO ₂ , %	1	99 (96–100)	100 (98–100)	0,0335
	2	98 (96–100)	99 (98–100)	0,0001
	3	98 (96–99)	99 (98–100)	0,0001
раО ₂ , мм рт. ст.	1	122 (90,5–177,0)	160 ± 47	0,0026
	2	94 (78–127)	124 (100–148)	0,00001
	3	91 (81–115)	120 (100–157)	0,00001
pH	1	7,38 ± 0,03	7,42 ± 0,04	0,00001
	2	7,39 ± 0,04	7,41 ± 0,04	0,2329
	3	7,39 ± 0,03	7,40 ± 0,03	0,1612
12 ч после экстубации трахеи	SpO ₂	94 (93–96)	94 ± 2	0,7581
	раО ₂ /FiO ₂	335 (316–369)	337,5 (300–400)	0,8399
	раСО ₂ , мм рт. ст.	39 (36–42)	38 (35–44)	0,1134
30 мин после экстубации трахеи	SpO ₂	95 (94–96)	94,5 (92–97)	0,0850
	раО ₂ /FiO ₂	347 (326–385)	332 (290–400)	0,0574
	раСО ₂ мм рт. ст.	39 ± 2	39 (36–44)	0,5349

Примечание: данные представлены как Ме [10–90] или как среднее ± стандартное отклонение

1 – поступление в ОРИТ,

2 – во время проведения искусственной вентиляции,

3 – период в группе Intellivent-ASV с полным отсутствием принудительных вдохов, а в контрольной группе в режиме PSV

Обсуждение результатов

В представленной работе проведено исследование особенностей респираторной поддержки с использованием интеллектуального режима вентиляции легких Intellivent-ASV. Данный режим относится к автономным роботическим технологиям, функционирующим в полностью замкнутом цикле, когда на основе данных пульсоксиметрии, капнографии и механики дыхания респиратор автоматически подбирает оптимальные параметры вентиляции для достижения целевых показателей газообмена, по мере стабилизации состояния пациента осуществляет перевод от полной ИВЛ через вспомогательные режимы к самостоятельному дыханию, без участия медицинского персонала, который выполняет функции наблюдения и контроля.

Проведено сравнение данного режима и традиционного протокола, когда качество респираторной поддержки и «комфорт» пациента контролировал дежурный врач.

Полученные данные показали, что применение интеллектуального режима позволяет значительно снизить нагрузку на персонал, повысить качество и безопасность послеоперационной вентиляции легких.

По режиму Intellivent-ASV есть несколько работ J.-M. Arnal et al. [3–5], в одной из которых показана безопасность данного режима у пациентов с различным состоянием легочной ткани, при этом автоматический подбор параметров оксигенации и вентиляции был различным в зависимости от характера легочной патологии (рестриктивная или обструктивная форма), особенно у пассивных пациентов [3]. В другой работе этого же автора показано, что при использовании указанного режима значительно снижается число ручных настроек вентилятора и режим существенно проще для медперсонала [4]. В работе 2019 г. представлены данные, показывающие, что режимом Intellivent-ASV подбираются параметры вентиляции, обеспечивающие самые низкие значения driving pressure и mechanical power для обеспечения должной оксигенации артериальной крови [5].

Группой исследователей во главе с E. Bialais также было показано, что применение режима Intellivent-ASV влечет за собой меньшее количество ручных настроек персоналом с большей вариабельностью автоматических изменений параметров вентиляции при ожидаемой длительности вентиляции свыше 48 ч [9].

На настоящий момент доступно несколько работ, посвященных эффективному применению Intellivent-ASV в кардиохирургии (A. J. Beijers [7]; F. Lellouche [14]), в которых показано снижение количества ручных настроек с обеспечением оптимальных параметров вентиляции при неизменной продолжительности вентиляции у пациентов, респираторная поддержка которых осуществлялась в режиме Intellivent после неосложненных кардиохи-

рургических вмешательств. В работе E. Fot показана эффективность данного режима в виде снижения нагрузки на персонал при отлучении пациентов от респиратора после операций реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения [12].

Также показаны преимущества данного режима у нейрохирургических пациентов – при использовании опции «повреждение мозга», он позволяет более эффективно поддерживать PaCO_2 в целевом диапазоне по сравнению с традиционными режимами с использованием меньшего количества ручных настроек параметров вентиляции [1].

Результаты нашего исследования в целом сопоставимы с данными подобных исследований, проведенных у кардиохирургических пациентов: в группе Intellivent-ASV реже требовались участие персонала в управлении работой аппарата и смена параметров вентиляции [7, 12, 14]. Мы получили статистически значимые различия по длительности вентиляции легких – использование интеллектуального режима позволило сократить как общую продолжительность ИВЛ, так и период «принудительного» дыхания. В отличие от наших результатов, в работе A. J. Beijers [7] и у E. Fot [12] длительность аппаратной поддержки в группах сравнения не отличалась, что можно объяснить разницей в локальных протоколах проведения ИВЛ.

Период вспомогательной вентиляции с полным отсутствием принудительных вдохов был дольше в группе Intellivent-ASV. Это соответствует современным протоколам, согласно которым большинству пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, рекомендованы режимы вспомогательной вентиляции (без аппаратных вдохов, параметры которых заданы врачом), так как это способствует лучшему расправлению базальных отделов легких, предотвращению атрофии дыхательной мускулатуры, более равномерному распределению газа, сокращению длительности респираторной поддержки и частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [20].

Режим Intellivent-ASV обеспечивал более протективную вентиляцию легких, о чем свидетельствуют меньшие значения используемого FiO_2 и PEEP во все фазы респираторной поддержки. Кроме того, отмечен меньший уровень ΔP (разница между давлением плато и PEEP) во время механической вентиляции и уровень PS (поддержки давлением) при проведении вспомогательной вентиляции, а также статистически значимо ниже была величина ДО и mechanical power при проведении принудительной вентиляции.

Мы считаем важным достижением возможность вентиляции при более низких значениях FiO_2 , поскольку предотвращение гипероксии является одной из целей протективной вентиляции, а негативные стороны гипероксии (увеличение количества абсорбционных ателектазов, легочного повреждения) на настоящий момент хорошо показаны в работах S. R. Panu и R. Panvar [18, 19].

Также положительной стороной использования IntelliVent-ASV является возможность лучшего освоения современных принципов протективной вентиляции легких и последующего применения полученных навыков на практике. Нами отмечено, что после начала использования данного режима нашими коллегами значительно чаще в рутинной практике устанавливаются более низкие значения давлений в фазы вдоха и выдоха, FiO₂, активнее и раньше осуществляется перевод на спонтанные режимы пациентов, находящихся на традиционных режимах вентиляции.

Ограничениями нашего исследования можно считать человеческий фактор: как было показано выше, в исследовании участвовало восемь врачей, каждый из которых имеет собственный опыт и устоявшиеся алгоритмы при проведении вентиляции легких. Кроме того, число подходов врача к аппарату и время, потраченное на изменение режимов вентиляции, могло зависеть от личностных характеристик и его базовой подготовки по проведению респираторной поддержки.

В заключение отметим, что, по нашему мнению, с использованием данного режима у клиницистов является надежный помощник, который неотрывно

и последовательно следит за меняющейся биомеханикой легких и при необходимости вносит поправки, оставляя за врачом все основные решения.

Выводы

1. Сравнение режима IntelliVent-ASV с традиционным протоколом аппаратной вентиляции в раннем послеоперационном периоде показало, что его применение снижает нагрузку на персонал за счет сокращения длительности респираторной поддержки и времени, затраченного клиницистом на участие в процессе отлучения пациента от аппарата, а также уменьшения количества подходов к респиратору и числа выполняемых врачом изменений параметров аппаратного дыхания.

2. Режим IntelliVent-ASV обеспечивает более протективную вентиляцию легких, о чем свидетельствуют меньшие значения используемой фракции вдыхаемого кислорода и РЕЕР во все фазы респираторной поддержки, меньший уровень движущего давления (ΔP), ДО и mechanical power во время принудительной вентиляции и меньший уровень поддержки давлением при вспомогательных режимах.

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. Ананьев Е. П., Полупан А. А., Мацковский И. В. и др. Использование режима IntelliVent-ASV для поддержания целевого диапазона EtCO₂ у пациентов с тяжелой ЧМТ // Вопросы нейрохирургии. – 2017. – № 5. – С. 63–68. DOI:10.17116/neiro201781563. <https://doi.org/10.17116/neiro201781563>
2. Кассиль В. Л., Еременко А. А., Сипичева Ю. Ю. и др. Интеллектуальные методы ИВЛ и ВВЛ. В кн.: Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 225–228. ISBN 978-5-00030-507-2.
3. Arnal J.-M., Garnera A., Novonti D. et al. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV) in ICU patients with acute respiratory failure: a prospective observational comparative study // Crit. Care. – 2013. – № 17. – R196 DOI:10.1186/cc12890.
4. Arnal J. M., Garnera A., Novotni D. et al. Closed loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes // Minerva Anestesiologica. – 2018. – Vol. 84, № 1. – P. 58–67. doi:10.23736/S0375-9393.17.11963-2.
5. Arnal J.-M., Saoli M., Garnera A. Airway and transpulmonary driving pressures and mechanical powers selected by INTELLiVENT-ASV in passive, mechanically ventilated icu patients // Heart Lung. – 2020. – Vol. 49, № 4. – P. 427–434. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.11.001.
6. Becher T., van der Staay M., Schädler D. et al. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation // Intens. Care Med. – 2019. – Vol. 45, № 9. – P. 1321–1323. doi:10.1007/s00134-019-05636-8.
7. Beijers A. J., Roos A. N., Bindels A. J. Fully automated closed-loop ventilation is safe and effective in post-cardiac surgery patients // Intens. Care Med. – 2014. – Vol. 40, № 5. – P. 752–753. doi:10.1007/s00134-014-3234-7.
8. Belliato M. Automated weaning from mechanical ventilation // World J. Respiriology. – 2016. – Vol. 28, № 6 (2). – P. 49–53. DOI:10.5320/wjr.v6.i2.49.
9. Bialais E., Wittebole X., Vignaux L. et al. Closed-loop ventilation mode (IntelliVent®-ASV) in intensive care unit: a randomized trial // Minerva Anestesiologica. – 2016. – Vol. 82. – P. 657–668. PMID 26957117.

REFERENCES

1. Ananiev E.P., Polupan A.A., Matskovskiy I.V. et al. Use of IntelliVent-ASV regimen to maintain target EtCO₂ range in patients with severe traumatic brain injury. *Voprosy Neyrokhirurgii*, 2017, no. 5, pp. 63-68. (In Russ.) doi:10.17116/neiro201781563. <https://doi.org/10.17116/neiro201781563>
2. Kassil V.L., Eremenko A.A., Sapicheva Yu.Yu. et al. *Intellektualnye metody IVL i VVL. V kn.: Printsipy mekhanicheskoy ventilyatsii legkikh v intensivnoy terapii*. [Intelligent methods of mechanical ventilation and assisted respiration. In: Principles of mechanical ventilation in intensive care]. Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2017, pp. 225-228. ISBN 978-5-00030-507-2.
3. Arnal J.M., Garnera A., Novonti D. et al. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV) in ICU patients with acute respiratory failure: a prospective observational comparative study. *Crit. Care*, 2013, no. 17, R196 doi:10.1186/cc12890.
4. Arnal J.M., Garnera A., Novotni D. et al. Closed loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. *Minerva Anestesiologica*, 2018, vol. 84, no. 1, pp. 58–67. doi:10.23736/S0375-9393.17.11963-2.
5. Arnal J.M., Saoli M., Garnera A. Airway and transpulmonary driving pressures and mechanical powers selected by INTELLiVENT-ASV in passive, mechanically ventilated icu patients. *Heart Lung*, 2020, vol. 49, no. 4, pp. 427–434. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.11.001.
6. Becher T., van der Staay M., Schädler D. et al. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, no. 9, pp. 1321–1323. doi:10.1007/s00134-019-05636-8.
7. Beijers A.J., Roos A.N., Bindels A.J. Fully automated closed-loop ventilation is safe and effective in post-cardiac surgery patients. *Intens. Care Med.*, 2014, vol. 40, no. 5, pp. 752–753. doi:10.1007/s00134-014-3234-7.
8. Belliato M. Automated weaning from mechanical ventilation. *World J. Respiriology*, 2016, vol. 28, no. 6 (2), pp. 49-53. doi:10.5320/wjr.v6.i2.49.
9. Bialais E., Wittebole X., Vignaux L. et al. Closed-loop ventilation mode (IntelliVent®-ASV) in intensive care unit: a randomized trial. *Minerva Anestesiologica*, 2016, vol. 82, pp. 657-668. PMID 26957117.

10. Chatburn R. L., Mireles-Cabodevila E. Closed-loop control of mechanical ventilation: description and classification of targeting schemes // *Respirat. Care.* – 2011. – Vol. 56, № 1. – P. 85–102. doi:10.4187/respcare.00967.
11. Dabbagh A., Esmailian F., Aranki S. Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients Second Edition Cham // Springer Intern. Publishing AG, part of Springer Nature 2018. – 672 p. doi: 10.1007/978-3-319-75747-6.
12. Fot E. V., Izotova N. N., Yudina A. S. Automated weaning from mechanical ventilation after off-pump coronary artery bypass grafting // *Front Med. (Lausanne).* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 1–7. doi:10.3389/fmed.2017.00031. eCollection 2017.
13. Gregory A. J., Engelman D. T., Williams J. B. et al. Cardiac Surgery ERAS p 488. In book O. Ljungqvist, N. K. Francis, R. D. Urman Enhanced Recovery After Surgery A Complete Guide to Optimizing Outcomes, Cham; Springer Nature Switzerland AG 2020 doi:10.1007/978-3-030-33443-7.
14. Lellouche F., Bouchard P. A., Simard S. et al. Evaluation of fully automated ventilation: a randomized controlled study in post-cardiac surgery patients // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 3. – P. 463–471. doi: 10.1007/s00134-012-2799-2.
15. MacIntyre N. R., Cook D. J., Ely E. W. Jr. et al. Evidence-based guide-lines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine // *Chest.* – 2001. – Vol. 120 (6 Suppl.). – P. 375S–395S. doi:10.1378/chest.120.6_suppl.375S.
16. Mead J., Turner J. M., Macklem P. T. et al. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow // *J. Appl. Physiol.* – Vol. 22, № 1. – P. 95–108. doi:10.1152/jappl.1967.22.1.95.
17. Otis A. B., Fenn W. O., Rahn H. Mechanics of breathing in man // *J. Appl. Physiol.* – 1950. – № 2. – P. 592–607. doi: 10.1152/jappl.1950.2.11.592.
18. Pannu S. R., Dziadzko M. A., Gajic O. How much oxygen? Oxygen titration goals during mechanical ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 4–5. doi:10.1164/rccm.201509-1810ED.
19. Panwar R., Hardie M., Bellomo R. et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 43–51. doi:10.1164/rccm.201505-1019OC.
20. Putensen C., Muders T., Varelmann D. et al. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation // *Curr. Opin. Crit. Care. Lippincott Williams and Wilkins.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 13–18. doi: 10.1097/01.ccx.0000198994.37319.60.
21. Serpa Neto A., Simonis F. D., Schultz M. J. How to ventilate patients without acute respiratory distress syndrome? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2015. – № 21. – P. 65–73. doi: 10.1097/MCC.0000000000000165.
22. Silva P. L., Macedo Rocco P. R., Pelosi P. Ten reasons to use mechanical power to guide ventilator settings in patients without ARDS In book: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. – 2020. – P. 37–50. https://doi.org/10.1007/978-3-030-37323-8_3.
10. Chatburn R.L., Mireles-Cabodevila E. Closed-loop control of mechanical ventilation: description and classification of targeting schemes. *Respirat. Care*, 2011, vol. 56, no. 1, pp. 85–102. doi:10.4187/respcare.00967.
11. Dabbagh A., Esmailian F., Aranki S. Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients Second Edition Cham. *Springer Intern., Publishing AG, part of Springer Nature* 2018. 672 p. doi: 10.1007/978-3-319-75747-6.
12. Fot E.V., Izotova N.N., Yudina A.S. Automated weaning from mechanical ventilation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Front Med. (Lausanne)*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 1–7. doi:10.3389/fmed.2017.00031. eCollection 2017.
13. Gregory A.J., Engelman D.T., Williams J.B. et al. Cardiac Surgery ERAS p 488. In book O. Ljungqvist, N.K. Francis, R.D. Urman Enhanced Recovery After Surgery A Complete Guide to Optimizing Outcomes, Cham; Springer Nature Switzerland AG 2020 doi:10.1007/978-3-030-33443-7.
14. Lellouche F., Bouchard P.A., Simard S. et al. Evaluation of fully automated ventilation: a randomized controlled study in post-cardiac surgery patients. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 3, pp. 463–471. doi: 10.1007/s00134-012-2799-2.
15. MacIntyre N.R., Cook D.J., Ely E.W.Jr. et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*, 2001, vol. 120, (6 suppl.), pp. 375S–395S. doi:10.1378/chest.120.6_suppl.375S.
16. Mead J., Turner J.M., Macklem P.T. et al. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.*, vol. 22, no. 1, pp. 95–108. doi:10.1152/jappl.1967.22.1.95.
17. Otis A.B., Fenn W.O., Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J. Appl. Physiol.*, 1950, no. 2, pp. 592–607. doi: 10.1152/jappl.1950.2.11.592.
18. Pannu S.R., Dziadzko M.A., Gajic O. How much oxygen? Oxygen titration goals during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, pp. 4–5. doi:10.1164/rccm.201509-1810ED.
19. Panwar R., Hardie M., Bellomo R. et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, pp. 43–51. doi:10.1164/rccm.201505-1019OC.
20. Putensen C., Muders T., Varelmann D. et al. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Curr. Opin. Crit. Care, Lippincott Williams and Wilkins*. 2006, vol. 12, no. 1, pp. 13–18. doi: 10.1097/01.ccx.0000198994.37319.60.
21. Serpa Neto A., Simonis F.D., Schultz M.J. How to ventilate patients without acute respiratory distress syndrome? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2015, no. 21, pp. 65–73. doi: 10.1097/MCC.0000000000000165.
22. Silva P.L., Macedo Rocco P.R., Pelosi P. Ten reasons to use mechanical power to guide ventilator settings in patients without ARDS In book: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2020, pp. 37–50. https://doi.org/10.1007/978-3-030-37323-8_3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2.
Тел.: +7 (499) 248–05–17.

Еременко Александр Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующий отделением
кардиореанимации и интенсивной терапии.

Комнов Роман Дмитриевич
врач – анестезиолог-реаниматолог, научный сотрудник
отделения кардиореанимации и интенсивной терапии.
E-mail: drrkom@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-1128-362X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky,
2, Abrikosovsky Lane, GSP-1,
Moscow, 119991.
Phone: +7 (499) 248-05-17.

Aleksandr A. Eremenko
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Correspondent Member of RAS,
Head of Cardiac Intensive Care Unit.

Roman D. Komnov
Anesthesiologist and Emergency Physician,
Researcher of Cardiac Intensive Care Unit.
Email: drrkom@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-1128-362X

Титов Петр Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
кардиореанимации и интенсивной терапии.

E-mail: petr.t@mail.ru

Герасименко Сергей Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
кардиореанимации и интенсивной терапии.

E-mail: lipid9@yandex.ru

Чакал Дейяра Алиевна

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
кардиореанимации и интенсивной терапии.

E-mail: deyyara@inbox.ru

Petr A. Titov

Anesthesiologist and Emergency Physician
of Cardiac Intensive Care Unit.

Email: petr.t@mail.ru

Sergey A. Gerasimenko

Anesthesiologist and Emergency Physician
of Cardiac Intensive Care Unit.

Email: lipid9@yandex.ru

Deyara A. Chakal

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Cardiac Intensive Care Unit.

Email: deyyara@inbox.ru



Высокопоточная оксигенотерапия у пациентов с ожоговой травмой

А. А. ПОНОМАРЕВ, В. В. КАЗЕННОВ, А. Н. КУДРЯВЦЕВ, А. В. КОРНЕЕВ, А. А. АЛЕКСЕЕВ

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

РЕЗЮМЕ

У пациентов с тяжелой ожоговой травмой высока вероятность возникновения острой дыхательной недостаточности (ОДН), причиной которой может быть интерстициальный отек легких, развивающийся при нарушении сосудистой проницаемости вследствие генерализованного воспаления.

Цель: оценить эффективность применения высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности у ожоговых больных.

Материалы и методы. Проспективно проанализировано 74 пациента с ОДН в стадии ожоговой токсемии, без ингаляционной травмы, с индексом оксигенации менее 300. В основной группе (37 пациентов) проводили респираторную поддержку ВПО, в контрольной группе – оксигенацию через носовые канюли со скоростью до 15 л/мин. В течение 48 ч регистрировали частоту дыхания, индекс оксигенации, PaCO_2 , среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту перевода пациентов на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), респираторный комфорт.

Результаты. В основной группе отмечали более высокие показатели индекса оксигенации к 48 ч исследования (342 против 305,5, $p = 0,02$), более быструю нормализацию газового состава крови, чем в контрольной. Применение ВПО связано с большим респираторным комфортом (8,4 против 5,3 балла ВАШ, $p = 0,03$), меньшей потребностью в ИВЛ (4 против 11, $p = 0,04$).

Вывод. ВПО является эффективным методом респираторной поддержки при паренхиматозной ОДН у ожоговых пациентов, который снижает частоту использования ИВЛ. ВПО переносится обожженными более комфортно, чем стандартные методы оксигенотерапии.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, пациенты с ожогами, респираторная поддержка, высокопоточная оксигенотерапия

Для цитирования: Пономарев А. А., Казеннов В. В., Кудрявцев А. Н., Корнеев А. В., Алексеев А. А. Высокопоточная оксигенотерапия у пациентов с ожоговой травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 46-52. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-46-52

High Flow Oxygen Therapy in Patients with Burn Injury

A. A. PONOMAREV, V. V. KAZENNOV, A. N. KUDRYAVTSEV, A. V. KORNEEV, A. A. ALEKSEEV

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

ABSTRACT

Some patients with severe burn injury have a high risk of developing acute respiratory failure, the cause of which may be interstitial pulmonary edema caused by inadequate infusion therapy.

The objective: to evaluate the effectiveness of high-flow oxygen therapy (HFOT) in acute parenchymatous respiratory failure in burn patients.

Subjects and methods. The prospective analysis included 74 patients with ARF in the stage of burn toxemia, without inhalation trauma, with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ below 300. In Main Group (37 patients), HFOT was used, while in Control Group patients received oxygenation through nasal cannula with the rate up to 15 l/min. Parameters of respiratory rate, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , MAP, heart rate, the number of intubations, respiratory comfort were recorded within 48 hours.

Results. Main Group had higher values of oxygenation index in 48 hours of the trial (342 vs. 305.5, $p = 0.02$), faster normalization of blood gas composition compared to Control Group. HFOT was associated with greater respiratory comfort (8.4 vs. 5.3 VAS scores, $p = 0.03$), lower need in mechanical ventilation (4 vs. 11, $p = 0.04$).

Conclusion: HFOT is an effective method for the treatment of respiratory failure in inpatients with burns. The need for intubation decreases, it is more comfortable to be tolerated than standard methods of oxygen therapy.

Key words: respiratory failure, patients with burns, respiratory support, high-flow oxygen therapy

For citations: Ponomarev A.A., Kazennov V.V., Kudryavtsev A.N., Korneev A.V., Alekseev A.A. High flow oxygen therapy in patients with burn injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 46-52. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-46-52

Для корреспонденции:

Пономарев Анатолий Андреевич
E-mail: Ponomarev_1988@mail.ru

Correspondence:

Anatoly A. Ponomarev
Email: Ponomarev1988_@mail.ru

В России, по официальным данным, ожоги занимают шестое место (2,4%) в общей структуре полученных населением травм [1]. Респираторные осложнения встречаются более чем у 40% пациентов, поступающих в стационар после термического поражения. В большинстве исследований не отражен в полной мере необходимый подход к выбору метода респираторной поддержки в зависимости от состояния больного, в том числе для больных с ожогами. Так, при ингаляционной травме, когда

возникает отек слизистой оболочки дыхательных путей, золотым стандартом является превентивная интубация трахеи с целью поддержания в первую очередь проходимости дыхательных путей и при необходимости проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку [2].

У ожоговых пациентов в стадии острой токсемии развитие дыхательной недостаточности может быть обусловлено и другими механизмами. В пер-

вую очередь это капиллярная утечка на фоне эндогенной интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа, гипергидратация вследствие инфузионной терапии, проводимой при лечении ожогового шока [4]. Морфологическим субстратом дыхательной недостаточности в этом случае будет являться развитие интерстициального отека легких. Из средств респираторной поддержки у больных данной категории определенным преимуществом обладают методики неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). Они могут обеспечивать постоянное положительное давление в дыхательных путях, что способствует рекрутированию коллабированных альвеол, повышенную концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси [4, 10].

В последнее время широкое распространение получила респираторная поддержка в виде высокопоточной оксигенотерапии (ВПО), являющаяся по сути разновидностью НИВЛ. Сущность данного метода заключается в возможности подачи пациенту высокого потока (до 60 л/мин) согретой увлажненной газовой смеси через носовые канюли с регулируемой фракцией кислорода [11]. Применение ВПО у ожоговых пациентов может быть особенно актуально в связи с тем, что имеются определенные трудности для проведения НИВЛ у больных этой категории. Нахождение пациента во флюидизирующей кровати, наличие ожогов лица, головы, питание через назогастральный зонд значительно затрудняют проведение масочной НИВЛ.

В настоящий момент нет данных о лечении острой паренхиматозной дыхательной недостаточности с помощью ВПО у ожоговых больных, поэтому исследование эффективности применения данного метода, в сравнении со стандартными методами оксигенотерапии, рассматривается как актуальная задача в реаниматологии и комбустиологии.

Цель: оценить эффективность применения ВПО при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности у ожоговых больных.

Материалы и методы

Работа выполнялась в ожоговом центре НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского с 2017 по 2020 г. Проведено проспективное одноцентровое исследование. Основным критерием включения являлась клиника острой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки у пострадавших с ожоговой травмой (ожоги лица, головы, шеи). Диагноз острой дыхательной недостаточности (ОДН) был подтвержден клинической картиной (частота дыхательных движений (ЧДД) > 25 в минуту), лабораторными ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), инструментальными методами диагностики (SpO_2 менее 90% на воздухе, рентгенологическая картина соответствовала острому респираторному дистресс-синдрому).

Критериями исключения служили: нестабильная гемодинамика (среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст., применение вазопрессоров), ин-

галяционная травма 2–3-й степени, выраженная гипоксемия (индекс оксигенации менее 200), ургентная хирургическая патология (кровотечение, пневмо-, гемо- или гидроторакс), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом, нарушение сознания, отказ пациента от проводимого исследования.

С помощью программы генератора случайных чисел пациенты распределены в две группы. В основную группу включено 37 пациентов, которым проводили респираторную поддержку в виде ВПО аппаратом AIRVO2 (Optiflow Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). Стартовыми параметрами являлись: $\text{FiO}_2 = 45\%$, скорость потока начинали с 60 л/мин, по деэскалационному принципу, с целью создания эффекта, подобного СРАР [9]. Газовая смесь при температуре 37°C со 100%-ной влажностью доставлялась больному через инспираторный контур с носовой канюлей. Для успешного создания положительного давления в верхних дыхательных путях пациентов просили дышать через нос с закрытым ртом (рис. 1).



Рис. 1. Респираторная поддержка в объеме высокопоточной оксигенотерапии через носовые катетеры

Fig. 1. Respiratory support in the form of high-flow oxygen therapy through nasal catheters

Контрольную группу составило такое же число больных, которым проводили оксигенотерапию со скоростью до 15 л/мин через назальный катетер с применением аппарата Боброва. Существенных различий в исследуемых группах по эпидемиологическим, демографическим показателям не выявлено (табл. 1).

Поступление в стационар было через 4,6 сут от момента получения термических поражений, что соответствовало ожоговой болезни в стадии острой токсемии. Все пациенты, включенные в исследо-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в основной и контрольной группах

Table 1. General description of the patients in main and control groups

Показатели	Ме основной группы (n = 37)	Q1; Q3	Ме контрольной группы (n = 37)	Q1; Q3
Пол, м/ж	24/13	28/9		
Возраст	42,5	(33; 48)	43,8	(33; 52)
Процент ожога, %	35,4	(30; 40)	35,8	(30; 50)
SOFA	1,9	(1,1; 2,0)	1,6	(0,5; 3)
Индекс Во	78,1	(68; 86)	79,7	(69; 89)
ЧСС, уд/мин	116,1	(116,8; 117)	117,1	(110; 125)
АД _{ср} , мм рт. ст.	115	(113; 123)	83,7	(96; 125)
ЧД, мл/мин	29,4	(29; 29,7)	28,7	(28,5; 30,2)
SaO ₂ , %	83,7	(81; 84,7)	82,5	(81,2; 85,4)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	29,5	(29,4; 30,1)	30,1	(29; 30,8)
PaO ₂ , мм рт. ст.	57,1	(56,7; 58)	56,8	(62,1; 55,4)
PaO ₂ /FiO ₂	270,7	(266,6; 271)	271,4	(266; 281)

вание, имели признаки дыхательной недостаточности I–II степени. Больные предъявляли жалобы на чувство нехватки воздуха, одышку. Объективно обращали на себя внимание тахипноэ, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. При этом дыхание через носоглотку проводилось без затруднений. Отмечено нарушение газового состава крови в виде артериальной гипоксемии со снижением PaO₂ до 54 мм рт. ст., гипокапнией, снижением индекса оксигенации. Данные изменения сопровождались гемодинамическими нарушениями в виде синусовой тахикардии, артериальной гипертензией. При аускультации легких отмечались жесткое дыхание, сухие хрипы в заднебоковых отделах. По данным рентгенографии грудной клетки, у всех пациентов была картина, соответствующая острому респираторному дистресс-синдрому.

В процессе лечения всем больным проводили постоянный клиничко-лабораторный мониторинг. Точками контроля выбраны: начало респираторной терапии (0 этап), 1, 3, 6, 12, 24, 48 ч от момента включения пациента в исследование. Для определения индекса оксигенации в контрольной группе расчет фракции кислорода газовой смеси проводили по алгоритму, предложенному Гибсоном [8]. В ходе терапии в двух исследуемых группах также регистрировали частоту перевода пациентов на инвазивную ИВЛ. Помимо клиничко-лабораторных данных, оценивали респираторный комфорт по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При этом уровень дыхательного комфорта от 0 до 2,5 балла по ВАШ оценивали как неудовлетворительный; от 2,6 до 5,0 – как удовлетворительный; от 5,1 до 7,5 – хороший; от 7,6 до 10 – отличный.

При статистическом анализе для регистрации полученных данных использовали программу Microsoft Access. Количественные показатели, полученные в ходе исследований, обработаны с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Рассчитывали медиану и интерквартильный размах. При распределении, отличном от нормального, для связанных выборок использовали непараметриче-

ский критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок – критерий Манна – Уитни. Статистический анализ показателей респираторного статуса проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA с критерием Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis H-test) для признаков с отличным от нормального распределением. Сравнение качественных показателей выполняли с использованием критерия Фишера. В качестве порогового значения статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе, с применением ВПО, уже в течение 1-го ч отмечали статистически значимое снижение ЧДД до 25,4 (22,6; 25,9), через 3 ч – до 20,6 (20; 20,9). Через 6 ч выявлено нормопноэ. В контрольной группе через 1 ч одышка уменьшилась до 27 (25,4; 31), через 3 ч – до 24 (22,6; 24,1). В дальнейшем, через 6 и 12 ч от начала исследования, у пациентов в контрольной группе сохранялось умеренное тахипноэ до 22 (21,3; 24,5), только после 1-х сут исследования частота дыхания приходила в норму. Следует подчеркнуть, что в первые 24 ч различия в показателе ЧДД между пациентами обеих групп носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) (рис. 2).

Особый интерес в проводимом исследовании представляет динамика изменений индекса оксигенации. В основной группе не выявили статистически значимого изменения индекса оксигенации в течение первых 3 ч. Статистически значимое увеличение до 285,3 (275; 294) отмечалось только через 6 ч от начала проведения ВПО. После 24 ч он имел значение 314,6 (310,1; 318,2), а к концу 2-х сут увеличился до 342 (337,6; 359) ($p < 0,05$). У пациентов контрольной группы отмечали статистически значимое изменение индекса оксигенации только через 12 ч – 279 (273; 288), через 24 ч он составил 280,5 (277; 294), через 36 ч – 300 (294; 303,2), через 48 ч – 305,5 (301; 310), что было статистически значимо меньше, чем в основной группе ($p < 0,05$) (рис. 3).

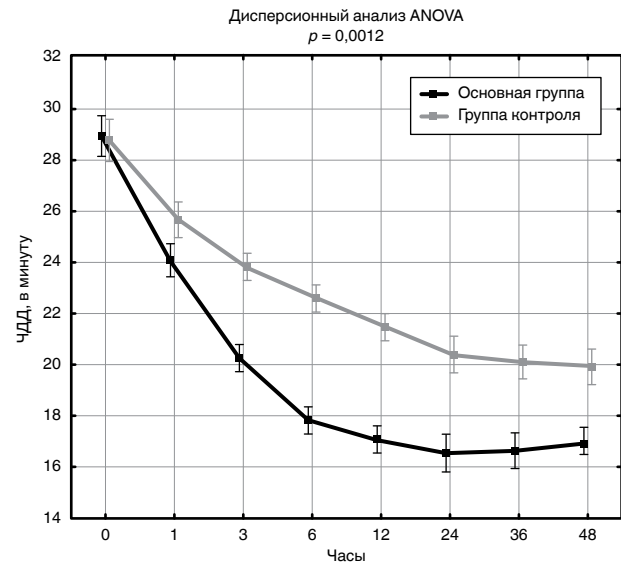


Рис. 2. Динамика изменения частоты дыхательных движений на этапах исследования
Fig. 2. Changes in respiratory frequency at different stages of the study

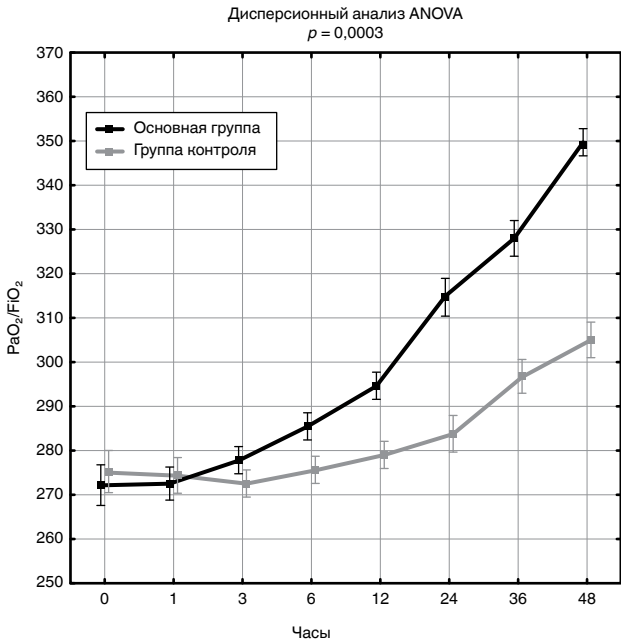


Рис. 3. Динамика изменения индекса оксигенации на этапах исследования
Fig. 3. Changes in oxygenation index at different stages of the study

Через 1 ч после начала ВПО у пациентов основной группы было значимое увеличение PaCO_2 до 32,8 (32,1; 34,7) мм рт. ст., а через 3 ч отмечалась нормокапния, которая сохранялась на всех последующих этапах исследования. В контрольной группе у пострадавших происходило увеличение PaCO_2 через 1 ч до 31,2 (26,1; 31,5) мм рт. ст., через 3 ч – до 32,3 (31,5; 33,1) мм рт. ст., через 6 ч – до 34,3 (33,9; 34,6) мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Следует отметить, что начиная с 5-го этапа значимых отличий в показателе PaCO_2 между пациентами исследуемых групп не выявлено (рис. 4).

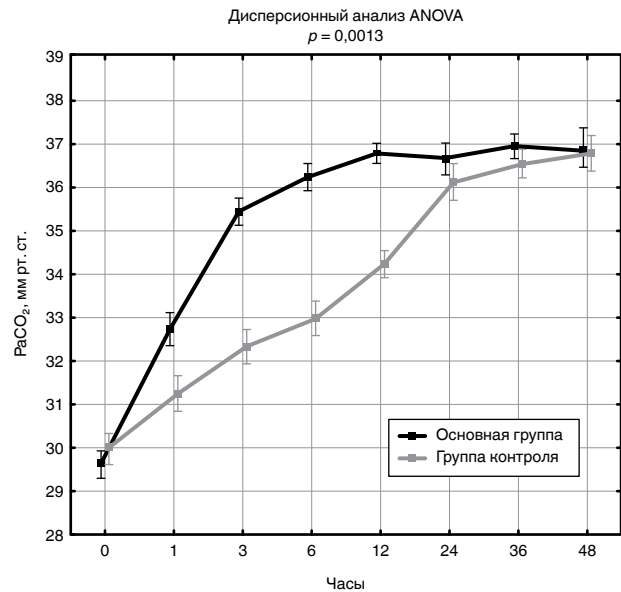


Рис. 4. Динамика изменения PaCO_2 в артериальной крови на этапах исследования
Fig. 4. Changes in PaCO_2 in arterial blood at different stages of the study

Нормализация среднего артериального давления, ЧСС в основной группе больных происходила быстрее, чем в контрольной (рис. 5, 6).

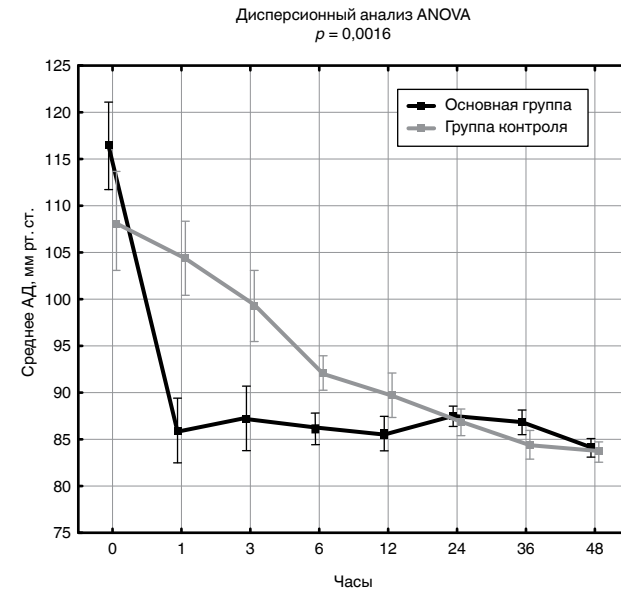


Рис. 5. Динамика изменения среднего артериального давления на этапах исследования
Fig. 5. Changes in mean arterial pressure at different stages of the study

При анализе переносимости различных вариантов респираторной поддержки у пострадавших с ВПО медиана респираторного комфорта на 2-е сут исследования составила 8,4 (7,7; 8,9) балла, в контрольной – 5,3 (4,8; 6,5) балла. Пациенты контрольной группы значимо чаще переводились на ИВЛ, чем пациенты, которым проводилась высокопоточная оксигенация (табл. 2).

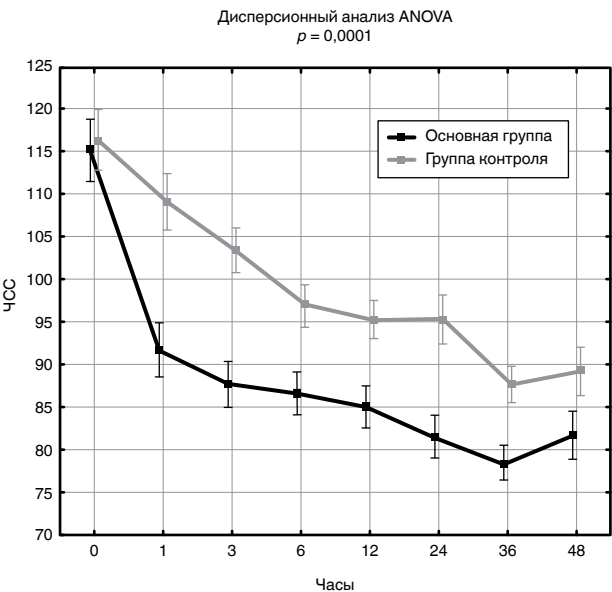


Рис. 6. Динамика изменения частоты сердечных сокращений на этапах исследования
Fig. 6. Heart rate changes at different stages of the study

Таблица 2. Сравнительный анализ перевода пациентов на ИВЛ в основной и контрольной группах
Table 2. Comparative analysis of patients transferred to mechanical ventilation in main and control groups

Показатели	Основная группа (n = 37)	Группа контроля (n = 37)	Статистическая значимость
Число пациентов, переведенных на ИВЛ, n	4 (37)	11 (37)	F = 0,049; p = 0,0496*

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с исходными значениями, тест Фишера (двусторонний), $p < 0,05$

объема внесосудистой жидкости в легких. Однако динамика роста индекса оксигенации на этапах исследования в основной группе статистически значимо опережала изменения данного показателя в группе контроля. Скорее всего, это было связано с тем, что при ВПО возможно генерировать определенный уровень положительного давления в дыхательных путях [6]. Благодаря этому рекрутирование легких происходило быстрее, чем при стандартной инсуффляции кислорода через носовые канюли. К концу 2-х сут наблюдения значения индексов оксигенации у больных на фоне проведения ВПО статистически значимо превышали данные уровни индексов оксигенации у больных в контрольной группе.

В контрольной группе 90% пациентов при применении стандартной инсуффляции кислорода через носовые катетеры отмечали ощущение сухости слизистой носоглотки, жаловались на першение в горле (против 12% пациентов в основной группе). Это связано с тем, что данная методика имеет ряд недостатков, к которым относятся в том числе неэффективное увлажнение и согревание газовой смеси,

Обсуждение

Проводя сравнение значений ЧДД, PaCO_2 , ЧСС, среднего артериального давления в исследуемых группах, необходимо отметить, что нормализация этих показателей в основной группе на фоне проведения ВПО наступала значимо быстрее, чем в группе контроля с применением стандартных методов оксигенотерапии. Полученные результаты мы можем объяснить положительным эффектом ВПО в виде возможности обеспечивать поток увлажненной газовой смеси, превышающий у большинства больных пиковый инспираторный поток [5]. Высокая скорость потока газа уменьшает сопротивление в верхних дыхательных путях и снижает работу дыхания пациента. Как следствие, это ведет к нормализации показателей газового состава крови [3]. В исследуемых группах статистически значимое повышение индекса оксигенации происходило не сразу, что совпадало с данными J. Rello [13]. По нашему мнению, эти изменения были связаны с клиническими эффектами дегидратации, уменьшением

подаваемой больному [12]. При применении ВПО происходят адекватное согревание и увлажнение газовой-кислородной смеси, подаваемой пациенту. Кроме того, используемый контур из полунепроницаемой мембраны предотвращает образование в нем конденсата, что обеспечивает более высокий уровень комфорта у пациентов, получающих этот вид респираторной поддержки [7].

- Выводы**
1. ВПО является эффективным методом лечения паренхиматозной дыхательной недостаточности у ожоговых больных, что подтверждается значимым увеличением PO_2/FiO_2 , снижением частоты дыхания, обеспечением нормокапнии у пострадавших, которым проводился данный вид респираторной поддержки.
 2. Респираторная поддержка в виде ВПО уменьшает частоту инициации ИВЛ, переносится пациентами более комфортно по сравнению со стандартными методами оксигенотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Богданов С. Б. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей: Клинические рекомендации. – М., 2017. – 115 с. – С. 12 <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Natsional-ny-e-klinicheskie-rekomendatsii-po-ozhogam-20171.pdf>.
2. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Малинина Н. Б. Экстренная и неотложная медицинская помощь после ожоговой травмы // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 15. – С. 6–12. https://elibrary.ru/download/elibrary_30478917_22467782.pdf.
3. Власенко А. В., Корякин А. Г., Евдокимов Е. А. Высокопоточная оксигенотерапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 29. – С. 16–26. <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/328/328>.
4. Лавров В. А. Молекулярные механизмы воспаления у обожженных: Электронный ресурс // Комбустология. – 2003. – № 15. <http://combustiolog.ru/journal/molekulyarny-e-mehanizmy-vospaleniya-u-obozhzhennyh-h>.
5. Boyer F, Vargas M., Delacre M. Prognostic impact of high-flow nasal cannula oxygen supply in an ICU patient with pulmonary fibrosis complicated by acute respiratory failure // *Intens. Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 558–559. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00279.2016>.
6. Corley A., Caruana L. R., Barnett A. G. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107. – P. 998–1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aer265>.
7. Cuquemelle E., Pham T., Papon J. F. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure // *Respir. Care.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1571–1577. <https://doi.org/10.4187/respcare.01681>.
8. Gibson R., Comer P., Beckham R. Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment. – 1976. <https://doi.org/10.1097/00000542-197601000-00019>.
9. Groves N., Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers // *Austral. Crit. Care.* – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2007.08.001>.
10. Jaber S., Chanques G., Jung B. Postoperative noninvasive ventilation // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112. – P. 453–461. PMID: 20068454 <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0b013e3181c5e5f2>.
11. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy devices // *Respir. Care.* – 2019. – Vol. 64, № 6. – P. 735–742. <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/64/6/735.full.pdf>.
12. O'Driscoll B. R., Howard L. S., Davison A. G. BTS guideline for emergency oxygen use in adults. – 2008. – Vol. 63. – P. 61–68. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.102947>.
13. Rello J., Perez M., Roca O. et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v // *J. Crit. Care.* – 2012. – Vol. 27. – P. 434–439. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.006>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Пономарев Анатолий Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: +7 (965) 288–84–84.
E-mail: Ponomarev_1988@mail.ru

Казеннов Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, руководитель группы
анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: vkazennov@rambler.ru

REFERENCES

1. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Bogdanov S.B. *Ozhogi termicheskiye i khimicheskiye. Ozhogi solnechnyye. Ozhogi dykhatelnykh putey: Klinicheskiye rekomendatsii.* [Thermal and chemical burns. Solar burns. Respiratory tract burns. Clinical guidelines]. Moscow, 2017, 115 p. pp. 12. <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Natsional-ny-e-klinicheskie-rekomendatsii-po-ozhogam-20171.pdf>.
2. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Malyutina N.B. Emergency and urgent medical care after burn injury. *Meditsinsky Alfavit*, 2016, vol. 2, no. 15, pp. 6–12. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_30478917_22467782.pdf.
3. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Evdokimov E.A. High-flow oxygen therapy in the treatment of acute respiratory failure of various origins: opportunities and prospects. *Meditsinsky Alfavit*, 2017, vol. 3, no. 29, pp. 16–26. (In Russ.) <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/328/328>.
4. Lavrov V.A. Molecular mechanisms of inflammation in the burned. Epub. *Kombustologiya*, 2003, no. 15. (In Russ.) <http://combustiolog.ru/journal/molekulyarny-e-mehanizmy-vospaleniya-u-obozhzhennyh-h>.
5. Boyer F, Vargas M., Delacre M. Prognostic impact of high-flow nasal cannula oxygen supply in an ICU patient with pulmonary fibrosis complicated by acute respiratory failure. *Intens. Care Med.*, 2011, vol. 37, pp. 558–559. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00279.2016>.
6. Corley A., Caruana L.R., Barnett A.G. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br. J. Anaesth.*, 2011, vol. 107, pp. 998–1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aer265>.
7. Cuquemelle E., Pham T., Papon J.F. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir. Care*, 2012, vol. 57, pp. 1571–1577. <https://doi.org/10.4187/respcare.01681>.
8. Gibson R., Comer P., Beckham R. Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment. 1976. <https://doi.org/10.1097/00000542-197601000-00019>.
9. Groves N., Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Austral. Crit. Care*, 2007, vol. 20, no. 4, pp. 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2007.08.001>.
10. Jaber S., Chanques G., Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology*, 2010, vol. 112, pp. 453–461. PMID: 20068454 <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0b013e3181c5e5f2>.
11. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy devices. *Respir. Care*, 2019, vol. 64, no. 6, pp. 735–742. <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/64/6/735.full.pdf>.
12. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Davison A.G. BTS guideline for emergency oxygen use in adults. 2008, vol. 63, pp. 61–68. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.102947>.
13. Rello J., Perez M., Roca O. et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J. Crit. Care*, 2012, vol. 27, pp. 434–439. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.006>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Anatoliy A. Ponomarev

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Phone: +7 (965) 288-84-84.
Email: Ponomarev_1988@mail.ru

Vladimir V. Kazennov

Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology,
Resuscitation and Intensive Care Group,
Leading Researcher.
Email: vkazennov@rambler.ru

Кудрявцев Антон Николаевич

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: Katerpillar74Y@Yandex.ru

Корнеев Александр Викторович

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

Алексеев Андрей Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора.
E-mail: alexeev@ixv.ru

Anton N. Kudryavtsev

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: Katerpillar74Y@Yandex.ru

Aleksandr V. Korneev

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

Andrey A. Alekseev

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Director.
Email: alexeev@ixv.ru



Предоперационная подготовка пациентов с анемией при эндопротезировании плечевого сустава

С. В. СОКОЛОВ¹, В. А. ГЛУЩЕНКО^{2,3}

¹Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, РФ

²НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, РФ

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Наличие у пациентов предоперационной анемии повышает риск периоперационной гемотрансфузии, развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, острого повреждения почек, роста внутрибольничной и 30-дневной летальности, увеличивает сроки лечения и повышает риск повторной госпитализации.

Цель: улучшить результаты лечения пациентов после ревизионного эндопротезирования плечевого сустава путем коррекции предоперационной анемии.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 170 медицинских историй болезни пациентов, перенесших ревизионное эндопротезирование плечевого сустава за период с 2014 по 2021 г. Все пациенты в день консультации имели уровень гемоглобина крови менее 130 г/л. Пациенты были разделены на две сопоставимые группы. В основной группе ($n = 90$) за 4 нед. до предполагаемой даты операции проводили предоперационную подготовку карбоксималтатом железа в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином человека. Пациенты контрольной группы ($n = 80$) специфическую подготовку не получали.

Результаты. Полученные данные показали, что объем интраоперационной и послеоперационной дренажной кровопотери между группами статистически не различался; уровень гемоглобина крови пациентов основной группы был статистически значимо выше как до операции, так и в 1-е сут после операции, показаний к гемотрансфузии не было. У пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде отмечено значимо большее снижение уровня гемоглобина крови; 3 (3,8%) пациентам контрольной группы потребовалась трансфузия эритроцитарной массы. Осложнения в раннем послеоперационном периоде (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочных артерий, нарушение ритма сердца) в основной группе встречались значимо реже, чем в группе контроля (4,5% против 8,8% случаев; $p < 0,05$).

Заключение. Применение карбоксималтата железа в дозе 1 000 мг однократно и при необходимости повторно через 14 дней в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином человека в дозе 150 МЕ/кг позволяет в сроки от 2 нед. до 1 мес. подготовить пациентов к ревизионному эндопротезированию плечевого сустава. Предоперационная коррекция анемии до достижения концентрации гемоглобина 130 г/л по предложенной схеме позволяет существенно снизить необходимость в гемотрансфузионной терапии и частоту соматических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: гемоглобин, железо, эритропоэтин, анемия, ревизионное эндопротезирование, плечевой сустав

Для цитирования: Соколов С. В., Глущенко В. А. Предоперационная подготовка пациентов с анемией при эндопротезировании плечевого сустава // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 53-57. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-53-57

Preoperative Preparation of Patients with Anemia before Shoulder Replacement

S. V. SOKOLOV¹, V. A. GLUSCHENKO^{2,3}

¹Hospital for War Veterans, St. Petersburg, Russia

²N. N. Petrov Research Medical Oncology Center, St. Petersburg, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The preoperative anemia in patients increases the risk of perioperative blood transfusion, myocardial infarction, ischemic stroke, acute kidney injury, and higher nosocomial and 30-day mortality, lengthens the duration of treatment, and increases the risk of re-hospitalization.

The objective: to improve treatment results of patients after revision shoulder replacement through management of preoperative anemia.

Subjects and methods. 170 medical files of patients who underwent revision shoulder replacement from 2014 to 2021 were retrospectively analyzed. On the day when they were examined by the physician, all patients had blood hemoglobin level below 130 g/l. The patients were divided into two groups that were comparable in their characteristics. Patients of the Main Group ($n = 90$) received preoperative preparation with iron carboxymaltate in combination with recombinant human erythropoietin 4 weeks before the expected date of surgery. Patients of the Control Group ($n = 80$) did not have any specific preparation.

Results. The data obtained showed that the volume of intraoperative and postoperative drainage blood loss did not differ statistically between the groups; hemoglobin blood level in patients from the Main Group was statistically significantly higher both before the surgery and on the first day after it, and no hemotransfusion was indicated. In the Control Group, a statistically significantly greater decrease in hemoglobin level was observed in the postoperative period; 3 (3.8%) patients in the Control Group required RBC-transfusion. Complications in the early postoperative period (myocardial infarction, pulmonary embolism, and cardiac arrhythmia) were significantly less frequent in the Main Group versus the Control one (4.5% of cases vs. 8.8%; $p < 0.05$).

Conclusion. The use of iron carboxymaltate at the dose of 1,000 mg once and, if necessary, repeatedly in 14 days in combination with recombinant human erythropoietin at the dose of 150 IU/kg allows preparing patients for revision shoulder replacement within the period from two weeks to one month. Preoperative management of anemia until the hemoglobin concentration reaches 130 g/l using the proposed regimen can significantly reduce the need for blood transfusion and frequency of somatic complications in the early postoperative period.

Key words: hemoglobin, iron, erythropoietin, anemia, revision arthroplasty, shoulder joint

For citations: Sokolov S. V., Gluschenko V. A. Preoperative preparation of patients with anemia before shoulder replacement. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 53-57. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-53-57

*Для корреспонденции:*Соколов Сергей Викторович
E-mail: medical-waste@rambler.ru*Correspondence:*Sergey V. Sokolov
Email: medical-waste@rambler.ru

В повседневной клинической практике анемия определяется Всемирной организацией здравоохранения как значение гемоглобина крови менее 130 г/л у мужчин, менее 120 г/л у небеременных женщин и менее 110 г/л у беременных женщин, что составляет около 1,26 млрд человек в мире [7]. Железодефицитная анемия остается самым распространенным типом анемии, составляя около 50% всех случаев анемии, особенно у женщин, при этом среди пациентов без анемии 42% имеют дефицит железа и 27% – сниженное депо железа [10]. Основными предикторами развития послеоперационной анемии являются: предоперационная анемия, женский пол, меньшая площадь поверхности тела, периоперационная кровопотеря и послеоперационное угнетение эритропоэза [9]. Метаанализ практически 950 000 хирургических вмешательств, кроме кардиохирургических, показал, что наличие у пациентов предоперационной анемии повышает риск периоперационной гемотрансфузии, развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, острого повреждения почек, роста внутрибольничной и 30-дневной летальности, перевода в другой стационар и/или повторной госпитализации [4, 5]. Отмечается взаимосвязь периоперационной анемии с риском развития перипротезной инфекции в травматологии и ортопедии, анемия встречается у 28,4% пациентов, нуждающихся в эндопротезировании плечевого сустава, следовательно, предоперационная анемия и дефицит железа должны быть выявлены и скорректированы как можно раньше до операции с ожидаемой умеренной или высокой кровопотерей (более 500 мл) [2, 3, 8].

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов после ревизионного эндопротезирования плечевого сустава путем коррекции предоперационной анемии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 170 медицинских историй болезни пациентов отделения травматологии и ортопедии СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», которым выполнено ревизионное эндопротезирование плечевого сустава с 2014 по 2021 г. Больные разделены на две сопоставимые по своим характеристикам группы: основную ($n = 90$), пациенты которой получали предоперационную коррекцию анемии, и контрольную ($n = 80$), пациенты которой планировались на оперативное лечение согласно общепринятым в России клиническим рекомендациям и никаких дополнительных препаратов не получали.

В исследование включено 105 женщин и 65 мужчин в возрасте 76 ± 6 (от 65 до 85) лет. Всем пациентам проводили стандартное обследование и интраоперационный мониторинг, включавший

неинвазивное измерение артериального давления (систолическое, диастолическое, среднее), частоты сердечных сокращений, сатурации крови (SpO_2), ЭКГ в трех стандартных отведениях. Оперативные вмешательства проводили в условиях общего обезболивания с искусственной вентиляцией легких. Индукцию анестезии проводили пропофолом 1,5 мг/кг внутривенно, анальгезию обеспечивали раствором фентанила 4–8 мкг/кг внутривенно, поддержание анестезии – севофлураном 0,9–1,0 МАК после интубации трахеи на фоне релаксации (цисатракурий безилат 150 мкг/кг и поддержание релаксации болюсными введениями по 30 мкг/кг). С целью снижения коморбидности в результате гипотонии у пожилых пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию, в интраоперационном периоде среднее артериальное давление поддерживали на уровне 90 ± 5 мм рт. ст. путем инфузии фенилэфрина. В обеих группах интраоперационная инфузионная терапия включала введение полиионных растворов 10 мл/кг \times ч.

Пациенты основной группы ($n = 90$), имеющие предоперационный уровень гемоглобина крови менее 130 г/л, за 4 нед. до предполагаемого оперативного вмешательства получали подготовку по разработанной схеме: карбоксимальтат железа 1 000 мг (15 мг/кг) внутривенно однократно, рекомбинантный эритропоэтин человека 10 000 МЕ (100–150 МЕ/кг) подкожно 3 раза в неделю. Пациентам сообщали о необходимости повторно выполнить клинический анализ крови спустя 2 нед. и сообщить результаты лечащему врачу. Результаты клинического анализа крови были повторно оценены через 14 дней после первичного приема и проведения терапии. Если уровень гемоглобина оставался менее 130 г/л (таких пациентов было менее 20%, $n = 16$), они получали дополнительную дозу карбоксимальтата железа 1 000 мг внутривенно однократно, рекомбинантный эритропоэтин человека по 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Все пациенты основной группы к дню госпитализации имели уровень гемоглобина крови 130 г/л и более.

Полученные в ходе исследования данные представлены в виде средневыворочного, полуширины доверительного интервала и медианы ($M \pm m$, Me), для выявления различий между выборками использован t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для обработки данных использован пакет прикладных программ с применением программного обеспечения IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 24.0.

Результаты

У 100% пациентов, запланированных на ревизионное эндопротезирование плечевого сустава при

первичном обращении, содержание гемоглобина крови было менее 130 г/л. При назначении принятой схемы предоперационной подготовки отмечен рост содержания гемоглобина крови у пациентов, которым планировали выполнение ревизионного эндопротезирования плечевого сустава (рис. 1). Уровень гемоглобина до применения разработанной схемы подготовки составлял $121 \pm 3,6$ г/л, после лечения – $133,0 \pm 3,5$ г/л. Значение t-критерия Стьюдента составило 22,8, что находится в зоне значимости при $p \leq 0,01$.

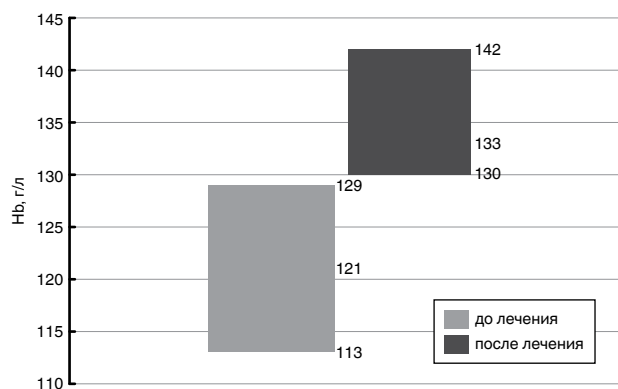


Рис. 1. Динамика гемоглобина крови после предоперационной подготовки

Fig. 1. Changes in blood hemoglobin after pre-operative preparation

В группе контроля предоперационное значение гемоглобина крови составляло $121,0 \pm 3,4$ г/л. Никакой специфической подготовки пациенты из группы контроля не получали.

Объем интраоперационной кровопотери между группами статистически значимо не различался ($p > 0,01$) и составлял в среднем 370 ± 70 мл. Послеоперационная дренажная кровопотеря также не имела статистически значимых отличий между исследуемыми группами и составила в среднем 75 ± 20 мл.

Темп диуреза интраоперационно у пациентов составил 120 ± 40 мл/ч, что подтверждает достаточность инфузионной терапии при имевшейся кровопотере.

В основной группе пациентов в 1-е сут после оперативного лечения снижение уровня гемоглобина крови не было критическим, трансфузия эритроцит-содержащих препаратов не потребовалась ни одному пациенту. Содержание гемоглобина крови через 1 сут после операции составило $118,0 \pm 3,2$ г/л (рис. 2).

В группе контроля снижение гемоглобина крови через 1 сут после оперативного лечения носило более значимый характер (рис. 3) и составило $89,0 \pm 4,1$ г/л. Значение t-критерия Стьюдента составило 58,3, что находится в зоне значимости при $p \leq 0,01$. Гемотрансфузия в виде одной дозы эритроцитарной взвеси объемом 250 мл потребовалась 3 (3,8%) пациентам из 80.

Относительный риск проведения гемотрансфузии (RR) составил 0,075, что свидетельствует о вы-

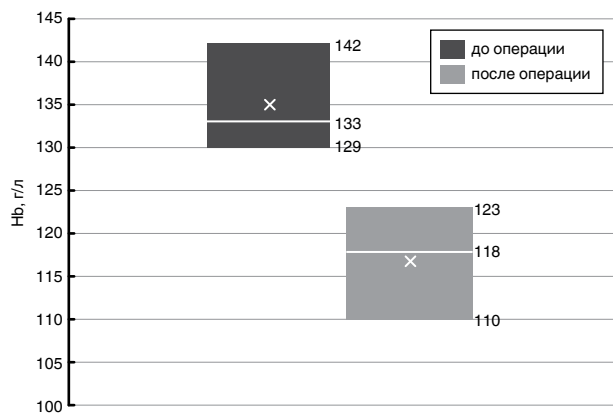


Рис. 2. Динамика гемоглобина крови в основной группе после операции

Fig. 2. Changes in blood hemoglobin in the Main Group after the surgery

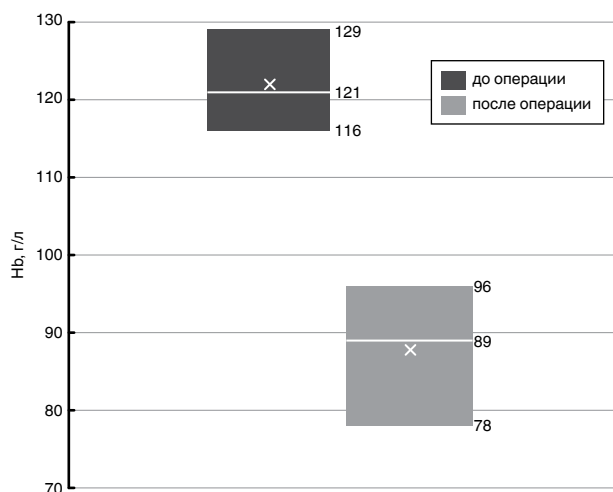


Рис. 3. Динамика гемоглобина крови через 1 сут после операции у пациентов контрольной группы

Fig. 3. Changes in blood hemoglobin in 24 hours after surgery in the patients from the Control Group

сокой вероятности потребности в гемотрансфузии у пациентов контрольной группы.

При сравнении и статистической обработке значений гемоглобина крови пациентов основной и контрольной групп получены статистически значимые отличия. У пациентов основной группы содержание гемоглобина крови через 1 сут после операции было $118,0 \pm 3,2$ г/л, что статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы – $89,0 \pm 4,1$ г/л. Значение t-критерия Стьюдента составило 54, что находится в зоне значимости при $p \leq 0,01$ (рис. 4).

В ходе исследования осложнений, наступивших в течение 5 сут после оперативного лечения, установлено, что в основной группе количество послеоперационных осложнений было почти в 2 раза меньше, чем в группе контроля, $p < 0,05$ (рис. 5). У пациентов основной группы в течение 1 нед. после операции развились осложнения в виде: тромбоза легочных артерий – 1 случай, нарушения

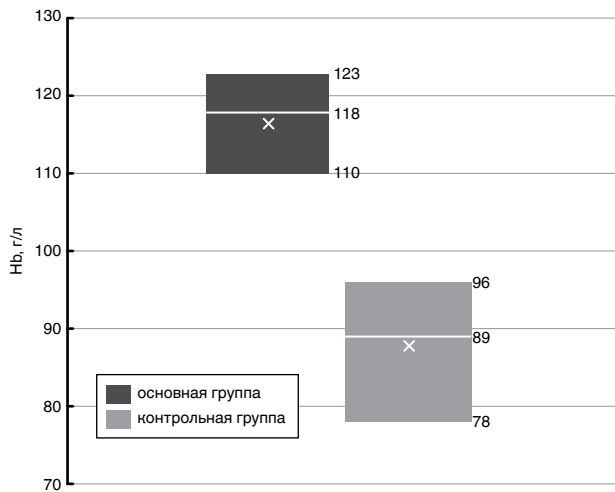


Рис. 4. Сравнение уровня гемоглобина через 1 сут после операции у пациентов основной и контрольной групп

Fig. 4. Changes in blood hemoglobin in 24 hours after surgery in the patients from Main and Control Groups

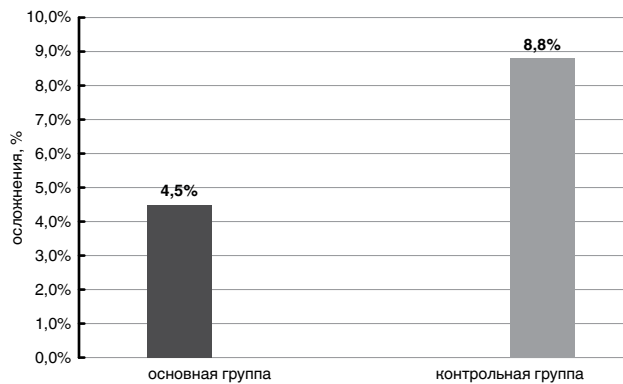


Рис. 5. Относительное число осложнений в основной и контрольной группах

Fig. 5. The relative number of complications in Main and Control Groups

ритма сердца – 2 случая, нарушения мозгового кровообращения – 1 случай; всего 4 (4,5%) пациента. В контрольной группе число осложнений было выше – у 7 (8,8%) пациентов, из которых: инфаркт миокарда – у 1, тромбоэмболия легочных артерий – у 1, нарушение ритма сердца – у 4, желудочно-кишечное кровотечение – у 1.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные показывают, что основная масса потока пациентов на плановые оперативные вмешательства имеют явную или скрытую анемию, которая проявляется значительным снижением гемоглобина крови в послеоперационном периоде. Применение специфической предоперационной подготовки препаратом карбоксимальтата железа в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином человека существенно повышает содержание гемоглобина крови у пациентов, готовящихся к расширенным оперативным вмешательствам с высоким риском кровопотери и гемотрансфузии, снижая вероятность гемотрансфузии в послеоперационном периоде и уменьшая частоту развития послеоперационных соматических осложнений. Наши данные не противоречат результатам других исследований [1, 11, 12], однако существуют работы, не подтвердившие снижения частоты гемотрансфузии и частоты развития анемии после операции на фоне лечения карбоксимальтатом железа в указанной дозировке [6]. Тем не менее разработанный нами протокол предоперационной подготовки пациентов перед эндопротезированием плечевого сустава может быть рекомендован к практическому применению в отделениях травматологии и ортопедии.

Выводы

Перед такими обширными травматологическими операциями, как ревизионное эндопротезирование плечевого сустава, пациентам пожилого и старческого возраста показана медикаментозная коррекция анемии препаратами железа до достижения концентрации гемоглобина 130 г/л.

Применение карбоксимальтата железа в дозе 1 000 мг однократно и при необходимости повторно через 14 дней в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином человека в дозе 150 МЕ/кг позволяет в сроки от 2 нед. до 1 мес. подготовить пациентов к травматичному оперативному вмешательству.

Предоперационная коррекция анемии по предложенной схеме позволяет существенно снизить необходимость в гемотрансфузионной терапии и снизить частоту соматических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

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. Biboulet P., Bringuier S., Smilevitch P. et al. Preoperative epoetin- α with intravenous or oral iron for major orthopedic surgery: A randomized controlled trial // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129. – P. 710–720. – doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002376>.
2. Burns K. A., Robbins L. M., LeMarr A. R. et al. Estimated blood loss and anemia predict transfusion after total shoulder arthroplasty: a retrospective cohort study // *J. Shoulder Elbow Surg.* – 2019. – Vol. 3. – P. 311 – 315. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.08.003>.

REFERENCES

1. Biboulet P., Bringuier S., Smilevitch P. et al. Preoperative epoetin- α with intravenous or oral iron for major orthopedic surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2018, vol. 129, pp. 710–720. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002376>.
2. Burns K.A., Robbins L.M., LeMarr A.R. et al. Estimated blood loss and anemia predict transfusion after total shoulder arthroplasty: a retrospective cohort study. *J. Shoulder Elbow Surg.*, 2019, vol. 3, pp. 311 – 315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.08.003>.

3. Chan W. K., Chan P. K., Fu H. et al. Preoperative optimization to prevent periprosthetic joint infection in at-risk patients // *J. Orthopaedic Surg.* – 2020. – Vol. 28. – P. 1–8. – doi: <https://doi.org/10.1177/2309499020947207>.
4. Fowler A. J., Ahmad T., Phull M. K. et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery // *Brit. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102. – P. 1314–1324. – doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9861>.
5. Grosso M. J., Boddapati V., Cooper J. H. et al. The effect of preoperative anemia on complications after total hip arthroplasty // *J. Arthroplasty.* – 2020. – Vol. 35. – P. 214–218. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.01.012>.
6. Hee-Sun P., Tae-Yop K., Ha-Jung K. et al. The effect of intraoperative ferric carboxymaltose in joint arthroplasty patients: a randomized trial // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8 – P. 1674. – doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8101674>.
7. McLean E., Cogswell M., Egli I. et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005 // *Publ. Health Nutr.* – 2009. – Vol. 12. – P. 444–454. – doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
8. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72. – P. 233–247. – doi: <https://doi.org/10.1111/anae.13773>.
9. Muñoz M., Acheson A. G., Bisbe E. et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures // *Anaesthesia.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1418–1431. – doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14358>.
10. Muñoz M., Laso-Morales M. J., Gómez-Ramírez S. et al. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72. – P. 826–834. – doi: <https://doi.org/10.1111/anae.13840>.
11. Theusinger O. M., Kind S. L., Seifert B. et al. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland // *Blood Transfusion.* – 2014. – Vol. 12. – P. 195–203. – doi: <https://doi.org/10.2450%2F2014.0306-13>.
12. Weltert L., Rondinelli B., Bello R. et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial // *Transfusion.* – 2015. – Vol. 55. – P. 1644–1654. – doi: <https://doi.org/10.1111/trf.13027>.
3. Chan W.K., Chan P.K., Fu H. et al. Preoperative optimization to prevent periprosthetic joint infection in at-risk patients. *J. Orthopaedic Surg.*, 2020, vol. 28, pp. 1-8. doi: <https://doi.org/10.1177/2309499020947207>.
4. Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K. et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Brit. J. Surg.*, 2015, vol. 102, pp. 1314-1324. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9861>.
5. Grosso M.J., Boddapati V., Cooper J.H. et al. The effect of preoperative anemia on complications after total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, pp. 214-218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.01.012>.
6. Hee-Sun P., Tae-Yop K., Ha-Jung K. et al. The effect of intraoperative ferric carboxymaltose in joint arthroplasty patients: a randomized trial. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, pp. 1674. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8101674>.
7. McLean E., Cogswell M., Egli I. et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Publ. Health Nutr.*, 2009, vol. 12, pp. 444-454. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
8. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*, 2017, vol. 72, pp. 233-247. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.13773>.
9. Muñoz M., Acheson A.G., Bisbe E. et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, pp. 1418-1431. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14358>.
10. Muñoz M., Laso-Morales M.J., Gómez-Ramírez S. et al. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*, 2017, vol. 72, pp. 826-834. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.13840>.
11. Theusinger O.M., Kind S.L., Seifert B. et al. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfusion*, 2014, vol. 12, pp. 195-203. doi: <https://doi.org/10.2450%2F2014.0306-13>.
12. Weltert L., Rondinelli B., Bello R. et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion*, 2015, vol. 55, pp. 1644-1654. doi: <https://doi.org/10.1111/trf.13027>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколов Сергей Викторович

СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21/2.
E-mail: medical-waste@rambler.ru

Глуценко Владимир Анатольевич

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий научным отделением анестезиологии,
реаниматологии и алгологии.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68.
Тел.: 8 (812) 439–95–55.
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sergey V. Sokolov

Hospital for War Veterans,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
21/2, Narodnaya St., St. Petersburg, 193079.
Email: medical-waste@rambler.ru

Vladimir A. Gluschenko

N.N. Petrov Research Medical Oncology Center,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Research Department of Anesthesiology,
Intensive Care and Algology.
68, Leningradsкая St., Settlement of Pesochny,
St. Petersburg, 197758.
Phone: +7 (812) 439-95-55.
Email: spbgmaanestez@mail.ru



Концентрация кальцифедола в плазме крови как маркер дефицита витамина D у новорожденных с врожденными пороками развития

С. А. ФОМИН¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, И. А. КУРНИКОВА², К. В. ПШЕНИСНОВ¹, А. М. ФОМИН², И. В. АЛЕКСАНДРОВИЧ³

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

²Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Диагностика дефицита витамина D и его коррекция – наиболее сложная проблема современной неонатологии.

Цель исследования: изучить концентрацию 25(OH)D₃ у новорожденных Санкт-Петербурга в зависимости от наличия врожденных пороков развития (ВПР).

Материал и методы. Обследовано 60 новорожденных, срок гестации которых составил 39,4 (38–41) нед. Дети были разделены на две группы: 1-я – здоровые дети, 2-я – дети с ВПР.

Результаты. Независимо от наличия ВПР концентрация кальцифедола в плазме крови была ниже 15 нг/мл. Установлено, что дети с ВПР, у которых концентрация кальцифедола в плазме крови была ниже 8,0 нг/мл, нуждались в длительной инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (80,0 против 40,0 ч; $p < 0,005$) и более длительном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (7,0 против 4,0; $p < 0,002$). Выявлены отрицательные корреляционные зависимости между концентрацией кальцифедола, длительностью применения наркотических анальгетиков ($R = -0,44$; $p = 0,01$), продолжительностью ИВЛ ($R = -0,49$; $p = 0,003$) и сроками лечения в ОРИТ ($R = -0,54$; $p = 0,001$).

Заключение. Наиболее выраженный дефицит кальцифедола был характерен для детей с тяжелыми ВПР, требующими длительного лечения в условиях ОРИТ.

Ключевые слова: кальцифедол, витамин D, новорожденные, врожденные пороки развития

Для цитирования: Фомин С. А., Александрович Ю. С., Курникова И. А., Пшениснот К. В., Фомин А. М., Александрович И. В. Концентрация кальцифедола в плазме крови как маркер дефицита витамина D у новорожденных с врожденными пороками развития // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 58-65. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-58-65

Plasma Calcifedol Concentration as a Marker of Vitamin D Deficiency in Newborns with Congenital Malformations

S. A. FOMIN¹, YU. S. ALEKSANDROVICH¹, I. A. KURNIKOVA², K. V. PSHENISNOV¹, A. M. FOMIN², I. V. ALEKSANDROVICH³

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

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

Diagnosis of vitamin D deficiency and its management is the most difficult problem of modern neonatology.

The objective: to study the concentration of 25(OH)D₃ in newborns of St. Petersburg depending on the presence of congenital malformations (CM).

Subjects and methods. 60 newborns were examined, their gestational age made 39.4 (38–41) weeks. Children were divided into 2 groups: Group 1 – healthy children, Group 2 – children with CM.

Results. Regardless of the presence of CM, the calcifedol plasma concentration was below 15 ng/ml. It was found that children with CM whose plasma calcifedol concentration was below 8.0 ng/ml needed long-term invasive mechanical ventilation (80.0 vs 40.0 hours; $p < 0.005$) and longer treatment in ICU (7.0 vs 4.0; $p < 0.002$). Negative correlations were revealed between calcifedol concentration, duration of narcotic analgesics administration ($R = -0.44$; $p = 0.01$), duration of mechanical ventilation ($R = -0.49$; $p = 0.003$) and stay in ICU ($R = -0.54$; $p = 0.001$).

Conclusion. The most pronounced deficiency of calcifedol was in children with severe CM requiring long-term treatment in ICU.

Key words: calcifedol, vitamin D, neonates, congenital malformations

For citations: Fomin S.A., Aleksandrovich Yu.S., Kurnikova I.A., Pshenisnov K.V., Fomin A.M., Aleksandrovich I.V. Plasma calcifedol concentration as a marker of vitamin D deficiency in newborns with congenital malformations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 58–65. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-58-65

Для корреспонденции:

Пшениснот Константин Викторович
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
Email: Psh_k@mail.ru

Витамин D – группа уникальных биологически активных веществ, участвующих в регуляции достаточно большого количества обменных процессов и развитии ребенка в целом. Несмотря на то что его количество в организме человека крайне мало, биологическая роль весьма многогранна: синтез сте-

роидных гормонов, регуляция кальциевого обмена, участие в остеогенезе и т. д. [1, 2, 5, 6, 9].

Основным источником витамина D в организме является эндогенный синтез, который происходит в коже под воздействием ультрафиолетового излучения, в результате чего из 7-дегидрохолестерола об-

разуется витамин D_3 (холекальциферол). С пищей в организм поступает лишь витамин D_2 (эргокальциферол), однако его количество крайне мало [2].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют точные референсные значения концентрации витамина D в плазме крови у новорожденных, что затрудняет диагностику дефицита и интерпретацию результатов исследований, поскольку доступны только физиологические показатели взрослых людей [7].

Снижение скорости эндогенного синтеза витамина D может стать причиной его дефицита, риск которого наиболее высок у беременных женщин, кормящих матерей и новорожденных, особенно недоношенных с экстремально низкой массой тела. Чаще всего дефицит витамина D отмечается зимой. Одной из причин низкого содержания витамина D у недоношенных новорожденных является и то, что он поступает к плоду в основном в третьем триместре беременности [2, 7, 26].

Дефицит витамина D может стать причиной развития тяжелых расстройств со стороны многих органов и систем. Снижение уровня витамина D в плазме крови способствует активации синтеза цитокинов, увеличению концентрации С-реактивного белка, риска развития преэклампсии, остеопороза и миопатии во время беременности. При дефиците витамина D у беременных крайне высок риск рождения недоношенного ребенка и развития гипокальциемии новорожденных [8].

Именно поэтому в последнее время изучению витамина D и его влияния на организм новорожденных детей уделяется достаточно много внимания [7, 14, 18–22, 25, 26, 28, 29]. В частности, в ряде работ доказано влияние витамина D на развитие сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, риск развития преждевременных родов и задержки внутриутробного развития ребенка. Особого внимания заслуживают работы, демонстрирующие зависимость между дефицитом витамина D и возникновением заболеваний дыхательной системы, в частности бронхолегочной дисплазии и астмы [10, 12, 15, 23, 24, 31, 32]. Н. В. Bozkurt et al. (2021) полагают, что дефицит витамина D может быть одной из причин ларингомалиции неизвестного генеза у детей [13].

Установлено, что дефицит витамина D достаточно часто встречается как у недоношенных, так и у доношенных детей, что сопряжено с высоким риском развития респираторных заболеваний, таких как бронхиальная астма, бронхолит и частые инфекции дыхательной системы [10, 12, 15, 23, 24, 31, 32].

Дефицит витамина D также оказывает негативное влияние на развитие легких и сосудов малого круга кровообращения, иммунную модуляцию, может стать одним из факторов, способствующих развитию неонатального сепсиса [3, 11, 17, 27, 30]. Дальнейшие исследования в этой области крайне важны, поскольку влияние дефицита витамина D на

организм новорожденного несомненно, а своевременное его выявление имеет большое клиническое значение [10, 13, 16, 17, 21].

В частности, Е. А. McGinn et al. (2020) установили зависимость между уровнем витамина D в плазме крови новорожденных и ранними неблагоприятными исходами гипоксически-ишемической энцефалопатии по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Ими было продемонстрировано, что при назначении высоких доз витамина D длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у новорожденных в течение первой недели жизни значительно снижалась [21].

Одним из существенных факторов, влияющим на концентрацию витамина D в организме как беременной женщины, так и новорожденного ребенка, являются географические особенности региона проживания (сезонные температуры, количество солнечных дней и т. д.), а также этнические отличия, что особенно справедливо для экологически неблагоприятных зон и заслуживает отдельного изучения [1, 2, 8].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что дефицит витамина D во время внутриутробного развития может стать причиной увеличения частоты формирования врожденных пороков развития (ВПР), что и стало основанием для проведения настоящего исследования [13].

Цель: изучить концентрацию $25(OH)D_3$ у новорожденных Санкт-Петербурга в зависимости от наличия ВПР.

Дизайн исследования – мультицентровое кросс-секционное исследование по типу случай-контроль. Включение в исследование проводилось методом сплошной выборки.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, номер протокола 005 34 от 09.11.2015 г. Информированное согласие на включение пациента в исследование подписывала мать новорожденного.

Пациенты и методы. Исследование проводили на базе ГБУЗ «Родильный дом № 17» и ГБУЗ «Детская городская больница № 1» Санкт-Петербурга в период с декабря 2017 г. по февраль 2020 г.

Обследовано 60 новорожденных, срок гестации которых составил 39,3 (38–41) нед. Родоразрешение через естественные родовые пути имело место у 42 (66%) и путем кесарева сечения – у 18 (34%). Стимуляцию родовой деятельности осуществляли с помощью баллона-расширителя (17%), местного применения динопростона (21%) и амниоцентеза (9%). В зависимости от наличия ВПР дети разделены на две группы: 1-я группа – здоровые дети ($n = 26$); 2-я группа – дети с ВПР ($n = 34$). Характеристика групп представлена в табл. 1.

Возраст матери и сроки гестации статистически значимо между группами не отличались, однако у матерей детей с ВПР роды были более длительными,

Таблица 1. Характеристика новорожденных

Table 1. Characteristics of newborns

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Число мальчиков, абс.	14	17
Число девочек, абс.	12	17
Возраст матери	30,0 (27–34)	30,2 (28–32)
Количество беременностей	1 (1)	2,5 (1–3)
Срок гестации, нед.	39,4 (38–41)	39,3 (38–40)
Длительность родов, ч	6,14 (3,6–7,2)	8,08 (6,2–9,1)
Безводный период, ч	4,41 (3,1–5,9)	7,53 (4,2–9,1)
Масса тела при рождении, г	3 485 (2 810–4 090)	3 183,9 (2 200–4 400)
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	8,75 (8–9)	6,50 (6–8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	9,38 (8–10)	7,50 (7–9)

при этом продолжительность безводного периода была в 2 раза больше. Масса тела при рождении и оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин также были более низкими у детей с ВПР, что свидетельствовало о неблагоприятном течении беременности и нарушениях внутриутробного развития.

У детей с ВПР в 1 (1,6%) случае имело место экстракорпоральное оплодотворение, оперативное родоразрешение было выполнено в 13,3% случаев. В 4 (6,6%) случаях отмечались длительные роды, обусловленные вторичной слабостью родовой деятельности.

Среди ВПР преобладали правосторонняя ложная диафрагмальная грыжа (20,6%), атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (14,8%), атрезия ануса (11,7%), киста яичника (11,7%), синдром Ледда (8,9%), омфалоцеле (8,9%) и болезнь Гиршпрунга (8,9%). Реже диагностировались лимфангиома забрюшинного пространства (5,8%), дуоденальная непроходимость (5,8%) и кистозное удвоение слепой кишки (2,9%).

Состояние детей с ВПР при рождении было средней степени тяжести, о чем свидетельствует оценка по шкале Апгар, которая на 1-й мин составила 7,5 (6–8), а на 5-й – 8,0 (7–9) баллов. Возраст детей с ВПР на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составил 1,5 (1,0–2,0) сут, а на момент хирургического вмешательства – 2,5 (1,0 – 4,0) сут.

Всем пациентам проводили физикальное обследование с первичной оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар. У детей с ВПР выполняли расширенную лабораторную диагностику (анализ кислотно-щелочного состояния, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмма).

Концентрацию кальциферола исследовали у всех детей методом тандемной масс-спектрометрии.

Забор проб крови для исследования у детей без ВПР осуществляли в первые 5 мин жизни из пупочной и периферической вены в объеме 2,0 мл шприцами фирмы BBraun в пробирки «BD Vacutainer SST II Advance 367955», содержащих активатор свертывания и гель.

У детей с ВПР забор крови осуществляли только из периферической вены на 3 этапах исследования: I этап – сразу после поступления в ОРИТ новорожденных (спустя в среднем 6,7 ч после рождения); II и III этап – через 24 и 72 ч соответственно. Не позднее чем через 10 мин после забора крови проводили центрифугирование образцов на центрифуге «Liston», модель C2204 со скоростью $3\,000^{-1}$ в течение 10 мин. Полученную надосадочную сыворотку отбирали в пробирки BD Vacutainer SST II Advance 367955 в объеме 5 мл. После отбора материал подвергался быстрому замораживанию при температуре -45°C .

Специальные гистологические исследования последов не проводили, стандартное исследование практически во всех случаях выявило признаки фетоплацентарной недостаточности и неспецифические воспалительные явления.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программных средств пакета Statistica v.10.0. Учитывая, что полученные данные не соответствовали закону о нормальном распределении, все результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (Hq) квартилей. Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики [4]. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что у всех новорожденных, включенных в исследование, концентрация кальциферола как в крови из вены пуповины, так и из периферической вены была значительно ниже возрастных референсных значений. При этом обратило на себя внимание, что его уровень был значительно и статистически значимо ниже у детей с ВПР (табл. 2).

Учитывая низкие концентрации кальциферола как у здоровых детей, так и у пациентов с ВПР, была выдвинута гипотеза, что дефицит витамина D у обследованных новорожденных может быть связан с

Таблица 2. Концентрация 25(ОН)D₃ у новорожденных

Table 2. The concentration of 25(ОН)D₃ in newborns

Вещество	Здоровые новорожденные		Дети с ВПР
	пуповина MS (LQ, HQ)	периферическая вена MS (LQ, HQ)	периферическая вена MS (LQ, HQ)
25(ОН)D ₃ (N = 15 нг/мл)	7,31 (3,1–15,2)	5,92 (1,4–12,9)	8,45 (2,8–16,9)*

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p = 0,027$)

климатической зоной, временем года и солнечной активностью. Установлено, что почти 40% новорожденных родились в зимние месяцы (рис.), поэтому можно предположить, что именно это оказало значительное влияние на концентрацию кальциферола в крови. Заслуживает внимания и то, что как у детей основной, так и контрольной группы, родившихся летом, концентрация кальциферола была самой

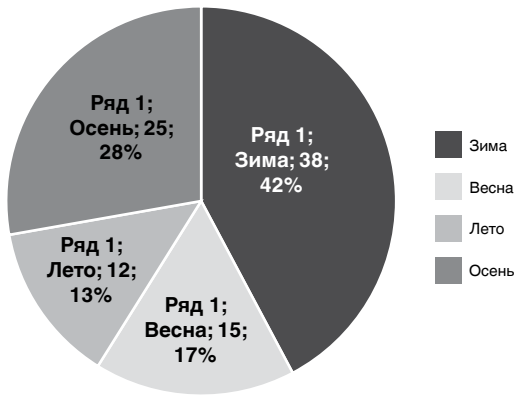


Рис. Распределение новорожденных по времени рождения

Fig. Distribution of newborns by the time of birth

низкой (табл. 3). Это, вероятнее всего, обусловлено тем, что большая часть внутриутробного развития прошла в зимне-весенний период, когда дефицит солнечного света и витаминов наиболее выражен.

Таблица 3. Концентрация 25(ОН)D₃ у новорожденных в зависимости от времени рождения

Table 3. The concentration of 25(ОН)D₃ in newborns depending on the time of birth

Время года	25(ОН)D ₃ , нг/мл
Зима	7,16 (0–16,9)
Весна	9,11 (2,2–16,7)
Лето	5,4 (1,4–8,4)
Осень	7,0 (2,4–11,2)

Статистически значимой разницы в концентрации кальциферола в зависимости от времени года, когда родился ребенок, не выявлено ($p > 0,01$), что свидетельствует о большем значении самой климатической зоны.

У детей с ВПР отмечено прогрессирующее снижение концентрации кальциферола в первые 3 сут после рождения, что, вероятнее всего, обусловлено

значительным дефицитом запасов витамина D в организме и отсутствием источников его поступления, поскольку его дополнительная дотация не осуществлялась (табл. 4).

Таблица 4. Концентрация 25(ОН)D₃ у детей с ВПР на этапах исследования

Table 4. The concentration of 25(ОН)D₃ in newborns with CM at different stages of the study

Этап исследования	I	II	III
25(ОН)D ₃ , нг/мл	7,95 (5,9–9,3)	5,5 (4,7–8,3)	5,75 (3,85–7,9)а

Примечание: а – различия статистически значимы по сравнению с первым этапом исследования ($p < 0,05$)

С целью оценки влияния дефицита 25(ОН)D₃ на течение послеоперационного периода и исход заболевания все дети с ВПР были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – концентрация кальциферола менее 8,0 нг/мл, 2-я подгруппа – концентрация кальциферола более 8,0 нг/мл.

Установлено, что дети с ВПР, у которых концентрация кальциферола в плазме крови была ниже 8,0 нг/мл, статистически значимо нуждались в более длительной инвазивной ИВЛ, продолжительной инфузии фентанила с применением высоких доз и продолжительном лечении в ОРИТ (табл. 5). Выявлены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между концентрацией кальциферола и течением послеоперационного периода, что свидетельствует о неблагоприятном течении дефицита кальциферола на течение заболевания у новорожденных с ВПР (табл. 6).

Обсуждение

Обратило на себя внимание резкое снижение концентрации кальциферола по сравнению с возрастной нормой у детей всех групп независимо от наличия ВПР. Однако у детей с пороками развития дефицит был более выраженным и нарастал в динамике, что, вероятнее всего, обусловлено отсутствием грудного вскармливания и дотации витамина D в периоперационном периоде, запасы которого в организме постепенно истощались. Вероятнее всего, это обусловлено относительно недостаточным поступлением эргокальциферола в организм матери на поздних сроках беременности (наряду со снижением синтеза холекальциферола в коже ввиду минимальной инсоляции в осенне-зимний период, на

Таблица 5. Влияние концентрации 25(ОН)D₃ на течение послеоперационного периода у детей с ВПР

Table 5. The impact of 25(ОН)D₃ concentration on the course of postoperative period in newborns with CM

Характеристика	1-я подгруппа (< 8 нг/мл)	2-я подгруппа (> 8 нг/ мл)	p
Длительность инвазивной ИВЛ, ч	80,0 (74,0–240,0)	40,0 (12,0–72,0)	0,005
Длительность инфузии фентанила, ч	72,0 (65,0–104,0)	26,0 (12,0–68,0)	0,013
Средняя лоза фентанила, мкг · кг ⁻¹ · ч ⁻¹	5,0 (4,0–6,0)	3,5 (3,2–4,2)	0,007
Длительность лечения в ОРИТ, сут	7,0 (5,0–9,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,002

Таблица 6. Корреляционные зависимости между концентрацией 25(ОН)D₃ и течением послеоперационного периода

Table 6. Correlations between 25(ОН)D₃ concentration and the course of the postoperative period

Показатели	R	p
25(ОН)D ₃ / длительность ИВЛ	-0,49	0,003
25(ОН)D ₃ / доза фентанила	-0,44	0,01
25(ОН)D ₃ / длительность применения фентанила	-0,47	0,005
25(ОН)D ₃ / продолжительность лечения в ОРИТ	-0,54	0,001

который пришлась большая часть второй половины беременности). Кальциферол способен проникать через плаценту, и его концентрация в крови плода коррелирует с концентрацией у матери, что также подтверждается нашими данными. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [7, 26]. В частности, М. В. Нароган и др. отметили, что большинство детей, независимо от срока гестации, при рождении имеют недостаточный уровень витамина D, при этом средние значения 25(ОН)D в крови у детей на первой неделе жизни не достигали 15 нг/мл [7].

Крайне важно подчеркнуть и то, что все новорожденные, включенные в исследование, имели нормальные антропометрические показатели, что свидетельствует о достаточном поступлении холекальциферола и эргокальциферола в организм матерей в 1-м триместре беременности. Можно утверждать, что дефицит возник вследствие как снижения инсоляции к моменту родов, так и несоответствия алиментарного поступления возрастающим потребностям фетоплацентарного комплекса в третьем триместре беременности.

Наиболее интересно, на наш взгляд, то, что при оценке влияния степени выраженности дефицита кальциферола на течение раннего послеоперационного периода у детей с ВПР установлена необхо-

димость более длительной инфузии наркотических анальгетиков, респираторной поддержки и лечения в ОРИТ у детей с крайне низкой его концентрацией (< 8 нг/мл). Это, вероятнее всего, обусловлено более тяжелым исходным состоянием пациентов.

Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов [17, 21] и свидетельствуют о необходимости своевременного выявления дефицита витамина D в раннем неонатальном периоде, особенно у детей, находящихся в критическом состоянии, поскольку его устранение позволит улучшить результаты интенсивной терапии.

Закключение

У новорожденных детей Санкт-Петербурга, родившихся в осенне-зимне-весенний период, наблюдается значительное снижение концентрации кальциферола относительно возрастной нормы. Наиболее выраженный дефицит кальциферола характерен для детей с тяжелыми ВПР, требующими длительного лечения в условиях ОРИТ. Это свидетельствует о клинической значимости исследования концентрации кальциферола при оценке тяжести состояния новорожденных, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве, и для прогнозирования течения и исхода заболевания.

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. Бангерт С. К., Маршал В. Д. Клиническая биохимия. 6-е издание, перераб. и доп. / Пер. с англ. – М. – СПб.: Бином – Диалект, 2011. – 408 с.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. Учебник для мед. вузов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.
3. Захарова И. Н., Курьянинова В. А., Верисокина Н. Е. и др. Витамин D и провоспалительные цитокины у новорожденных от матерей с

REFERENCES

1. Bangert. S.C., Marshall W.J. *Klinicheskaya biokhimiya*. (Russ. Ed.: William J. Marshall, Stephen Bangert. Clinical Chemistry). 6th ed., Moscow, St. Petersburg, Binom-Dialekt Publ., 2011, 408 p.
2. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Osnovy patokhimii. Uchebnik dlya med. Vuzov*. [Fundamentals of pathologic chemistry. Textbook for medical universities]. St. Peterburg, ELBI-SPb Publ., 2007, 768 p.

- эндокринной патологией // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 66–69. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-66-69.
4. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
5. Налетов А. В., Шапченко Т. И., Масюта Д. И. Эффективность использования витамина D с целью формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 25–29. doi: 10.17816/ped10425-29.
6. Налетов А. В., Шапченко Т. И., Свистунова Н. А. и др. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией и проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 51–56. doi: 10.17816/ped11251-56.
7. Нароган М. В., Рюмина И. И., Крохина К. Н. и др. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей. НЕОНАТОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 134–138.
8. Руководство по перинатологии / под редакцией Д. О. Иванова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – Т. 1. – 936 с.
9. Строев Ю. И., Соболевская П. А., Чурилов Л. П. и др. Роль гипocalциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 39–42. doi: 10.17816/ped8439-42.
10. Adams S. N., Adgent M. A., Gebretsadik T. et al. Prenatal vitamin D levels and child wheeze and asthma // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 323–331. doi: 10.1080/14767058.2019.1607286.
11. Behera C. K., Sahoo J. P., Patra S. D. et al. Is lower vitamin D level associated with increased risk of neonatal sepsis? a prospective cohort study // Indian. J. Pediatr. – 2020. – Vol. 87, № 6. – P. 427–432. doi: 10.1007/s12098-020-03188-0.
12. Boskabadi H., Maamouri G., Kalani-Moghaddam F. et al. Comparison of umbilical cord serum vitamin D levels between infants with transient tachypnea of the newborn and those without respiratory distress // Arch. Iran Med. – 2020. – Vol. 23, № 8. – P. 530–535. doi: 10.34172/aim.2020.55.
13. Bozkurt H. B., Çelik M. Investigation of the serum vitamin D level in infants followed up with the diagnosis of laryngomalacia: a case-control study // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2021. – Vol. 278, № 3. – P. 733–739. doi: 10.1007/s00405-020-06412-x.
14. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among infants in Northern India: a hospital based prospective study // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. e11353. doi: 10.7759/cureus.11353.
15. Golan-Tripto I., Bistrizter J., Loewenthal N. et al. The effect of vitamin D administration on vitamin D status and respiratory morbidity in late premature infants // Pediatr. Pulmonol. – 2020. – Vol. 55, № 11. – P. 3080–3087. doi: 10.1002/ppul.25006.
16. Hunter L., Ferguson R., McDevitt H. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: a retrospective review of the last decade // Arch. Dis. Child. – 2020. – Vol. 105, № 9. – P. 853–856. doi: 10.1136/archdischild-2019-317794.
17. Ito Y., Tsuda H., Imai K. et al. Vitamin D improves pulmonary function in a rat model for congenital diaphragmatic hernia // Arch. Biochem. Biophys. – 2021. – Vol. 700. – P. 108769. doi: 10.1016/j.abb.2021.108769.
18. Kanike N., Hospattankar K. G., Sharma A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in a large newborn cohort from Northern United States and effect of intrauterine drug exposure // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 2085. doi: 10.3390/nu12072085.
19. Matejek T., Navratilova M., Zaloudkova L. et al. Vitamin D status of very low birth weight infants at birth and the effects of generally recommended supplementation on their vitamin D levels at discharge // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2020. – Vol. 33, № 22. – P. 3784–3790. doi: 10.1080/14767058.2019.1586873.
20. Matejek T., Zemankova J., Malakova J. et al. Severe vitamin D deficiency in preterm infants: possibly no association with clinical outcomes? // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2020. – № 1. – P. 1–9. doi: 10.1080/14767058.2020.1762560.
21. McGinn E. A., Powers A., Galas M. et al. Neonatal vitamin D status is associated with the severity of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a pilot study // Neuropediatrics. – 2020. – Vol. 51, № 4. – P. 251–258. doi: 10.1055/s-0040-1708535.
22. Oktaria V., Graham S. M., Triasih R. et al. The prevalence and determinants of vitamin D deficiency in Indonesian infants at birth and six months of age // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. e0239603. doi: 10.1371/journal.pone.0239603.
23. Park H. W., Lim G., Park Y.M. et al. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. e0235332. doi: 10.1371/journal.pone.0235332.
24. Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Verisokina N.E. et al. Vitamin D and proinflammatory cytokines in newborns born by mothers with endocrine disorders. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Journal*, 2019, no. 4, pp. 66–69. (In Russ.) doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-66-69.
25. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p.
26. Naletov A.V., Shapchenko T.I., Masyuta D.I. Effectiveness of using vitamin D to form food tolerance to cow's milk proteins in children with food allergies. *Pediatr*, 2019, vol. 10, no. 4, pp. 25–29. (In Russ.) doi: 10.17816/ped10425-29.
27. Naletov A.V., Shapchenko T.I., Svistunova N.A. et al. Vitamin D supply in children under 12 months old with food allergies and living in the conditions of military conflict in Donbass. *Pediatr*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 51–56. (In Russ.) doi: 10.17816/ped11251-56.
28. Narogan M.V., Ryumina I.I., Krokina K.N. et al. Vitamin D in infants and premature newborns. *Neonatologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 134–138. (In Russ.)
29. *Rukovodstvo po perinatologii*. [Perinatal medicine guidelines]. D.O. Ivanov, eds., St. Petersburg, Inform-Navigator Publ., 2019, vol. 1, 936 p.
30. Stroeve Yu.I., Sobolevskaya P.A., Churilov L.P. et al. The role of hypocalcemia and vitamin D3 in the pathogenesis of phobias in Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 39–42. (In Russ.) doi: 10.17816/ped8439-42.
31. Adams S.N., Adgent M.A., Gebretsadik T. et al. Prenatal vitamin D levels and child wheeze and asthma. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2021, vol. 34, no. 3, pp. 323–331. doi: 10.1080/14767058.2019.1607286.
32. Behera C.K., Sahoo J.P., Patra S.D. et al. Is lower vitamin D level associated with increased risk of neonatal sepsis? A prospective cohort study. *Indian. J. Pediatr.*, 2020, vol. 87, no. 6, pp. 427–432. doi: 10.1007/s12098-020-03188-0.
33. Boskabadi H., Maamouri G., Kalani-Moghaddam F. et al. Comparison of umbilical cord serum vitamin D levels between infants with transient tachypnea of the newborn and those without respiratory distress. *Arch. Iran Med.*, 2020, vol. 23, no. 8, pp. 530–535. doi: 10.34172/aim.2020.55.
34. Bozkurt H.B., Çelik M. Investigation of the serum vitamin D level in infants followed up with the diagnosis of laryngomalacia: a case-control study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2021, vol. 278, no. 3, pp. 733–739. doi: 10.1007/s00405-020-06412-x.
35. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among infants in Northern India: a hospital based prospective study. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 11, pp. e11353. doi: 10.7759/cureus.11353.
36. Golan-Tripto I., Bistrizter J., Loewenthal N. et al. The effect of vitamin D administration on vitamin D status and respiratory morbidity in late premature infants. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, vol. 55, no. 11, pp. 3080–3087. doi: 10.1002/ppul.25006.
37. Hunter L., Ferguson R., McDevitt H. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: a retrospective review of the last decade. *Arch. Dis. Child.*, 2020, vol. 105, no. 9, pp. 853–856. doi: 10.1136/archdischild-2019-317794.
38. Ito Y., Tsuda H., Imai K. et al. Vitamin D improves pulmonary function in a rat model for congenital diaphragmatic hernia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2021, vol. 700, pp. 108769. doi: 10.1016/j.abb.2021.108769.
39. Kanike N., Hospattankar K.G., Sharma A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in a large newborn cohort from Northern United States and effect of intrauterine drug exposure. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 7, pp. 2085. doi: 10.3390/nu12072085.
40. Matejek T., Navratilova M., Zaloudkova L. et al. Vitamin D status of very low birth weight infants at birth and the effects of generally recommended supplementation on their vitamin D levels at discharge. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2020, vol. 33, no. 22, pp. 3784–3790. doi: 10.1080/14767058.2019.1586873.
41. Matejek T., Zemankova J., Malakova J. et al. Severe vitamin D deficiency in preterm infants: possibly no association with clinical outcomes? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2020, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.1080/14767058.2020.1762560.
42. McGinn E.A., Powers A., Galas M. et al. Neonatal vitamin D status is associated with the severity of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a pilot study. *Neuropediatrics*, 2020, vol. 51, no. 4, pp. 251–258. doi: 10.1055/s-0040-1708535.
43. Oktaria V., Graham S.M., Triasih R. et al. The prevalence and determinants of vitamin D deficiency in Indonesian infants at birth and six months of age. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 10, pp. e0239603. doi: 10.1371/journal.pone.0239603.
44. Park H.W., Lim G., Park Y.M. et al. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 7, pp. e0235332. doi: 10.1371/journal.pone.0235332.

24. Saraf R., Jensen B. P., Camargo C. A. et al. Vitamin D status at birth and acute respiratory infection hospitalisation during infancy // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2021. doi: 10.1111/ppe.12755. Ссылка активна на 04.05.2021: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792941/>
25. Thorsen S. U., Collier F., Pezic A. et al. Maternal and cord blood 25-hydroxyvitamin D3 are associated with increased cord blood and naive and activated regulatory t cells: the barwon infant study // *J. Immunol.* – 2021. – Vol. 206, № 4. – P. 874–882. doi: 10.4049/jimmunol.2000515.
26. Wang X., Jiao X., Tian Y. et al. Associations between maternal vitamin D status during three trimesters and cord blood 25(OH)D concentrations in newborns: a prospective Shanghai birth cohort study // *Eur. J. Nutr.* – 2021. doi: 10.1007/s00394-021-02528-w. Ссылка активна на 04.05.2021: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661376/>
27. Xiao D., Zhang X., Ying J. et al. Association between vitamin D status and sepsis in children: A meta-analysis of observational studies // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39, № 6. – P. 1735–1741. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.010.
28. Yadav A., Kumar J. Vitamin D deficiency: definition matters! // *Indian Pediatr.* – 2020. – Vol. 57, № 11. – P. 1083–1084. doi: 10.1007/s13312-020-2049-6.
29. Yu M., Liu X., Li J. Factors influencing vitamin D levels in neonatal umbilical cord blood: a two-center study from Tibet and Shenyang // *Front. Pediatr.* – 2020. – № 8. – P. 543719. doi: 10.3389/fped.2020.543719.
30. Yu W., Ying Q., Zhu W. et al. Vitamin D status was associated with sepsis in critically ill children: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 2. – P. e23827. doi: 10.1097/MD.00000000000023827.
31. Zaffanello M., Ferrante G., Fasola S. et al. Personal and environmental risk factors at birth and hospital admission: direct and vitamin D-mediated effects on bronchiolitis hospitalization in Italian children // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 747. doi: 10.3390/ijerph18020747.
32. Zhang X., Luo K., He X. et al. Association of vitamin D status at birth with pulmonary disease morbidity in very preterm infants // *Pediatr. Pulmonol.* – 2021. – Vol. 56, № 5. – P. 1215–1220. doi: 10.1002/ppul.25233.
24. Saraf R., Jensen B.P., Camargo C.A. et al. Vitamin D status at birth and acute respiratory infection hospitalisation during infancy. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2021, doi: 10.1111/ppe.12755. Accessed 04.05.2021: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792941/>
25. Thorsen S.U., Collier F., Pezic A. et al. Maternal and cord blood 25-hydroxyvitamin D3 are associated with increased cord blood and naive and activated regulatory t cells: the barwon infant study. *J. Immunol.*, 2021, vol. 206, no. 4, pp. 874–882. doi: 10.4049/jimmunol.2000515.
26. Wang X., Jiao X., Tian Y. et al. Associations between maternal vitamin D status during three trimesters and cord blood 25(OH)D concentrations in newborns: a prospective Shanghai birth cohort study. *Eur. J. Nutr.*, 2021. doi: 10.1007/s00394-021-02528-w. Accessed 04.05.2021: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661376/>
27. Xiao D., Zhang X., Ying J. et al. Association between vitamin D status and sepsis in children: A meta-analysis of observational studies. *Clin. Nutr.*, 2020, vol. 39, no. 6, pp. 1735–1741. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.010.
28. Yadav A., Kumar J. Vitamin D deficiency: definition matters! *Indian Pediatr.*, 2020, vol. 57, no. 11, pp. 1083–1084. doi: 10.1007/s13312-020-2049-6.
29. Yu M., Liu X., Li J. Factors influencing vitamin D levels in neonatal umbilical cord blood: a two-center study from Tibet and Shenyang. *Front. Pediatr.*, 2020, no. 8, pp. 543719. doi: 10.3389/fped.2020.543719.
30. Yu W., Ying Q., Zhu W. et al. Vitamin D status was associated with sepsis in critically ill children: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, vol. 100, no. 2, pp. e23827. doi: 10.1097/MD.00000000000023827.
31. Zaffanello M., Ferrante G., Fasola S. et al. Personal and environmental risk factors at birth and hospital admission: direct and vitamin D-mediated effects on bronchiolitis hospitalization in Italian children. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 747. doi: 10.3390/ijerph18020747.
32. Zhang X., Luo K., He X. et al. Association of vitamin D status at birth with pulmonary disease morbidity in very preterm infants. *Pediatr. Pulmonol.*, 2021, vol. 56, no. 5, pp. 1215–1220. doi: 10.1002/ppul.25233.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Фомин Сергей Александрович

соискатель кафедры
анестезиологии-реаниматологии
и неотложной педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: doktorfomina@me.com

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной
педиатрии факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования.

Пшениснов Константин Викторович

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

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Курникова Ирина Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии с курсами эндокринологии,
гематологии и клинической лабораторной диагностики
Медицинского института.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Sergey A. Fomin

Aspirant of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing
Professional Development Faculty.
Email: doktorfomina@me.com

Yury S. Aleksandrovich

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

Konstantin V. Pshenisnov

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

Peoples' Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.

Irina A. Kurnikova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department with Training
in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory
Diagnostics, Medical Institute.

Фомин Александр Михайлович

ассистент кафедры эндокринологии с курсом
холистической медицины факультета непрерывного
медицинского образования Медицинского института.
E-mail: a.fomin@inbox.ru

Александрович Ирина Валерьевна

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,
доцент кафедры педиатрии и неонатологии.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Aleksandr M. Fomin

Assistant Professor of Department
of Endocrinology with Training in Holistic Medicine,
Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute.
Email: a.fomin@inbox.ru

Irina V. Aleksandrovich

North-Western State Medical University
named after I.I.Mechnikov,
Associate Professor of Pediatrics and Neonatology Department.
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015.



Международный опрос о применении кальция при отключении от искусственного кровообращения

В. В. ЛОМИВОРОТОВ¹, С. М. ИСМОИЛОВ¹, В. А. БОБОШКО¹, ДЖ. ЛАНДОНИ²

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск, РФ

²Университет Vita-Salute San Raffaele, Милан, Италия

РЕЗЮМЕ

Задача: оценить международную практику использования солей кальция при отключении от аппарата искусственного кровообращения (ИК) после кардиохирургических операций у взрослых пациентов.

Дизайн: опрос с несколькими вариантами ответов о текущей практике использования солей кальция при отключении от аппарата ИК на базе платформы SurveyMonkey.

Участники: кардиохирургические госпитали по всему миру.

Расчет и основные результаты. Всего отправлено 112 электронных писем в российские и зарубежные центры с приглашением принять участие в опросе. Получены ответы из 100 центров 32 стран. В основном большинство центров (88%) вводят соли кальция во время операции в условиях ИК, причем в 71 (71%) центре из 100 соли кальция используются для улучшения гемодинамики. Среди 88 центров, которые применяют соли кальция во время операции, 66% (58/88) респондентов используют хлорид кальция, 22% (19/88) – глюконат кальция, 12% (11/88) – оба препарата. Большинство центров (55 (77%) из 71) используют дозы от 5 до 15 мг/кг в виде болюса либо в виде инфузии в течение 1 мин.

Вывод. Наш опрос показывает, что большинство кардиохирургических центров используют кальций у взрослых пациентов, перенесших операции на сердце, особенно во время отключения от ИК. Существует вариативность в отношении типа препарата, дозы и способа введения препарата.

Ключевые слова: отключение от искусственного кровообращения, аортокоронарное шунтирование, кальций, международный опрос

Для цитирования: Ломиворотов В. В., Исмоилов С. М., Бобошко В. А., Ландони Дж. Международный опрос о применении кальция при отключении от искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 66-71. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-66-71

International Survey on Calcium Use when Weaning from Cardiopulmonary Bypass

V. V. LOMIVOROTOV¹, S. M. ISMOILOV¹, V. A. BOBOSHKO¹, G. LANDONI²

¹E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

²University of Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

ABSTRACT

The objective: to evaluate the international practice of using calcium salts when weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery in adult patients.

Design: a multiple-choice survey about the current practice of calcium salts use when weaning from cardiopulmonary bypass based on the SurveyMonkey platform.

Participants: cardiac surgical hospitals around the world.

Estimation and main results. Totally 112 emails were sent to Russian and foreign centers inviting them to participate in the survey. 100 centers from 32 countries replied to this request. Generally, the majority of centers (88%) administer calcium salts during surgery with cardiopulmonary bypass, and in 71 (71%) centers out of 100, calcium salts are used to improve hemodynamics. Among 88 centers that use calcium salts during surgery, 66% (58/88) of respondents use calcium chloride, 22% (19/88) use calcium gluconate, and 12% (11/88) use both drugs. Most centers (55 (77%) out of 71) use doses of 5 to 15 mg/kg as a bolus or infusion for 1 min.

Conclusion: Our survey shows that the majority of cardiac surgery centers use calcium in adult cardiac surgery patients especially during weaning from cardiopulmonary bypass. There is variability in the type of drug, dose, and route of administration.

Key words: weaning from cardiopulmonary bypass, coronary artery bypass grafting, calcium, international survey

For citations: Lomivorotov V.V., Ismoilov S.M., Boboshko V.A., Landoni G. International survey on calcium use when weaning from cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 66-71. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-66-71

Для корреспонденции:

Ломиворотов Владимир Владимирович
E-mail: vvlom@mail.ru

Correspondence:

Vladimir V. Lomivorotov
Email: vvlom@mail.ru

Отключение от аппарата искусственного кровообращения (ИК) у пациентов, перенесших операцию на сердце, считается одним из самых критических моментов во время вмешательства. Быстрое восстановление нормальной сердечно-сосудистой функции необходимо для предотвращения послеоперационных осложнений. Данные свидетельствуют о том, что у 10–45% пациентов встречаются трудности при отключении от ИК [11, 12, 22]. Для

поддержания нормальной гемодинамики используют различные препараты, такие как катехоламины, ингибиторы фосфодиэстеразы-3, кальциевые сенситайзеры и соли кальция [3, 13, 14]. Хотя все эти препараты могут эффективно улучшить гемодинамику, серьезные побочные эффекты значительно ограничивают их применение [5].

Соли кальция часто используются для поддержания гемодинамики во время отключения от ИК.

Основанием для введения кальция в этой ситуации являются результаты нескольких небольших исследований, которые показали увеличение сердечного индекса, ударного объема и среднего артериального давления, когда этот препарат вводили сразу после отхождения от ИК [19, 21]. С другой стороны, риск системных побочных эффектов солей кальция, таких как феномен «каменного сердца», повреждение поджелудочной железы и ингибирование инотропного действия катехоламинов, остается в значительной степени недооцененным. К сожалению, нет никаких качественных доказательств относительно клинической эффективности и безопасности введения кальция у кардиохирургических больных. Проведенные исследования имеют значительные ограничения из-за небольшого размера выборки и оценки суррогатных конечных точек. Вопрос о том, следует ли назначать соли кальция во время отключения от ИК, обсуждается уже более 20 лет [6, 16]. Чтобы ознакомиться с международным опытом, мы провели международный опрос с целью выяснения рутинной практики по применению солей кальция у пациентов во время остановки ИК.

Методы

Авторы провели опрос для оценки международной практики использования солей кальция во время отключения от ИК у взрослых пациентов. Этот опрос был предварительно проверен на неоднозначность и применимость коллегами из учреждений авторов. Мы исследовали демографические данные (в том числе страну респондента, название и тип больницы, а также количество операций и количество мест в отделениях интенсивной терапии), показания, тип препарата, дозы и способ введения кальция и первой линии инотропного/вазопрессорного препарата, используемых для отлучения от ИК. Этот опрос проводился на веб-платформе SurveyMonkey (Пало-Альто, Калифорния) и был открыт для ответов с 20 марта по 20 июня 2019 г.

Письмо-приглашение с описанием цели и гиперссылкой на опрос разослано коллегам по всему миру по электронной почте. Если ответ не получен, через 2 нед. было отправлено второе письмо с напоминанием. Социальные сети не использовались для рекламы и распространения опроса.

Только один ответ, представляющий текущую практику, был разрешен от каждой больницы.

В связи с характером этого обследования категориальные данные проанализированы и представлены в виде процентов и абсолютных чисел. Одобрения этического комитета для проведения данного опроса не получали.

Результаты

Опрос был направлен 112 респондентам; 100 больниц из 32 стран ответили, причем наибольшее количество ответов ($n = 16$) получено из Сое-

диненных Штатов Америки (табл. 1). Из университетских/академических больниц было 83% (83/100) респондентов, из неакадемических – 17%. Количество кардиохирургических вмешательств у взрослых в условиях ИК варьировало от 50 до 5 500 в год, причем 48% (48/100) больниц проводят 500–1 000 операций. Количество коек в отделениях интенсивной терапии варьировалось от 4 до 80, причем у 45% (45/100) больниц было от 10 до 20 коек.

Подавляющее большинство центров в своей клинической практике (88/100 = 88%) вводят соли кальция во время операции.

Соли кальция используют для коррекции гипокальциемии в 78 (78%) из 100 больниц, для отлучения от ИК – в 71/100 (71%) больнице, после переливания компонентов крови – в 54/100 (54%) больницах и для оптимизации гемостаза – в 33/100 (33%)

Таблица 1. Число клиник, участвующих в опросе для каждой страны (всего 100 клиник из 32 стран)

Table 1. Number of clinics participating in the survey in each country (total 100 clinics from 32 countries)

Страны	Количество клиник
США	16
Российская Федерация	15
Италия	9
Германия	7
Малайзия	4
Австралия	3
Бразилия	3
Чехия	3
Египет	3
Польша	3
Южная Корея	3
Испания	3
Швейцария	3
Беларусь	2
Китай	2
Хорватия	2
Литва	2
Саудовская Аравия	2
Великобритания	2
Бахрейн	1
Бельгия	1
Канада	1
Дания	1
Франция	1
Венгрия	1
Казахстан	1
Нидерланды	1
Новая Зеландия	1
Португалия	1
Сербия	1
Узбекистан	1
Вьетнам	1

центрах. Только 3/100 (3%) центра рутинно не оценивали кальций во время операции.

Среди 88 центров, использующих соли кальция во время операции, 58/88 (66%) применяют хлорид кальция, 19/88 (22%) – глюконат кальция, 11/88 (12%) – оба препарата (табл. 2).

Среди 71 центра, где используют кальций для отлучения от ИК, 47/71 (66%) центров широко применяют (> 50% случаев) соли кальция при нормальном отлучении от ИК, 59/71 (83%) – используют соли кальция во время трудного отлучения от ИК.

Таблица 2. Типы солей кальция, используемых в больницах (среди 88 центров, которые используют соли кальция во время операции)

Table 2. Types of calcium salts used in hospitals (among 88 centers that use calcium salts during surgery)

Препараты	% используемых препаратов
Кальций хлорид	66
Кальций глюконат	22
Оба препарата	12

Доза кальция, используемого во время отлучения от ИК, колеблется от 5 до 15 мг/кг, в 25/71 (35%) центрах – от 5 до 10 мг/кг, в 30/71 (42%) центрах используют более 10–15 мг/кг, вводимых болюсом или медленным болюсом (39/71 = 55% и 32/71 = 45% соответственно) (табл. 3).

Таблица 3. Общая доза (мг/кг) кальция, используемого при отлучении от ИК

Table 3. Total doses (mg/kg) of calcium used in weaning from cardiopulmonary bypass

Доза кальция (мг/кг)	% препарата, используемого в клиниках
< 5	13
5–10	35
> 10–15	42
> 15	8
Другие дозы	2

Норадреналин является наиболее широко используемым препаратом первой линии (используется как вазоинотропный препарат 32 (32%) центрами из 100 для поддержки гемодинамики во время отлучения от ИК, а кальций является следующим препаратом после норадреналина (используется 23 (23%) центрами из 100) (табл. 4).

Обсуждение

Международный опрос показал, что даже без поддержки доказательной медицины соли кальция широко назначаются взрослым пациентам, перенесшим кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Большинство центров (78/100 = 78% респондентов) используют соли кальция для коррекции гипокальциемии и улучшения гемодинамики (71/100 = 71% респондеров) во время нор-

Таблица 4. Препараты первой линии с инотропными и вазопрессорными свойствами, используемые для поддержки гемодинамики при прекращении ИК

Table 4. First line drugs with inotropic and vasopressing properties used to support hemodynamics upon weaning from cardiopulmonary bypass

Инотропные препараты	% препарата, используемого в клиниках
Норадреналин	32
Кальций	23
Адреналин	21
Добутамин	15
Допамин	5
Мезатон	2
Ингибиторы фосфодиэстеразы	1
Левосимендан	1

мального (47/71 = 66% респондеров) или трудного (59/71, 83%) отлучения от ИК в качестве препарата второй линии (23/100 = 23% респондеров).

Ежедневная практика и немногочисленные исследования подтверждают, что введение солей кальция кратковременно улучшает сердечный индекс и артериальное давление у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Даже если нет данных о влиянии кальция на клинически значимые результаты, кардиоанестезиологи признают, что эти препараты могут улучшить гемодинамику после ИК. Результаты текущего опроса также продемонстрировали, что большинство центров используют в пределах от 5 до 15 мг/кг солей кальция для более плавного отлучения от ИК.

N. Shapira et al. показали, что введение болюса 10 мг/кг или сочетание 10 мг/кг болюса и непрерывной инфузии (1,5 мг/(кг · мин-1) в течение 10 мин) хлорида кальция сразу после отлучения от ИК вызывали кратковременное увеличение сердечного индекса, ударного объема, а также систолического и диастолического артериального давления [19]. M. K. Urban et al. также показали, что введение 10 мг/кг хлорида кальция после прекращения ИК вызывало кратковременное увеличение сердечного выброса и фракции выброса правого желудочка [21]. Однако другие исследования не смогли подтвердить предполагаемый положительный гемодинамический эффект этих препаратов [1, 9].

Кальций играет ключевую роль в сокращении кардиомиоцитов. В связи с этим предполагается, что гипокальциемия, которая часто возникает во время ИК, может быть связана с трудным отлучением от ИК. Однако этот вывод справедлив только для тяжелой гипокальциемии с уровнями ионизированного кальция менее 0,75 ммоль/л, что редко встречается у большинства кардиохирургических пациентов. Более того, в нескольких исследованиях, проведенных на критически больных пациентах, не обнаружено значительной связи между гипокальциемией и смертностью или другими соответствующими клиническими исходами [7, 20]. В кардиохи-

рургии связь между гипокальциемией и клинически значимыми исходами или смертностью никогда не изучалась. Следует отметить, что у кардиохирургических и критически больных пациентов реакция паратиреоидного гормона на низкие концентрации кальция помогает нормализовать уровень этого электролита в плазме [4, 10, 17].

Соли кальция не лишены потенциальных побочных эффектов, которые включают нарушение реакции на бета-адреномиметики, повреждение поджелудочной железы, спазм трансплантата – внутренней грудной артерии и феномен «каменного сердца».

Нарушение реакции на бета-адреномиметики объясняется использованием кальция во время отхождения от ИК [23]. G. P. Zaloga et al. продемонстрировали, что болюс 10 мг/кг хлористого кальция с последующей инфузией $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ приводил к притуплению эффекта адреналина на артериальное давление и сердечный индекс [23]. J. Butterworth et al. также показали, что инфузия $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ хлорида кальция в течение 20 мин (примерно 1 600 мг для среднестатистического взрослого человека) значительно ингибировала кардиотоническое действие бета-адренергического агониста – адреналина [2]. Напротив, в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании R. L. Royster и его коллеги изучали влияние введения низких доз хлорида кальция (5 мг/кг) на гемодинамику и на реакцию на инфузию адреналина после отхождения от ИК [18]. Они обнаружили, что кальций не увеличивает и не ингибирует гемодинамический ответ на адреналин.

К сожалению, все вышеупомянутые исследования имеют значительные ограничения. Большинство из этих исследований проведены более 25 лет назад, имели небольшой размер выборки и не были в состоянии оценить клинически значимые результаты. Таким образом, учитывая недостаток данных, указывающих на полезные гемодинамические эффекты солей кальция, а также на возможные неблагоприятные эффекты, их влияние во время отлучения ИК остается неопределенным. Соответственно, на основании имеющихся данных использование солей кальция для легкого отхождения от ИК представляется неоправданным. Несмотря на это, наш опрос показал, что кальций часто вводится анестезиологами во всем мире во время кардиохирургических операций, даже если отлучение от ИК не представляет трудностей.

Повреждение поджелудочной железы является частым явлением у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство в условиях ИК, и встречается у 69% пациентов [15]. Послеоперационное повреждение поджелудочной железы, определяемое как гиперамилаземия, наблюдалось у пациентов,

которые получали более 800 мг/м² (приблизительно 18 мг/кг для среднестатистического человека) кальция.

Существуют некоторые свидетельства того, что кальций может нарушать функции шунта – внутренней грудной артерии. Таким образом, нельзя игнорировать влияние высокой дозы кальция (15 мг/кг) на шунт внутренней грудной артерии у пациентов после аортокоронарного шунтирования [8], хотя качество этих результатов низкое.

Следует отметить, что 12% (12/100) респондентов этого опроса вообще не используют соли кальция во время операции.

Кроме того, нет согласованности в отношении типа используемых солей кальция: хлорида кальция или глюконата кальция, а также продолжительности введения (болюс против медленного введения). В то время как большинство респондентов 58/88 (66%) используют для этой цели хлорид кальция, в 19/88 (22%) центров применяют глюконат кальция.

Мы признаем несколько ограничений текущего опроса. Несмотря на очень высокий уровень откликов, равный 89%, только один или два ответа были получены от большинства стран. Таким образом, на результаты опроса могла повлиять ошибка выборки. Заполнение опроса одним представителем от каждого отдела может не отражать рутинную практику отдела. Кроме того, мы не спрашивали о причинах отказа от введения кальция во время операции (у 12% респондентов). Мы не собирали данные о том, как растворяли хлорид кальция или глюконат кальция перед введением в разных центрах.

Выводы

Результаты этого исследования показали, что соли кальция широко используют у взрослых пациентов для поддержки гемодинамики во время отлучения от ИК. Тем не менее нет общепринятой практики относительно типа препарата, оптимальной дозы и способа введения препарата, особенно во время отлучения от ИК. К сожалению, нет никаких качественных доказательств безопасности и клинической эффективности солей кальция у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. В настоящее время ведется большое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (исследование ICARUS), целью которого является ответ на вопрос, полезен ли хлорид кальция при отлучении от ИК (NCT03772990). Учитывая результаты нашего исследования и неопределенность в отношении положительного эффекта солей кальция, результаты этого исследования будут представлять большой интерес для кардиоанестезиологов.

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. Auffant R. A., Downs J. B., Amick R. Ionized calcium concentration and cardiovascular function after cardiopulmonary bypass // *Arch. Surg.* – 1981. – Vol. 116. – P. 1072–1076. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380200068014.
2. Butterworth J. F., Zaloga G. P., Prielipp R. C. et al. Calcium inhibits the cardiac stimulating properties of dobutamine but not of amrinone // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – P. 174–180. doi: 10.1378/chest.101.1.174.
3. Belletti A., Castro M. L., Silvetti S. et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115. – P. 656–675. doi: 10.1093/bja/aeu284.
4. Carlstedt F., Lind K., Joachimsson P. O. et al. Circulating ionized calcium and parathyroid hormone levels following coronary artery bypass surgery // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1999. – Vol. 59. – P. 47–53. doi: 10.1080/00365519950185995.
5. Dünser M. W., Hasibeder W. R. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress // *J. Intens. Care Med.* – 2009. – Vol. 24. – P. 293–316. doi: 10.1177/0885066609340519.
6. Di Nardo J. A. Pro: calcium is routinely indicated during separation from cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 905–907. doi: 10.1016/s1053-0770(97)90132-4.
7. Hästbacka J., Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1264–1269. doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00236.x.
8. Janelle G. M., Urdaneta F., Martin T. D. et al. Effects of calcium chloride on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2000. – Vol. 14. – P. 4–8. doi: 10.1016/s1053-0770(00)90046-6.
9. Johnston W. E., Robertie P. G., Butterworth J. F. et al. Is calcium or ephedrine superior to placebo for emergence from cardiopulmonary bypass? // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1992. – Vol. 6. – P. 528–534. doi: 10.1016/1053-0770(92)90094-n.
10. Lind L., Carlstedt F., Rastad J. et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 93–99. doi: 10.1097/00003246-200001000-00015.
11. Licker M., Diaper J., Cartier V. et al. Clinical Review: Management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery // *Ann. Card. Anaesth.* – 2012. – Vol. 15. – P. 206–223. doi: 10.4103/0971-9784.97977.
12. Leone M., Vallet B., Teboul J. L. et al. Survey of the use of catecholamines by French physicians // *Intens. Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 984–988. doi: 10.1007/s00134-004-2172-1.
13. Landoni G., Lomivorotov V. V., Alvaro G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2021–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1616325.
14. Landoni G., Lomivorotov V., Silvetti S. et al. Nonsurgical strategies to reduce mortality in patients undergoing cardiac surgery: an updated consensus process // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32. – P. 225–235. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.017.
15. Nys M., Venneman I., Deby-Dupont G. et al. Pancreatic cellular injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Frequency, time course and risk factors // *Shock.* – 2007. – Vol. 27. – P. 474–481. doi: 10.1097/shk.0b013e31802b65f8.
16. Prielipp R., Butterworth J. Con: calcium is not routinely indicated during separation from cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 908–912. doi: 10.1016/s1053-0770(97)90133-6.
17. Robertie P. G., Butterworth J. F. 4th, Prielipp R. C. et al. Parathyroid hormone responses to marked hypocalcemia in infants and young children undergoing repair of congenital heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20. – P. 672–677. doi: 10.1016/0735-1097(92)90023-g.
18. Royster R. L., Butterworth J. F., Prielipp R. C. et al. A randomized, blinded, placebo-controlled evaluation of calcium chloride and epinephrine for inotropic support after emergence from cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* – 1992. – Vol. 74. – P. 3–13. doi: 10.1213/00000539-199201000-00003.
19. Shapira N., Schaff H. V., White R. D. et al. Hemodynamic effects of calcium chloride injection following cardiopulmonary bypass: Response to bolus injection and continuous infusion // *Ann. Thorac. Surg.* – 1984. – Vol. 37. – P. 133–140. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60300-1.
20. Steele T., Kolamunnage-Dona R., Downey C. et al. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – R106. doi: 10.1186/cc12756.
21. Urban M. K., Hines R. The effect of calcium on pulmonary vascular resistance and right ventricular function // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 104. – P. 327–332.
1. Auffant R.A., Downs J.B., Amick R. Ionized calcium concentration and cardiovascular function after cardiopulmonary bypass. *Arch. Surg.*, 1981, vol. 116, pp. 1072–1076. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380200068014.
2. Butterworth J.F., Zaloga G.P., Prielipp R.C. et al. Calcium inhibits the cardiac stimulating properties of dobutamine but not of amrinone. *Chest*, 1992, vol. 101, pp. 174–180. doi: 10.1378/chest.101.1.174.
3. Belletti A., Castro M.L., Silvetti S. et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, pp. 656–675. doi: 10.1093/bja/aeu284.
4. Carlstedt F., Lind K., Joachimsson P.O. et al. Circulating ionized calcium and parathyroid hormone levels following coronary artery bypass surgery. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1999, vol. 59, pp. 47–53. doi: 10.1080/00365519950185995.
5. Dünser M.W., Hasibeder W.R. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J. Intens. Care Med.*, 2009, vol. 24, pp. 293–316. doi: 10.1177/0885066609340519.
6. Di Nardo J.A. Pro: calcium is routinely indicated during separation from cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1997, vol. 11, pp. 905–907. doi: 10.1016/s1053-0770(97)90132-4.
7. Hästbacka J., Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2003, vol. 47, pp. 1264–1269. doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00236.x.
8. Janelle G.M., Urdaneta F., Martin T.D. et al. Effects of calcium chloride on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2000, vol. 14, pp. 4–8. doi: 10.1016/s1053-0770(00)90046-6.
9. Johnston W.E., Robertie P.G., Butterworth J.F. et al. Is calcium or ephedrine superior to placebo for emergence from cardiopulmonary bypass? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1992, vol. 6, pp. 528–534. doi: 10.1016/1053-0770(92)90094-n.
10. Lind L., Carlstedt F., Rastad J. et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, pp. 93–99. doi: 10.1097/00003246-200001000-00015.
11. Licker M., Diaper J., Cartier V. et al. Clinical Review: Management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. *Ann. Card. Anaesth.*, 2012, vol. 15, pp. 206–223. doi: 10.4103/0971-9784.97977.
12. Leone M., Vallet B., Teboul J.L. et al. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intens. Care Med.*, 2004, vol. 30, pp. 984–988. doi: 10.1007/s00134-004-2172-1.
13. Landoni G., Lomivorotov V.V., Alvaro G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 2021–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1616325.
14. Landoni G., Lomivorotov V., Silvetti S. et al. Nonsurgical strategies to reduce mortality in patients undergoing cardiac surgery: an updated consensus process. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, pp. 225–235. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.017.
15. Nys M., Venneman I., Deby-Dupont G. et al. Pancreatic cellular injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Frequency, time course and risk factors. *Shock*, 2007, vol. 27, pp. 474–481. doi: 10.1097/shk.0b013e31802b65f8.
16. Prielipp R., Butterworth J. Con: calcium is not routinely indicated during separation from cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1997, vol. 11, pp. 908–912. doi: 10.1016/s1053-0770(97)90133-6.
17. Robertie P.G., Butterworth J.F. 4th, Prielipp R.C. et al. Parathyroid hormone responses to marked hypocalcemia in infants and young children undergoing repair of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 20, pp. 672–677. doi: 10.1016/0735-1097(92)90023-g.
18. Royster R.L., Butterworth J.F., Prielipp R.C. et al. A randomized, blinded, placebo-controlled evaluation of calcium chloride and epinephrine for inotropic support after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.*, 1992, vol. 74, pp. 3–13. doi: 10.1213/00000539-199201000-00003.
19. Shapira N., Schaff H.V., White R.D. et al. Hemodynamic effects of calcium chloride injection following cardiopulmonary bypass: Response to bolus injection and continuous infusion. *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, vol. 37, pp. 133–140. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60300-1.
20. Steele T., Kolamunnage-Dona R., Downey C. et al. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, R106. doi: 10.1186/cc12756.
21. Urban M.K., Hines R. The effect of calcium on pulmonary vascular resistance and right ventricular function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 104, pp. 327–332.

22. Williams J. B., Hernandez A. F., Li S. et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: Outcome data from the CAPS-care study // J. Card. Surg. – 2011. – Vol. 26. – P. 572-578. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01301.x.
23. Zaloga G. P., Strickland R. A., Butterworth J. F. et al. Calcium attenuates epinephrine's betaadrenergic effects in postoperative heart surgery patients // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 196–200. doi: 10.1161/01.cir.81.1.196.
22. Williams J.B., Hernandez A.F., Li S. et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: Outcome data from the CAPS-care study. J. Card. Surg., 2011, vol. 26, pp. 572-578. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01301.x.
23. Zaloga G.P., Strickland R.A., Butterworth J.F. et al. Calcium attenuates epinephrine's betaadrenergic effects in postoperative heart surgery patients. Circulation, 1990, vol. 81, pp. 196–200. doi: 10.1161/01.cir.81.1.196.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина»,
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Тел.: + 7 (383) 347–60–66, +7 (383) 347–60–99.
E-mail: mail@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель центра анестезиологии-реаниматологии.
E-mail: vlom@mail.ru

Исмоилов Самандар Муратович
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: s_ismoilov@meshalkin.ru

Бобошко Владимир Александрович
врач – анестезиолог-реаниматолог,
заведующий отделением анестезиологии-реанимации.
E-mail: v_boboshko@meshalkin.ru

Джованни Ландони
Научно-исследовательский клинический институт
Сан Рафаэль и Университет Вита Салуте Сан Рафаэль,
доктор медицины, научный руководитель отделения
анестезиологии и реаниматологии.
Милан, Италия.
E-mail: landoni.giovanni@univr.it

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation
Pathology
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055.
Phone: + 7 (383) 347–60–66, +7 (383) 347–60–99.
Email: mail@meshalkin.ru

Vladimir V. Lomivorotov
Correspondent Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.
Email: vlom@mail.ru

Samandar M. Ismoilov
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: s_ismoilov@meshalkin.ru

Vladimir A. Boboshko
Anesthesiologist and Emergency Physician,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: v_boboshko@meshalkin.ru

Giovanni Landoni
MD, Associate Professor at University
of Vita-Salute San Raffaele, Milan,
Head of Research of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute.
Milan, Italy
Email: landoni.giovanni@univr.it



Прогнозирование неврологического исхода у пациентов с постреанимационной болезнью

Т. Г. МАРКОВА, Н. В. БРАГИНА, В. И. ГОРБАЧЁВ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РНМАПО» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Постреанимационная болезнь представляет собой чрезвычайно сложный комплекс прогрессирующих изменений, развивающихся во всех системах, органах и тканях, исходы которого характеризуются высокой летальностью и развитием тяжелого неврологического дефицита. Во всем мире прогнозирование неврологического исхода при данной патологии является актуальной проблемой, так как позволяет определить тактику ведения пациента и оптимизировать объем оказания медицинской помощи, а также подготовить членов семьи больного к ожидаемым результатам лечения. В настоящее время в качестве предикторов неблагоприятного неврологического исхода используют клинические, лабораторные и инструментальные данные. Ввиду отсутствия единого критерия, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, прогнозирование неврологического дефицита должно основываться на мультимодальном подходе. В обзоре рассмотрен ряд клинических, лабораторных и инструментальных предикторов (зрачковые реакции, уровень нейрон-специфической енолазы, электроэнцефалография и ряд других), совокупность которых позволяет с наибольшей достоверностью прогнозировать неврологический исход постреанимационной болезни.

Ключевые слова: постреанимационная болезнь, прогнозирование неврологического исхода, электроэнцефалография, нейроспецифическая енолаза

Для цитирования: Маркова Т. Г., Брагина Н. В., Горбачёв В. И. Прогнозирование неврологического исхода у пациентов с постреанимационной болезнью // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 72-78. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-72-78

Prediction of Neurological Outcomes in Patients with Post-Cardiac Arrest Syndrome

T. G. MARKOVA, N. V. BRAGINA, V. I. GORBACHEV

Irkutsk State Medical Academy Postgraduate Education, Branch of Russian Medical Academy for Professional Development, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Post-cardiac arrest syndrome is an extremely complex nosology, characterized by high mortality and the development of severe neurological disorders. Predicting the neurological outcome in this pathology is an urgent problem, since it allows determining the tactics of patient management and optimizing the scope of medical care, as well as preparing the patient's family members for expected results of treatment. Currently, clinical, laboratory and instrumental data are used as predictors of an unfavorable neurological outcome (e.g., pupillary responses, neuron-specific enolase levels, electroencephalography). There is no single criterion with high sensitivity and specificity for predicting neurological disorders; therefore, a multimodal approach is required. This article discusses several factors, the combination of which allows predicting the outcome of post-cardiac arrest syndrome with the greatest degree of reliability.

Key words: post-cardiac arrest syndrome, prediction of neurological outcome, electroencephalography, neurospecific enolase

For citations: Markova T.G., Bragina N.V., Gorbachev V.I. Prediction of neurological outcomes in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 72-78. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-72-78

Для корреспонденции:

Горбачёв Владимир Ильич

E-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Correspondence:

Vladimir I. Gorbachev

Email: gorbachevvi@yandex.ru

Постреанимационная болезнь (ПРБ) представляет собой состояние организма после перенесенной клинической смерти, характеризуется высокой летальностью и развитием тяжелого неврологического дефицита у большей части выживших пациентов. На сегодняшний день в Российской Федерации нет обобщенных данных о распространенности ПРБ, смертности, выживаемости и степени инвалидизации среди лиц, перенесших клиническую смерть. Международный комитет по взаимодействию в области реанимации (International Liaison Committee on Resuscitation – ILCOR) в апреле 2020 г. опубликовал в журнале «Resuscitation» результаты своего первого международного исследования по внебольничной остановке сердца. В отчете ILCOR представлены данные из девяти национальных и семи региональных регистров, согласно которым расчетная годовая частота случаев поступления больных с внегоспитальной остановкой кровообращения (ВГОК) приближалась к 30,0–97,1 чел. на

100 тыс. населения. Выживаемость до выписки из больницы или 30-дневная выживаемость составила 3,1–20,4% по всем регистрам. Благоприятный неврологический исход при выписке из больницы или через 30 дней после ВГОК составил, по различным данным, от 2,8 до 18,2% [14].

Патофизиология ПРБ включает в себя гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, дисфункцию миокарда после остановки кровообращения (ОК), системный ответ на ишемию/реперфузию и патологию, спровоцировавшую ОК [1, 3]. По данным зарубежной литературы, сердечно-сосудистая недостаточность является основной причиной смерти пациентов в первые 72 ч заболевания, в то время как причиной большинства более поздних летальных исходов является отмена жизнеподдерживающей терапии в связи с тяжелым гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга и прогнозированием неблагоприятного исхода заболевания [12, 22, 36].

Актуальность прогнозирования неврологического исхода при ПРБ обусловлена возрастающим интересом к данной нозологии, высокой затратой материально-технических и кадровых ресурсов. В зарубежной практике широко распространена практика прекращения интенсивной терапии в тех случаях, когда лечение является бесперспективным и приносит больному и членам его семьи больше страданий, чем основное заболевание [1, 2, 12].

Неврологический исход после ОК чаще всего оценивают с помощью пятибалльной шкалы CPC (Cerebral Performance Categories Scale) (табл. 1).

Таблица 1. Категориальная шкала оценки восстановления церебральной деятельности [4, 12]

Table 1. A categorical scale for assessing the restoration of cerebral activity [4, 12]

CPC 1	Хороший неврологический исход: пациент в сознании, бодрствует, способен вернуться к работе, может сохраняться незначительный неврологический или психический дефицит
CPC 2	Умеренный неврологический дефицит: пациент в сознании, имеющей церебральной функции достаточно для самообслуживания. Возврат к привычной трудовой деятельности затруднен
CPC 3	Выраженный неврологический дефицит: пациент в сознании, неспособен к самообслуживанию. Наблюдается тяжелая деменция или грубый двигательный дефицит
CPC 4	Кома или вегетативное состояние: любая кома без достоверных признаков смерти мозга. Отсутствие продуктивного контакта, смена циклов сон – бодрствование
CPC 5	Смерть мозга: апноэ, арефлексия, отсутствие активности на ЭЭГ

Другой часто используемый оценочный показатель – это семибалльная модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale RS) (табл. 2).

Таблица 2. Модифицированная шкала Рэнкина

Table 2. Modified Rankin scale

Симптомы отсутствуют	0
Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности	1
Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но посторонняя помощь в повседневной деятельности не требуется	2
Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент ходит самостоятельно	3
Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей	4
Тяжелая инвалидизация; пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход	5
Смерть пациента	6

В 2018 г. ILCOR предложил использовать mRS вместо CPC для измерения функционального восстановления после клинической смерти в связи с тем, что mRS демонстрирует более четкую градацию

между легким и умеренным ограничением жизнедеятельности [10]. Однако в большинстве исследований, посвященных прогнозированию исхода после ОК, используют шкалу CPC. Не существует единого мнения о том, что же является «благоприятным» и «неблагоприятным» исходом. В недавнем систематическом обзоре по неврологическому прогнозированию после ОК, состоящем из 94 исследований, в 90 исследованиях неблагоприятный неврологический исход определялся как CPC 3–5 и только в 4 – как CPC 4–5 [27].

Прогностические шкалы. В надежде улучшить методику прогнозирования неврологического исхода у пациентов, перенесших внебольничную ОК и искусственную целевую гипотермию (target temperature management, TTM), предприняты попытки объединить клинические, лабораторные данные и результаты диагностических тестов. Так, например, разработана шкала САНР (Cardiac Arrest Hospital Prognosis). Данная шкала учитывает возраст, исходный сердечный ритм, время от ОК до начала базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР), время от начала СЛР до восстановления спонтанного кровотока, место начала реанимационных мероприятий, общую дозу адреналина и значение pH артериальной крови. Согласно данной шкале, выделяют три группы риска: низкий (оценка ≤ 150 , вероятность неблагоприятного исхода – 39%), средний (оценка 150–200, вероятность неблагоприятного исхода – 81%) и высокий (оценка ≥ 200 , вероятность неблагоприятного исхода – 100%) [18].

Также разработаны две системы для раннего определения вероятности неблагоприятного неврологического исхода у пациентов с ПРБ, которым проводили целевую гипотермию (TTM). Согласно первой системе, следующие параметры связаны с неблагоприятным исходом: пожилой возраст; ОК, возникшая дома; начальный ритм, не требующий проведения дефибрилляции; длительный период отсутствия кровотока и гипоперфузии; введение адреналина; двустороннее отсутствие зрачковых и роговичных рефлексов; отсутствие двигательной реакции на боль; низкий уровень pH; PaCO_2 менее 33,7 мм рт. ст. при поступлении [17].

Вторая система для ранней стратификации неврологического исхода после ВГОК с применением целевой гипотермии – C-GRAPh, которая учитывает известное заболевание коронарных артерий в анамнезе (Coronary artery disease known pre-arrest); исходный уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л ($\text{Glucose} \geq 200 \text{ mg/dl}$); начальный ритм, не требующий проведения дефибрилляции (Rhythmofarrest not VT/VF); возраст более 45 лет ($\text{Age} > 45$) и pH артериальной крови $\leq 7,0$ ($\text{pH (arterial)} \leq 7$). Наличие одного из параметров оценивается в 1 балл, таким образом, оценка по C-GRAPh от 4 баллов и выше имеет специфичность 97% для неблагоприятного прогноза [13].

Некоторые аспекты первичного неврологического обследования предложены для прогнозиро-

вания последующего неблагоприятного исхода у пациентов с ПРБ. К таковым относят двустороннее отсутствие роговичного рефлекса и реакции зрачков на свет, судороги, разгибательная реакция на боль или отсутствие реакции на раздражители [12]. Обнаружено, что данные симптомы имеют высокую чувствительность и низкую специфичность прогнозирования неблагоприятного исхода ПРБ, особенно в первые 24 ч после ОК [8, 12, 21, 27]. Введение седативных и анальгетических препаратов может снизить точность неврологического обследования и привести к ложному выводу о возможности неблагоприятного исхода ПРБ на раннем этапе интенсивной терапии [26, 36]. В настоящее время Американская кардиологическая ассоциация рекомендует использовать для прогнозирования результаты клинических обследований, проведенных спустя 72 ч нормотермии после предшествующей ОК [5].

Реакция зрачков на свет и роговичный рефлекс. Стандартно оценку роговичного рефлекса и реакции зрачков на свет выполняют путем визуального осмотра, что является качественным показателем реакции, основанным на субъективных данных. Двустороннее отсутствие роговичного рефлекса и реакции зрачков на свет спустя 72 ч и более от момента восстановления спонтанного кровообращения имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода ПРБ [6, 7, 26].

Автоматическая пуриллометрия (АП) позволяет объективно оценить роговичный рефлекс и реакцию зрачков на свет, количественно измерить диаметр и процентное уменьшение размера зрачка, рассчитать неврологический зрачковый индекс на основании нескольких динамических параметров зрачкового ответа (скорость сжатия и расширения, изменение диаметра зрачка после стимуляции) [30]. АП является новым методом оценки функции ствола мозга, применимым непосредственно в отделении интенсивной терапии, не требующим транспортировки пациента [33]. Недавнее исследование 103 пациентов, прибывавших в коме после ОК, показало, что отсутствие роговичного рефлекса и реакции зрачков на свет через 48 ч после клинической смерти, определенное с помощью АП, имело более высокую специфичность и чувствительность, чем стандартная методика [30].

Двустороннее отсутствие роговичного рефлекса через 72 ч после ОК также указывает на вероятный неблагоприятный исход. Однако специфичность и чувствительность исследования роговичного рефлекса несколько ниже, чем зрачкового [28]. Одной из причин может быть большая подверженность рефлекса роговицы влиянию седативных препаратов и миорелаксантов.

Разгибательная реакция на боль или отсутствие болевой реакции в течение 72 ч после ОК, по данным некоторых исследований, связаны с неблагоприятным исходом [27]. Однако у 8–36% пациентов

с данными клиническими признаками наблюдалось хорошее неврологическое восстановление [9].

Наличие раннего (менее 48 ч после успешной реанимации) миоклонического postanоксического статуса, определяемого как непрерывная и генерализованная миоклония, сохраняющаяся в течение более 30 мин у пациента, находящегося в коме после ОК, почти всегда связано с неблагоприятным неврологическим исходом [27]. A. S. Reynolds et al. в ретроспективном исследовании, включавшем 604 взрослых пациентов, переживших ОК, оценили частоту встречаемости корковой и подкорковой миоклонии, а также ее влияние на исход. Авторы пришли к выводу, что данное состояние выявляется у каждого шестого пациента с ПРБ, при этом хороший неврологический исход наблюдался лишь у 12–16% больных с корковой и подкорковой миоклонией соответственно [23]. Миоклония считается менее надежным предиктором неблагоприятного неврологического исхода, чем роговичный рефлекс и реакция зрачков на свет, поэтому рассматривать ее в рамках прогнозирования неврологического исхода рекомендуется только в совокупности с другими показателями [12].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – это инструмент мониторинга, который можно использовать для непосредственной оценки активности мозга и неврологических нарушений у пациентов, находящихся в коме после ОК. Возможна регистрация ЭЭГ в непрерывном или периодическом режиме. В связи с тем что большинство прогностически значимых событий происходит в первые 12–24 ч после ОК, регистрацию ЭЭГ следует начинать как можно раньше. Так называемые злокачественные паттерны ЭЭГ (подавление вспышек, генерализованные периодические разряды на подавленном фоне и подавленный фон) с высокой долей вероятности предсказывают неблагоприятный исход [34].

Исследование E. Westhall et al., в котором оценивали ЭЭГ пациентов через 77 ч после восстановления спонтанного кровообращения, продемонстрировало 100%-ную специфичность и 50%-ную чувствительность для угнетения фоновой активности и паттерна вспышка – подавление при прогнозировании неблагоприятного неврологического исхода [34]. В работе L. Sondag et al. с использованием тех же критериев изучалась способность ЭЭГ оценивать неблагоприятный прогноз через 24 ч (специфичность 100%, чувствительность 29%) и 12 ч (специфичность 88%, чувствительность 51%) [31].

Биспектральный индекс (bispectral index, BIS), предназначенный для контроля глубины анестезии, рассматривался в качестве прогностического показателя у больных с ПРБ [28]. Результаты исследования, посвященного анализу BIS через 4 ч после начала СЛР, показали специфичность 89,5% и чувствительность 85,7% для неблагоприятного неврологического исхода [29].

Седативные препараты влияют на непрерывность фона ЭЭГ и могут вызвать прерывание или подавление

ние всплесков фоновой активности дозозависимым образом [7, 24, 25]. Несмотря на высокую специфичность, количество ложноположительных прогнозов неблагоприятного неврологического исхода, основанных на раннем проведении ЭЭГ, остается неприемлемо высоким [16].

Современные биомаркеры нейронального повреждения, такие как нейронспецифическая енолаза (neuronspecific enolase, NSE), легкая цепь нейрофиламентов (neurofilamentlightchain, NFL) и белок S100-B, также изучены с целью прогнозирования исходов у пациентов с ПРБ. Считается, что уровни данных биомаркеров отражают степень церебрального повреждения после ОК [3]. В исследовании T. Luescher et al. проанализировано повышение уровня NSE (за пороговое было принято значение 33 нг/мл) в момент поступления в отделение интенсивной терапии. Авторы сообщили о специфичности 60% с чувствительностью 64% при прогнозировании неблагоприятного исхода. Следует отметить, что то же самое пороговое значение имело специфичность 91% и чувствительность 60% на 5-й день после ОК [15]. Уровень NSE как предиктор неблагоприятного неврологического исхода сразу после возобновления спонтанного кровообращения обладает низкой информативностью, отчасти потому, что он не достигает пиковой концентрации в 1-е сут после ОК. Это согласуется с результатами недавнего исследования, которое показало, что концентрация NSE, измеренная сразу после восстановления спонтанного кровообращения, существенно не различается среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным неврологическим исходом [20]. Устойчивое повышение уровня NSE с 24–48 ч или 48–72 ч является надежным индикатором плохого прогноза при ПРБ [35]. Важно отметить, что в качестве предиктора неврологического исхода NSE может использоваться только в комплексе с другими прогностическими факторами, поскольку повышение ее уровня может наблюдаться и в других клинических ситуациях: при опухолях мозга, гемолизе и дефекте забора крови.

Концентрация белка S100-B при измерении сразу после восстановления спонтанного кровообращения значительно выше у пациентов с худшим неврологическим исходом, однако имеет довольно низкую специфичность и чувствительность (76 и 55% соответственно), что указывает на высокую вероятность ложноположительного результата [20].

В проекте рекомендаций по постреанимационной помощи Европейского совета по реанимации (European Resuscitation Council) предлагается использовать в качестве биомаркера неблагоприятного прогноза только NSE, пороговые значения которой должны быть установлены в сотрудничестве с местной лабораторией с учетом доступного технического оснащения [12].

Компьютерная томография (КТ). Снижение отношения серого вещества мозга к белому расценивается как потенциальный предиктор неблагопри-

ятного неврологического исхода в связи с тем, что указывает на вероятное развитие отека мозга [16]. Измерение отношения между плотностями серого и белого вещества, выраженное в единицах Хаунсфилда, – это метод количественной оценки степени отека. Плотность серого вещества выше, чем белого, поэтому в норме данное отношение выше единицы [12].

В метаанализе 2018 г., в который включено 1 150 пациентов из 10 ретроспективных исследований, совокупная чувствительность и специфичность снижения соотношения серого и белого вещества при прогнозировании неблагоприятного неврологического исхода составили 29 и 97% соответственно [19]. Похожие результаты представлены в метаанализе 2019 г., в который вошло 20 исследований с общим числом участников 2 327, чувствительность и специфичность – 44 и 97% [11]. Однако оба этих метаанализа включали пациентов, которым исследование проводили в сроки до 48 ч и до 7 дней соответственно. Большинство работ, посвященных оценке данных КТ головного мозга в прогнозировании исхода ПРБ, были одноцентровыми с ретроспективным дизайном. Также серьезным недостатком указанных исследований является отсутствие единого мнения о том, в какой области головного мозга проводить измерение и как влияет целевая гипотермия на прогностическую ценность КТ [32].

Наряду с КТ, **магнитно-резонансная томография (МРТ)** головного мозга является наиболее изученным методом визуализации церебрального повреждения у пациентов с ПРБ [27]. К существенным недостаткам МРТ относится сложность выполнения у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. МРТ, как правило, выполняется позже, чем КТ, в большинстве случаев из-за тяжести состояния больных, удается выполнить исследование только через 48 ч и более после клинической смерти. Степень отека головного мозга можно измерить по отклонениям в коэффициенте диффузии или по наличию сигнала высокой интенсивности на диффузно-взвешенной МРТ [16].

В отличие от клинического осмотра и ЭЭГ, результаты визуализирующих исследований не зависят от применения седативных препаратов. Главные их ограничения – отсутствие стандартизации методов измерения и невозможность проведения у постели пациента.

Заключение

В настоящее время не существует единого прогностического критерия неблагоприятного неврологического исхода, обладающего 100%-ной чувствительностью и специфичностью. Прогнозирование исхода ПРБ должно основываться на мультимодальном подходе с привлечением врачей смежных специальностей и использованием методов лабораторной и инструментальной диагностики. Цель прогнозирования неврологического исхода у па-

циентов, переживших клиническую смерть, заключается в определении тактики ведения больного и оптимизации объема интенсивной терапии, а также

психологической подготовке членов семьи больного к возможным неблагоприятным результатам лечения.

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. Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Волков А. В. и др. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий // *Общая реаниматология*. – 2006. – Т. 2, № 6. – С. 85–96. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-85-96>.
2. Бридько В. И., Шмаков А. С., Журавлев Д. Е. и др. Основные закономерности и исходы постреанимационной болезни // *Университетская медицина Урала*. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 25–27.
3. Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Антонова В. В. и др. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 68–81. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-68-81>.
4. A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group // *Amer. J. Emerg. Med.* – 1986. – Vol. 4, № 1. – P. 72–86. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(86\)90255-X](https://doi.org/10.1016/0735-6757(86)90255-X).
5. Callaway C.W., Donnino M.W., Fink E.L. et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, № 18 (2). – P. 465–482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000262>.
6. Dragancea I., Horn J., Kuiper M. et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial // *Resuscitation*. – 2015. – Vol. 93. – P. 164–170. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>.
7. Drohan C.M., Cardi A.I., Rittenberg J.C. et al. Effect of sedation on quantitative electroencephalography after cardiac arrest // *Resuscitation*. – 2018. – Vol. 124. – P. 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.068>.
8. Golan E., Barrett K., Alali A.S. et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest: systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1919–1930. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000335>.
9. Greer D.M., Yang J., Scripko P.D. et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients // *Resuscitation*. – 2013. – Vol. 84. – P. 1546–1551. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.07.028>.
10. Haywood K., Whitehead L., Nadkarni V.M. et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in adults: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 22. – P. 783–801. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000562>.
11. Hong J.Y., Lee D.H., Oh J.H. et al. Grey-white matter ratio measured using early unenhanced brain computed tomography shows no correlation with neurological outcomes in patients undergoing targeted temperature management after cardiac arrest // *Resuscitation*. – 2019. – Vol. 140. – P. 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.039>.
12. Nolan J.P., Soar J., Cariou A. et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 // *Resuscitation*. – 2015. – Vol. 95. – P. 202–222. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>.
13. Kiehl E.L., Parker A.M., Matar R.M. et al. C-GRaPH: A validated scoring system for early stratification of neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with targeted temperature management // *J. American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 5. – e003821. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003821>.
14. Kiguchi T., Okubo M., Nishiyama C. et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) // *Resuscitation*. – 2020. – Vol. 152. – P. 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.02.044>.
15. Luescher T., Mueller J., Isenschmid C. et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: Results from a prospective trial // *Resuscitation*. – 2019. – Vol. 142. – P. 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.003>.
1. Avruschenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. et al. Postresuscitation changes in the morphofunctional state of nerve cells: significance in encephalopathy pathogenesis. *Obschaya Reanimatologiya*, 2006, vol. 2, no. 6, pp. 85–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-85-96>.
2. Bridko V.I., Shmakov A.S., Zhuravlev D.E. et al. The main patterns and outcomes of post-cardiac arrest syndrome. *Universitetskaya Meditsina Urala*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 25–27. (In Russ.)
3. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V. et al. Molecular biomarkers for predicting neurological outcome after sudden circulatory arrest (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 68–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-68-81>.
4. A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. *Amer. J. Emerg. Med.*, 1986, vol. 4, no. 1, pp. 72–86. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(86\)90255-X](https://doi.org/10.1016/0735-6757(86)90255-X).
5. Callaway C.W., Donnino M.W., Fink E.L. et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2015, vol. 132, no. 18 (2), pp. 465–482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000262>.
6. Dragancea I., Horn J., Kuiper M. et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation*, 2015, vol. 93, pp. 164–170. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>.
7. Drohan C.M., Cardi A.I., Rittenberg J.C. et al. Effect of sedation on quantitative electroencephalography after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2018, vol. 124, pp. 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.068>.
8. Golan E., Barrett K., Alali A.S. et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 8, pp. 1919–1930. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000335>.
9. Greer D.M., Yang J., Scripko P.D. et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 2013, vol. 84, pp. 1546–1551. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.07.028>.
10. Haywood K., Whitehead L., Nadkarni V.M. et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in adults: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 22, pp. 783–801. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000562>.
11. Hong J.Y., Lee D.H., Oh J.H. et al. Grey-white matter ratio measured using early unenhanced brain computed tomography shows no correlation with neurological outcomes in patients undergoing targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2019, vol. 140, pp. 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.039>.
12. Nolan J.P., Soar J., Cariou A. et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*, 2015, vol. 95, pp. 202–222. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>.
13. Kiehl E.L., Parker A.M., Matar R.M. et al. C-GRaPH: A validated scoring system for early stratification of neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with targeted temperature management. *J. American Heart Association*, 2017, vol. 6, no. 5, e003821. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003821>.
14. Kiguchi T., Okubo M., Nishiyama C. et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*, 2020, vol. 152, pp. 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.02.044>.
15. Luescher T., Mueller J., Isenschmid C. et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: Results from a prospective trial. *Resuscitation*, 2019, vol. 142, pp. 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.003>.

16. Lupton J. R., Kurz M. C., Daya M. R. Neurologic prognostication after resuscitation from cardiac arrest // *J. Amer. College Emerg. Physic. Open.* – 2020. – Vol. 1, № 4. – P. 333–341. <https://doi.org/10.1002/emp2.12109>.
17. Martinell L., Nielsen N., Herlitz J. et al. Early predictors of poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest // *Crit. care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 96. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1677-2>.
18. Maupain C., Bougouin W., Lamhaut L. et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3222–3228. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv556>.
19. Na M. K., Kim W., Lim T. H. et al. Gray matter to white matter ratio for predicting neurological outcomes in patients treated with target temperature management after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis // *Resuscitation.* – 2018. – Vol. 132. – P. 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.024>.
20. Park J. H., Wee J. H., Choi S. P. et al. Assessment of serum biomarkers and coagulation/fibrinolysis markers for prediction of neurological outcomes of out of cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia // *Clin. Experim. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 9–18. <https://doi.org/10.15441/ceem.17.273>.
21. Paul M., Bougouin W., Geri G. et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry // *Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 1128–1136. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4349-9>.
22. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis // *Scottish Med J.* – 1957. – Vol. 2, № 5. – P. 200–215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>.
23. Reynolds A. S., Rohaut B., Holmes M. G. et al. Early myoclonus following anoxic brain injury // *Neurology.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 249–256. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000466>.
24. Ruijter B. J., van Putten M. J. A. M., van den Bergh W. M. et al. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest // *Clin. Neurophysiol.* – 2019. – Vol. 130, № 8. – P. 1263–1270. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.707>.
25. Samaniego E. A., Mlynash M., Caulfield A. F. et al. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia // *Neurocrit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 113–119. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9412-8>.
26. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C. W. et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia // *Resuscitation.* – 2013. – Vol. 84, № 10. – P. 1310–1323. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.020>.
27. Sandroni C., D'Arrigo S., Cacciola S. et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 10. – P. 1803–1851. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>.
28. Sandroni C., D'Arrigo S., Nolan J. P. Prognostication after cardiac arrest // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 150. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>.
29. Selig C., Riegger C., Dirks B. et al. Bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) as an early predictor of unfavourable neurological outcome after cardiac arrest // *Resuscitation.* – 2014. – Vol. 85, № 2. – P. 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.11.008>.
30. Solari D., Rossetti A. O., Carteron L. et al. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry // *Ann. Neurol.* – 2017. – Vol. 81, № 6. – P. 804–810. <https://doi.org/10.1002/ana.24943>.
31. Sondag L., Ruijter B. J., Tjepkema-Cloostermans M. C. et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 111. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1693-2>.
32. Sonnier M., Rittenberger J. C. State-of-the-art considerations in post-arrest care // *J. Amer. College of Emergency Physicians Open.* – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 107–116. <https://doi.org/10.1002/emp2.12022>.
33. Suys T., Bouzat P., Marques-Vidal P. et al. Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest // *Neurocrit. Care.* – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 300–308. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9981-z>.
34. Westhall E., Rossetti A. O., van Rootselaar A. F. et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, № 16. – P. 1482–1490. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462>.
35. Wiberg S., Hassager C., Stammet P. et al. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest - a TTM-trial substudy // *PLoS one.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – e0168894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168894>.
16. Lupton J.R., Kurz M.C., Daya M.R. Neurologic prognostication after resuscitation from cardiac arrest. *J. Amer. College Emerg. Physic. Open*, 2020, vol. 1, no. 4, pp. 333–341. <https://doi.org/10.1002/emp2.12109>.
17. Martinell L., Nielsen N., Herlitz J. et al. Early predictors of poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 96. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1677-2>.
18. Maupain C., Bougouin W., Lamhaut L. et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur. Heart J.*, 2016, vol. 37, no. 42, pp. 3222–3228. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv556>.
19. Na M.K., Kim W., Lim T.H. et al. Gray matter to white matter ratio for predicting neurological outcomes in patients treated with target temperature management after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 2018, vol. 132, pp. 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.024>.
20. Park J.H., Wee J.H., Choi S.P. et al. Assessment of serum biomarkers and coagulation/fibrinolysis markers for prediction of neurological outcomes of out of cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Clin. Experim. Emerg. Med.*, 2019, vol. 6, no. 1, pp. 9–18. <https://doi.org/10.15441/ceem.17.273>.
21. Paul M., Bougouin W., Geri G. et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intens. Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 7, pp. 1128–1136. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4349-9>.
22. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish Med J.*, 1957, vol. 2, no. 5, pp. 200–215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>.
23. Reynolds A.S., Rohaut B., Holmes M.G. et al. Early myoclonus following anoxic brain injury. *Neurology*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 249–256. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000466>.
24. Ruijter B.J., van Putten M.J.A.M., van den Bergh W.M. et al. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin. Neurophysiol.*, 2019, vol. 130, no. 8, pp. 1263–1270. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.707>.
25. Samaniego E.A., Mlynash M., Caulfield A.F. et al. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit. Care*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 113–119. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9412-8>.
26. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W. et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2013, vol. 84, no. 10, pp. 1310–1323. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.020>.
27. Sandroni C., D'Arrigo S., Cacciola S. et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 10, pp. 1803–1851. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>.
28. Sandroni C., D'Arrigo S., Nolan J.P. Prognostication after cardiac arrest. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 150. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>.
29. Selig C., Riegger C., Dirks B. et al. Bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) as an early predictor of unfavourable neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2014, vol. 85, no. 2, pp. 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.11.008>.
30. Solari D., Rossetti A.O., Carteron L. et al. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann. Neurol.*, 2017, vol. 81, no. 6, pp. 804–810. <https://doi.org/10.1002/ana.24943>.
31. Sondag L., Ruijter B.J., Tjepkema-Cloostermans M.C. et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 111. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1693-2>.
32. Sonnier M., Rittenberger J.C. State-of-the-art considerations in post-arrest care. *J. Amer. College of Emergency Physicians Open*, 2020, vol. 1, no. 2, pp. 107–116. <https://doi.org/10.1002/emp2.12022>.
33. Suys T., Bouzat P., Marques-Vidal P. et al. Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest. *Neurocrit. Care*, 2014, vol. 21, no. 2, pp. 300–308. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9981-z>.
34. Westhall E., Rossetti A.O., van Rootselaar A.F. et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*, 2016, vol. 86, no. 16, pp. 1482–1490. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462>.
35. Wiberg S., Hassager C., Stammet P. et al. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest - a TTM-trial substudy. *PLoS one*, 2017, vol. 12, no. 1. – e0168894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168894>.

36. Witten L., Gardner R., Holmberg M. J. et al. Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest // *Resuscitation*. – 2019. – Vol. 136. – P. 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.031>.
36. Witten L., Gardner R., Holmberg M.J. et al. Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2019, vol. 136, pp. 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.031>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РНМАПО» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100.

Маркова Татьяна Георгиевна
ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: tatianamarkova19@gmail.com

Брагина Наталья Викторовна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: likholetova.nat@yandex.ru

Горбачёв Владимир Ильич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: gorbachevvi@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk State Medical Academy Postgraduate Education, Branch of Russian Medical Academy for Professional Development, 100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049.

Tatiana G. Markova
Resident Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: tatianamarkova19@gmail.com

Natalia V. Bragina
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: likholetova.nat@yandex.ru

Vladimir I. Gorbachev
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: gorbachevvi@yandex.ru



Рефрактерный септический шок (часть 2)

Л. Л. ПЛОТКИН

Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск, РФ

Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Рефрактерный шок – это шок, не отвечающий на терапию вазопрессорами. У 6–7% пациентов в критическом состоянии диагностируется рефрактерный шок с краткосрочным показателем летальности более 50%. Существует объективная потребность в изучении методов интенсивной терапии рефрактерного септического шока.

Цель исследования: анализ данных литературы по интенсивной терапии рефрактерного септического шока.

Результаты. Во второй части статьи проведен анализ 37 отечественных и иностранных исследований, посвященных интенсивной терапии рефрактерного шока. В настоящее время на основании анализа литературы нельзя сделать обоснованные выводы о преимуществе того или иного метода интенсивной терапии рефрактерного шока (вено-венозной гемофильтрации, применения ангиотензина II и вазопрессина, а также метиленового синего, витамина B₁₂, ЭКМО) перед базовой терапией.

Ключевые слова: рефрактерный шок, интенсивная терапия

Для цитирования: Плоткин Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 79-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-79-86

Refractory Septic Shock (Part 2)

L. L. PLOTKIN

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Refractory shock is the shock that does not respond to vasopressor therapy. Refractory shock with a short-term mortality rate of more than 50% is diagnosed in 6-7% of critically ill patients. There is an objective need to investigate methods of intensive therapy for refractory septic shock.

The objective of the study: to analyze literature data on the intensive care of refractory septic shock.

Results. The second part of the article analyzes 37 studies, both Russian and foreign ones devoted to the intensive care of refractory shock. At present, based on the analysis of the publication, it is impossible to draw reasonable conclusions about the advantage of one or another method of intensive therapy for refractory shock (veno-venous hemofiltration, the use of angiotensin II and vasopressin, as well as methylene blue, vitamin B₁₂, ECMO) over basic therapy.

Key words: refractory shock, intensive care

For citations: Plotkin L.L. Refractory septic shock (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 79-86. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-79-86

Для корреспонденции:
Плоткин Леонард Львович
E-mail: plotcin@yandex.ru

Correspondence:
Leonard L. Plotkin
Email: plotcin@yandex.ru

Высокопоточная вено-венозная гемофильтрация. Острое повреждение почек, связанное с рефрактерным шоком, может ограничить клиренс ацидемии. Непрерывная почечная заместительная терапия может исправить метаболические расстройства и улучшить ответ на введение вазопрессоров у отдельных пациентов с рефрактерным шоком. Сокращение времени между началом применения вазопрессора и началом непрерывной заместительной почечной терапии может быть связано с улучшением исходов у пациентов с септическим шоком, у которых диагностировали тяжелое почечное повреждение. Исследования эффективности высокообъемной гемофильтрации с целью коррекции нарушений обмена веществ и элиминации медиаторов воспаления у пациентов с септическим шоком показали благоприятное влияние на гемодинамические показатели, но не на смертность. Наибольший эффект выражен при высоких объемах гемофильтрации [7, 12, 20]. G. Monti et al. (2016) ретроспективно проанализировали терапию 52 пациентов с потребностью в норэпинефрине и/или

адреналине (NEP + EP) $\geq 0,5$ мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹, имеющих более двух органных дисфункций и с подозреваемой или подтвержденной граммотрицательной инфекцией из любого источника, не отвечающих на традиционную терапию и получавших 2 сеанса высокопоточной гемофильтрации. В начале исследования среднее артериальное давление (АД) составляло 80 ± 13 мм рт. ст., а потребность в NEP + EP – $1,11 \pm 0,56$ мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹. После двух сеансов гемофильтрации, через 72 ч, среднее АД значительно увеличилось, а потребность в NEP + EP снизилась на 12 и 76% соответственно. Снижение дозы NEP + EP на 50% в течение 24 ч после первого сеанса гемофильтрации продемонстрировали 30 (58%) пациентов (ранние респондеры), а 22 – умерли от рефрактерного шока за тот же период времени. Показатель 30-дневной смертности составил 29% в группе раннего ответа. Результаты этого исследования указывают на возможную роль гемофильтрации в улучшении гемодинамики, функции органов и снижении смертности при рефрактерном шоке с выживанием в течение 30 дней до 70% [25].

Однако N. Boussekey et al. не получили снижения показателя летальности у 51 пациента с рефрактерным септическим шоком в сравнении с прогнозируемой летальностью на основе оценки по шкале APACHE II [8].

Причина противоречивых результатов исследований прежде всего заключается в отсутствии метаанализа. К сожалению, опубликованы результаты небольших рандомизированных исследований, посвященных применению высокообъемной гемофильтрации. Однако они все же продемонстрировали значительное улучшение показателей гемодинамики в ранние сроки после применения этого метода и раннее прекращение вазопрессорной терапии [15]. Кроме того, по данным некоторых исследований, высокопоточная гемофильтрация способствует снижению частоты развития органных нарушений и продолжительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также увеличивает показатель выживаемости [15, 16, 18, 24]. Основные причины клинической эффективности высокообъемной гемофильтрации у пациентов с септическим шоком не до конца понятны, исследований механизма ее действия не проводили. Считается, что очищение крови помогает восстановить иммунный гомеостаз, снизить проявления системного воспаления. Существует несколько концепций, подтверждающих благоприятный эффект гемофильтрации. В начале С. Ronco et al. высказали предположение, что предупреждение цитокинового шторма в ранней фазе септического шока может прервать воспалительный каскад [31]. Затем Р. М. Nonore и J. Matson выдвинули гипотезу пороговой иммуномодуляции. Они предположили, что снижение уровня цитокинов в крови приводит к уменьшению их концентрации во всех секторах организма [17]. Третьей стала гипотеза поставки медиаторов [13]. Согласно ей, гемофильтрация способствует увеличению лимфатического оттока и цитокины затягиваются в колонку для гемофильтрации и удаляются.

Существенным недостатком вено-венозной гемофильтрации является отсутствие точного определения ее дозы и продолжительности. Доза колеблется от пульсовых до $120 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, а продолжительность — от 8 ч до 4 сут. Согласно конференции в Пардубице (2007) предложена 24-часовая сессия с гемофильтрацией $50\text{--}70 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. В ходе исследования IVOIRE [18], в котором сравнивали параметры высокообъемной гемофильтрации 35 и $70 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, получены сопоставимые показатели 28- и 90-дневной смертности. Длительность искусственной вентиляции легких и период госпитализации в ОРИТ также не различались. Показатель восстановления функции почек через 90 дней был высоким (в диализе нуждались лишь 5% пациентов). К сожалению, в опубликованной литературе отсутствуют данные метаанализа, а небольшая выборка пациентов, которым проводили вено-венозную гемофильтрацию, не позволяет рекомендовать

этот метод для рутинной практики на сегодняшний день.

Коррекция гипокальциемии. Сокращение сердечной и сосудистой гладкой мускулатуры опосредуется внутриклеточной передачей сигналов кальцием, делая кальций жизненно необходимым. Гипокальциемия обычно наблюдается у пациентов в критическом состоянии, причинами которой могут быть: хелатирование кальция цитратом при переливании крови, приобретенная недостаточность околощитовидных желез, почечная 1 α -гидроксильная недостаточность, дефицит витамина D и приобретенная кальцитриол-резистентность [34]. Тяжелая гипокальциемия может привести к депрессии сердечно-сосудистой системы и вызвать гипотонию. Болюсное введение хлорида кальция увеличивает среднее АД путем повышения тонуса сосудов без увеличения сердечного выброса, но потенциально может ослабить сердечный β -адренергический ответ. Нет доказательств того, что применение кальция улучшает ориентированные на пациента результаты, а клеточная перегрузка кальцием потенциально вредна у пациентов с шоком [18, 22, 36]. Исследования показали, что пациенты, принимающие блокаторы кальциевых каналов, у которых развивается сепсис, могут иметь меньший риск неблагоприятных исходов, что указывает на отрицательное отношение к использованию высоких доз кальция у пациентов с септическим шоком.

Ангиотензин II (препарат не зарегистрирован в России). Отсутствие побочных эффектов (тромбозов, персистенции инфекционного процесса) после применения ангиотензина II у 16 пациентов с рефрактерным шоком и с оценкой по шкале SOFA 16,5 балла показано в публикации A. Wong et al. [37]. Недавнее одобрение в США ангиотензина II основано на данных рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего эффективность этого препарата ($n = 163$) с использованием плацебо ($n = 158$) у пациентов с рефрактерным шоком, получавших высокие дозы других вазопрессоров. Ангиотензин II значительно увеличил достижение первичной конечной точки, ответа среднего АД через 3 ч после начала инфузии относительно использования плацебо (69,9% [$n = 114$] против 23,4% [$n = 37$], $p < 0,0001$). Серьезные нежелательные явления имели место у 60,7% ($n = 99$) и 67,1% ($n = 106$) пациентов, получавших ангиотензин II и плацебо соответственно, включая венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения (12,9% [$n = 21$] и 5,1% [$n = 8$] соответственно). Никакого существенного влияния ангиотензина II на 7- или 28-дневную смертность не наблюдалось среди всех пациентов в исследовании ATHOS-3. Однако последующий анализ показал, что он может снизить смертность у пациентов с низким исходным уровнем ангиотензина. Таким образом, внутривенное введение ангиотензина II представляет собой новую стратегию лечения рефрактерного септического или другого вазодилататорного шока, хотя данные о безопас-

ности и эффективности не были воспроизведены и оптимальное место препарата в терапии пока остается неопределенным [37].

Исследование, проведенное в Италии, было посвящено применению ангиотензина II у пациентов с вазоплегическим шоком, осложнившим течение инфекции COVID-19. В качестве препарата первой линии 16 из 48 пациентов получали инфузию ангиотензина II в период с 12 по 18 марта 2020 г. При этом отмечены стабильные величины среднего АД, уровня лактата, креатинина. Кроме того, снижение концентрации С-реактивного белка и статистически значимое увеличение соотношения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ позволило уменьшить FiO_2 и РЕЕР. В динамике наблюдения отмечено, что в течение 7 дней выжило 14 пациентов [35].

Вазопрессин. Агонисты V_1 -рецепторов (вазопрессин, терлипрессин и т. д.) применяют как альтернативное лечение в интенсивной терапии рефрактерного шока у взрослых и детей. Анализ 3 рандомизированных исследований, проведенный R. Masarwa et al., показал, что рефрактерный шок диагностирован у 68% пациентов (152/224), которым вводили агонисты V_1 -рецепторов. Их использование не повлияло на показатель смертности (OR = 1,19; 95%-ный ДИ 0,71–2,00) и продолжительность госпитализации в ОРИТ (OR = -3,58 дня; 95%-ный ДИ -9,05–1,83). Применение этой группы препаратов увеличивало риск ишемии миокарда, кишечника (OR = 1,48; 95%-ный ДИ 0,47–4,62). Таким образом, авторы показали отсутствие эффективности лечения рефрактерного шока агонистами V_1 -рецепторов [24]. И все же многие клиницисты с целью коррекции гипотензии у пациентов с рефрактерным шоком применяют некатехоламиновые вазопрессоры. Однако сроки их назначения очень разные. Их применение основано на четырех ключевых факторах: наличии препарата, опыта применения, профиля безопасности, ответа среднего АД на введение этого препарата. Среди некатехоаминовых вазопрессоров выделяют вазопрессин и ангиотензин II. Как показало исследование, проведенное L. S. Chawla et al., только 45% ($n = 426$) пациентов с рефрактерным шоком были респондерами вазопрессина и 69,9% ($n = 114$) – ангиотензина II. Показатель летальности был 56 и 71,7% соответственно у больных, которым применяли вазопрессин, 35 и 71% – у пациентов, которым вводили ангиотензин II [10]. Пациенты не отличались в оценке по шкале SOFA и возрасту. Разница была в уровне лактата ($p = 0,001$ и $p = 0,013$ соответственно) и среднего АД ($p = 0,01$ и $p = 0,0087$). Авторы публикации предлагают по аналогии с антибактериальной терапией проводить дезэскалационную терапию вазопрессорами, когда применяется их комбинация с последующей отменой одного из них и сохранение другого, к которому пациент остается чувствителен [10].

Исследователи из Нидерландов сравнили влияние вазопрессоров (норэпинефрина, фенилэфрина и вазопрессина) на макро- и микроциркуляцию

при системном воспалении у людей *in vivo*. Они провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором 40 здоровых добровольцев мужского пола получили пятичасовую инфузию $0,05 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ норэпинефрина ($n = 10$), или $0,5 \text{ мкг/кг}$ фенилэфрина ($n = 10$), или $0,04 \text{ МЕ/мин}$ вазопрессина ($n = 10$), или физиологический раствор ($n = 10$). Предварительно добровольцам вводили 2 нг/кг липополисахарида (LPS) за 1 ч до применения вазопрессоров. Макроциркуляцию контролировали с использованием параметров, полученных из артериального катетера, с дополнительным анализом контура формы волны кровяного давления до 4,5 ч после введения LPS. Плотность сублингвальной микроциркуляции и кровотока оценивали с помощью ручного видеомикроскопа до 6 ч после LPS. Оказалось, что LPS влиял на все макроциркуляторные и микроциркуляторные параметры. Индуцированное LPS снижение АД и системного сосудистого сопротивления было устойчивым к низким дозам норэпинефрина и фенилэфрина и в меньшей степени к вазопрессину. Только вазопрессин оказывал влияние на параметры макроциркуляции по сравнению с плацебо, уменьшая вызванное LPS снижение диастолического АД путем стабилизации ударного объема сердца и сердечного выброса. Индуцированное эндотоксемией снижение показателей микрососудистого кровотока не зависело от вазопрессорной терапии [33].

К. Т. Кну et al. изучили влияние вазопрессина на показатели 3- и 30-дневной смертности у 80 пациентов с рефрактерным шоком, госпитализированных в университетскую клинику (декабрь 2014 г. – июнь 2017 г.). Средний возраст больных был 55 лет, оценка по шкале APACHE II превышала 20 баллов. Всем пациентам коррекцию показателей гемодинамики проводили норадреналином со скоростью введения $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Вазопрессин применяли после 5 дней введения норадреналина. Показатель 3-дневной смертности составил 75%, 30-дневной смертности – 86,2%. Авторы пришли к выводу, что вазопрессин неэффективен в случае рефрактерного септического шока [21].

Американские исследователи L. A. My et al. (2017) опубликовали результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования, в которое включены взрослые пациенты с циррозом печени, осложненным рефрактерным септическим шоком, госпитализированные в ОРИТ с марта 2011 г. по декабрь 2017 г. Вазопрессин применяли как препарат второй линии, при этом оценивали показатели 7- и 28-дневной смертности. В исследовании приняли участие 45 пациентов, у 21 из них применяли вазопрессин, а остальные 24 – получали фенилэфрин (10), дофамин (6), норэпинефрин (4), добутамин (2), милринон (2). В результате не получено никакой статистической разницы между группами в показателях 7-дневной смертности (52,4% против 58,3%; $p = 0,408$) и 28-дневной смертности (81% против 87,5%; $p = 0,371$) [27].

Тем не менее A. Polito et al., проведя метаанализ, в который включено более 3 000 пациентов, доказали эффективность применения вазопрессина (снижение показателя летальности до 40,6%) [28].

Метиленовый синий. Этот препарат является антагонистом натрий оксид синтетазы, обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом. Систематический обзор литературы по использованию метиленового синего у пациентов с сепсисом показал его эффект в значимом увеличении доставки кислорода. Однако исследований, посвященных применению метиленового синего, недостаточно, чтобы рекомендовать его клиническое применение. Кроме того, B. S. Chan et al. продемонстрировали случаи вазоплегического шока у пациента с переливом кветипина, амлодипина и рамиприла, который был рефрактерен введению норадреналина. С целью коррекции гемодинамики у этого больного использован метиленовый синий, на фоне которого развился нейрореперфузионный синдром [9].

Витамин В₁₂. Гидроксикобаламин – предшественник витамина В₁₂, используемый в клинической практике для купирования токсичности оксида азота. Он действует как ингибитор оксида азота, который может обратить вспять NO-опосредованную вазодилатацию. Клинический опыт работы с этим препаратом, который при рефрактерном шоке применяется не по назначению, ограничен, но был описан эффект обратимости рефрактерного шока у отдельных пациентов [30].

Декатехоламинизация. Декатехоламинизация – это снижение эндогенной и экзогенной адренергической стимуляции. В рефрактерной фазе развития септического шока определенное профилактическое и терапевтическое влияние оказывают β-блокаторы. В литературе обсуждаются два аспекта их применения. Первый из них – это назначение группы этих препаратов больным, которые до начала заболевания длительное время их получали. Второй – это применение β-блокаторов в ситуации, когда резко падает чувствительность адренорецепторов к экзогенным катехоламинам.

Публикация C. Fuchs et al. посвящена первому варианту применения β-блокаторов. Авторы статьи указывают на то, что появляется все больше доказательств влияния β-блокаторов на показатель смертности у отдельных пациентов с сепсисом. Однако неясно, следует ли продолжать или прекратить ранее существовавшую хроническую пероральную терапию β-блокаторами во время острой фазы сепсиса и септического шока. С этой целью проведено одноцентровое исследование, в котором сравнивали показатели длительности нахождения в ОРИТ, смертность между группами пациентов, которым в случае развития септического шока прием β-блокаторов был продолжен либо прекращен. Острая фаза была определена как период от 2 до 3 дней после начала заболевания. Многовариантный регрессионный анализ Кокса выполнен для сравнения результатов выживания у пациентов, постоянно принимающих

β-блокаторы. В общей сложности 296 пациентов с септическим шоком и постоянно принимающих β-блокаторы в пероральной форме включены в исследование. Прием β-блокаторов был прекращен во время острой фазы сепсиса у 129 пациентов и продолжался у 167 пациентов. Продолжение терапии β-блокаторами статистически значимо связано со снижением длительности госпитализации ($p < 0,03$), 28-дневной ($p = 0,04$) и 90-дневной смертности (40,7% против 52,7%; $p = 0,046$) в отличие от группы, где был прекращен прием β-блокаторов. Различия в выживании проверены с помощью теста Log-rank ($p^{1/4} = 0,01$). Многовариантный анализ выявил продолжение постоянного приема β-блокаторов как независимый предиктор улучшения показателей выживаемости (ОШ = 0,67, 95%-ный ДИ 0,48, 0,95, $p = 0,03$) [34]. Более того, J. Contenti et al. (2015) показали, что концентрация лактата в крови была значительно ниже у пациентов, ранее получавших β-блокаторы ($3,9 \pm 2,3$ ммоль/л против $5,6 \pm 3,6$ ммоль/л; $p < 0,001$). Эта разница значима с поправкой на смертность ($p < 0,005$), на риск развития органной недостаточности ($p < 0,05$) и оценку органной недостаточности по шкале SOFA ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что долгосрочная терапия β-блокаторами уменьшает концентрацию лактата в крови септических больных, а использование лактата как инструмента сортировки при первичной оценке тяжести септических больных, принимающих β-блокаторы, может привести к недооценке степени тяжести сепсиса [11].

Эффективность применения β-блокаторов в интенсивной терапии септического шока (второй вариант) показана в исследовании A. Lira и M. R. Pinsky. Применение инфузии эсмолала позволило в конечном итоге снизить показатель 28-дневной смертности с 68,4 до 49,4% (скорректированное ОР – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,26; 0,59; $p < 0,001$) [23].

Остановимся на применении препаратов, применяемых для коррекции декатехоламинизации. Эсмолол – коротко действующий кардиоселективный β₁-адреноблокатор, который апробирован при экспериментальном сепсисе и в предварительных исследованиях у пациентов с сепсисом [32]. В крупнейшее исследование A. Morelli et al. включены пациенты с септическим шоком, имеющие частоту сердечных сокращений более 95 уд/мин в течение 24 ч от момента госпитализации и требующие большие дозы норадреналина для поддержания среднего АД [26]. Показатель 28-дневной смертности в контрольной группе составил 80,5%. Титрование доз эсмолала в опытной группе больных позволило снизить показатель 28-дневной смертности до 49,4%.

Применение β-блокаторов уменьшает тахикардию, позволяет снизить дозу норадреналина, подавить выраженность иммунного ответа у пациентов с сепсисом, повысить чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, улучшить микроциркуляцию.

Дексмететомидин является высокоселективным агонистом альфа-2 адренорецепторов, он обладает седативным, анксиолитическим и опиоид-щадящим эффектом. Использование дексмететомидина при антиадренергической стратегии у пациентов с сепсисом будет оценено в незавершенном многоцентровом исследовании, проводимом в Японии.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Публикаций по применению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с рефрактерным септическим шоком немного. Одно из них было направлено на анализ результатов вено-артериального ЭКМО у взрослых пациентов с септическим шоком, невосприимчивых к традиционному лечению. В исследование включены пациенты ($n = 71$) с септическим шоком и перенесшие вено-артериальное ЭКМО. Клинические параметры сравнивали между выжившими и умершими. Результаты отлучения от аппарата ЭКМО и выживания этих пациентов сравнивали с контрольной группой из 253 пациентов, которые получали вено-артериальную ЭКМО при кардиогенном шоке. Средний возраст больных составил $56,0 \pm 12,3$ года. Из 71 пациента с септическим шоком 11 (15,5%) были успешно отлучены от ЭКМО в среднем через 7,9 [6,3–10,2] дня, 5 (7%) из которых выжили до выписки. Уровень лактата артериальной крови до и через 6 ч после процедуры были значительно выше у выживших (11,6 [7,5–15,0] против 5,8 [4,3–5,9], $p = 0,036$; 15,0 [11,1–15,0] против 5,2 [4,7–5,4], $p = 0,002$). Показатели успешного отлучения от вено-артериального ЭКМО (15,5% против 45,5%) и выживаемости до выписки из больницы (7,0% против 28,9%) были значительно ниже при септическом шоке, чем у пациентов с кардиогенным шоком ($n = 253$; $p < 0,001$). Исходы ЭКМО у пациентов с рефрактерным септическим шоком были плохими с очень низкой вероятностью выживания. Этот вывод поднимает вопросы, касающиеся полезности применения ЭКМО для лечения рефрактерного септического шока [29].

Существует очень мало убедительных доказательств, определяющих тактику терапии рефрактерного шока. При этом летальность при данной стадии шока достигает 60%, а в случае увеличения дозы норадреналина более $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ увеличивается до 80–90%. Поэтому появляются публикации, в которых обосновывается опыт отдельных школ интенсивной терапии, направленных на лечение рефрактерного шока. Свою точку зрения на эту проблему высказали врачи-интенсивисты из Англии P. Nandhabalan et al. [27]. Их тактика заключается в следующих принципах.

1. Поддержание уровня альбумина более 30 г/л.
2. Применение гидрокортизона (болюсом 50 мг и продолженной инфузией со скоростью 8 мг/ч).
3. Прямое измерение АД в бедренной артерии.
4. Поддержание целевого среднего АД в пределах 50–55 мм рт. ст., несмотря на угрозу развития почечного повреждения. Эта тактика позволяет

снизить дозу норадреналина, учитывая, что потребность в заместительной почечной терапии и так существует у больных этой категории.

5. Минимизация седативной терапии. Препараты для седации обладают вазодилатирующим и миокард-депрессивным действием. Поэтому авторы предлагают сократить уровень седации больным с рефрактерным шоком, применяя опиаты и титруя дозу пропофола.

6. Применение аскорбиновой кислоты и тиамина (однако последний метаанализ не показал эффективности больших доз аскорбиновой кислоты) [14].

7. Дополнительное применение клиндамицина до получения микробиологических результатов.

8. Внутривенный иммуноглобулин.

9. Левосимендан.

10. Эндопротеин и гепарин.

11. Ранее применение гемофильтрации.

Российские исследования и публикации, посвященные изучению интенсивной терапии рефрактерного шока. Основная публикация на русском языке, посвященная диагностике и лечению сепсиса «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение» под редакцией Б. Р. Гельфанда. Однако если изучить список литературы, то редко можно увидеть ссылку на отечественные исследования, в частности, относящиеся к рефрактерному шоку [5]. Одно из них – применение инфузии терлипессина и добутамина в сравнении с комбинацией допамина и добутамина у пациентов с септическим шоком и исходным сердечным индексом, превышающим значение $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$. Включение терлипессина обеспечивало возможность более раннего достижения целевого уровня АД и сердечного выброса. При этом стабилизация АД сочетается с более высокими значениями параметров, отражающих инотропную функцию сердца. На фоне применения терлипессина наблюдается существенное снижение содержания в плазме крови монооксида азота и потребности во введении добутамина, чем в группе допамина. Включение терлипессина в схему гемодинамической поддержки у пациентов с септическим шоком повышает 10-дневную выживаемость, но не влияет на окончательные результаты лечения в ОРИТ [3]. Через 8 лет опубликованы результаты исследования А. А. Кочкина др. (2021), согласно которым применение терлипессина позволило: снизить среднесуточную потребность в норадреналине у пациентов с септическим шоком с $0,68 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в контрольной группе до $0,55 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в исследуемой группе ($p = 0,015$); сократить длительность вазопрессорной поддержки с 8 сут [6,0–11,0] до 6 суток [5,0–8,0] в исследуемой группе ($p = 0,023$). Однако применение терлипессина не привело к снижению необходимости в искусственной вентиляции легких, но позволило сократить ее продолжительность. Количество дней, свободных от искусственной вентиляции легких, у пациентов в контрольной группе состав-

вило 6,0 [1,0–18,0], в исследуемой группе – 16,0 [2,0–22,0] ($p = 0,039$). Авторы сделали вывод о том, что применение терлипессина, как дополнение к норадреналину, является эффективным и относительно безопасным методом лечения гипотензии при рефрактерном септическом шоке [1].

Необходимо остановиться на публикации В. А. Руднова и др., в которой обсуждаются ключевые положения по ведению пациентов с сепсисом на основе рекомендаций Европейского общества интенсивной терапии. Согласно этой публикации, препаратом выбора из вазопрессоров при септическом шоке стал норадреналин. Переход на чистый α -миметик фенилэфрин (адреналин) обоснован только в случае возникновения тяжелых аритмий в исходном состоянии или на фоне применения норадреналина. Использование адреналина возможно для инотропной стимуляции как альтернатива добутамину. Между тем его значимое преимущество перед добутамином в плане инотропного действия и снижения летальности не доказано. Применение некатехоламинового вазопрессора – вазопрессина и его аналогов снижает потребление норадреналина, но не влияет на выживаемость. Использование невысоких доз катехоламинов меньше повреждает миокард и дает более высокую выживаемость. Минимально достаточный уровень среднего АД – более 65 мм рт. ст. (70–75). Стремление повысить среднее АД выше 65–75 мм рт. ст. не оправдано [4].

Еще одно, но уже диссертационное исследование Н. О. Хромачевой (2020) показало, что проведение целенаправленной дегидратационной терапии у пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) сопровождается ста-

билизацией показателей гемодинамики, повышением отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pH крови и актуального бикарбоната параллельно с уменьшением дефицита оснований ($p < 0,05$). Дезэскалационная терапия сепсиса и ОРДС приводит к значимому снижению тяжести органной дисфункции по шкале SOFA; при этом в 2 раза уменьшается количество пациентов, получающих вазопрессоры ($p < 0,03$) [6].

Заключение

Несмотря на многовековую историю изучения сепсиса, он остается актуальной проблемой медицины в общем и медицины критических состояний в частности. Меняются диагностические и терапевтические подходы (1991, 2004, 2012, 2016), но все направленные усилия мало изменяют показатели распространенности и летальности. Ежегодно совершенствуются наши знания по патофизиологии сепсиса, иммунологии этого синдрома, но смертность остается на очень высоком уровне (в средних и низкоразвитых странах). Результаты большого количества исследований и наш многолетний опыт лечения пациентов с сепсисом выделяют ключевое слово «ранний». Ранняя диагностика сепсиса, раннее начало хирургического лечения, раннее назначение антибактериальной терапии, раннее назначение норадреналина, раннее проведение вено-венозной гемодиализации. Главная задача – не допустить развития рефрактерного шока. В случае его развития опять же – ранняя агрессивная терапия [2]. Сможем ли мы победить сепсис? Скорей всего, нет. Однако снижение показателя летальности является реальной задачей.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Плоткин Л. Л., Артамонов В. А., Чумаков П. и др. Рефрактерный септический шок. – Челябинск: ПИРС, 2020. – 96 с.
3. Плоткин Л. Л., Руднов В. А., Багин В. А. Оценка эффективности терлипессина для гемодинамической поддержки при септическом шоке // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 30–35.
4. Руднов В. А., Багин В. А., Астафьева М. Н. European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 54–62. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62.
5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Б. Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с.
6. Хромачева Н. О. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме: Автореф. дис. – СПб., 2020. – 23 с.
7. Bjerregaard M. R., Hjortrup P. B., Perner A. Indications for fluid resuscitation in patients with septic shock: post-hoc analyses of the CLASSIC trial // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2019. – Vol. 63. – P. 337–343. doi: 10.1111/aas.13269.

REFERENCES

1. 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, pp. 57–64. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64.
2. Plotkin L.L., Artamonov V.A., Chumakov P. et al. *Refrakternyy septicheskiy shok*. [Refractory septic shock]. Chelyabinsk, 2020, 96 p.
3. Plotkin L.L., Rudnov V.A., Bagin V.A. Evaluation of the efficacy of terlipressin for hemodynamic support in septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2013, Vol. 10, no. 2, pp. 30–35. (In Russ.)
4. Rudnov V.A., Bagin V.A., Astafieva M.N. European Society Intensive Care Medicine and Society Critical Care Medicine: 6 key provisions for management of sepsis patients. Where do we go next? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 54–62. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62.
5. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-dagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye*. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment]. B.R. Gelfand, eds., Moscow, Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2017, 408 p.
6. Khromacheva N.O. *Tselenapravlennoy dehidratsionnoy terapiy pri sepsise i ostrom respiratornom distress-sindrome: Avtoref. dis.* [Targeted dehydration therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome. Synopsis of Diss.]. St. Petersburg, 2020, 23 p.
7. Bjerregaard M.R., Hjortrup P.B., Perner A. Indications for fluid resuscitation in patients with septic shock: post-hoc analyses of the CLASSIC trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2019, vol. 63, pp. 337–343. doi: 10.1111/aas.13269.

8. Boussekey N., Chiche A., Faure K. et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock // *Intens. Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1646–1653. doi: 10.1007/s00134-008-1127-3.
9. Chan B.S., Becker T., Chiew A.L. et al. Vasoplegic shock treated with methylene blue complicated by severe serotonin syndrome // *J. Med. Toxicol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 100–103. doi: 10.1007/s13181-017-0637-1.
10. Chawla L. S., Marlies Ostermann, Lui Forni et al. Tidmarsh. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 124–132. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
11. Contenti J., Occelli C., Corraze H. et al. Long-term β -blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 30. [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000001308.
12. Cornejo R., Downey P., Castro R. et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock // *Intens. Care Med.* – 2006. – Vol. 32, № 5. – P. 713–722. doi: 10.1007/s00134-006-0118-5.
13. Di Carlo J. V., Alexander S. R. Hemofiltration for cytokine – driven illnesses: the mediator delivery hypothesis // *Int. J. Artif. Organs.* – 2005. – Vol. 28. – P. 777–786. doi: 10.1177/039139880502800803.
14. Fujii T., Luethi N., Young P. J. et al. Vitamins trial investigators. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The Vitamins randomized clinical trial // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 5. – P. 423–431. doi: 10.1001/jama.2019.22176. PMID: 31950979; PMCID: PMC7029761.
15. Herrera-Gutierrez M. E., Seller-Perez G., Arias-Verdu D. et al. Hemodynamic improvement after continuous renal replacement therapies: Not only immunomodulation // *J. Transl. Intern. Med.* – 2014. – № 2. – P. 11–17. doi:10.4103/2224-4018.129498.
16. Honore P. M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 3581–3588. doi: 10.1097/00003246-200011000-00001.
17. Honore P. M., Matson J. R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level – The beginning of a new era for this treatment modality in septic shock // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 896–897. doi: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.
18. Jankowski S., Vincent J. L. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? // *J. Intensive Care Med.* – 1995. – Vol. 10, № 2. – P. 91–100. doi: 10.1177/088506669501000205.
19. Joannes-Boyau O., Rapaport S., Bazin R. et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock // *Asaio. J.* – 2004. – № 50. – P. 102–111. doi: 10.1097/01.mat.0000104846.27116.ea.
20. Joannes-Boyau O., Honore P. M., Gauche B. et al. High volume versus standard – volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
21. Kny K. T., Maria Angélica Pires Ferreira, Tatiane da Silva Da, Pizzol. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 423–428. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
22. Lee C. C., Lee M. G., Lee W. C. et al. Preadmission use of calcium channel blocking agents is associated with improved outcomes in patients with sepsis: a population-based propensity score-matched cohort study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. 1500–1508. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002550.
23. Lira A., Pinsky M. R. Should β -blockers be used in septic shock? // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 304–312.
24. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, metaanalysis, and trial sequential analysis // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 1–8. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
25. Monti G., Terzi V., Calini A. et al. Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock // *Minerva Anestesiol.* – 2015. – Vol. 81, № 5. – P. 516–525. doi: 10.1186/s13613-016-0178-9.
26. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 1683–1691. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
27. Myc L. A., Stine J. G. et al. Vasopressin use in critically ill cirrhosis patients with catecholamine-resistant septic shock: The CVICU cohort, World // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 18. – Vol. 9, № 2. – P. 106–113. doi: 10.4254/wjh.v9.i2.106.
8. Boussekey N., Chiche A., Faure K. et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intens. Care Med.*, 2008, vol. 34, no. 9, pp. 1646–1653. doi: 10.1007/s00134-008-1127-3.
9. Chan B.S., Becker T., Chiew A.L. et al. Vasoplegic shock treated with methylene blue complicated by severe serotonin syndrome. *J. Med. Toxicol.*, 2018, vol. 14, pp. 100–103. doi: 10.1007/s13181-017-0637-1.
10. Chawla L.S., Marlies Ostermann, Lui Forni et al. Tidmarsh. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 124–132. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
11. Contenti J., Occelli C., Corraze H. et al. Long-term β -blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 30. [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000001308.
12. Cornejo R., Downey P., Castro R. et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intens. Care Med.*, 2006, vol. 32, no. 5, pp. 713–722. doi: 10.1007/s00134-006-0118-5.
13. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine – driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int. J. Artif. Organs.*, 2005, vol. 28, pp. 777–786. doi: 10.1177/039139880502800803.
14. Fujii T., Luethi N., Young P.J. et al. Vitamins trial investigators. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The Vitamins randomized clinical trial. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 5, pp. 423–431. doi: 10.1001/jama.2019.22176. PMID: 31950979; PMCID: PMC7029761.
15. Herrera-Gutierrez M.E., Seller-Perez G., Arias-Verdu D. et al. Hemodynamic improvement after continuous renal replacement therapies: Not only immunomodulation. *J. Transl. Intern. Med.*, 2014, no. 2, pp. 11–17. doi:10.4103/2224-4018.129498.
16. Honore P.M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, pp. 3581–3588. doi: 10.1097/00003246-200011000-00001.
17. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level – The beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, pp. 896–897. doi: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.
18. Jankowski S., Vincent J.L. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? *J. Intensive Care Med.*, 1995, vol. 10, no. 2, pp. 91–100. doi: 10.1177/088506669501000205.
19. Joannes-Boyau O., Rapaport S., Bazin R. et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *Asaio. J.*, 2004, no. 50, pp. 102–111. doi: 10.1097/01.mat.0000104846.27116.ea.
20. Joannes-Boyau O., Honore P.M., Gauche B. et al. High volume versus standard – volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
21. Kny K.T., Maria Angélica Pires Ferreira, Tatiane da Silva Da, Pizzol. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2018, vol. 30, no. 4, pp. 423–428. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
22. Lee C.C., Lee M.G., Lee W.C. et al. Preadmission use of calcium channel blocking agents is associated with improved outcomes in patients with sepsis: a population-based propensity score-matched cohort study. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 9, pp. 1500–1508. doi: 10.1097/CCM.0000000000002550.
23. Lira A., Pinsky M.R. Should β -blockers be used in septic shock? *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 304–312.
24. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, metaanalysis, and trial sequential analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 1–8. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
25. Monti G., Terzi V., Calini A. et al. Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. *Minerva Anestesiol.*, 2015, vol. 81, no. 5, pp. 516–525. doi: 10.1186/s13613-016-0178-9.
26. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, vol. 310, pp. 1683–1691. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
27. Myc L.A., Stine J.G. et al. Vasopressin use in critically ill cirrhosis patients with catecholamine-resistant septic shock: The CVICU cohort, World. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 18, vol. 9, no. 2, pp. 106–113. doi: 10.4254/wjh.v9.i2.106.

28. Polito A., Parisini E., Ricci Z. et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 9–19. doi: 10.1007/s00134-011-2407-x.
29. Ro S.K., Kim W.K., Lim J.Y. et al. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 156, № 3. – P. 1104–1109. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.123.
30. Roderique J. D., VanDyck K., Holman B. et al. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97, № 5. – P. 1785–1786. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.050.
31. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapies in sepsis: the peck concentration hypothesis // *Artif. Organs.* – 2003. – Vol. 27. – P. 792–801. doi: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
32. Rudiger A. Beta-block the septic heart // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 608–620. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f204ca.
33. Van Loon L. M., Stolk R. F., van der Hoeven J. G. et al. Effect of vasopressors on the macro- and microcirculation during systemic inflammation in humans *in vivo* // *Shock.* – 2019. – Vol. 16. doi: 10.1097/SHK.0000000000001357.
34. Zaloga G. P., Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 107, № 1. – P. 36–41. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-36.
35. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 227–234. doi: 10.1186/s13054-020-02928-0.
36. Wiewel M. A., van Vught L. A., Scicluna B. P. et al. Prior use of calcium channel blockers is associated with decreased mortality in critically ill patients with sepsis: a prospective observational study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 454–463. doi: 10.1097/CCM.0000000000002236.
37. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A retrospective review of angiotensin ii use in adult patients with refractory distributive shock // *J. Intens. Care Med.* – 2019. – Vol. 35, № 12. – P. 1490–1496. doi: 10.1177/0885066619872720.
28. Polito A., Parisini E., Ricci Z. et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 2012, vol. 38, no. 1, pp. 9–19. doi: 10.1007/s00134-011-2407-x.
29. Ro S.K., Kim W.K., Lim J.Y. et al. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, vol. 156, no. 3, pp. 1104–1109. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.123.
30. Roderique J.D., VanDyck K., Holman B. et al. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2014, vol. 97, no. 5, pp. 1785–1786. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.050.
31. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapies in sepsis: the peck concentration hypothesis. *Artif. Organs.*, 2003, vol. 27, pp. 792–801. doi: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
32. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, pp. 608–620. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f204ca.
33. Van Loon L.M., Stolk R.F., van der Hoeven J.G. et al. Effect of vasopressors on the macro- and microcirculation during systemic inflammation in humans *in vivo*. *Shock*, 2019, vol. 16. doi: 10.1097/SHK.0000000000001357.
34. Zaloga G.P., Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann. Intern. Med.*, 1987, vol. 107, no. 1, pp. 36–41. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-36.
35. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 227–234. doi: 10.1186/s13054-020-02928-0.
36. Wiewel M.A., van Vught L.A., Scicluna B.P. et al. Prior use of calcium channel blockers is associated with decreased mortality in critically ill patients with sepsis: a prospective observational study. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 454–463. doi: 10.1097/CCM.0000000000002236.
37. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A retrospective review of angiotensin ii use in adult patients with refractory distributive shock. *J. Intens. Care Med.*, 2019, vol. 35, no. 12, pp. 1490–1496. doi: 10.1177/0885066619872720.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Плоткин Леонард Львович

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,
доктор медицинских наук, ведущий реаниматолог.
454048, г. Челябинск, Воровского, д. 70.
E-mail: plotcin@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Leonard L. Plotkin

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
Doctor of Medical Sciences, Leading Emergency Physician.
70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048.
Email: plotcin@yandex.ru



Антикоагулянтная терапия тромбоэмболии легочной артерии с тромбозом правых камер сердца

Н. Н. АДДЕЕВА¹, С. А. СУМИН¹, С. В. ТЯПИНА², Н. А. ВОЛКОВА¹, С. Н. ЖАБИН¹

¹Курский государственный медицинский университет, г. Курск, РФ

²Курская областная клиническая больница, г. Курск, РФ

РЕЗЮМЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является относительно распространенным сосудистым заболеванием с потенциально опасными для жизни осложнениями. Тромбоз правых отделов сердца, несомненно, усугубляет прогноз. В связи с высокой летальностью подобная клиническая ситуация представляет собой проблему, требующую немедленной диагностики и лечения. При существующих различных вариантах ведения внутрисердечных тромбов оптимальный из них все еще остается неопределенным. Представлен опыт консервативной лечебно-диагностической тактики у пациента с ТЭЛА и тромбозом двух правых камер сердца с благоприятным исходом при консервативном подходе.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз правых отделов сердца, антикоагулянтная терапия, тромболизис, тромбэктомия

Для цитирования: Авдеева Н. Н., Сумин С. А., Тяпина С. В., Волкова Н. А., Жабин С. Н. Антикоагулянтная терапия тромбоэмболии легочной артерии с тромбозом правых камер сердца // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 87-92. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-87-92

Anticoagulant Therapy of Acute Pulmonary Embolism with Right Heart Thrombi

N. N. AVDEEVA¹, S. A. SUMIN¹, S. V. TYAPINA², N. A. VOLKOVA¹, S. N. ZHABIN¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia

ABSTRACT

Acute pulmonary embolism (PE) is a relatively common vascular disease with potentially life-threatening complications. Right heart thrombi deteriorate the prognosis. Due to the known high lethality, such a clinical situation requires immediate diagnosis and treatment. With the existing different management options for intracardiac blood clots, the optimal one is still uncertain. The article describes the experience of therapeutic and diagnostic tactics in a patient with PE and thrombosis of two right chambers of the heart with a favorable outcome while the conservative approach was used.

Key words: acute pulmonary embolism, right heart thrombi, anticoagulant therapy, thrombolysis, thrombectomy

For citations: Avdeeva N.N., Sumin S.A., Tyapina S.V., Volkova N.A., Zhabin S.N. Anticoagulant therapy of acute pulmonary embolism with right heart thrombi. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 87-92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-87-92

Для корреспонденции:

Авдеева Наталья Николаевна
E-mail: avdeeva.natalja12@yandex.ru

Correspondence:

Natalia N. Avdeeva
Email: avdeeva.natalja12@yandex.ru

Тромбы в пределах правых камер сердца могут формироваться или иметь тромбоэмболический характер, фиксируясь к структурам сердца на пути к легким. Наличие тромбоза правых камер сердца при отсутствии фибрилляции предсердий, структурных заболеваний сердца или внутрисердечных катетеров встречается редко и почти исключительно при наличии клинических проявлений тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Частота встречаемости подобного тромботического поражения составляет от 1 до 4,5%. При ТЭЛА частота таких тромбозов возрастает до 7–18% и связана с высокой вероятностью ранней смерти [3, 9, 18, 21, 25]. Подобная ситуация имеет широкий спектр клинических синдромов и различные клинические исходы [11, 14, 20]. Несмотря на то что тромбоз правых отделов сердца является жизнеугрожающей находкой, в литературе нет четкого консенсуса по оптимальному ведению таких больных. Основными методами лечения являются хирургическая эмболектомия или использование интервенционных чрескожных методов, тромболизис и антикоагулянты. Сравнение различных подходов пока не выявили достоверных

различий в исходах [5, 10, 14, 20, 28, 30]. В связи с этим нам представляется интересным случай успешного лечения пациента с ТЭЛА и тромбозом правых отделов сердца.

Клиническое наблюдение. Пациент (48 лет) поступил в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии с жалобами на внезапно развившуюся боль в грудной клетке, одышку, слабость, кратковременный синкопальный эпизод. Из анамнеза известно, что 20 лет назад он получал стационарное лечение по поводу закрытой травмы груди, множественных ушибов обеих нижних конечностей. Течение травматической болезни осложнилось ТЭЛА на фоне тромбоза вен левой нижней конечности. После выписки антикоагулянты на постоянной основе пациенту не назначали, наблюдался эпизодически у ангиохирурга по поводу посттромбофлебитической болезни.

При поступлении у пациента имели место тахипноэ (24 в 1 мин), тахикардия (118 в 1 мин), АД = 100/60 мм рт. ст., насыщение крови кислородом 89%. Признаков шока или связанной с ним гипоперфузии не было. Электрокардиограмма

продемонстрировала признаки перегрузки правого желудочка (ПЖ). На рентгенограмме органов грудной клетки – расширение границ сердца влево, обогащение и деформация легочного рисунка. При трансторакальном эхокардиографическом исследовании выявлена дилатация правого предсердия (ПП) до 43 мм, ПЖ до 49 мм, легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 44,1 мм рт. ст. (рис. 1).

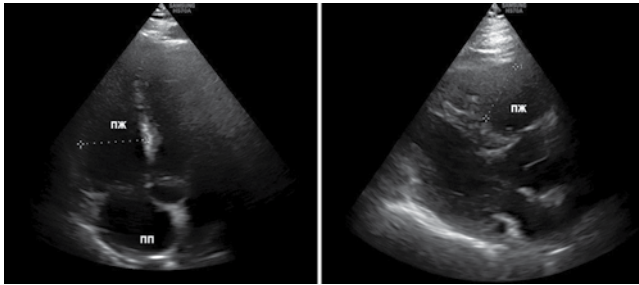


Рис. 1. Эхокардиограммы пациента при поступлении, апикальная четырехкамерная позиция (слева) и парастеральная позиция по длинной оси (справа): дилатация правых отделов сердца

Fig. 1. Echocardiograms of the patient on admission, apical four-chamber position (left) and parasternal long axis position (right): right heart dilatation

Были повышены значения тропонина-Т до 22,5 нг/мл и D-димера до 4 мкг/мл. При компрессионном ультразвуковом дуплексном ангиосканировании обнаружены окклюзивный тромбоз глубоких вен голени и бедра слева различного срока давности с признаками реканализации, переход тромботических масс на наружную подвздошную вену – неокклюзивного характера без признаков флотации.

Результаты компьютерной томографии (КТ) с контрастированием легочных артерий: ТЭЛА с обеих сторон, КТ-признаки легочной гипертензии с формированием легочного сердца, единичные дисковидные ателектазы в базальных отделах обоих легких. Объем эмболического поражения, оцененного в баллах, соответствовал субмассивной ТЭЛА (7 баллов). С учетом прогностических критериев (промежуточный высокий риск развития неблагоприятного исхода в первые 30 дней после эпизода острой ТЭЛА) и гемодинамической стабильности пациента базовой стратегией лечения была избрана антикоагулянтная терапия [5, 21]. После болюса назначена непрерывная инфузия нефракционированного гепарина с коррекцией дозы по значениям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Одновременно начат подбор дозы варфарина до достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО).

Состояние пациента стабилизировалось, сохранялась лишь одышка до 22–24 в 1 мин, насыщение крови кислородом возросло до 94–96% (при дыхании атмосферным воздухом). Гемодинамических нарушений не было. Однократно отмечался эпи-

зод носового кровотечения, купированного тампонадой полости носа. Антикоагулянтная терапия продолжалась в прежнем режиме, кровотечение не рецидивировало. Однако при выполнении очередной эхокардиографии (Эхо-КГ) через 5 дней после поступления в стационар обнаружена следующая картина. В ПП лентовидный гиперэхогенный тромб, флотирующий в ПП и пролабирующий в ПЖ. На момент исследования четкой фиксации к устью нет. В ПЖ фиксированный гиперэхогенный тромб размером 45 × 31 мм. СДЛА оценивалось на уровне 70 мм рт. ст. Документировалось увеличение размеров ПП до 4,9 см, ПЖ до 5,1 см (рис. 2).

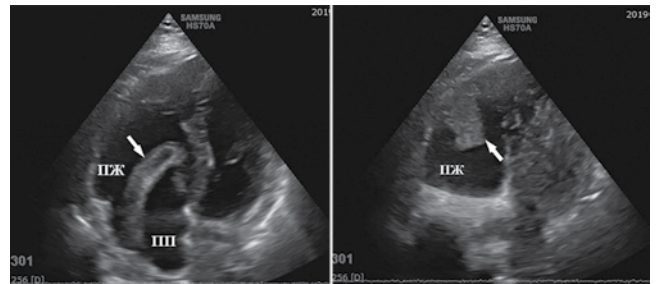


Рис. 2. Эхо-КГ пациента на 5-й день госпитализации, апикальная четырехкамерная позиция: лентовидный тромб в правом предсердии, пролабирующий в диастолу в правый желудочек (слева); фиксированный тромб в правом желудочке (справа)

Fig. 2. ECG of the patient on day 5 of hospitalization, apical four-chamber position: ribbon-like thrombus in the right atrium, penetrating diastole into the right ventricle (left); fixed thrombus in the right ventricle (right)

При повторном ультразвуковом дуплексном ангиосканировании визуализировалось распространение тромбоза контралатерально: справа окклюзирующий тромбоз общей бедренной вены с переходом на наружную подвздошную вену неокклюзирующего характера толщиной 6,5 мм с подвижной частью длиной 26 мм. Слева существенной динамики не наблюдалось.

С учетом высокого риска фрагментации тромбов в ПП и отсутствия абсолютных показаний установку кава-фильтра не выполняли. Оценка потенциальной пользы и риска тромболизиса также позволила сделать выбор в пользу продолжения антикоагулянтной терапии. Динамика достижения целевых показателей уровня гипокоагуляции представлена в таблице. С целью уточнения генеза тромбофилии выполнены ультразвуковое исследование и КТ органов брюшной полости и почек. Данных за паранеопластический синдром не получено. При определении маркеров наследственной тромбофилии выявлены умеренная гипергомоцистеинемия и мутация ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 4G/5G (мутантная гомозигота).

Эхо-КГ на 10-й день госпитализации показала отсутствие в ПП дополнительных структур (визуализировавшийся ранее тромб в ПП не лоцировался) и изменение размера (43 × 30 мм) и морфологии тром-

Таблица. Динамика показателей целевых значений антикоагулянтной терапии

Table. Changes in target values of anticoagulant therapy

День лечения	АЧТВ, с (норма – 26–42)	МНО (норма – 0,9–1,3)
1	28–52	1,02
3	36–59	1,09
5	80–104	2,31
7	96–158	2,28
9	72–105	2,64
11	52–108	2,96
13	58	4,71
15	49	3,15
19	38	2,68
25	34	2,46

ба в ПЖ. Дилатация правых отделов сохранялась, легочная гипертензия с тенденцией к нормализации: ПП – 4,9 см, ПЖ – 5,0 см, СДЛА 40–45 мм рт. ст. (рис. 3). Положительная динамика исследования и отсутствие дыхательных и гемодинамических нарушений позволили продолжить проводимую терапию непрямыми антикоагулянтами с отменой гепарина. На контрольной Эхо-КГ к 22-му дню госпитализации в полостях ПЖ и ПП дополнительных структур не выявлено (тромбов нет), ПП – 3,9 см, ПЖ – 3,3 см, СДЛА – 21,0 мм рт. ст. (рис. 3).

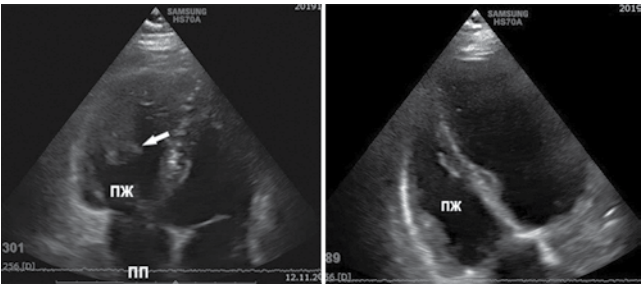


Рис. 3. Эхо-КГ пациента на 10-й день лечения (слева) и к концу госпитализации (справа), апикальная четырехкамерная позиция: тромбодинамика – растворение тромба в правом предсердии и затем в правом желудочке, нормализация морфологии и размеров камер

Fig. 3. ECG of the patient on day 10 of treatment (left) and by the end of hospitalization (right), apical four-chamber position: thrombodynamics – thrombus dissolution in the right atrium and then in the right ventricle, normalization of morphology and chamber size

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжать лечение, включающее, с учетом выявленных факторов риска венозного тромбоза, прием антикоагулянта непрямого действия под контролем МНО неопределенно долго.

Обсуждение

ТЭЛА является неотложной медицинской ситуацией с высокой степенью летальности. Сочетание

результатов клинических, лабораторных тестов и инструментальных методов (уровень D-димера плазмы, КТ с контрастированием легочных артерий, доплерография вен нижних конечностей) позволяет выставить диагноз [5, 21]. В дополнение к вышеуказанным диагностическим мерам трансторакальное эхокардиографическое исследование помогает при ранней стратификации риска, тем самым оказывая влияние на лечебную тактику. Эхо-КГ дает ценную информацию о легочной артериальной гипертензии, состоянии, размерах и функции камер сердца. Незаменим метод в выявлении внутрисердечных тромбозов и последовательной оценке изменения размера или морфологии тромба [5, 21, 27].

Тактика ведения пациентов с внутрисердечными тромбами справа на сегодняшний день однозначно не определена. Преимущества каждого подхода варьируют в зависимости от клинического состояния пациента. Применение антикоагулянтных препаратов считается наиболее безопасным методом терапии данной ситуации. При наличии внутрисердечного тромба его можно использовать самостоятельно в качестве терапии первой линии или в качестве вспомогательного средства после других вмешательств [4, 9, 20, 22, 27]. Перспективным является изучение потенциальной роли новых пероральных коагулянтов в терапии внутрисердечных тромбов [3, 16, 23, 32]. Применение антикоагулянтов в качестве первой линии терапии предлагается у стабильных пациентов, особенно при наличии высокого риска кровотечения. Несмотря на то что у вышеуказанных препаратов не доказан прямой тромболитический эффект, примеры растворения тромбов в литературе представлены. Лизис тромбов происходит в результате опосредованного действия прежде всего, вероятно, за счет активации собственного фибринолиза. Однако есть ряд противопоказаний и ограничений антикоагулянтной терапии, и эффективность ее невысока [10, 20, 28].

Классическим хирургическим методом решения проблемы является эмболектomia в условиях искусственного кровообращения. У него есть ряд недостатков: он не всегда доступен во всех медицинских центрах, несет в себе риск задержки оказания помощи на нескольких часов и связан с высоким уровнем летальности [1, 2, 4, 8, 17]. Новые малоинвазивные методы включают: чрескожный катетер-направленный тромболитизис или высокочастотное ультразвуковое воздействие; эндоваскулярную механическую тромбэктомию с использованием фрагментации и устройства захвата; эндоваскулярную аспирацию тромба [7, 12, 19, 24, 29]. Эти методы многообещающи, однако их применение ограничено доступностью и недостаточностью убедительных доказательств.

Альтернативой, даже у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, может быть тромболитизис. К преимуществам использования системного тромболитизиса можно отнести его доступность, быстрое инициирование и простоту метода [6, 13,

15, 16, 26, 31]. Однако тромболитическая терапия не лишена риска: она может привести к дислокации тромба или его фрагментов, а затем к их перемещению в легочные артерии.

В представленном нами случае выявлены правосторонние тромбы камер сердца, ассоциированные с ТЭЛА промежуточного риска. В данной ситуации оптимальный терапевтический подход по-прежнему является предметом обсуждения, поскольку ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании не проводилось прямого сравнения методов лечения. Несмотря на то что тромбоз правых камер сердца рассматривается как значимый предиктор неблагоприятного прогноза при легочной эмболии, имеются данные, указывающие на то, что подобные тромбы являются лишь транзиторными и их следует рассматривать как подтверждение ТЭЛА, а прогноз и выбор терапии преимущественно связаны с гемодинамическим статусом, а не с внутрисердечным тромбозом. Вышеуказанное позволяет применять методы прогностической стратификации при ТЭЛА также и к пациентам с правосторонними тромбозами. Учитывая отсутствие единого подхода, сходную эффективность медикаментозного и хирургического

лечения, стабильность клинической картины была проведена комбинированная антикоагулянтная терапия. Выбранная тактика привела к положительному результату и позволила избежать агрессивных методов лечения.

Заключение

Наличие тромбоза правых камер сердца встречается редко, и маловероятно, что в ближайшем будущем будут проведены рандомизированные исследования с оценкой различных методов лечения. Вышеуказанное пока исключает разработку единых алгоритмов. Таким образом, выбор терапии индивидуализируется в соответствии с размером и морфологией тромбов, вероятностью предшествующей ТЭЛА, сердечно-легочным резервом пациента, сопутствующими заболеваниями и имеющимся опытом лечения. В представленном случае наблюдалось благоприятное течение с полным растворением тромба и восстановлением функции правых отделов сердца при консервативной стратегии только с комбинированной терапией прямыми и непрямыми антикоагулянтами.

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. Белов Ю. В., Иванов В. А., Евсеев Е. П. и др. Гигантский тромб левого желудочка // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 89–92. doi 10.17116/kardio201710289-92.
2. Кандауров А. Э., Акимов И. В., Балаян А. В. и др. Применение гибридных технологий для лечения пациента с флотирующим тромбом в правом предсердии и ишемической болезнью сердца на фоне массивной тромбоземболии легочной артерии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 82–86. doi 10.17116/kardio20169182-86.
3. Кропачева Е. С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении // Атеротромбоз. – 2020. – Т. 1. – С. 134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
4. Певзнер Д. В., Стражеско И. Д., Шрейдер Е. В. и др. Тромбоз правых отделов сердца и угрожающая парадоксальная эмболия. Описание клинического случая // Кардиологический вестник. – 2009. – Т. 4, № 1 (16). – С. 67–72. – eLibrary ID: 20148781.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Координаторы проекта Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4, вып. 2. – С. 3–52. <https://ilyukhin.info/common/htdocs/upload/fm.pdf>.
6. Ускова О. В., Соболев К. О., Гендлин Г. Е. и др. Лизис сгустка левого желудочка в результате комбинированной антикоагулянтной терапии варфарином и фраксипарином у больных с дилатационной кардиомиопатией и хронической сердечной недостаточностью // Клинический случай: рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 473–476. <https://docviewer.yandex.ru/view/ru>.
7. Чернявский А. М., Чернявский М. А., Фомичев А. В. и др. Успешная эндоваскулярная тромбэкстракция из правого предсердия при массивном фиксированном тромбе правых отделов сердца // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 47–52. doi 10.17116/flebo20159347-50.
8. Явный В. Я., Бондарь В. Ю., Андреев Д. Б. и др. Клинический случай хирургического лечения флотирующего тромба правого предсердия, фиксированного в открытом овальном окне, тромбоземболии ветвей легочных артерий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 1. <http://www.fesmu.ru/dmj/20161/2016127.aspx>.

REFERENCES

1. Belov Yu.V., Ivanov V.A., Evseev E.P. et al. Giant thrombus of the left ventricle. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 89–92. (In Russ.) doi 10.17116/kardio201710289-92.
2. Kandaurov A.E., Akimov I.V., Balayan A.V. et al. Successful surgical treatment of the patient with right atrial floating thrombus and coronary artery disease on the background of massive pulmonary embolism using hybrid technologies. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 82–86. (In Russ.) doi 10.17116/kardio20169182-86.
3. Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Aterotromboz*, 2020, vol. 1, pp. 134–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
4. Pevzner D.V., Strazhesko I.D., Shreyder E.V. et al. Thrombosis of the right heart and threatening paradoxical embolism. The clinical case. *Kardiologicheskii Vestnik*, 2009, vol. 4, no. 1(16), pp. 67–72. (In Russ.) eLibrary ID: 20148781.
5. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Project coordinators are Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. *Flebologiya*, 2015, vol. 9, no. 4, iss. 2, pp. 3–52. (In Russ.) <https://ilyukhin.info/common/htdocs/upload/fm.pdf>.
6. Uskova O.V., Sobolev K.O., Gendlin G.E. et al. Lysis of left ventricular clot as a result of combined anticoagulant therapy with warfarin and frauxiparin in patients with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure. *Klinicheskii Sluchay: Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2011, vol. 7, no. 4, pp. 473–476. (In Russ.) <https://docviewer.yandex.ru/view/ru>.
7. Chernyavskiy A.M., Chernyavskiy M.A., Fomichev A.V. et al. Successful endovascular thromboextraction from the right atrium for massive fixed right heart thrombus. *Flebologiya*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 47–52. (In Russ.) doi 10.17116/flebo20159347-50.
8. Yavny V.Ya., Bondar V.Yu., Andreev D.B. et al. A case of surgical treatment of floating blood clot in right atrium fixed into an open oval window and pulmonary embolism. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, no. 1. (In Russ.) <http://www.fesmu.ru/dmj/20161/2016127.aspx>.
9. Akdis D., Chen K., Saguner A.M. et al. Clinical characteristics of patients with a right ventricular thrombus in arrhythmogenic right ventricular

9. Akdis D., Chen K., Saguner A. M. et al. Clinical characteristics of patients with a right ventricular thrombus in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Thromb. Haemost.* - 2019. - Vol. 119, № 8. - P. 1373-1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829.
10. Athappan G., Sengodan P., Chacko P. et al. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis // *Vasc. Med.* - 2015. - Vol. 20, № 2. - P. 131-138. doi: 10.1177/1358863X15569009.
11. Barrios D., Rosa-Salazar V., Morillo R. et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis // *Chest*. - 2017. - Vol. 151, № 2. - P. 409-416. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.038.
12. Basman C., Rashid U., Parmar Y. J. et al. The role of percutaneous vacuum-assisted thrombectomy for intracardiac and intravascular pathology // *J. Card. Surg.* - 2018. - Vol. 33, № 10. - P. 666-672. doi: 10.1111/jocs.13806. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187515.
13. Brault-Meslin O., Mazouz S., Nallet O. et al. Thrombus flottant dans les cavités droites [Free floating thrombus in right cardiac chambers and thrombolysis] // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. - 2015. - Vol. 64, № 5. - P. 410-413. French. doi: 10.1016/j.ancard.2015.09.043. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26482630.
14. Casazza F., Becattini C., Guglielmelli E. et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry // *Thromb. Haemost.* - 2014. - Vol. 111, № 1. - P. 53-57. doi: 10.1160/TH13-04-0303.
15. Charif F., Mansour M. J., Hamdan R. et al. Free-floating right heart thrombus with acute massive pulmonary embolism: a case report and review of the literature // *J. Cardiovasc. Echogr.* - 2018. - Vol. 28, № 2. - P. 146-149. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_64_17. PMID: 29911017; PMCID: PMC5989551.
16. Fasullo S., Morabito N., Cannizzaro S. et al. Thrombolysis followed by apixaban for massive pulmonary embolism and free-floating thrombus in right ventricle in a patient with breast cancer // *J. Cardiovasc. Echogr.* - 2018. - Vol. 28, № 1. - P. 54-58. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_35_17. PMID: 29629262.
17. Hisatomi K., Yamada T., Onohara D. Surgical embolectomy of a floating right heart thrombus and acute massive pulmonary embolism: report of a case // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2013. - Vol. 19, № 4. - P. 316-319. doi: 10.5761/atcs.cr.12.01987. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23196666.
18. Kavalierchik V., Stöbe S., Hagendorff A. et al. Right atrial thrombus formation as complications in the presence of hemodialysis catheter and central venous catheter // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 2019. - Vol. 144, № 19. - P. 1349-1353. doi: 10.1055/a-0891-4955.
19. Keeton J., Gonzalez P. E., Cox J. et al. Saved by the VAC: minimally invasive removal of a surely fatal right heart thrombus in a patient with advanced heart failure // *Case Rep. Cardiol.* - 2020. - Vol. 18. - Article ID 7579262. doi: 10.1155/2020/7579262.
20. Koc M., Kostrubiec M., Elikowski W. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 47, № 3. - P. 869-875. doi: 10.1183/13993003.00819-2015.
21. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* - 2014. - Vol. 35. - P. 3033-3069. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
22. Lip G. Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) // *Am. Heart J.* - 2016. - Vol. 178. - P. 126-134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
23. McCarthy C. P., Vaduganathan M., McCarthy K. J. et al. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: Screening, prevention, and treatment // *JAMA Cardiol.* - 2018. - Vol. 3, № 7. - P. 642-649.
24. Momose T., Morita T., Misawa T. Percutaneous treatment of a free-floating thrombus in the right atrium of a patient with pulmonary embolism and acute myocarditis // *Cardiovasc. Interv. Ther.* - 2013. - Vol. 28, № 2. - P. 188-192. doi: 10.1007/s12928-012-0141-0. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23076817.
25. Nakano M., Yamaguchi Y., Kutsuzawa D. et al. Rapidly formed right ventricular thrombus detected by intracardiac echocardiography before catheter ablation in a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Heart Rhythm. Case Rep.* - 2015. - Vol. 1, № 5. - P. 384-385. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.004.
26. Nkoke C., Faucher O., Camus L. et al. Free floating right heart thrombus associated with acute pulmonary embolism: an unsettled therapeutic difficulty // *Case Rep. Cardiol.* - 2015. - Vol. 12. doi: 10.1155/2015/364780. Epub 2015 May 11. PMID: 26078887; PMCID: PMC4442267.
- cardiomyopathy. *Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 119, no. 8, pp. 1373-1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829.
10. Athappan G., Sengodan P., Chacko P. et al. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis. *Vasc. Med.*, 2015, vol. 20, no. 2, pp. 131-138. doi: 10.1177/1358863X15569009.
11. Barrios D., Rosa-Salazar V., Morillo R. et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 2, pp. 409-416. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.038.
12. Basman C., Rashid U., Parmar Y.J. et al. The role of percutaneous vacuum-assisted thrombectomy for intracardiac and intravascular pathology. *J. Card. Surg.*, 2018, vol. 33, no. 10, pp. 666-672. doi: 10.1111/jocs.13806. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187515.
13. Brault-Meslin O., Mazouz S., Nallet O. et al. *Thrombus flottant dans les cavités droites* [Free floating thrombus in right cardiac chambers and thrombolysis]. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, 2015, vol. 64, no. 5, pp. 410-413. French. doi: 10.1016/j.ancard.2015.09.043. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26482630.
14. Casazza F., Becattini C., Guglielmelli E. et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb. Haemost.*, 2014, vol. 111, no. 1, pp. 53-57. doi: 10.1160/TH13-04-0303.
15. Charif F., Mansour M.J., Hamdan R. et al. Free-floating right heart thrombus with acute massive pulmonary embolism: a case report and review of the literature. *J. Cardiovasc. Echogr.*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 146-149. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_64_17. PMID: 29911017; PMCID: PMC5989551.
16. Fasullo S., Morabito N., Cannizzaro S. et al. Thrombolysis followed by apixaban for massive pulmonary embolism and free-floating thrombus in right ventricle in a patient with breast cancer. *J. Cardiovasc. Echogr.*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 54-58. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_35_17. PMID: 29629262.
17. Hisatomi K., Yamada T., Onohara D. Surgical embolectomy of a floating right heart thrombus and acute massive pulmonary embolism: report of a case. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2013, vol. 19, no. 4, pp. 316-319. doi: 10.5761/atcs.cr.12.01987. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23196666.
18. Kavalierchik V., Stöbe S., Hagendorff A. et al. Right atrial thrombus formation as complications in the presence of hemodialysis catheter and central venous catheter. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2019, vol. 144, no. 19, pp. 1349-1353. doi: 10.1055/a-0891-4955.
19. Keeton J., Gonzalez P. E., Cox J. et al. Saved by the VAC: minimally invasive removal of a surely fatal right heart thrombus in a patient with advanced heart failure. *Case Rep. Cardiol.*, 2020, vol. 18, Article ID 7579262. doi: 10.1155/2020/7579262.
20. Koc M., Kostrubiec M., Elikowski W. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 3, pp. 869-875. doi: 10.1183/13993003.00819-2015.
21. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 2014, vol. 35, pp. 3033-3069. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
22. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am. Heart J.*, 2016, vol. 178, pp. 126-134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
23. McCarthy C.P., Vaduganathan M., McCarthy K.J. et al. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: Screening, prevention, and treatment. *JAMA Cardiol.*, 2018, vol. 3, no. 7, pp. 642-649.
24. Momose T., Morita T., Misawa T. Percutaneous treatment of a free-floating thrombus in the right atrium of a patient with pulmonary embolism and acute myocarditis. *Cardiovasc. Interv. Ther.*, 2013, vol. 28, no. 2, pp. 188-192. doi: 10.1007/s12928-012-0141-0. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23076817.
25. Nakano M., Yamaguchi Y., Kutsuzawa D. et al. Rapidly formed right ventricular thrombus detected by intracardiac echocardiography before catheter ablation in a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm Case Rep.*, 2015, vol. 1, no. 5, pp. 384-385. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.004.
26. Nkoke C., Faucher O., Camus L. et al. Free floating right heart thrombus associated with acute pulmonary embolism: an unsettled therapeutic difficulty. *Case Rep. Cardiol.*, 2015, vol. 12. doi: 10.1155/2015/364780. Epub 2015 May 11. PMID: 26078887; PMCID: PMC4442267.

27. Otoupalova E., Dalal B., Renard B. Right heart thrombus in transit: a series of two cases // *Crit. Ultrasound J.* - 2017. - Vol. 9, № 14. <https://doi.org/10.1186/s13089-017-0069-9>.
28. Rai M.P., Herzallah K., Alratroot A. et al. The dilemma in the management of haemodynamically stable pulmonary embolism with right heart thrombus // *BMJ Case Rep.* - 2019. - Vol. 12, № 7. pii: e229162. doi: 10.1136/bcr-2018-229162.
29. Rajput F. A., Du L., Woods M. et al. Percutaneous vacuum-assisted thrombectomy using angiovac aspiration system // *Cardiovasc. Revasc. Med.* - 2020. - Vol. 21, № 4. - P. 489-493. doi: 10.1016/j.carrev.2019.12.020. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31882331.
30. Rose P.S., Puniabi N.M., Pearse D.B. Treatment of right heart thromboemboli // *Chest.* - 2002. - Vol. 121. - P. 806-814. doi: 10.1378/chest.121.3.806.
31. Satiroglu O., Durakoglugil M. E., Ugurlu Y. et al. Successful thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in cases of severe pulmonary embolism with mobile thrombi in the right atrium // *Interv. Med. Appl. Sci.* - 2014. - Vol. 6, № 2. - P. 89-92. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.2.6.
32. Shokr M., Ahmed A., Abubakar H. et al. Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombi: A tertiary center experience and review of the literature // *Clin. Case Rep.* - 2018. - Vol. 22, № 7 (1). - P. 135-142. doi: 10.1002/ccr3.1917. PMID: 30656027; PMCID: PMC6332814.
27. Otoupalova E., Dalal B., Renard B. Right heart thrombus in transit: a series of two cases. *Crit. Ultrasound J.*, 2017, vol. 9, no. 14. <https://doi.org/10.1186/s13089-017-0069-9>.
28. Rai M.P., Herzallah K., Alratroot A. et al. The dilemma in the management of haemodynamically stable pulmonary embolism with right heart thrombus. *BMJ Case Rep.*, 2019, vol. 12, no. 7. pii: e229162. doi: 10.1136/bcr-2018-229162.
29. Rajput F.A., Du L., Woods M. et al. Percutaneous vacuum-assisted thrombectomy using angiovac aspiration system. *Cardiovasc. Revasc. Med.*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 489-493. doi: 10.1016/j.carrev.2019.12.020. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31882331.
30. Rose P.S., Puniabi N.M., Pearse D.B. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest*, 2002, vol. 121, pp. 806-814. doi: 10.1378/chest.121.3.806.
31. Satiroglu O., Durakoglugil M.E., Ugurlu Y. et al. Successful thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in cases of severe pulmonary embolism with mobile thrombi in the right atrium. *Interv. Med. Appl. Sci.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 89-92. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.2.6.
32. Shokr M., Ahmed A., Abubakar H. et al. Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombi: A tertiary center experience and review of the literature. *Clin. Case Rep.*, 2018, vol. 22, no. 7 (1), pp. 135-142. doi: 10.1002/ccr3.1917. PMID: 30656027; PMCID: PMC6332814.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

Авдеева Наталья Николаевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии ИНО.
E-mail: avdeeva.natalja12@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7152-6347>

Сумин Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии ИНО.
E-mail: ser-sumin@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7053-2278>

Волкова Наталья Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.
E-mail: volkova-natalya@yandex.ru

Жабин Сергей Николаевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры хирургических болезней № 1.
E-mail: 79038771993@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>

Тяпина Светлана Васильевна

БМУ «Курская областная клиническая больница»,
врач ультразвуковой диагностики.
305007, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а.
E-mail: curare2008@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kursk State Medical University,
3, Karla Marksa St.,
Kursk, 305041.

Natalia N. Avdeeva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Anesthesiology, Reanimatology and
Intensive Care Department, Institute of Continuing Education.
Email: avdeeva.natalja12@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7152-6347>

Sergey A. Sumin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care
Department, Institute of Continuing Education.
Email: ser-sumin@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7053-2278>

Natalia A. Volkova

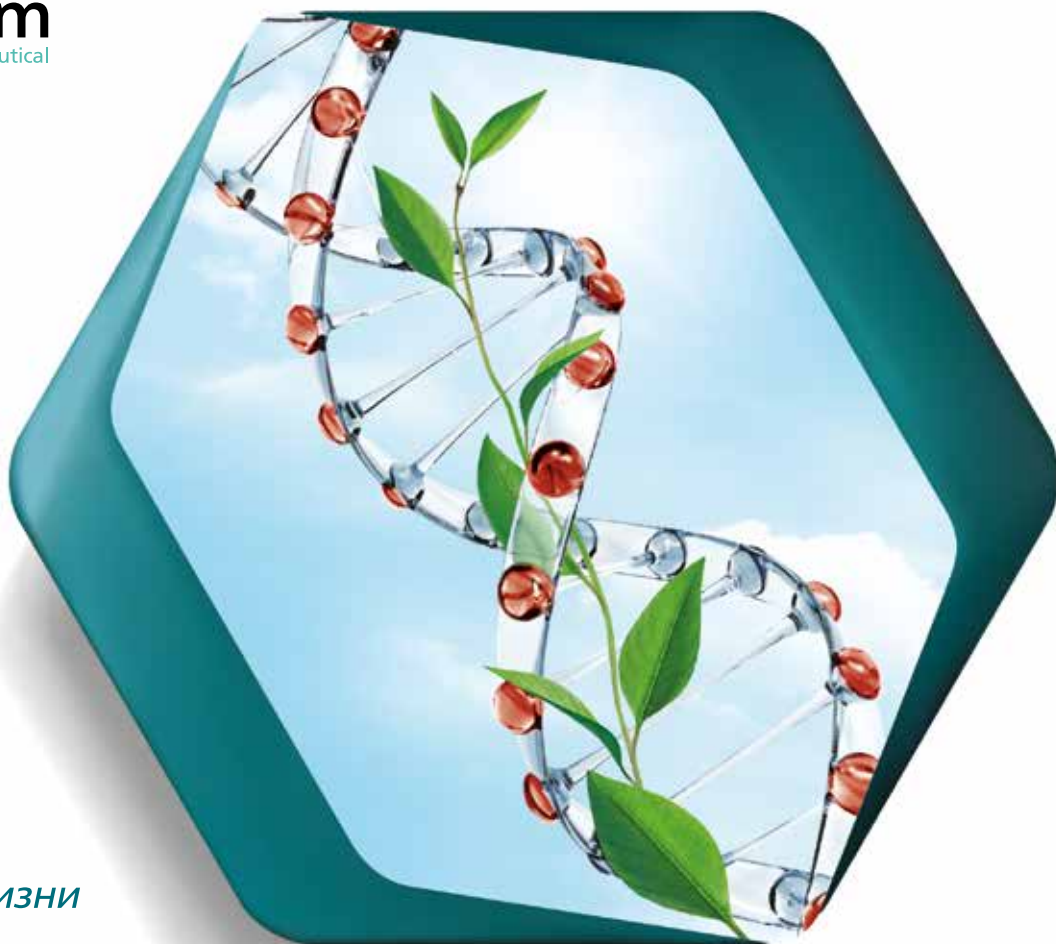
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department.
Email: volkova-natalya@yandex.ru

Sergey N. Zhabin

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Surgical Diseases Department no. 1.
Email: 79038771993@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>

Svetlana V. Tyapina

Kursk Regional Clinical Hospital,
Physician of Ultrasound Diagnostics.
45a, Sumska St., Kursk, 305007.
Email: curare2008@mail.ru



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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