



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

4 **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. Yerenenko

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

Mikhail Yu. Kirov

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

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. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at Universita Vita-Salute San Raffaele, 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, № 4, 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: 20 августа 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. 4, 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: august 20, 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

- Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В.,
Петрищев Н. Н., Вартанова И. В.*
Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19. 7
- Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М.*
Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. 20
- Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Миронов П. И., Пшенисцов К. В.,
Анчутин П. Е., Теплякова Е. Д.*
Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19
у детей. 29
- Петрушин М. А., Терещенко Е. В., Мельниченко П. И., Кудряшова Е. А.,
Старченко И. Ю., Никифоров И. С., Кирсанова Т. В., Бабаев М. А.*
Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки
жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции,
осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной. 37

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

- Неймарк М. И., Киселев Р. В., Гончаров Е. В.*
Анестезиологическое обеспечение операций по поводу альдостеромы. 48
- Харламов К. Е., Ядгаров М. Я., Лихванцев В. В.*
Протоколизированно-персонифицированный подход к управлению
гемодинамикой в составе протокола ERAS при операциях на органах
брюшной полости. 55
- Соколов Д. А., Любошевский П. А., Староверов И. Н., Козлов И. А.*
Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных,
перенесших некардиохирургические операции. 62
- Мухаметшин Р. Ф., Давыдова Н. С., Кинжалова С. В.*
Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных. 73

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Ким Т. Г., Магомедов М. А., Проценко Д. Н., Захаров М. В., Марухов А. В.,
Чубченко Н. В.*
Современное состояние проблемы применения заместительной почечной
терапии при лечении сепсиса. 80

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Авидзба А. Р., Саскин В. А., Недашковский Э. В.*
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура –
редкая этиопатогенетическая причина инфаркта головного мозга
и экстрацеребрального тромбоза. 90

TABLE OF CONTENTS

COVID-19: TREATMENT STRATEGY

Ladozhskaya-Gapeenko E. E., Khrapov K. N., Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Petrishchev N. N., Vartanova I. V.
Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 7

Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Gavrilova E. G., Parshin E. V., Ginzburg A. M.
The role of ferritin in assessing COVID-19 severity 20

Aleksandrovich Yu. S., Prometnoy D. V., Mironov P. I., Pshenishnov K. V., Anchutin P. E., Teplyakova E. D.
Predictors of death in severe new coronavirus infection in children 29

Petrushin M. A., Tereschenko E. V., Melnichenko P. I., Kudryashova E. A., Starchenko I. Yu., Nikiforov I. S., Kirsanova T. V., Babaev M. A.
The successful use of combined extracorporeal life support in treatment of the new coronavirus infection complicated by the development of multiple organ dysfunction in a pregnant woman..... 37

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Neymark M. I., Kiselev R. V., Goncharov E. V.
Anesthetic support of aldosteroma surgery..... 48

Kharlamov K. E., Yadgarov M. Ya., Likhvantsev V. V.
The protocol-personalized perioperative hemodynamic management as part of the ERAS protocol in abdominal surgeries 55

Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A., Staroverov I. N., Kozlov I. A.
Posthospital cardiovascular complications in patients after non-cardiac surgery..... 62

Mukhametshin R. F., Davydova N. S., Kinzhalova S. V.
Assessing the predictive value of TRIPS in newborns 73

LITERATURE REVIEWS

Kim T. G., Magomedov M. A., Protsenko D. N., Zakharov M. V., Marukhov A. V., Chubchenko N. V.
The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis 80

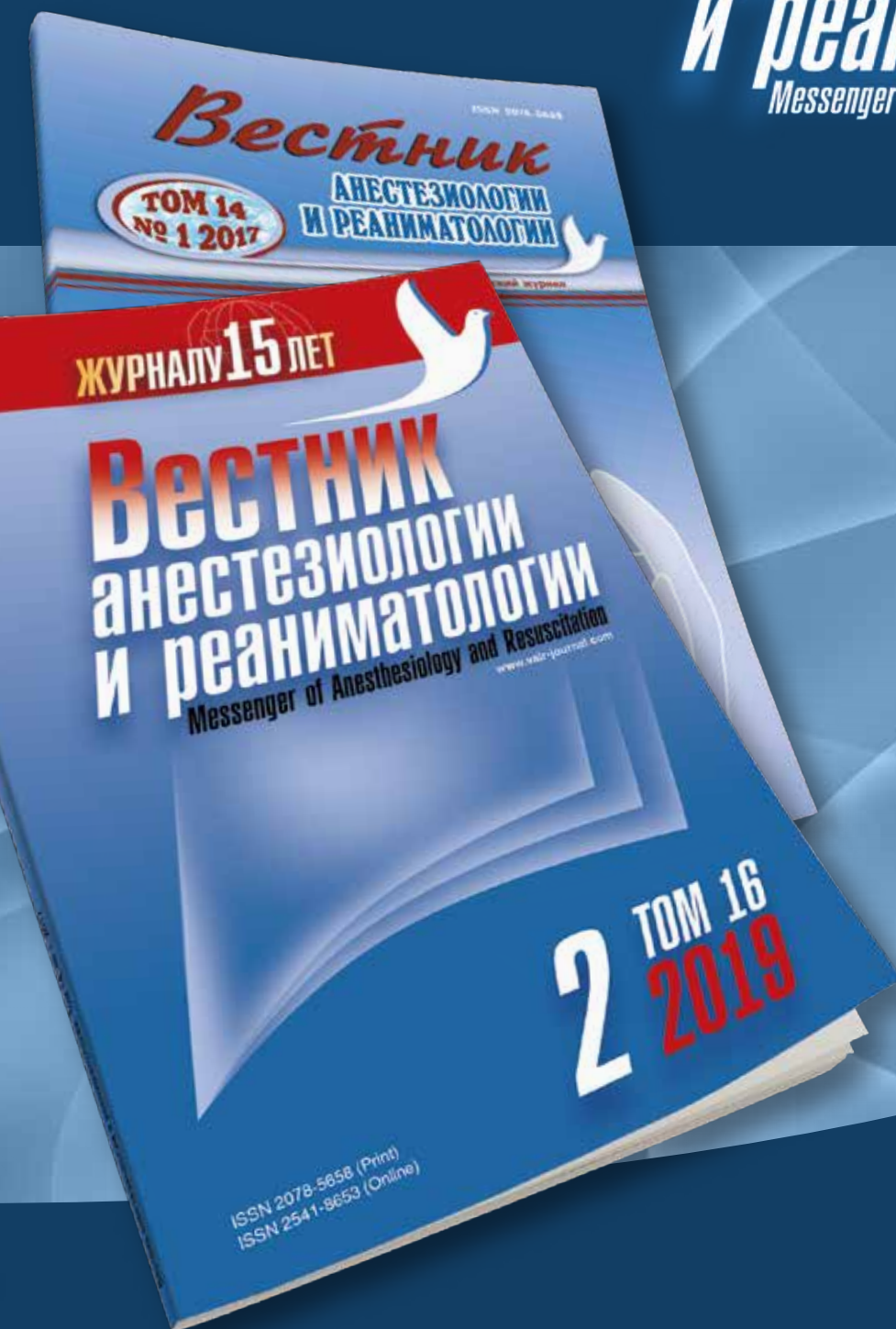
A CASE REPORT

Avidzba A. R., Saskin V. A., Nedashkovskiy E. V.
Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare etiopathogenetic cause of cerebral infarction and extracerebral thrombosis..... 90

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



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. Через ГК «Урал-Пресс»
индекс – 20804
2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.pressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету
для предприятий и организаций)
E-mail: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

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



Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО, К. Н. ХРАПОВ, Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ, И. В. ВАРТАНОВА

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

РЕЗЮМЕ

Считается, что нарушение микроциркуляции вследствие дисфункции эндотелия при COVID-19 является важнейшим звеном патогенеза этого заболевания. Однако в силу сложности применения инструментальных методов ее оценки у больных в критическом состоянии имеющиеся в литературе данные о конкретных проявлениях эндотелиальной дисфункции весьма противоречивы.

Цель: определить наиболее характерные капилляроскопические признаки микрососудистых нарушений и оценить состояние регуляции микрокровотока у больных с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов с COVID-19 в момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также 12 пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией, не болевших COVID-19 (группа сравнения). Всем пациентам выполняли микроскопию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальцев кисти, определяли диаметры венозного, артериального и переходного отделов капилляров, высоту капиллярных петель, плотность капилляров на 1 мм длины периваскулярной зоны, среднюю линейную скорость капиллярного кровотока (ЛСКК), толщину периваскулярной зоны, учитывали наличие аваскулярных зон, количество капилляров в визуализируемом поле с циркулирующими агрегатами в просвете, а также форму капилляров. Дополнительно проводили окклюзионную пробу с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии 32 пациентам с COVID-19. Оценивали максимальный постокклюзионный прирост кровотока в момент сдувания манжеты, а также изменения среднего значения постокклюзионного кровотока относительно исходного в течение 3 мин после сдувания манжеты.

Результаты. У 53 (88,3%) пациентов с COVID-19 выявлены нарушения, соответствующие хроническим изменениям микроциркуляции в виде преобладания патологических форм капилляров. В 100% случаев у них выявлены микроагрегаты в просветах капилляров, снижение линейной скорости кровотока. При сравнении групп пациентов с разным исходом обнаружены статистически значимые различия между показателями ЛСКК (у выживших – $354,35 \pm 44,78$ мкм/с, у умерших – $278,4 \pm 26,59$ мкм/с), а также между показателями толщины периваскулярной зоны ($95,35 \pm 15,96$ мкм против $159,93 \pm 19,90$ мкм). По результатам постокклюзионной пробы выявлена значимая разница между группами по показателю максимального постокклюзионного прироста ($39,42 \pm 3,85$ BPU в группе с благоприятным исходом, $27,69 \pm 3,19$ BPU в группе с неблагоприятным исходом, $47,23 \pm 1,78$ BPU в группе контроля). В обеих группах отмечено отсутствие прироста этого показателя относительно исходного кровотока. При этом в группе контроля средний показатель постокклюзионного кровотока оказался больше исходного уровня.

Выводы. Острые нарушения микроциркуляции со снижением ЛСКК, циркуляцией агрегатов, увеличением толщины периваскулярной зоны выявляются у всех пациентов с тяжелым течением COVID-19, но особенно у лиц с неблагоприятным исходом. Нарушения регуляции сосудистого тонуса проявляются отсутствием реактивной гиперемии в ответ на острую ишемию, а также снижением максимального поток-индуцированного прироста. Данные изменения укладываются в понятие «эндотелиальная дисфункция». Имеющиеся у большинства пациентов признаки хронических нарушений микроциркуляции увеличивают риск тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, эпителиальная дисфункция, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Петрищев Н. Н., Вартанова И. В. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7-19. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19

Microcirculation Disorders in Patients with Severe COVID-19

Е. Е. LADOZHSKAYA-GAPEENKO, K. N. KHRAPOV, YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, N. N. PETRISHCHEV, I. V. VARTANOVA

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

ABSTRACT

Impaired microcirculation due to endothelial dysfunction in COVID-19 is considered to be the most important link in the pathogenesis of this disease. However, due to the complexity of its instrumental assessment in critically ill patients, the data available in the literature on specific manifestations of endothelial dysfunction are very contradictory.

The objective: to determine the most characteristic capillaroscopic signs of microvascular disorders and to assess the state of microcirculation regulation in patients with severe COVID-19.

Subjects and Methods. When admitted to the intensive care unit, 60 patients with COVID-19 and 12 patients with chronic cardiovascular pathology without COVID-19 (Comparison Group) were examined. All patients underwent microscopy of the microcirculatory bed of finger nail bed; the following parameters were assessed: diameters of the venous, arterial and transitional parts of capillaries, height of capillary loops, density of capillaries per 1 mm of the length of the perivascular zone, the average linear velocity of capillary blood flow (LVCBF), and thickness of the perivascular zone. The presence of avascular zones, the number of capillaries in the visualized field with circulating aggregates in the lumen, and the shape of capillaries were taken into account. In addition, an occlusion test using laser Doppler flowmetry was performed in 32 patients with COVID-19. The maximum post-occlusive increase in blood flow at the moment of cuff deflation was assessed, as well as changes in the mean value of post-occlusive blood flow relative to the baseline within 3 minutes after cuff deflation.

Results. In 53 (88.3%) patients with COVID-19, abnormalities corresponding to chronic microcirculatory changes in the form of predominance of pathological capillary forms were detected. Microaggregates in the lumen of capillaries and decreased linear velocity of blood flow were revealed in 100% of cases. When comparing groups of patients with different outcomes, statistically significant differences were revealed between the LVCBF parameters (in the survivors – 354.35 ± 44.78 μ m/sec, in the deceased – 278.4 ± 26.59 μ m/sec), as well as between the values of the perivascular zones thickness (95.35 ± 15.96 microns versus 159.93 ± 19.90 microns). The results of the post-occlusion test revealed a significant difference between the groups in terms of the maximum post-occlusion gain (39.42 ± 3.85 BPU in the group with a favorable outcome, 27.69 ± 3.19 BPU in the group with an unfavorable outcome, 47.23 ± 1.78 BPU in the control group). In both groups, there was no increase in this parameter relative to the initial blood flow. At the same time, in the control group, the average index of post-occlusive blood flow was higher than the initial level.

Conclusions. Acute microcirculation disorders with decreased linear velocity of capillary blood flow, circulation of aggregates, increased thickness of the perivascular zone were detected in all patients with severe COVID-19 but especially in those with unfavorable outcomes. Vascular tone regulation disorders were manifested by the absence of reactive hyperemia in response to acute ischemia, as well as a decrease in maximal flow-induced increase. These changes fit into the concept of endothelial dysfunction. Signs of chronic microcirculation disorders in most patients increase the risk of severe COVID-19.

Key words: COVID-19, microcirculation, epithelial dysfunction, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry

For citations: Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Petrishchev N.N., Vartanova I.V. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 7-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19

Для корреспонденции:

Ладожская-Гапеев Екатерина Евгеньевна
E-mail: ulfkote@mail.ru

Correspondence:

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko
Email: ulfkote@mail.ru

Пандемия SARS-CoV-2 стала беспрецедентной проблемой для медицинского сообщества. На сегодняшний день патогенез вызванного этим вирусом заболевания (COVID-19) остается до конца неясным, при этом появляется все больше данных, подтверждающих важную роль нарушений микроциркуляции в развитии этого заболевания, которые, как предполагается, носят системный характер [11, 13, 19, 33, 37]. При COVID-19 высок риск нелегочных осложнений, таких как острое повреждение миокарда, почечная недостаточность или тромбоэмболические осложнения [53]. Результаты патолого-анатомических исследований также свидетельствуют, что в патологический процесс вовлекаются не только легкие, но и другие органы и системы, в том числе и кожа [14]. В соответствии с современными представлениями возможное объединяющее объяснение этих явлений кроется в развивающейся глубокой эндотелиальной дисфункции [4, 31, 39]. Инфекция SARS-CoV-2 оказывает воздействие на сосудистую систему и изменяет свертывающие свойства крови, повреждая стенки сосудов и вызывая образование тромбов как в больших, так и в микроскопических кровеносных сосудах [7]. Кроме того, различные исследователи выявляли нарушение регуляции сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикторного компонента [11, 27, 45, 47]. Многие долговременные последствия перенесенной инфекции, по-видимому, также связаны с нарушением капиллярного кровотока.

В предыдущей работе мы показали возможность использования для прикроватной оценки микроциркуляции у больных COVID-19 переносной витальной микроскопии ногтевого ложа [3]. Более того, накопленный в последующем опыт позволил нам считать, что прямое наблюдение за микрососудистым ложем может подтвердить гипотезу о роли механизмов активации и дисфункции эндотелия, улучшить в целом понимание патогенеза COVID-19.

Цель исследования: определить наиболее характерные капилляроскопические признаки микрососудистых нарушений и оценить состояние регуляции микрокровотока у больных с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов с тяжелым течением COVID-19, поступивших в отделе-

ние реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В интересах исследования при поступлении пациентов в ОРИТ фиксировали значения фибриногена (г/л), D-димера (нг/мл), С-реактивного белка (мг/л), прокальцитонина. У всех пациентов диагноз COVID-19 подтвержден путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, а также характерной картиной изменения в легких при компьютерной томографии.

Демографические и клинико-лабораторные данные пациентов с COVID-19 представлены в табл. 1. В зависимости от исходов лечения ретроспективно обследуемых пациентов разделили на две группы («выжившие», или выписанные из стационара, – 1-я группа и «умершие» – 2-я группа).

Показанием для перевода пациентов в ОРИТ являлась прогрессирующая острая дыхательная недостаточность. При поступлении в отделение значение показателя насыщения гемоглобина кислородом при дыхании атмосферным воздухом по данным пульсоксиметрии не превышало 85%. В момент поступления пациентам была продолжена респираторная терапия в соответствии с тяжестью гипоксемии. Для достижения целевых показателей оксигенации ($SpO_2 = 90-93\%$) в зависимости от тяжести состояния и эффекта проводили инсуффляцию кислорода через лицевую маску с потоком 10–15 л/мин, высокопоточную вентиляцию легких с потоком 30–60 л/мин, а также использовали неинвазивную вентиляцию легких через лицевую маску. В случае неэффективности неинвазивных методов респираторной поддержки выполняли интубацию трахеи и инициировали инвазивную вентиляцию легких. Пациентов, которым инициировали инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при поступлении в ОРИТ, в исследование не включали.

В исследование также не включали больных с проявлениями синдрома мультиорганной дисфункции (нарушения сознания, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность) на момент поступления в ОРИТ. Никто из пациентов, включенных в исследование, не получал адреномиметической поддержки.

Критерием исключения служило также наличие признаков бактериальной инфекции в момент поступления в ОРИТ (уровень прокальцитонина $> 0,5$ нг/мл). Кроме того, в исследование не

Таблица 1. Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с COVID-19

Table 1. Demographic and clinical laboratory characteristics of patients with COVID-19

Показатель	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 27)
Пол м/ж	М – 16 (48,5%) Ж – 17 (51,5%)	М – 21 (77,8%) Ж – 6 (22,2%)
Возраст, лет	62,42 ± 0,34	62,0 ± 0,5
Компьютерная томография (КТ)	КТ-1 – 0	КТ-1 – 1 (3,7%)
	КТ-2 – 9 (27,27%)	КТ-2 – 4 (14,81%)
	КТ-3 – 20 (60,61%)	КТ-3 – 10 (37,04%)
	КТ-4 – 4 (12,12%)	КТ-4 – 12 (44,45%)
Респираторная поддержка	Инсуффляция O ₂ – 27 (81,82%)	Инсуффляция O ₂ – 12 (44,44%)
	ВПО – 2 (6,06%)	ВПО – 5 (18,52%)
	НИВЛ – 4 (12,12%)	НИВЛ – 10 (37,04%)
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	10,80 ± 0,14	10,57 ± 0,22
Лимфоциты (%)	9,36 ± 0,17	10,20 ± 0,49
СРБ (мг/л)	107,47 ± 1,92	138,92 ± 3,00
D-димер (нг/мл)	1 072,94 ± 31,71	3 917,65 ± 371,35*
Фибриноген (г/л)	5,79 ± 0,04	6,22 ± 0,060

Примечание: * – p < 0,05; ВПО – высокопоточная оксигенация, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов по NYHA и хронической почечной недостаточностью, требующей проведения диализа.

Большинство обследованных больных (58 человек) имели сопутствующую хроническую патологию (табл. 2). Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (44 больных), ишемическая болезнь сердца (37 больных), сахарный диабет (21 больной) и ожирение (22 больных). У 41 пациента имелась сочетанная патология.

Исследование функционального состояния микроциркуляторного русла проводили в день поступления в ОРИТ. Всем пациентам выполняли витальную капилляроскопию ногтевого ложа пальцев кисти. Видеомикроскопическое исследование

осуществляли при помощи электронного капилляроскопа ЦАВ С-01 (ЗАО центр «Анализ Веществ»), оснащенного программным обеспечением, позволяющим проводить измерения морфометрических и скоростных параметров капиллярного русла. Оценивали следующие показатели: линейную плотность капиллярной сети (на 1 мм длины краевой зоны в норме 8–10 капилляров), высоту капилляров (в норме 92–295 мкм), размер периваскулярной зоны (в норме до 100 мкм), диаметры артериальной, переходной и венозной частей капилляров (в норме 7–17, 8–21 и 11,0–20,6 мкм соответственно), среднюю линейную скорость в капилляре (в норме 500–1 000 мкм/с), процент капилляров визуализируемого поля, содержащих постоянно циркулирующие агрегаты (в норме за 10 с может наблюдаться 1–2 агрегата). В связи с невозможностью точного определения степени внутрисосудистой агрегации применена упрощенная система оценки по следующим критериям: микроагрегаты определяются в единичных капиллярах визуализируемого поля (+), микроагрегаты определяются примерно в 50% капилляров визуализируемого поля (++) , микроагрегаты определяются более чем в 75% капилляров визуализируемого поля (+++).

Оценивали такие качественные показатели, как преимущественная форма капиллярных петель, а также наличие аваскулярных зон и явлений стаза.

Известно, что при ряде хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т. д.) конфигурация капилляров кожи может претерпевать существенные структурные изменения в виде перекрута, извития, неравномерного утолщения, образования кустистых форм [1]. Так как у многих пациентов были сопутствующие заболевания, для валидации скоростных показателей микрокровотока дополни-

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у включенных в исследование пациентов с COVID-19

Table 2. Comorbidities in enrolled COVID-19 patients

Сопутствующие заболевания	Число больных, n (%)
Артериальная гипертензия	44 (73,3%)
Ишемическая болезнь сердца	37 (61,7%)
Сахарный диабет	21 (35%)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (8,3%)
Фибрилляция предсердий	9 (15%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (8,3%)
Хроническая болезнь почек	3 (5%)
Ожирение	22 (36,7%)
Гематологические заболевания	2 (3,3%)
Интерстициальные заболевания легких	1 (1,6%)
Сочетанная патология	41 (68,3%)
Без сопутствующей патологии	2 (3,3%)

тельно обследована группа пациентов со сходной сопутствующей патологией (плановые кардиохирургические пациенты), но не болевших COVID-19. У 9 из 12 (75%) пациентов данной группы наблюдались структурные изменения формы капилляров, при этом средняя линейная скорость в капилляре у всех пациентов оставалась в норме и составила $687,31 \pm 37,19$ мкм/с. Полученные при их обследовании данные использовались в качестве контрольных (группа сравнения).

Одновременно с микроскопией 32 пациентам из 60 выполнена окклюзионная проба с применением метода лазерной доплеровской флоуметрии. Лазерную доплеровскую флоуметрию выполняли при помощи полиграфа Biopac Systems, Inc, MP-150 (USA) с накожным лазерным доплеровским датчиком TSD 140. Окклюзионную (манжеточную) пробу проводили с использованием манжеты тонометра, лазерный датчик устанавливали на ладонной поверхности среднего пальца кисти. Исходно регистрировали базовый микрокровоток (измеряется в перфузионных единицах), затем в манжету нагнетали воздух до значения на 30–50 мм рт. ст. выше систолического артериального давления пациента. Далее регистрировали кровоток окклюзии в течение 1 мин, затем быстро спускали манжету и регистрировали постокклюзионный микрокровоток еще в течение 3 мин. Оценивали величину исходного микрокровотока, амплитуду максимального прироста и среднее значение постокклюзионного кровотока (рис. 1). Считается, что данная проба отражает эндотелий-зависимую вазодилатацию в ответ на острую ишемию и является информативной для выявления эндотелиальной дисфункции, одними из проявлений которой являются уменьшение резерва кровотока (максимального прироста) и отсутствие постишемической гиперемии.

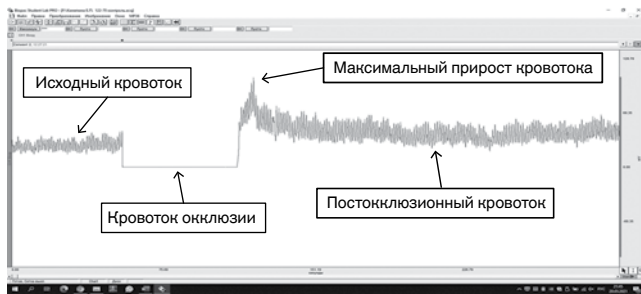


Рис. 1. Результаты окклюзионной пробы в норме

Fig. 1. Normal results of the occlusion test

Функциональные пробы при проведении лазерной доплеровской флоуметрии (окклюзионная, тепловая и фармакологическая) позволяют оценить индуцированную продукцию оксида азота эндотелием. Принцип окклюзионной пробы аналогичен таковому при оценке поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии ультразвуковыми методами. Однако при выполнении окклюзионной пробы у

здоровых лиц с помощью ультразвуковой доплерографии регистрируется увеличение диаметра плечевой артерии в пределах 10–15%, а с помощью лазерной доплеровской флоуметрии перфузия микроциркуляторного русла может увеличиваться в 5 раз и более, что обеспечивает более раннее и доказательное выявление нарушения вазомоторной функции эндотелия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 для Windows (USA). При нормальном распределении чисел в группе для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального, – Вилкоксона. В зависимости от характера распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и 10-го, и 90-го перцентилей. Частоту явлений в группе оценивали на основании точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$.

Результаты

Конфигурация капиллярных петель. В норме аваскулярные зоны и явления стаза отсутствуют, а преимущественная форма капилляров в области ногтевого ложа кисти – в виде шпильки, без перекрутов, извития и локальных утолщений (рис. 2А). Качественный анализ микроскопической картины у пациентов с COVID-19 в 53 (88,3%) случаях из 60 выявил извитую форму капиллярных петель (рис. 2Б, 2В). Аналогичные структурные изменения формы капилляров имели место и у пациентов контрольной группы (со сходной хронической патологией).

Скорость капиллярного кровотока. У всех пациентов с COVID-19, включенных в исследование, обнаружено замедление скорости капиллярного кровотока менее 400 мкм/с, что согласуется с результатами предыдущего исследования, выполненного у небольшой группы пациентов [3]. При этом отмечена «мозаичность» капилляроскопической картины, проявлявшаяся тем, что в части капилляров сохранялся однородный кровоток. Одновременно с этим определялись капилляры с неоднородным замедленным кровотоком с циркулирующими микроагрегатами (рис. 3). В капиллярах с циркулирующими агрегатами отмечена более низкая скорость. В некоторых случаях одновременно определялись капилляры с явлениями маятникообразного движения, стаза и вялого однородного кровотока. В связи с этим оценку средней линейной скорости кровотока проводили в пяти капиллярах с наибольшей скоростью в рамках визуализированного поля.

При сравнении показателей микроциркуляции между группами выживших и умерших статистически значимые различия средних величин выявлены лишь по трем показателям: высоте капиллярной петли, толщине периваскулярной зоны и линейной скорости капиллярного кровотока (табл. 3).

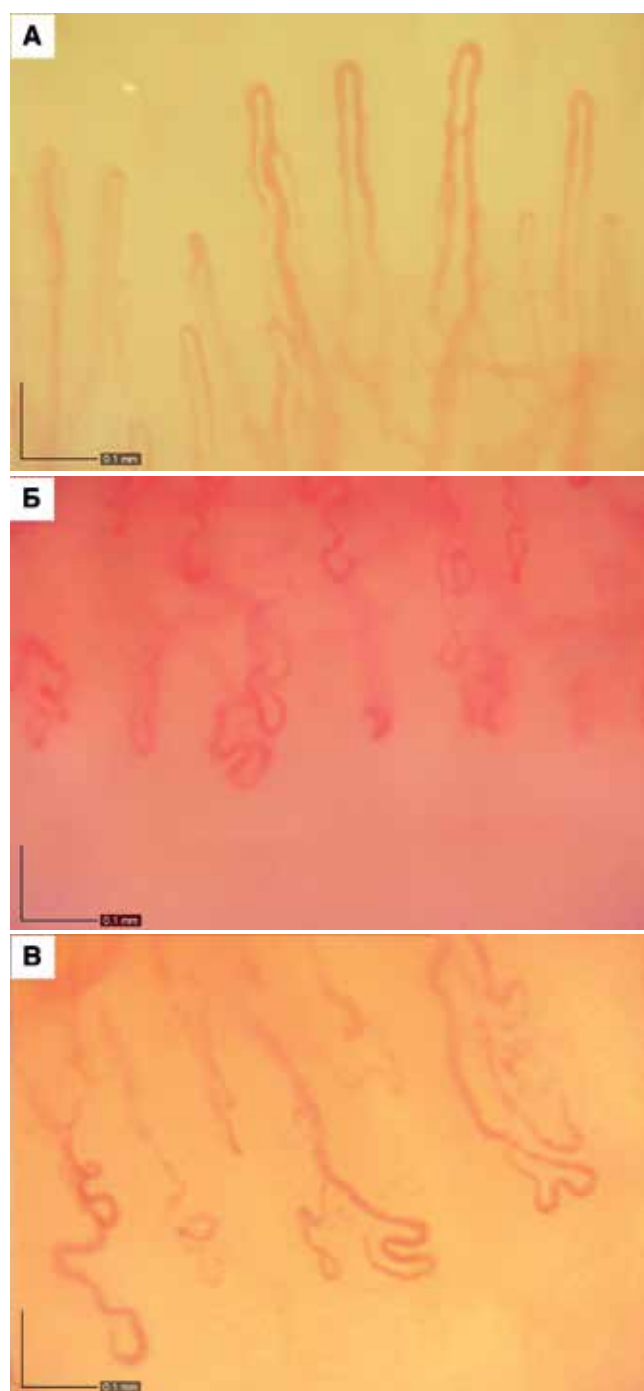


Рис. 2. Формы капилляров:

А – нормальная форма капилляров ногтевого ложа кисти.

Б, В – патологические формы капилляров у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Fig. 2. Capillary types:

А – a normal shape of capillaries of the hand nail bed.

Б, В – pathologic capillaries in patients with severe COVID-19

Линейная скорость капиллярного кровотока оказалась значительно ниже во 2-й группе (умершие) по сравнению с 1-й ($354,35 \pm 44,78$ мкм/с против $278,4 \pm 26,59$ мкм/с соответственно).

Между 1-й и 2-й группами также выявлены статистически значимые различия в степени агрегации, в то же время в обеих группах преобладали

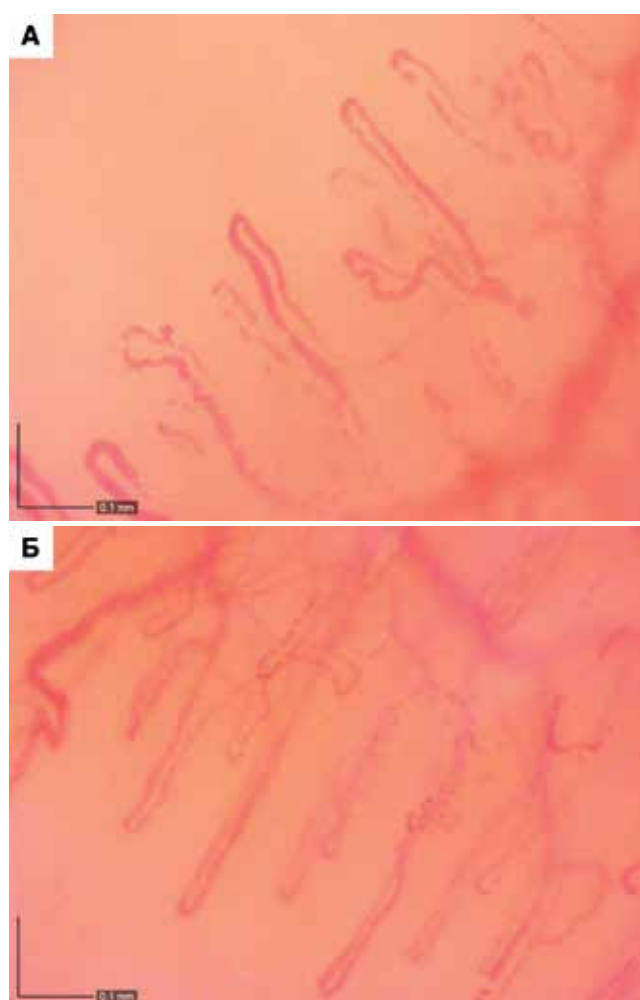


Рис. 3. Микроагрегаты в просвете капилляров:

А – агрегаты определяются более чем в 75% капилляров.

Б – агрегаты определяются примерно в 50% визуализируемых капилляров

Fig. 3. Microaggregates in the capillary lumen:

А – aggregates are visualized in more than 75% of capillaries.

Б – aggregates are detected in about 50% of visualized capillaries

пациенты, у которых микроагрегаты определялись более чем в 50% сосудов визуализируемого поля (табл. 4).

Стоит отметить, что у пациентов группы сравнения не выявлено капилляров с циркулирующими агрегатами, кровоток носил однородный характер. Линейная скорость капиллярного кровотока составила $687,31 \pm 37,19$ мкм/с, что значительно отличало их от пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Значения высоты капиллярной петли также различались в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, но при этом находились в пределах референсных значений. Однако у пациентов с благоприятным исходом среднее значение высоты капиллярных петель было ближе к верхней границе нормы ($236,35 \pm 60,11$ мкм) в отличие от пациентов с неблагоприятным исходом ($159,93 \pm 74,47$ мкм), что, вероятно, связано со степенью деформации и извитостью капиллярных

Таблица 3. Результаты капилляроскопии в 1-е сут пребывания в отделении реанимации

Table 3. Capillaroscopy results on day 1 of stay in the intensive care unit

Показатель в 1-е сут пребывания в ОРИТ	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 27)	Контроль (n = 12)
Количество капилляров в 1 мм периваскулярной зоны (шт.)	9,94 ± 0,15	9,6 ± 0,6	10,17 ± 0,29
Высота капиллярной петли (мкм)	236,35 ± 3,76*	191,53 ± 13,96*	214,22 ± 11,53
Толщина периваскулярной зоны (мкм)	95,35 ± 15,96*	159,93 ± 19,90*	88,23 ± 9,24
Диаметр артериального отдела капилляра (мкм)	6,88 ± 0,42	7,66 ± 0,99	6,64 ± 0,46
Диаметр венозного отдела капилляра (мкм)	13,82 ± 4,33	15,2 ± 1,14	14,77 ± 1,12
Диаметр переходного отдела капилляра (мкм)	11,35 ± 1,07	11,73 ± 1,0	10,93 ± 0,87
Линейная скорость капиллярного кровотока (мкм/с)	354,35 ± 44,78	278,4 ± 26,59*	687,31 ± 37,19

Примечание: * – $p < 0,05$ (по сравнению с 1-й группой)

Таблица 4. Степень внутрисосудистой агрегации у больных с COVID-19

Table 4. Degree of intravascular aggregation in patients with COVID-19

Степень агрегации	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 27)
+	3 (9,09%)	0
++	24 (72,73%)	2 (7,41%)
+++	6 (18,2%)	25 (92,59%)

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

петель и относится к последствиям хронического нарушения микроциркуляции.

Плотность капилляров (количество капилляров на 1 мм длины периваскулярной зоны) в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом не различалась и оставалась в пределах нормы ($9,94 \pm 2,44$ и $9,60 \pm 2,23$ мкм соответственно).

Периваскулярная зона. У пациентов с неблагоприятным исходом имело место увеличение ее размера (вероятно, за счет изменения проницаемости) по сравнению с 1-й группой ($159,93 \pm 19,90$ и $95,35 \pm 15,96$ мкм), что, вероятно, свидетельствует о более тяжелой степени микроциркуляторных расстройств. Статистически значимых различий в толщине периваскулярной зоны между 1-й группой и контрольной группой не выявлено.

Результаты окклюзионной пробы. При сравнении результатов окклюзионной пробы у 32 пациентов с COVID-19 с результатами исследования в группе сравнения выявлен общий признак: отсутствие постокклюзионной гиперемии, т. е. отсутствие прироста среднего показателя микроциркуляции (BPU) постокклюзионного кровотока (рис. 4, 5), что свидетельствует о тенденции к вазоспастической реакции в ответ на острую ишемию. В норме среднее значение величины постокклюзионного кровотока должно превышать среднее значение исходного примерно на 25%.

В ходе статистического анализа выявлено, что между выборками в 1-й и 2-й группах нет значи-

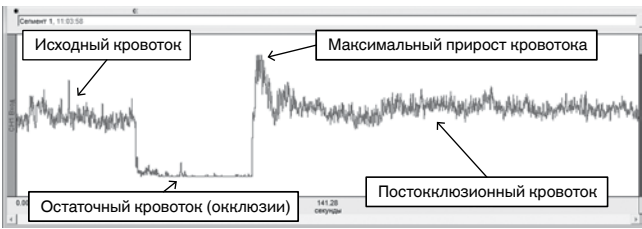


Рис. 4. Пример окклюзионной пробы в группе сравнения

Fig. 4. Example of the occlusion test in Comparison Group

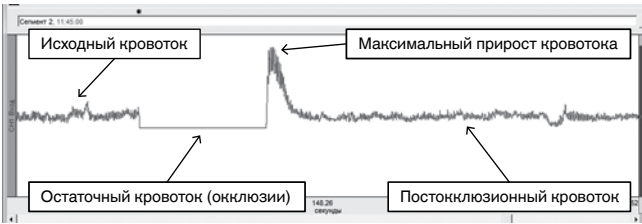


Рис. 5. Пример окклюзионной пробы у больного COVID-19

Fig. 5. Example of the occlusion test in the COVID-19 patient

мой разницы по показателю исходного кровотока (табл. 5). Однако имеется статистически значимая разница по показателю максимального прироста кровотока после окклюзии между пациентами 1-й и 2-й групп, а также в сравнении с группой контроля. В группе с неблагоприятным исходом он был меньше ($27,69 \pm 3,19$ против $39,42 \pm 3,85$). Кроме того, в обеих группах выявлено уменьшение постокклюзионного кровотока относительно исходного, что свидетельствует не только об отсутствии постишемической гиперемии, но, напротив, о тенденции к вазоспастической реакции в ответ на острую ишемию.

Обсуждение результатов

Исследование было нацелено на выявление наиболее характерных капилляроскопических признаков нарушения микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (нарушения внутрисосудистого гемостаза, сосудистой проницаемости и регуляции тонуса). В отличие от эксперименталь-

Таблица 5. Показатели окклюзионной пробы, выполненной в 1-е сут пребывания в отделении реанимации у пациентов 1-й и 2-й групп и контрольной группы

Table 5. Parameters of the occlusion test performed on day 1 of stay in the intensive care unit in patients from Groups 1, 2 and Control Group

Показатели	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 12)
Пм исх. (BPU)	7,69 ± 1,22	6,33 ± 0,82	8,75 ± 0,96
ПМ окклюзии (BPU)	1,71 ± 0,89	1,87 ± 0,62	1,22 ± 0,53
Макс. прирост (BPU)	39,42 ± 3,85*	27,69 ± 3,19*	47,23 ± 1,78*
ПМ постоккл. (BPU)	6,59 ± 1,20*	6,14 ± 1,04	12,51 ± 1,31*

Примечание: * – $p < 0,05$

ных исследований, решение такой задачи в условиях клиники, особенно у больных в критическом состоянии, весьма затруднено, поэтому публикации о состоянии микроциркуляторного русла у пациентов с COVID-19 на сегодняшний день носят единичный характер. В основном представлены результаты сублингвальной микроскопии, с помощью которой оценивались показатели микрососудистой плотности (артериолы, венулы, капилляры), индекс микрососудистого кровотока (MFI), скорость движения эритроцитов, доля перфузируемых микрососудов, плотность перфузируемых сосудов и др. Однако результаты и этих немногочисленных исследований достаточно противоречивы. В одной из работ авторы акцентируют внимание на снижении у больных с COVID-19 плотности сосудов мелкого калибра (капилляров) и толщины гликокаликса. Причем более выраженные изменения были выявлены у пациентов, которым проводили ИВЛ [45]. Другие авторы отмечают нормальные значения общей микрососудистой плотности на фоне снижения количества перфузируемых микрососудов и снижения скорости кровотока [32]. В проспективном исследовании, в котором проводили сравнение показателей у больных с тяжелым течением COVID-19 без сепсиса и у пациентов с септическим шоком (без COVID-19), микроциркуляторный индекс оказался ниже во 2-й группе, что можно трактовать как менее выраженные проявления эндотелиальной дисфункции у больных без бактериального повреждения [29]. При сравнении показателей микроциркуляции в группах пациентов с COVID-19 в тяжелом и критическом состоянии выявлены более высокие скорости в микроциркуляторном русле и более высокая плотность микрососудов у больных в критическом состоянии [6]. Учитывая, что эти показатели являются общими расчетными для всех визуализируемых микрососудов (крупного, мелкого и среднего калибра), вероятно, речь идет о возрастании скорости за счет увеличения доли ненутритивного кровотока (преобладания шунтирования из артериол в венулы, минуя капилляры). Что касается сосудистой плотности (общий показатель для всех микрососудов), то вклад в общую длину вносит не только количество, но и индивидуальная протяженность каждого микрососуда. А если его структура изменена, например при повышенной извитости, то это будет также вносить вклад в общий

показатель. Для подтверждения роли дисфункции эндотелия проведено одновременное исследование микроциркуляции с определением маркеров эндотелиальной дисфункции [протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда (ADAMTS13), фактор роста эндотелия (VEGF-A)]. В результате исследования обнаружена сильная корреляция этих показателей с показателями, характеризующими тяжесть состояния пациентов с COVID-19 [2, 45].

Мы для исследования главным методом диагностики выбрали витальную микроскопию ногтевого ложа пальцев кисти, считая его наиболее удобным по нескольким причинам. Во-первых, в основном все пациенты находились в ясном сознании, большая часть из них получала респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких или инсуффляции кислорода через лицевую маску. В этом случае выполнение сублингвальной микроскопии сопряжено с физическим и психологическим дискомфортом. Во-вторых, витальная капилляроскопия позволяет оценивать изолированно дистальный отдел микроциркуляторного русла (капилляры), ответственный за весь тканевой метаболизм. При этом ориентация дистальных капилляров околоногтевой области является строго горизонтальной, что позволяет более точно оценить линейную скорость капиллярного кровотока. Современные исследования подтверждают, что степени нарушения микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии, выявленные методами сублингвальной микроскопии и капилляроскопии ногтевого ложа, коррелируют [5].

Для оценки сохранности регуляции сосудистого тонуса нами применен функциональный тест с окклюзионной пробой. Считается, что метод лазерной доплеровской флоуметрии с проведением окклюзионной пробы может быть достаточно информативным для оценки поток-индуцированной и пост-ишемической гиперемии, для выявления признаков дисфункции эндотелия [10, 21, 43, 50].

Результаты нашего исследования показали наличие у больных с COVID-19 следующих признаков микроциркуляторных нарушений: увеличение количества циркулирующих микроагрегатов (степень агрегации), снижение линейной скорости капиллярного кровотока и изменения толщины периваскулярной зоны. Причем значения этих показателей у выживших и у умерших значимо раз-

личались. Результаты окклюзионной пробы показали отсутствие постокклюзионной гиперемии, что свидетельствовало о тенденции к вазоспастической реакции в ответ на острую ишемию, особенно у лиц с неблагоприятным исходом.

Кроме того, у большинства пациентов выявлено изменение конфигурации капиллярных петель (в 88,3% случаев извитая форма). У больных без COVID-19, но имевших хронические заболевания (группа сравнения), обнаружены схожие изменения формы капилляров в области ногтевого ложа пальцев кисти, что, вероятно, является проявлением хронической эндотелиальной дисфункции. Можно предположить, что пациенты с хроническими заболеваниями, имеющие деформацию капиллярного русла, имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19. Подобную позицию разделяют и другие авторы [8, 9], исходя из того, что обострение эндотелиальной дисфункции при COVID-19 может ухудшить перфузию органов и вызвать прокоагуляционное состояние, приводящее как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим явлениям. Отсюда понятны результаты эпидемиологических исследований, согласно которым тяжелые случаи заболевания или смерти из-за COVID-19 часто имеют место у лиц пожилого возраста, страдающих гипертонией, ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 26, 53].

Таким образом, результаты работы показали, что наиболее характерными признаками острого нарушения микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19 являются: циркуляция микроагрегатов, снижение линейной скорости капиллярного кровотока ниже 400 мкм/с на фоне стабильной гемодинамики, увеличение размера периваскулярной зоны более 100 мкм, уменьшение максимального прироста капиллярного кровотока и отсутствие постокклюзионной гиперемии при окклюзионной пробе.

Выявленные нарушения микроциркуляции, вероятно, носят системный характер и, с нашей точки зрения, укладываются в понятие эндотелиальной дисфункции.

Рассуждения о важной роли поражения эндотелия в генезе развития COVID-19 начались вскоре после начала вспышки эпидемии, когда стало понятно, что заболевание характеризуется не только развитием повреждения легких, но и нелегочных осложнений, таких как острое повреждение миокарда, почечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и др. [14, 17, 32, 51]. В свете тканевого тропизма SARS-CoV-2 к клеткам, экспрессирующим ACE2, эндотелий сосудов является органом-мишенью для коронавирусной инфекции [26]. Повреждающее воздействие вируса SARS-CoV-2 на эндотелий капилляров с изменением целостности сосудистого барьера, развитием прокоагулятивного состояния и эндотелиального воспаления показано в целом ряде работ [8, 48].

Важнейшими функциями эндотелия капилляров являются обеспечение внутрисосудистого гомеостаза, управление проницаемостью сосудов и регуляция сосудистого тонуса [22]. Клетки эндотелия могут синтезировать и высвобождать различные активные вещества, вызывающие вазодилатацию (оксид азота (NO) и простагландины) и/или вазоконстрикцию (эндотелин, тромбосан А2, ангиотензин II и др.), которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса [22]. Клетки эндотелия капилляров при активации секретируют хемоаттрактанты, цитокины и молекулы адгезии, что приводит к увеличению проницаемости кровеносных сосудов [41]. В неактивированных эндотелиоцитах синтез этих молекул может подавляться оксидом азота [41]. Кроме того, клетки эндотелия капилляров также участвуют в адгезии и агрегации тромбоцитов, активации, адгезии и миграции лейкоцитов, поддержании баланса фибрина [35]. Оксид азота оказывает прямое воздействие на лейкоциты, предотвращая их активацию в подвижные формы, способные проникать в ткани [41]. При развитии дисфункции эндотелия в ответ на повреждение или инфекцию синтез оксида азота нарушается [31, 41]. Дефицит NO наблюдается и у пациентов с COVID-19 [13, 24].

Таким образом, в норме эндотелиальные клетки естественным образом выделяют факторы, вызывающие расслабление сосудов и увеличивающие кровоток, подавляют агрегацию и коагуляцию тромбоцитов, способствуют фибринолизу. Для эндотелиальной дисфункции же характерны смещение сосудистого тонуса в сторону вазоконстрикции, гиперкоагуляция и увеличение синтеза провоспалительных агентов [28, 52].

Механизмы, участвующие в снижении вазодилаторных реакций, включают снижение синтеза оксида азота и гиперполяризующего фактора эндотелия [41]. Повышенный синтез хемокинов, таких как хемоаттрактант-пептид-1, и выработка активатора плазминогена-1 способствуют нарушению внутрисосудистого гемостаза, а увеличение продукции вазоактивных пептидов способствует нарушению проницаемости сосудистой стенки [15].

При активации и дисфункции эндотелия происходят нарушение целостности сосудов и апоптоз эндотелия капилляров, что приводит к обнажению тромбогенной базальной мембраны и активации каскада свертывания крови [46]. Кроме того, активация эндотелия цитокинами (IL-1 β и TNF- α) может также запускать коагуляцию [41]. Одновременно эндотелиоциты секретируют соответствующие цитокины, которые увеличивают продукцию тромбоцитов. Активация тромбоцитов является основной причиной тромбоза [37]. Тромбоциты также продуцируют фактор роста эндотелия (VEGF), который способствует экспрессии тканевого фактора на клетках эндотелия, т. е. основного активатора каскада свертывания крови [37, 38].

При оценке состояния коагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявляются по-

вышенные уровни D-димера и фибриногена, активация тромбоцитов и изменение вязкости крови [40, 44]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация коагуляционного каскада с возможным развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания является признаком тяжелой формы COVID-19 [30, 34, 36]. Для тяжелой легочной формы COVID-19 было предложено название – микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких при COVID-19 («MicroCLOTS») [13]. Развитие эпителиальной дисфункции при тяжелой форме COVID-19 подтверждается увеличением концентрации маркеров активации как эндотелия, так и тромбоцитов по сравнению с контролем [23]. Развитием дисфункции эндотелия и распространенного микротромбоза можно объяснить выраженное повышение уровня D-димеров и тромбоцитопению при тяжелой форме COVID-19, что сказывается на исходе [18, 53].

Альвеолярное повреждение, отек стенки сосудов, гиалиновые тромбы, микрокровоизлияния и диффузный тромбоз мелких сосудов стали ключевыми проявлениями повреждения легких при тяжелой форме COVID-19 [12, 49]. Легочные микротромбы и легочная эндотелиальная дисфункция объясняют увеличенное мертвое пространство и физиологию развития шунта у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [42]. Выраженный легочный эндотелиит и тромбоз микрососудов, вызванные SARS-CoV-2, наблюдали и в другой серии патологических случаев, причем количество тромбозов встречали гораздо чаще по сравнению с пациентами с пневмонией, вызванной вирусом гриппа [7]. В настоящее время принято считать, что нарушение регуляции и тромбоз легочных микрососудов могут быть основным механизмом, лежащим в основе явления тяжелой гипоксии, несмотря на относительно сохраненную механику легких при COVID-19 [20].

Таким образом, сопоставляя наши данные с данными литературы, можно заключить, что зафиксированные нами капилляроскопические изменения микрокровотока в полной мере вписываются в картину острой эндотелиальной дисфункции: а) по нарушению внутрисосудистого гемостаза (появлению микротромбоагрегатов), б) изменению кровотока в измененных микрососудах на фоне стабильной гемодинамики, в) уменьшению максимального прироста капиллярного кровотока с отсутствием постокклюзионной гиперемии при окклюзионной пробе (изменение регуляции тонуса сосудов). Прямое наблюдение за микрососудистым ложем с помощью простой неинвазивной методики витальной капилляроскопии ногтевого ложа пальцев кисти может оперативно отслеживать динамику эндотелиальной дисфункции.

Выводы

1. Острые нарушения микроциркуляции со снижением линейной скорости капиллярного кровотока, циркуляцией агрегатов, увеличением толщины периваскулярной зоны выявляются у всех пациентов с тяжелым течением COVID-19. Особенно они выражены у лиц с неблагоприятным течением заболевания.
2. Нарушения регуляции сосудистого тонуса проявляются отсутствием реактивной гиперемии в ответ на острую ишемию, а также снижением максимального поток-индуцированного прироста.
3. Выявленные изменения укладываются в понятие «эндотелиальная дисфункция».
4. У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеются признаки хронических нарушений микроциркуляции, что, вероятно, увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 из-за ухудшения перфузии органов и развития прокоагуляционного состояния, приводящего как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим явлениям.

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. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилоторская Ю. А. и др. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 49–56.
2. Борзилова Ю. А., Болдырева Л. А., Шлык И. В. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 4. – С. 98–103. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132498-103>.
3. Ладозская-Гапенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С. и др. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27–36. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36>.

REFERENCES

1. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A. et al. Structural and functional changes in the microvasculature at the capillary level in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure). *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 49–56. (In Russ.)
2. Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. Vasculoendothelial growth factors (VEGF): role and place in pathologies. *Vestnik Oftalmologii*, 2016, vol. 132, no. 4, pp. 98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132498-103>.
3. Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S. et al. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 27–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36>.
4. Petrishev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A. et al. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regionarnoe Krovoobraschenie i*

4. Петрищев Н. Н., Халепо О. В., Вавиленкова Ю. А. и др. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. - Т. 19, № 3. - С. 90-98. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>.
5. Фабрикантов О. Л., Проничкина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. - 2018. - Т. 38, № 2. - С. 62-67. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180210>.
6. Abou-Arab O., Beyls C., Khalipha A. Microvascular flow alterations in critically ill COVID-19 patients: A prospective study // PLoS One. - 2021. - Vol. 16, № 2. - P. e0246636. doi: 10.1371/journal.pone.0246636. PMID: 33556081; PMCID: PMC7870020.
7. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 383, № 2. - P. 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596; PMCID: PMC7412750.
8. Bermejo-Martin J. F., Almansa R., Torres A. et al. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction // Cardiovasc. Res. - 2020. - Vol. 116, № 10. - P. e132-e133. doi: 10.1093/cvr/cvaa140. PMID: 32420587; PMCID: PMC7314234.
9. Bermejo-Martin J. F., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C. et al. Features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) // J. Clin. Med. - 2018. - Vol. 7, № 11. - P. 400. doi: 10.3390/jcm7110400. PMID: 30380785; PMCID: PMC6262336.
10. Binggeli C., Spieker L. E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42, № 1. - P. 71-77. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9. PMID: 12849662.
11. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // Nat. Rev. Immunol. - Vol. 21, № 5. - P. 319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
12. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study // Lancet Infect. Dis. - 2020. - Vol. 20, № 10. - P. 1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.
13. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Crit. Care Resusc. 2020. - Vol. 22, № 2. - P. 95-97. Epub ahead of print. PMID: 32294809.
14. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // J. Clin. Pathol. - 2020. - P. 1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
15. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol. - 2004. - Vol. 15, № 8. - P. 1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. - 2020. - Vol. 41, № 2. - P. 145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
17. Fanelli V., Fiorentino M., Cantaluppi V. et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients // Crit. Care. - 2020. - Vol. 24, № 1. - P. 155. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z. PMID: 32299479; PMCID: PMC7161433.
18. Figliozzi S., Masci P. G., Ahmadi N. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Clin. Invest. - 2020. - Vol. 50, № 10. - P. e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32726868.
19. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? // Intens. Care Med. - 2020. - Vol. 46, № 6. - P. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
20. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2020. - Vol. 201, № 10. - P. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035; PMCID: PMC7233352.
21. Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // Curr. Pharm. Des. - 2008. - Vol. 14, № 35. - P. 3715-3722. doi: 10.2174/138161208786898761. PMID: 19128224.
22. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2017. - Vol. 37, № 9. - P. e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813. PMID: 28835487.
- Mikrotsirkulyatsiya, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 90-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>.
5. Fabrikantov O.L., Pronichkina M.M. Capillaroscopy parameters of the nailfold microcirculation (review). *Sibirsky Nauchny Meditsinsky Journal*, 2018, vol. 38, no. 2, pp. 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180210>.
6. Abou-Arab O., Beyls C., Khalipha A. Microvascular flow alterations in critically ill COVID-19 patients: A prospective study. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. e0246636. doi: 10.1371/journal.pone.0246636. PMID: 33556081; PMCID: PMC7870020.
7. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596; PMCID: PMC7412750.
8. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A. et al. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res.*, 2020, vol. 116, no. 10, pp. e132-e133. doi: 10.1093/cvr/cvaa140. PMID: 32420587; PMCID: PMC7314234.
9. Bermejo-Martin J.F., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C. et al. Features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J. Clin. Med.*, 2018, vol. 7, no. 11, pp. 400. doi: 10.3390/jcm7110400. PMID: 30380785; PMCID: PMC6262336.
10. Binggeli C., Spieker L.E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 42, no. 1, pp. 71-77. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9. PMID: 12849662.
11. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 21, no. 5, pp. 319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
12. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 10, pp. 1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.
13. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 95-97. Epub ahead of print. PMID: 32294809.
14. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.*, 2020, pp. 1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
15. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, vol. 15, no. 8, pp. 1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020, vol. 41, no. 2, pp. 145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
17. Fanelli V., Fiorentino M., Cantaluppi V. et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 155. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z. PMID: 32299479; PMCID: PMC7161433.
18. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 50, no. 10, pp. e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32726868.
19. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
20. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 10, pp. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035; PMCID: PMC7233352.
21. Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, vol. 14, no. 35, pp. 3715-3722. doi: 10.2174/138161208786898761. PMID: 19128224.
22. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017, vol. 37, no. 9, pp. e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813. PMID: 28835487.

23. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7, № 8. – P. e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619411; PMCID: PMC7326446.
24. Green S. J. COVID-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency // *Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 22, № 4-5. – P. 149–150. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32425647; PMCID: PMC7229726.
25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
26. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, № 2. – P. 631–637. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
27. Hern S., Mortimer P. S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24. – P. 473–478. PMID: 10606953. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
28. Holy E. W., Akhmedov A., Speer T. et al. Carbamylated low-density lipoproteins induce a prothrombotic state via lox-1: impact on arterial thrombus formation in vivo // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, № 15. – P. 1664–1676. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.755. PMID: 27712780.
29. Hutchings S. D., Watchorn J., Trovato F. et al. Microcirculatory, endothelial, and inflammatory responses in critically ill patients with COVID-19 are distinct from those seen in septic shock: a case control study // *Shock.* – 2021. – Vol. 55, № 6. – P. 752–758. doi: 10.1097/SHK.0000000000001672. PMID: 33021572.
30. Iba T., Levy J. H., Connors J. M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0. PMID: 32552865; PMCID: PMC7301352.
31. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches // *Signal. Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7. PMID: 33361764; PMCID: PMC7758411.
32. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19 // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.
33. Kanoore Edul V. S., Caminos Eguillor J. F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia // *J. Crit. Care.* – 2021. – Vol. 61. – P. 73–75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33096349; PMCID: PMC7568145.
34. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub. 2020 Apr. 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
35. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R. P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 4411. doi: 10.3390/ijms20184411. PMID: 31500313; PMCID: PMC6769656.
36. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4, № 12. – P. 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197. PMID: 32574369; PMCID: PMC7322961.
37. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
38. Nachman R. L., Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 12. – P. 1261–1270. doi: 10.1056/NEJMra0800887. PMID: 18799560; PMCID: PMC2935201.
39. Nägele M. P., Haubner B., Tanner F. C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol. 314. – P. 58–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33161318; PMCID: PMC7554490.
40. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub. 2020 Jun. 24. PMID: 32302438.
41. Pober J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7, № 10. – P. 803–815. doi: 10.1038/nri2171. PMID: 17893694.
42. Poor H. D., Ventetuolo C. E., Tolbert T. et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary
23. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.*, 2020, vol. 7, no. 8, pp. e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619411; PMCID: PMC7326446.
24. Green S.J. COVID-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes. Infect.*, 2020, vol. 22, no. 4-5, pp. 149–150. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32425647; PMCID: PMC7229726.
25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 2020, vol. 5, no. 7, pp. 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
26. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004, vol. 203, no. 2, pp. 631–637. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
27. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, vol. 24, pp. 473–478. PMID: 10606953. DOI:10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
28. Holy E.W., Akhmedov A., Speer T. et al. Carbamylated low-density lipoproteins induce a prothrombotic state via lox-1: impact on arterial thrombus formation in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, vol. 68, no. 15, pp. 1664–1676. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.755. PMID: 27712780.
29. Hutchings S.D., Watchorn J., Trovato F. et al. Microcirculatory, endothelial, and inflammatory responses in critically ill patients with COVID-19 are distinct from those seen in septic shock: a case control study. *Shock*, 2021, vol. 55, no. 6, pp. 752–758. doi: 10.1097/SHK.0000000000001672. PMID: 33021572.
30. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0. PMID: 32552865; PMCID: PMC7301352.
31. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal. Transduct. Target. Ther.*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7. PMID: 33361764; PMCID: PMC7758411.
32. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.
33. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J. Crit. Care*, 2021, vol. 61, pp. 73–75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33096349; PMCID: PMC7568145.
34. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*, 2020, vol. 191, pp. 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub. 2020 Apr. 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
35. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 18, pp. 4411. doi: 10.3390/ijms20184411. PMID: 31500313; PMCID: PMC6769656.
36. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.*, 2020, vol. 4, no. 12, pp. 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197. PMID: 32574369; PMCID: PMC7322961.
37. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
38. Nachman R.L., Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 12, pp. 1261–1270. doi: 10.1056/NEJMra0800887. PMID: 18799560; PMCID: PMC2935201.
39. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*, 2020, vol. 314, pp. 58–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33161318; PMCID: PMC7554490.
40. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub. 2020 Jun. 24. PMID: 32302438.
41. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, no. 10, pp. 803–815. doi: 10.1038/nri2171. PMID: 17893694.
42. Poor H.D., Ventetuolo C.E., Tolbert T. et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary

- endothelial dysfunction responsive to thrombolysis // *Clin. Transl. Med.* - 2020. - Vol. 10, № 2. - P. e44. doi: 10.1002/ctm2.44. Epub. 2020 Jun. 5. PMID: 32508062; PMCID: PMC7288983.
43. Puissant C., Abraham P., Durand S. et al. La fonction endothéliale: rôle, méthodes d'évaluation et limites [Endothelial function: role, assessment and limits] // *J. Mal. Vasc.* - 2014. - Vol. 39, № 1. - P. 47-56. French. doi: 10.1016/j.jmv.2013.11.004. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24355615.
 44. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 7. - P. 1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854. Epub. 2020 May 6. PMID: 32302448.
 45. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis.* - 2021. - Vol. 24, № 1. - P. 145-157. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7. Epub. 2020 Oct. 14. PMID: 33058027; PMCID: PMC7556767.
 46. Sturtzel C. Endothelial cells // *Adv. Exp. Med Biol.* - 2017. - Vol. 1003. - P. 71-91. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_4. PMID: 28667554.
 47. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 4. - P. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
 48. Teuwen L. A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed // *Nat. Rev. Immunol.* - 2020. - Vol. 20, № 7. - P. 389-391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0. PMID: 32439870; PMCID: PMC7240244.
 49. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* - 2020. - Vol. 15, № 5. - P. 700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. Epub. 2020 Feb. 28. PMID: 32114094; PMCID: PMC7128866.
 50. Vuilleumier P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20, № 9. - P. 1753-1757. doi: 10.1097/00004872-200209000-00018. PMID: 12195115.
 51. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 5. - P. 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub. 2020 Feb. 24. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
 52. Yau J. W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis // *BMC Cardiovasc. Disord.* - 2015. - Vol. 19, № 15. - P. 130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z. PMID: 26481314; PMCID: PMC4617895.
 53. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395 (10229). - P. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub. 2020 Mar. 11. Erratum 2020 Mar. 28. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
 - endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin. Transl. Med.*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. e44. doi: 10.1002/ctm2.44. Epub. 2020 Jun. 5. PMID: 32508062; PMCID: PMC7288983.
 43. Puissant C., Abraham P., Durand S. et al. La fonction endothéliale: rôle, méthodes d'évaluation et limites [Endothelial function: role, assessment and limits]. *J. Mal. Vasc.*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 47-56. French. doi: 10.1016/j.jmv.2013.11.004. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24355615.
 44. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854. Epub. 2020 May 6. PMID: 32302448.
 45. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*, 2021, vol. 24, no. 1, pp. 145-157. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7. Epub. 2020 Oct. 14. PMID: 33058027; PMCID: PMC7556767.
 46. Sturtzel C. Endothelial cells. *Adv. Exp. Med Biol.*, 2017, vol. 1003, pp. 71-91. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_4. PMID: 28667554.
 47. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
 48. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 7, pp. 389-391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0. PMID: 32439870; PMCID: PMC7240244.
 49. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2020, vol. 15, no. 5, pp. 700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. Epub. 2020 Feb. 28. PMID: 32114094; PMCID: PMC7128866.
 50. Vuilleumier P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J. Hypertens.*, 2002, vol. 20, no. 9, pp. 1753-1757. doi: 10.1097/00004872-200209000-00018. PMID: 12195115.
 51. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub. 2020 Feb. 24. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
 52. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2015, vol. 19, no. 15, pp. 130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z. PMID: 26481314; PMCID: PMC4617895.
 53. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10229), pp. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub. 2020 Mar. 11. Erratum 2020 Mar. 28. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

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

Полушин Юрий Сергеевич

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

E-mail: polushin1@gmail.com

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

Петрищев Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
патологии с курсом клинической патологии,
руководитель центра лазерной медицины
Научно-образовательного института биомедицины.

E-mail: lasmed@yandex.ru

Вартанова Ирина Владимировна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: ivartanova@mail.ru

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

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

Nikolay N. Petrishchev

Doctor of Medical Sciences, Professor of Morbid Physiology
Department with Training in Clinical Morbid Physiology,
Head of Laser Medicine Center of Scientific and Educational
Biomedicine Institute.

Email: lasmed@yandex.ru

Irina V. Vartanova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: ivartanova@mail.ru



Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19

Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, Е. Г. ГАВРИЛОВА, Е. В. ПАРШИН, А. М. ГИНЗБУРГ

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

РЕЗЮМЕ

Ферритин – один из привлекающих к себе внимание биомаркеров, концентрация которого в крови, особенно при тяжелом течении COVID-19, значительно повышается. Информация о влиянии гиперферритинемии на исход заболевания весьма противоречива, как противоречивы и представления о причинах ее возникновения.

Цель: изучить влияние гиперферритинемии на исход заболевания и проанализировать возможные причины ее возникновения при тяжелом течении COVID-19.

Материал и методы: ретроспективно проанализированы сведения о 479 пациентах с тяжелым течением коронавирусной инфекции, лечившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Доля лиц с благоприятным исходом (1-я группа) составила среди них 51,0% ($n = 241$), а с неблагоприятным (2-я группа) – 49,0% ($n = 235$).

Оцениваемые показатели: уровень ферритина, С-реактивного белка, фибриногена, IL-6, IL-10, IL-18, прокальцитонина, комплемента C5a, общего, прямого и непрямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы в крови. Контролировали также динамику числа эритроцитов и уровня гемоглобина в крови. Для составления представления о состоянии обмена железа в ряде случаев у пациентов с высокими значениями ферритина (более 1 500 мкг/л) оценивали уровни свободного железа, трансферрина и миоглобина в крови.

Результаты. При неблагоприятном исходе уровень ферритина повышается весьма значительно, достигая максимума к 6-му дню пребывания пациентов в ОРИТ. Различие в уровне ферритина между группами выживших и умерших в этот период отчетливое и значимое ($p = 0,0013$). Связь значений ферритина с исходом обнаруживается уже в 1-е сут, но к 4-м сут она становится весьма значимой (точка отсечения – 1 080 мкг/л). Данные, которые указывали бы на связь гиперферритинемии с нарушением обмена железа, развитием печеночной дисфункции, клеточной деструкции, не получены. В отличие от выживших, у умерших на 6-е сут повышался IL-6 при сохраняющемся уровне C5a.

Выводы. Быстрое повышение уровня ферритина в крови до 1 000 мкг/л и выше – плохой прогностический признак, свидетельствующий о большой вероятности летального исхода. В генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевое значение следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса. Стойкое повышение уровня ферритина в крови в течение 4–6 сут пребывания в ОРИТ следует рассматривать как повод для усиления антицитокиновой терапии.

Ключевые слова: COVID-19, ферритин, гиперферритинемия, цитокиновый шторм

Для цитирования: Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28

The Role of Ferritin in Assessing COVID-19 Severity

YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, E. G. GAVRILOVA, E. V. PARSHIN, A. M. GINZBURG

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

ABSTRACT

Ferritin is one of the biomarkers requiring special attention; its blood level increases significantly especially in the severe course of COVID-19. Information on the effect of hyperferritinemia on the disease outcome is very contradictory as are the ideas about the causes of its development.

The objective: to study the effect of hyperferritinemia on the disease outcome and analyse the possible causes of its development in severe COVID-19.

Subjects and Methods. Data on 479 patients with severe course of coronavirus infection treated in intensive care units (ICU) were retrospectively analyzed. Of them, the proportion of patients with a favorable outcome (Group 1) was 51.0% ($n = 241$), and with an unfavorable outcome (Group 2) – 49.0% ($n = 235$).

The following parameters were assessed: the levels of ferritin, C-reactive protein, fibrinogen, IL-6, IL-10, IL-18, procalcitonin, complement C5a, total, direct and indirect bilirubin, ALT, AST, and the blood level of lactate dehydrogenase (LDH). The changes of erythrocyte count and hemoglobin blood level were also monitored. In order to form a clear view of iron metabolism, free iron, transferrin, and myoglobin levels were assessed in several patients with high ferritin values (more than 1,500 µg/L).

Results. In the unfavorable outcome, ferritin levels increase very significantly, reaching maximum by day 6 of patients' stay in ICU. The difference in the level of ferritin between the groups of survivors and deceased during this period is clear and significant ($p = 0.0013$). The association of ferritin values with the outcome is detected as early as day 1, but by day 4 it becomes highly significant (the cut-off point is 1,080 µg/L). No data have been obtained that would indicate the association of hyperferritinemia with impaired iron metabolism, the development of hepatic dysfunction, or cellular destruction. In contrast to survivors, those who died on day 6 had elevated IL-6 while C5a level remained unchanged.

Conclusions. The rapid increase in ferritin blood levels to 1,000 µg/L or higher is an unfavorable prognostic sign indicating a high probability of a lethal outcome. When assessing genesis of hyperferritinemia in COVID-19, the crucial significance should be attributed to the cytokine storm rather than disorders of iron metabolism or hemotoxic effects of the virus. The persistent increase of ferritin level in blood during 4-6 days of stay in ICU should be considered as a reason to intensify anticytokine therapy.

Key words: COVID-19, ferritin, hyperferritinemia, cytokine storm

For citations: Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 20-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28

Для корреспонденции:
Гаврилова Елена Геннадьевна
E-mail: egavrilova70@mail.ru

Correspondence:
Elena G. Gavrilova
Email: egavrilova70@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 по-прежнему является предметом пристального внимания. Одно из активно разрабатываемых направлений связано с изучением роли различных биологически активных веществ в оценке тяжести и вероятности неблагоприятного течения заболевания [1, 13]. Подобная информация важна не только для определения показаний к госпитализации пациентов в учреждение или в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), но и для выработки лечебной тактики и оценки ее эффективности.

Одним из привлекающих к себе внимание биомаркеров является ферритин, концентрация которого в крови, особенно при тяжелом течении COVID-19, значительно повышается. Хорошо известно, что в организме человека ферритину присущи специфические физиологические функции: с одной стороны, он обеспечивает аккумуляцию (депонирование) железа, а с другой – его рассматривают в качестве острофазового белка наряду с С-реактивным белком (СРБ). Ферритин вырабатывается в клетках различных органов, поэтому деструкция тканей при воспалении может явиться одной из причин роста уровня сывороточного ферритина.

Если в отношении значимости ферритина как маркера острофазовой реакции и деструкции при воспалении известно довольно много, то сведений о том, отводится ли ему какая-то роль как медиатору при патологии, в том числе при коронавирусной инфекции, в литературе недостаточно.

В 2020 г. в «Вестнике анестезиологии и реаниматологии» опубликована обзорная статья Ю. П. Орлова и др. [5], в которой рассматривалось негативное влияние перегрузки железом на исходы при COVID-19, исходя из роли этого элемента в репликации и вирулентности РНК-содержащих вирусов. В литературе продолжает обсуждаться патогенетическая модель системного действия SARS-CoV-2, которая опирается на гипотезу о гемотоксическом влиянии вируса, ведущем к гемолизу эритроцитов и выходу свободного железа в сосудистое русло [3, 9]. Имеется ряд публикаций, позволяющих считать ферритин гуморальным фактором процессов восстановления, блокаторм перекисного окисления липидов, элементом повышения устойчивости организма к инфекционным агентам. Допускается наличие сложных механизмов обратной связи между ферритином и цитокинами в контроле провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, поскольку цитокины могут индуцировать экспрессию ферритина, но и со своей стороны ферритин также может индуцировать экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов. При этом ферритину отводят иммуносупрессивную роль. Всесторонняя оценка накопленных еще в доковидную эпоху данных о феррине обобщена в обзоре И. А. Кузнецова и др. [2].

Публикации, отражающие изменения уровня ферритина у больных COVID-19, содержат противоречивую информацию о влиянии гиперферритинемии на исход заболевания [7, 10, 17]. Также

нет ответа на вопрос, является ли ферритин при COVID-19 продуктом развивающейся воспалительной реакции или патогенетическим медиатором [12, 14].

Цель исследования: изучить влияние гиперферритинемии на исход заболевания и проанализировать возможные причины ее возникновения при тяжелом течении COVID-19.

Материалы и методы

Основная часть работы выполнена ретроспективно 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 в периоды с 28 апреля по 3 августа 2020 г. и с 1 ноября 2020 г. по 15 марта 2021 г. Проанализированы сведения о 479 пациентах с тяжелым течением коронавирусной инфекции, лечившихся в ОРИТ. Доля лиц с благоприятным исходом (1-я группа) составила среди них 51,0% ($n = 241$), а с неблагоприятным (2-я группа) – 49,0% ($n = 235$).

Оцениваемые показатели: уровень ферритина и других показателей, отражающих выраженность воспаления (СРБ, фибриноген, IL-6, IL-10, IL-18, прокальцитонин, комплемент C5a) в крови. Для характеристики печеночной дисфункции использовали данные об изменениях уровней общего, прямого и непрямого билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). По уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) косвенно судили о степени клеточного повреждения. Контролировали также динамику числа эритроцитов и уровня гемоглобина в крови.

Обсчету и анализу подвергались все данные, зафиксированные в электронной базе данных, начиная с 1-го и до 12-го дня госпитализации, однако для облегчения восприятия таблиц этапы отражения в них данных ограничили 1, 3, 6 и 8-ми сут (для интерлейкинов – 1-ми и 5–7-ми сут пребывания в ОРИТ). Общий период наблюдения был установлен с учетом средней продолжительности нахождения больных в ОРИТ (8,0–9,0 сут), куда подавляющее большинство пациентов поступало сразу после доставки в стационар и только небольшая часть – через 1–2 сут после госпитализации.

Кроме того, для составления представления о состоянии обмена железа в ряде случаев у пациентов с высокими значениями ферритина (более 1 500 мкг/л) дискретно оценивали уровни свободного железа, трансферрина и миоглобина в крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи статистического пакета Statistica Version 12.5.192.7 Проверку нормальности распределения данных лабораторных исследований в двух группах выполняли с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Согласно проведенной проверке, полученные данные

не подчинялись закону нормального распределения, в дальнейшем в описательной статистике значения числовых показателей представлены медианой (Me) и межквартильным размахом (IQR). Сравнение значений показателей в группах (несвязанные выборки) проводилось с помощью U-критерия Манна – Уитни [4]. При сравнении полученных данных взаимосвязь значений с исходом заболевания определяли методом двухфакторного дисперсион-

ного анализа, критерия Краскера – Уоллиса и статистики Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, $F > 1$.

Результаты

Проявления воспалительной реакции у пациентов ОРИТ с благоприятным и неблагоприятным исходами представлены в табл. 1. Из табл. 1 вид-

Таблица 1. Проявления воспалительной реакции у включенных в исследование пациентов в 1-е сут пребывания в ОРИТ
Table 1. Manifestations of inflammatory reactions in the patients included in the study on day 1 of stay in ICU

Показатель	Группа выживших (n = 29)	Группа умерших (n = 46)	p
Интерлейкин-6 (пг/мл), Me (IQR)	20,1 (4,3–102,7)	66,8 (19,2–268,0)	0,042*
Интерлейкин-10 (пг/мл), Me (IQR)	11,6 (6,0–16,4)	21,9 (16,0–44,4)	0,0004*
Интерлейкин-18 (пг/мл), Me (IQR)	596,0 (372,1–946,3)	663,9 (542,0–1 032,5)	0,261**
Прокальцитонин (нг/мл), Me (IQR)	0,10 (0,08–0,13)	0,66 (0,14–4,60)	0,0007*
Компонент комплемента 5a (мкмоль/л), Me (IQR)	93,9 (56,5–105,0)	93,6 (77,8–103,0)	0,489**
Ферритин (мкг/л), Me (IQR)	969,0 (577,0–1 464,0)	1 311,5 (727,0–3 045,0)	0,212**
СРБ (мг/л), Me (IQR)	105,8 (52,9–138,3)	129,9 (75,7–155,4)	0,176**
Лактатдегидрогеназа (Ед/л), Me (IQR)	371,5 (324,0–501,0)	500,5 (376,0–705,0)	0,027*

Примечание: здесь и в табл. 3 Me – медиана, IQR – межквартильный размах;
*при $p < 0,05$ имеются достоверные различия между выборками по критерию Манна – Уитни;
** при $p > 0,05$ достоверных различий между выборками по критерию Манна – Уитни нет

но, что у всех больных исходно имелись признаки выраженного воспаления, значения ферритина, в частности, также существенно выходили за верхнюю границу нормы. Проведенный ROC-анализ показал, если исходный уровень ферритина превышал 720 мкг/л, с определенной долей вероятности (чувствительность – 62,3%, специфичность – 62,2%) можно было предполагать неблагоприятное течение болезни (рис. 1). Следует, однако, отметить, что такая связь гиперферритинемии с исходом в эти сроки была неотчетливой, по крайней мере площадь под кривой составила всего 0,66, что свидетельствовало о среднем качестве модели.

Обратило на себя внимание расхождение динамики острофазовых показателей. В отличие от СРБ и фибриногена, уровни которых постепенно снижались у всех больных, ферритин не демонстрировал аналогичной тенденции: у выживших его концентрация в течение всего периода наблюдения колебалась вокруг исходных значений, оставаясь выше нормы, а вот у умерших его уровень прогрессивно и заметно повышался. К 6-му дню пребывания в ОРИТ различие в уровне ферритина между группами выживших и умерших приобретало отчетливое и значимое ($p = 0,0013$) различие, которое, однако, в последующем нивелировалось за счет снижения значений ферритина в группе умерших пациентов (рис. 2, 3).

При этом связь значений ферритина с исходом приобретала все более значимый характер (рис. 4). В частности, на 4-е сут пребывания в ОРИТ точка отсечения, свидетельствовавшая о большой ве-

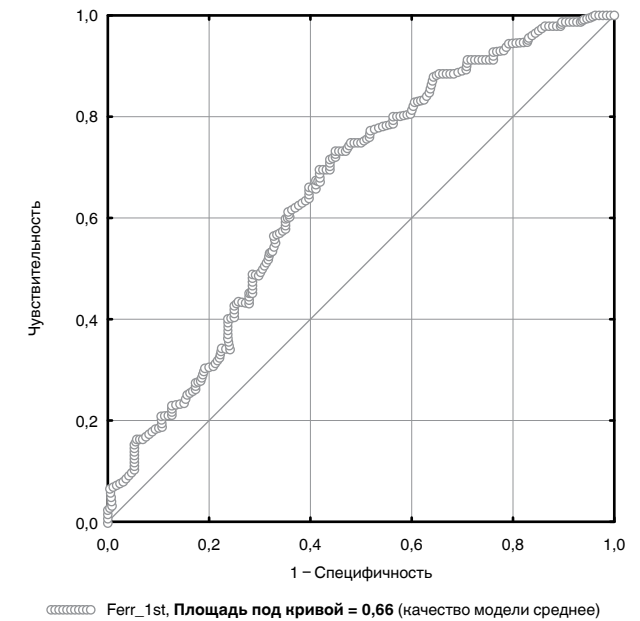


Рис. 1. Модель диагностической эффективности значений ферритина на 1-е сут пребывания в ОРИТ
Fig. 1. The model of the diagnostic efficiency of ferritin values on day 1 of stay in ICU

роятности неблагоприятного исхода, составляла 1 080 мкг/л (площадь под кривой – 0,71, чувствительность – 61,1%, специфичность – 61,1%). Однако в последующем такая связь вновь утрачивалась. В группе умерших скорость нарастания уровня ферритина была больше, чем у лиц с благоприят-

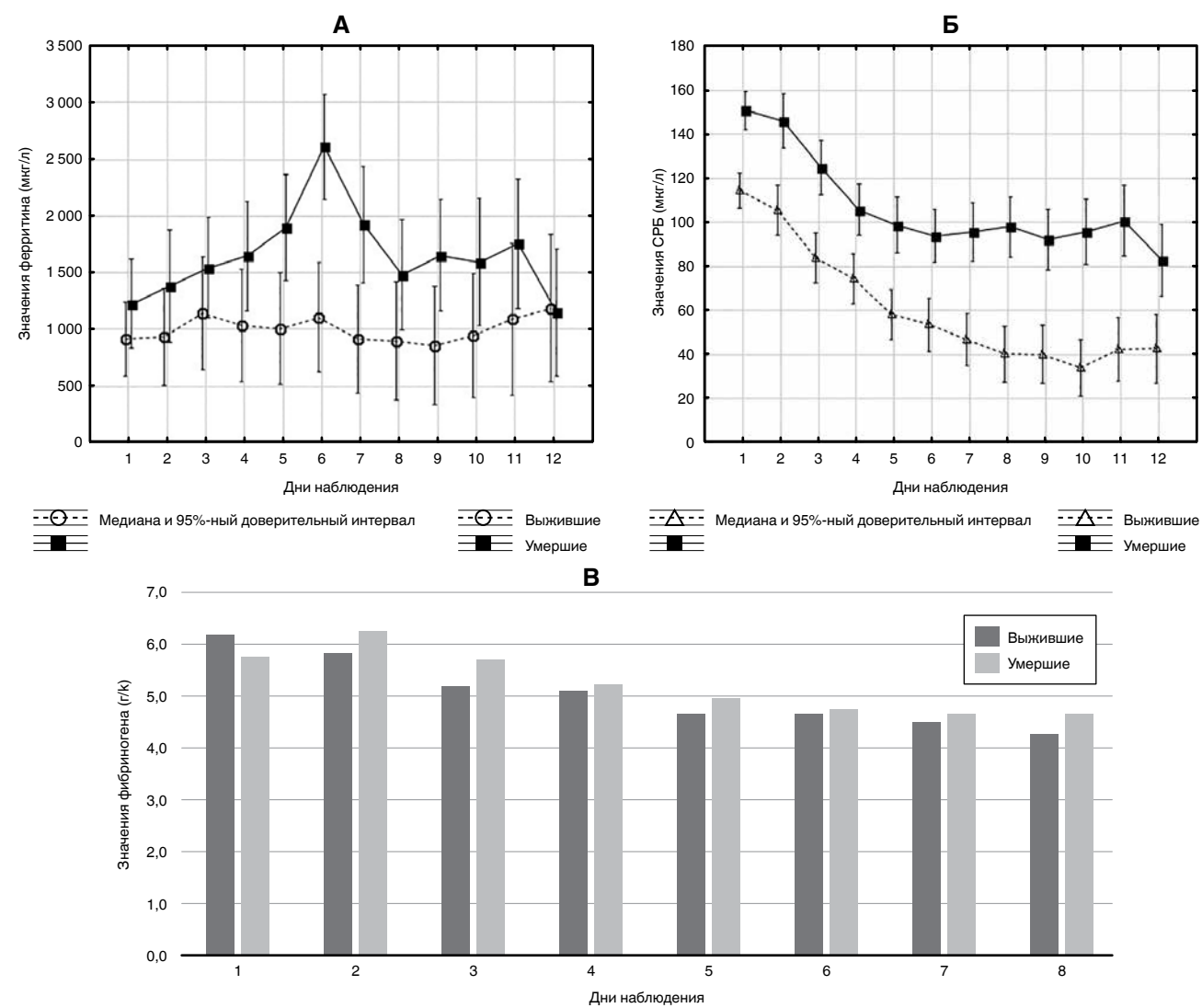


Рис. 2. Динамика уровня ферритина (А), С-реактивного белка (Б), фибриногена (В)
Fig. 2. Changes in the levels of ferritin (A), C-reactive protein (Б), and fibrinogen (B)

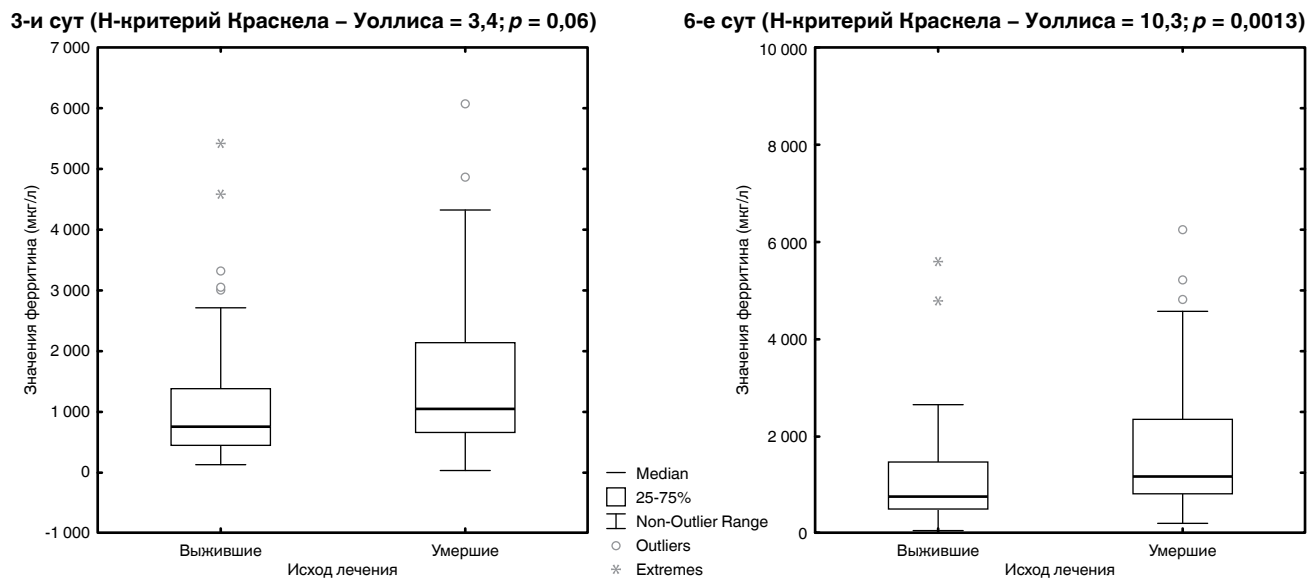


Рис. 3. Различие в уровне ферритина в группах выживших и умерших
Fig. 3. Difference in ferritin levels between the groups of survivors and those deceased

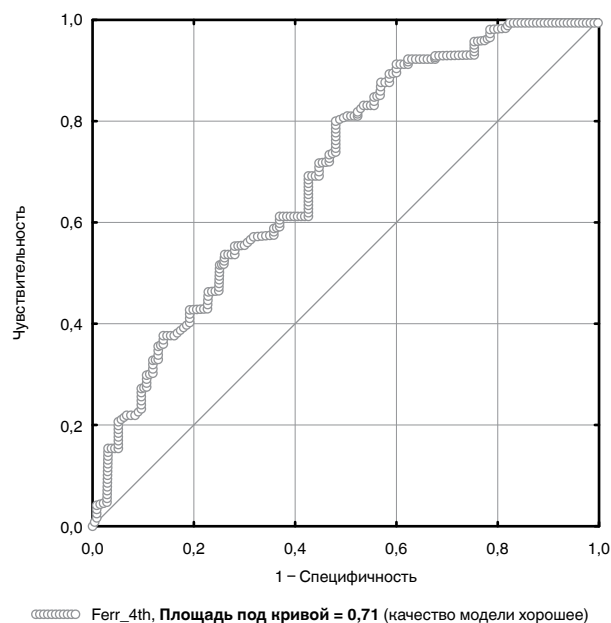


Рис. 4. Модель диагностической эффективности значений ферритина на 4-е сут пребывания в ОРИТ
Fig. 4. The model of the diagnostic efficiency of ferritin values on day 4 of stay in ICU

ным исходом. Так, в первом случае уровень его в течение 48 ч (со 2-х по 4-е сут) поднимался в среднем на 700 мкг/л, а во втором – всего на 420 мкг/л. Однако при статистическом анализе с применением разных методов (Манна – Уитни, Вилкоксона, Краскела – Уоллиса) подтвердить значимость этих различий не получилось.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о несовпадении динамики ферритина (особенно в группе умерших) с изменениями показателей, отражающих функцию печени и состояние красного

ростка крови. То же можно отметить и в отношении изменений уровня ЛДГ: тенденция к ее повышению сохранялась и после снижения уровня ферритина.

Показатели, отражающие метаболизм железа у больных с уровнем ферритина от 1 500 до 2 500 мкг/л (оценены в проспективном режиме): уровень сывороточного железа – всегда у нижней границы нормы (13 исследований, пределы колебаний 2,1–13,6 ммоль/л при норме 12,5–32,2 ммоль/л), уровень трансферина преимущественно ниже нормы ($n = 17$; 1,1–1,9 г/л при норме 2,00–3,36 г/л), уровень миоглобина – в пределах референсных значений ($n = 10$; 29,9–94,3 нг/мл при норме 17,4–106,0 нг/мл).

При оценке динамики показателей, отражающих выраженность воспаления, обратили на себя внимание сохранение в группе умерших повышенных концентраций IL-10 и IL-18 и нарастание уровня IL-6 (табл. 3). К сожалению, число наблюдений именно по этой позиции оказалось небольшим (всего 7), тем не менее значения этого показателя во всех случаях были существенно выше и исходного уровня, и значений нормы (0–10 пг/мл), а различие с группой сравнения – значимыми. Обратило на себя также внимание отсутствие у этих пациентов тенденции к снижению интенсивности активации комплемента, наблюдаемого у больных с благоприятным исходом.

Обсуждение

Наши данные однозначно подтвердили, что классическое отношение к ферритину как острофазовому белку вполне оправдано. Его уровень, наряду с другими маркерами воспаления, отчетливо был выше референсных значений и даже возрастал при клиническом прогрессировании процесса, особенно у лиц

Таблица 2. Показатели, отражающие функцию печени и степень повреждения клеточных структур
Table 2. Parameters reflecting liver function and the degree of damage to cellular structures

Показатель	Группа выживших ($n = 241$)				Группа умерших ($n = 235$)			
	1-е сут	3-и сут	6-е сут	8-е сут	1-е сут	3-и сут	6-е сут	8-е сут
Общий билирубин, мкмоль/л	11,3 (9,0–15,3)	10,4 (8,0–13,0)	10,9 (8,8–13,7)	11,0 (9,0–13,6)	11,7 (9,3–17,0)	11,0 (8,8–15,7)	11,6 (8,2–16,2)	11,8 (8,4–16,3)
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,10 (2,30–4,67)	2,05 (1,02–2,47)	2,80 (2,10–3,80)	2,65 (2,00–3,50)	3,6 (2,40–5,90)	3,60 (2,35–5,55)	3,50 (2,25–5,40)	3,30 (2,30–5,00)
Непрямой билирубин, мкмоль/л	8,2 (6,70–10,63)	8,35 (6,98–10,53)	8,1 (6,7–9,9)	8,35 (7,0–10,1)	8,1 (6,9–11,1)	7,4 (6,45–10,15)	8,1 (5,95–10,8)	9,5 (6,1–11,3)
АСТ, Е/л	47,00 (31,0–72,0)	50,0 (33,0–65,3)	48,00 (34,0–74,0)	42,0 (33,0–68,0)	52,00 (37,5–83,0)	54,00 (36,0–95,0)	52,0 (37,0–88,0)	51,0 (33,5–82,5)
АЛТ, Е/л	33,2 (21,2–56,6)	35,75 (22,1–54,6)	56,30 (31,2–92,2)	61,9 (39,1–95,6)	34,15 (20,6–54,1)	31,10 (21,5–56,5)	44,2 (26,1–84,3)	46,6 (25,8–84,6)
ЛДГ, Е/л	360 (289–534)	392 (309–545)	446 (332–562)	418 (293–534)	448 (308–547)	531* (376–700)	616** (441–789)	626** (452–811)
Нв, г/л	136 (121–150)	125 (115–136)	129 (117–138)	127 (109–140)	128 (104–142)	118 (98–131)	111 (95–128)	110 (95–130)
Число эритроцитов, $\times 10^{12}$	4,60 (4,10–5,00)	4,20 (3,80–4,62)	4,35 (3,90–4,70)	4,40 (3,80–4,80)	4,4 (3,60–4,80)	4,00 (3,32–4,50)	3,90 (3,30–4,50)	3,7 (3,30–4,45)

Примечание: достоверность различий между выжившими и умершими в соответствующие сроки: * – 3-и сут $p = 0,0002$; ** – 6-е сут $p = 0,013$; *** – 8-е сут $p = 0,0001$

Таблица 3. Динамика цитокинового всплеска у включенных в исследование пациентов на 5–7-е сут пребывания в ОРИТ
Table 3. Changes in cytokine storm in the patients included in the study on day 5-7 of stay ICU

Показатель	Группа выживших (n = 29)	Группа умерших (n = 46)	p
Интерлейкин-6 (пг/мл), Ме (IQR)	15,0 (5,8–110,3)	210,9 (31,3–458,5)	0,043*
Интерлейкин-10 (пг/мл), Ме (IQR)	5,1 (0,01–8,0)	14,7 (10,0–18,8)	0,008*
Интерлейкин-18 (пг/мл), Ме (IQR)	386,6 (261,2–531,8)	624,3 (414,4–871,7)	0,036*
Прокальцитонин (нг/мл), Ме (IQR)	0,09 (0,06–0,15)	0,14 (0,07–2,82)	0,152**
Компонент комплемента 5а (мкмоль/л) Ме (IQR)	78,6 (50,6–90,0)	98,1 (88,0–167,2)	0,155**
Ферритин, (мкг/л) Ме (IQR)	1 057,2 (465,0–1 473,0)	2 588,0 (1 775,2–4 127,8)	0,000002*
Лактатдегидрогеназа, (Ед/л) Ме (IQR)	541,0 (387,0–603,0)	921,2 (620,0–1 005,0)	0,000286*

с неблагоприятным исходом. Важно, что используемые терапевтические воздействия явно не вносили коррекцию в его значения, как это было характерно, например, для СРБ, фибриногена. Вероятно потому, что ферритин довольно точно отражает степень воспалительной реакции, и можно объяснить его прогностическое значение, которое отметили не только мы, но и другие исследователи [7].

Конечно, учитывая непредсказуемость клинического течения COVID-19, оценка вероятностного исхода на основе значений ферритина может быть полезной – она добавит врачу тревогу за судьбу больного. Быстрое и значительное повышение уровня ферритина, его высокие значения – повод для коррекции или усиления проводимой терапии. С этих позиций значимость ферритина как маркера тяжести воспалительной реакции несомненна, хотя практика показывает, что даже очень высокие значения ферритина не всегда являются приговором для больного.

Однако бóльший интерес, с нашей точки зрения, представляет понимание механизмов, ведущих к гиперферритинемии, поскольку это может дать основание для коррекции содержания интенсивной терапии. Если в начале заболевания повышение уровня ферритина легко объясняется цитокиновым штормом, который стимулирует его образование и поступление в кровь, то отчетливое различие в динамике ферритина у лиц с благоприятным и неблагоприятным исходом требует объяснения. В частности, мы попытались разобраться, почему у лиц с неблагоприятным исходом, несмотря на принимаемые меры по купированию цитокинового шторма, уровень ферритина обычно к 5–7-м сут быстро нарастал, а потом снижался, хотя вызванный вирусом воспалительный процесс еще не был купирован.

Мы понимаем, что представленный в данной работе материал имеет ряд ограничений (прежде всего неравномерность выборок, недостаточный для ответа на этот вопрос спектр исследований), которые связаны со сложностью решения научных задач при оказании помощи больным с новой коронавирусной инфекцией в условиях авральной перепрофилизации обычного учреждения в инфекционный стационар. Вместе с тем полагаем, что по некоторым позициям его вполне достаточно, чтобы сделать если не выводы, то определенные умозаключения.

1. *Нарушение обмена железа.* Выше уже упоминалось о возможно важной роли гиперферритинемии в генезе COVID-19 и перегрузки железом как причины ее развития. Хотя железо необходимо для всех живых клеток, свободное несвязанное железо, появляющееся в результате нарушения регуляции и перегрузки железом, является очень реактивным и потенциально токсичным из-за его роли в генерации активных форм кислорода (АФК). АФК реагируют с клеточными липидами, нуклеиновыми кислотами и белками и повреждают их с последующей активацией острых или хронических воспалительных процессов, связанных с множеством клинических состояний. Более того, катализируемое железом повреждение липидов оказывает прямое причинное влияние на неапоптотическую гибель клеток (ферроптоз). В отличие от апоптоза, ферроптоз является иммуногенным и не только приводит к усилению гибели клеток, но также способствует ряду реакций, связанных с воспалением [11]. Считается, что перегрузка может быть как гемовым железом, так и миоглобиновым. Наши данные, однако, не дали оснований считать эти факторы важными. Динамика числа эритроцитов, уровня гемоглобина, непрямого билирубина, а также нормальные значения миоглобина у больных с очень высоким уровнем ферритина даже при отсутствии данных о наличии свободного гемоглобина косвенно позволяли исключить гемотоксическое действие вируса как причину гиперферритинемии, на которую указывают другие исследователи [3]. Мы также не получили подтверждения информации, изложенной в статье Ю. П. Орлова [5] о повышении у таких больных уровней сывороточного железа и трансферрина. Трансферрин – белок, который нужен для транспорта ионизированного железа к клеткам, где оно соединяется с ферритином. Низкие значения трансферрина – признак отсутствия необходимости его синтеза, который протекает главным образом в печени. Мы не отметили признаков печеночной недостаточности, чтобы можно было ею объяснить низкие значения трансферрина. Таким образом, у нас не было оснований связывать гиперферритинемию с избытком в крови как гемового, так и миоглобинового железа.

2. *Выход ферритина из клеток при их разрушении.* Ферритин вырабатывается клетками разных органов

(печени, селезенки, легких, почек, тонкой кишки и др.), но особенно его много в печени [2]. Печеночный ферритин является «сборщиком и хранителем» железа для всего организма человека, т. е. его депо. Соответственно, разрушение клеток этого органа должно сопровождаться подъемом уровня ферритина. Данные табл. 3 свидетельствуют, однако, что а) цитолитический синдром был нехарактерен не только для выживших, но и для умерших и б) пик подъема уровня ферритина в группе пациентов с неблагоприятным исходом не совпадал с динамикой АЛТ и АСТ, которая не демонстрировала нарастания его уровня. В определенной степени о факте повреждения тканевых структур можно было судить лишь на основании повышения уровня ЛДГ. Наиболее отчетливо это проявлялось в группе умерших, у которых значения этого фермента как на 3-и, так и на 6-е и 8-е сут были значимо выше. Вместе с тем если ферритин после 6-х сут начинал у них снижаться, то уровень ЛДГ продолжал нарастать, вероятно, вследствие продолжающегося распада легочной ткани.

Выделяется ли сывороточный ферритин из поврежденных клеток или активно секретируется клетками, является предметом дискуссии. В частности, высказано предположение, что выход ферритина в кровь при критических состояниях может быть проявлением защитного механизма, направленного на предупреждение повреждения клетки при смене валентности железа (с Fe^{3+} на Fe^{2+}), которое может происходить при кислородной недостаточности и ацидозе [6]. Нам сложно принять и это предположение хотя бы потому, что признаки лактат-ацидоза появляются у таких больных далеко не сразу, а нарастание дыхательной недостаточности фиксируется до самого момента смерти, т. е. при уже сниженном уровне ферритина.

3. *Гиперферритинемия, не связанная с нарушением обмена железа.* В литературе можно встретить предложение считать COVID-19 частью спектра так называемого гиперферритинемического синдрома [8, 15]. В него объединены клинические состояния (синдром активации макрофагов, катастрофический антифосфолипидный синдром, вторичный гемофагocитарный лимфогистиоцитоз, септический шок, болезнь Стилла), характеризующиеся высоким уровнем ферритина в сыворотке и цитокиновым штормом как проявлением синдрома активации макрофагов. Хотя эти состояния характеризуются различным патогенезом и клинической картиной, повышенные уровни ферритина при них могут быть универсальным фактором, поддерживающим воспалительный процесс [16]. Дискуссия о том, цитокины индуцируют синтез ферритина или, наоборот, ферритин поддерживает выброс цитокинов, выходит за рамки данной работы. Но нам представляется важным с практической точки зрения обратить внимание на тот факт, что в группе

умерших пик ферритина на 6-е сут сопровождался повышением значений именно провоспалительного IL-6, причем при сохраняющемся уровне С5а, который является продуктом расщепления комплемента С и представляет собой сильный воспалительный пептид. Данное обстоятельство свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса и продолжающейся экспрессии цитокинов. Причем мы не могли связать высокий уровень IL-6 с присоединением вторичной инфекции (уровень прокальцитонина $< 0,5$ нг/мл) или накоплением его в крови вследствие блока интерлейкиновых рецепторов (тоцилизумаб), поскольку он был использован только в трех случаях. Еще 3 больным вводили моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб), что по идее должно было привести к уменьшению синтеза IL-6 и снижению его концентрации в крови. В одном случае моноклональные антитела не применяли. Мы считаем данный факт очень важным для выстраивания тактики интенсивной терапии. Если рассматривать высокие значения ферритина как проявление макрофагальной активации, то усугубление ферритинемии даже при отсутствии возможности контролировать уровни интерлейкинов в крови должно служить основанием для возобновления/усиления антицитокиновой терапии.

Заключение

Репликация вируса SARS-CoV-2 у больных COVID-19 может привести к безудержной воспалительной реакции. Сывороточный ферритин, как один из ее биомаркеров, имеет важный клинический потенциал, позволяющий судить о тяжести течения заболевания и вероятности неблагоприятного исхода. Патофизиологическое обоснование развития гиперферритинемии при SARS-CoV-2 полностью не представлено, однако, скорее всего, она связана с наблюдаемым цитокиновым штормом, а не с нарушением обмена железа или гемотоксическим действием вируса.

Выводы

1. Быстрое повышение уровня ферритина в крови до 1 000 мкг/л и выше – плохой прогностический признак, свидетельствующий о высоком риске летального исхода.
2. В генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевое значение следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса.
3. Стойкое повышение уровня ферритина в крови в течение 4–6 сут пребывания в ОРИТ следует рассматривать как повод для усиления антицитокиновой терапии.

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. Гудима Г. О., Хайтов Р. М., Кудлай Д. А., Хайтов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 3. – Р. 198210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. Кузнецов И. А., Потиевская В. И., Качанов И. В. и др. Роль ферритина в биологических средах человека // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2017. – № 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102>.
3. Лодягин А. Н., Батоцыренов Б. В., Шикалова И. А. и др. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19 // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 25–30. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-3>.
4. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
5. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И. и др. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 6–13. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13>.
6. Орлов Ю. П., Иванов А. В., Долгих В. Т. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 5. – С. 15–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>.
7. Cheng L., Li H., Li L. et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Lab. Anal. – 2020. – № 34. – P. e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
8. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // Autoimmun Rev. – 2020. – № 19. – P. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
9. Diao Bo, Wang Ch., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // Infection. medRxiv. – 2020. – DOI:10.1101/2020.03.04.20031120.
10. Feld J., Tremblay D., Thibaud S. et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis // Int. J. Lab. Hematol. – 2020. – № 42. – P. 773–779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>.
11. Habib H. M., Ibrahim H. S., Wissam A. Z. et al. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 136. – P. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
12. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases // Biomarkers. – 2020. – DOI: 10.1080/1354750X.2020.1797880.
13. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld, Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19 // Vaccines. – 2021. – № 9. – P. 211. doi:10.3390/vaccines9030211.
14. Pastora J. G., Weiganda M., Kim J. et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? // Clin. Chim. Acta. – 2020. – № 509. – P. 249–251 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
15. Perricone C., Bartoloni E., Bursi R. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy // Immunol. Res. – 2020. – № 68. – P. 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>.
16. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E. G. et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // BMC Med. – 2013. – № 11. – P. 185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
17. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intens. Care Med. – 2020. – № 46. – P. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

REFERENCES

1. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. Kuznetsov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V. et al. The role of ferritin in human biological media. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya (Elektronny Journal)*, 2017, no. 5. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102>.
3. Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A. et al. Acidosis and toxic hemolysis are the goals of the pathogenetic treatment of multiple organ pathology in COVID-19. *Vestnik Vostanovitel'noy Meditsiny*, 2020, vol. 97, no. 3, pp. 25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-3>.
4. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021. 136 p.
5. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., Vereschagin E.I. et al. Is there a connection between iron exchange and COVID-19? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13>.
6. Orlov Yu.P., Ivanov A.V., Dolgikh V.T. Disorders of iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2011, vol. VII, no. 5, pp. 15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>.
7. Cheng L., Li H., Li L. et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, no. 34, pp. e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
8. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.*, 2020, no. 19, pp. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
9. Diao Bo, Wang Ch., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infection. medRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.03.04.20031120.
10. Feld J., Tremblay D., Thibaud S. et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2020, no. 42, pp. 773–779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>.
11. Habib H.M., Ibrahim H.S., Wissam A.Z. et al. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, vol. 136, pp. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
12. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*, 2020, doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880.
13. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld, Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*, 2021, no. 9, pp. 211. doi:10.3390/vaccines9030211.
14. Pastora J.G., Weiganda M., Kim J. et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin. Chim. Acta.*, 2020, no. 509, pp. 249–251 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
15. Perricone C., Bartoloni E., Bursi R. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol. Res.*, 2020, no. 68, pp. 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>.
16. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G. et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.*, 2013, no. 11, pp. 185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
17. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 2020, no. 46, pp. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Полушин Юрий Сергеевич

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

E-mail: polushin1@gmail.com

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача Центра по лечению коронавирусной инфекции.

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, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению коронавирусной инфекции.

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

Гинзбург Александр Маркович

заведующий лабораторией преаналитической модификации биоматериала отделения лабораторной диагностики.

E-mail: ginzalex@yandex.ru

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

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 Coronavirus Infection Treatment Center.

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. Head of Intensive Care Unit of Coronavirus Infection Treatment Center.

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

Aleksandr M. Ginzburg

Head of Laboratory for Preanalytical Modification of Biomaterials, Laboratory Diagnostics Department.

Email: ginzalex@yandex.ru



Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Д. В. ПРОМЕТНОЙ², П. И. МИРОНОВ³, К. В. ПШЕНИСНОВ¹, П. Е. АНЧУТИН⁴, Е. Д. ТЕПЛЯКОВА⁵

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

²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, РФ

³Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

⁴Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ

⁵Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, РФ

В настоящее время, в условиях пандемии, новая коронавирусная инфекция является основной причиной летальных исходов у взрослых и может стать причиной гибели детей, имеющих сопутствующие заболевания.

Цель исследования: выявление предикторов летального исхода при новой коронавирусной инфекции у детей.

Материалы и методы. Обследовано 230 детей с новой коронавирусной инфекцией. В основную группу включено 94 пациента с тяжелым течением COVID-19, летальный исход имел место у 25 (26,6%) детей. Группа сравнения – 126 детей в состоянии средней тяжести, погибших больных нет.

Результаты исследования. В исследуемой когорте преобладали дети старше 10 лет (43%). Установлено, что в основной группе у каждого пятого пациента были явления шока, у 79 (84%) детей наблюдалась недостаточность двух или более систем/органов. Наличие ярко выраженной манифестации заболеваемости ассоциировалось с 20-кратным увеличением вероятности тяжелого течения COVID-19 (OR = 0,04). Поражение двух органов и систем в 2 раза увеличивало риск летального исхода. Выявлена приемлемая дискриминационная способность шкалы pSOFA для прогнозирования исходов COVID-19 у детей: чувствительность – 83%, специфичность – 61%, точка отсечения – 5,6 балла.

Заключение. Предикторами летального исхода при тяжелой новой коронавирусной инфекции у детей является недостаточность двух органов и систем и более, наличие острого почечного повреждения и оценка по шкале pSOFA более 5 баллов.

Ключевые слова: COVID-19, дети, тяжелое течение, исход, летальный исход, предикторы

Для цитирования: Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Миронов П. И., Пшенисн К. В., Анчутин П. Е., Теплякова Е. Д. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 29-36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36

Predictors of Death in Severe New Coronavirus Infection in Children

YU. S. ALEKSANDROVICH¹, D. V. PROMETNOY², P. I. MIRONOV³, K. V. PSHENISNOV¹, P. E. ANCHUTIN⁴, E. D. TEPLYAKOVA⁵

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

²Russian Children Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁴Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

⁵Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Currently, in pandemic settings, the new coronavirus infection is the leading cause of adult fatalities and may cause death of children with comorbidities.

The objective of the study is to identify predictors of the fatality of the new coronavirus infection in children.

Subjects and Methods. 230 patients with the new coronavirus infections were examined. The main group of 94 patients with severe COVID-19, the fatal outcome occurred in 25 (26.6%) children. The comparison group consisted of 126 children with a moderate degree of severity, and there were no lethal outcomes.

Results. Children older than 10 years of age (43%) prevailed in the study cohort. Every fifth patient in the main group suffered from shock, and 79 (84%) children had failure of two or more systems/organs. The presence of pronounced manifestations of the disease was associated with a 20-fold increase in the probability of a severe course of COVID-19 (OR = 0.04). Involvement of two organs and systems doubled the risk of death. An acceptable discriminatory ability of the pSOFA score for predicting COVID-19 outcomes in children was identified: sensitivity 83%, specificity 61%, cut-off point 5.6 points.

Conclusion. Predictors of death in severe new coronavirus infection in children include failure of two or more organs and systems, acute renal injury and the pSOFA score above 5.

Key words: COVID-19, children, severe course, outcome, mortality, predictors

For citations: Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I., Pshenisnov K.V., Anchutin P.E., Teplyakova E.D. Predictors of death in severe new coronavirus infection in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 29-36. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36

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

Correspondence:
Yuri S. Alexandrovich
Email: jalex1963@mail.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к беспрецедентной летальности среди взрослых [4, 8, 14, 15]. Бремя инфекции COVID-19 у детей значительно меньше, чем у взрослых, но увеличивается количество публикаций, описывающих пациентов с COVID-19 в педиатрических отделениях интенсивной терапии [1, 3, 5, 9, 12].

Нет сомнений, что сегодня мы находимся лишь на ранних стадиях понимания патогенеза данного заболевания. Наши знания об особенностях течения COVID-19 у детей ограничены тем, что у большинства из них инфекция протекала бессимптомно или имелись лишь незначительные симптомы заболевания [14]. Однако у некоторых детей отмечалось и тяжелое течение заболевания [12]. В ряде работ выявлены факторы риска тяжелого течения COVID-19 у детей, а именно возраст до 1 года или наличие основного заболевания, такого как врожденные пороки сердца, астма, ожирение, диабет или неврологические заболевания [6, 7, 13].

Известно, что около 5% взрослых, инфицированных SARS-CoV-2, нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у госпитализированных пациентов частота поступления в ОРИТ может увеличиться до 25–30% [14, 15]. Однако в настоящее время крайне мало информации о тяжелобольных и критически больных детях с COVID-19. Согласно самой большой серии данных, опубликованной на сегодня, только 48 из 43 465 детей с диагнозом COVID-19 нуждались в интенсивной терапии [8]. Дети с врожденными аномалиями сердца и кровообращения, эссенциальной гипертензией и диабетом 1-го типа имели более высокий риск как госпитализации, так и тяжелого течения болезни; при этом более половины выборки составляли подростки в возрасте 12–18 лет [8]. В то же время, по данным Y. Dong et al., COVID-19 чаще всего был диагностирован у детей до 1 года [6]. Все вышеупомянутое свидетельствует о наличии серьезных пробелов в доказательной базе как самих параметров, характеризующих клиническое течение, так и эффективности различных схем лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель: выявление предикторов летального исхода у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное обсервационное многоцентровое. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей в возрасте от 0 до 18 лет из 34 регионов Российской Федерации, поступивших в ОРИТ с подтвержденной инфекцией COVID-19 за период с 1 апреля 2020 г. по 10 июня 2021 г. Средний возраст детей составил $61,2 \pm 12,1$ месяца. Пациенты поступили в стационар примерно на 4–7-е сут после манифеста-

ции заболевания. Характерным клиническим признаком для всех детей явилось снижение насыщения гемоглобина крови кислородом ($SpO_2 < 94\%$), несмотря на оксигенотерапию. У всех детей диагноз инфекции COVID-19 был подтвержден полимеразной цепной реакцией мазков из носа (всего 230 пациентов), который был установлен лишь спустя 3 сут и более от момента начала заболевания.

Критерием включения в основную группу было тяжелое течение заболевания (лихорадка, одышка, вирусная пневмония, потребность в кислороде и/или искусственной вентиляции легких (ИВЛ), острый респираторный дистресс-синдром, шок или синдром системного воспалительного ответа и/или полиорганная недостаточность). Критериям включения соответствовали 94 ребенка. Погибло 25 (26,6%) детей. У всех пациентов выявлена пневмония, при этом имело место двухстороннее поражение легких. Большая часть детей получала лечение в ОРИТ медицинских организаций III уровня (89 из 94). При поступлении в ОРИТ состояние оценивалось как крайне тяжелое у 68 и тяжелое – у 26 детей. Оксигенотерапию использовали у 8 пациентов, а ИВЛ проводили 86 детям.

Группу сравнения составили 136 детей с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в состоянии средней тяжести без признаков органной дисфункции, которые находились на лечении в профильных отделениях стационаров (119 из 136), все пациенты выжили. Под бессимптомным течением понималось отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии положительного ПЦР-теста на COVID-19. Поводом к госпитализации послужили появившиеся перед обращением в стационар клинические симптомы заболевания.

Данные о пациентах включали возраст и пол, наличие сопутствующих заболеваний (болезни сердца, задержка развития, диабет, иммунный дефицит, злокачественные новообразования, ожирение, состояние после трансплантации внутренних органов) и особенности течения инфекции (бессимптомная, респираторная, желудочно-кишечная, неврологическая или циркуляторная форма). Описывалось клиническое течение инфекции, оценивались наличие и степень тяжести полиорганной недостаточности, необходимость и инвазивность респираторной и медикаментозной гемодинамической поддержки, применение экстракорпоральных методик стабилизации состояния (плазмообмен, экстракорпоральная мембранная оксигенация). Тяжесть состояния оценивали по шкале pSOFA, исследовали концентрацию С-реактивного белка, прокальцитонина, фибриногена, ферритина, D-димера. Конечная точка исследования – выживаемость.

Всем пациентам в тяжелом и крайне тяжелом состоянии проводили мониторинг состояния кардиореспираторной системы, регистрировали ЭКГ, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, артериальное давление, SpO_2 . Выполняли компьютерную томографию, анализировали показате-

ли газового состава крови, водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния, показатели гемостаза, уровни креатинина плазмы, общего билирубина, альбумина, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка общепринятыми лабораторными методами. Исследование концентрации прокальцитонина и интерлейкина-6 выполняли электрохемилюминесцентным методом.

Статистический анализ проводили с использованием Excel версии 16.16.21 (Microsoft). Результаты исследования представлены в виде абсолютных чисел и процентов, значений медиан и межквартильных диапазонов. Наличие различий между группами после проверки распределения (тест Колмогорова – Смирнова) проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$. Факторы риска определяли путем вычисления отношения шансов (OR) с определением 95%-ного доверительного интервала (95% DI) [2]. Дискриминационную способность факторов риска развития неблагоприятного исхода заболевания оценивали с помощью ROC-анализа.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В исследуемой когорте преоб-

ладали дети старше 10 лет (43,0%), значительно чаще встречались мальчики (74,8%). При этом среди сравниваемых групп пациентов одинаково часто встречались дети всех возрастов.

Статистически значимые гендерные различия между группами отсутствовали. У детей с тяжелым течением заболевания чаще имела место ярко выраженная клиническая манифестация. Хотя в обеих группах преобладала дыхательная недостаточность, чаще всего она встречалась у детей основной группы, что явилось статистически значимым. Некоторой неожиданностью явилось то, что почти у каждого восьмого пациента основной группы заболевание начиналось с признаков поражения центральной нервной системы. Отсутствие клинически значимой манифестации заболевания ассоциировалось почти с 20-кратным снижением вероятности тяжелого течения COVID-19 (OR = 0,04; 95% DI = 0,01–0,13).

Коморбидность являлась характерным отличием детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Ее отсутствие могло способствовать почти двухкратному сокращению частоты развития тяжелого течения COVID-19 у детей (OR = 0,63; 95% DI = 0,42–0,97). Однако более чем у половины пациентов с тяжелым течением инфекции сопутствующие заболевания отсутствовали. Наиболее частой фоновой патологией (22,3%) у пациентов

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с новой коронавирусной инфекцией

Table 1. Clinical characteristics of the children with the new coronavirus infection

Характеристика	Основная группа (n = 94), n (%)	Группа сравнения (n = 136), n (%)	χ^2
Возраст			
Менее 1 года	25 (26,6%)	19 (14,0%)	3,82 ($p > 0,05$)
От 1 до 5 лет	20 (21,3%)	27 (19,9%)	1,0 ($p > 0,05$)
6–10 лет	13 (13,8%)	27 (19,9%)	1,0 ($p > 0,05$)
11–17 лет	36 (38,3%)	63 (46,2%)	0,59 ($p > 0,05$)
Мальчики	67 (71,3%)	105 (77,2%)	0,15 ($p > 0,05$)
Манифестация заболевания			
Бессимптомное течение	3 (3,2%)	112 (82,3%)	55,5 ($p < 0,001$)
Респираторный синдром	78 (83,0%)	24 (16,7%)	56,5 ($p < 0,001$)
Неврологические расстройства	11 (11,7%)	–	14,9 ($p < 0,01$)
Поражение ЖКТ	2 (2,1%)	–	2,86 ($p > 0,05$)
Коморбидное состояние			
Отсутствие сопутствующего заболевания	50 (53,2%)	114 (83,8%)	4,45 ($p < 0,05$)
Органическое поражение ЦНС	21 (22,3%)	11 (8,0%)	6,99 ($p < 0,01$)
Онкогематология	9 (9,4%)	7 (5,1%)	1,45 ($p > 0,05$)
Наследственные заболевания	7 (7,3%)	–	9,71 ($p < 0,01$)
Сахарный диабет 1-го типа	3 (3,2%)	4 (2,9%)	0,01 ($p > 0,05$)
Ожирение	3 (3,2%)	–	4,26 ($p < 0,05$)
Системное заболевание соединительной ткани	4 (4,2%)	–	5,65 ($p < 0,05$)
Бронхиальная астма	1 (1,1%)	–	1,44 ($p > 0,05$)
Врожденные пороки развития	3 (3,2%)	–	4,26 ($p < 0,05$)
Одно сопутствующее заболевание	37 (39,4%)	22 (100%)	9,04 ($p < 0,01$)
Два сопутствующих заболевания	7 (5,3%)	–	9,71 ($p < 0,01$)

основной группы было органическое поражение центральной нервной системы, которое не только достоверно чаще встречалось, но и почти в 3 раза увеличивало вероятность тяжелого течения заболевания (OR = 2,76; 95% DI = 1,27–6,00). Примечательно, что наличие сахарного диабета и бронхиальной астмы, в отличие от взрослых, не оказывало неблагоприятного влияния на течение заболевания.

Дети из группы сравнения оценивались как пациенты средней тяжести. У них отсутствовали признаки органной дисфункции, им не требовалось проведение респираторной и вазопрессорной поддержки. У 68 (72,3%) детей основной группы при поступлении состояние оценивалось как крайне тяжелое. В табл. 2 представлены характеристики, отражающие тяжесть состояния пациентов основной группы.

Выявлено, что органная дисфункция отмечалась у всех пациентов основной группы. Практически у всех детей имелись клинические проявления острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Среднее число пораженных органов и систем у одного ребенка составило 2,5. У каждого пятого пациента был диагностирован шок. У 79 (84,0%) детей наблюдалась недостаточность двух систем/органов или более. У всех пациентов имелся высокий риск летального исхода, поскольку оценка по шкале pSOFA составляла 4 балла (2,0–8,0). Всем детям потребовалась респираторная поддержка, однако лишь у 8 (8,5%) пациентов использовали назальные канюли высокого потока для оксигенотерапии. Нуждались в использовании вазоактивных препаратов 66 (70,2%) детей. Заместительную почечную терапию применяли у 4 пациентов. Экстракорпоральную мембранную оксигенацию не проводили.

У детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, так же как и у взрослых, отмечается наличие ярко выраженных симптомов воспаления и расстройств гемостаза, что подтверждается увеличением концентрации С-реактивного белка в крови ($81,2 \pm 1,7$ мг/л), прокальцитонина

($1,47 \pm 0,10$ нг/мл), D-димера (781 ± 19 нг/мл), ферритина ($416,3 \pm 21,0$ нг/мл) и фибриногена ($7,47 \pm 0,18$ г/л), при этом наиболее выраженные патологические изменения были характерны для показателей системы крови (D-димер, фибриноген, ферритин). Для выявления факторов риска летального исхода новой коронавирусной инфекции у детей проведен анализ особенностей клинического течения заболевания в зависимости от исхода (табл. 3).

Таблица 2. Характеристики тяжести инфекции у детей основной группы (n = 94)

Table 2. Characteristics of the severity of the infection in the children from the main group (n = 94)

Признаки	n	%
Органная дисфункция		
1 орган	15	15,9
2 органа	40	42,6
3 органа	33	35,1
4 органа и более	6	6,4
ОРДС	93	98,9
Энцефалопатия	39	41,5
Почечная дисфункция	18	19,1
Печеночная дисфункция	4	4,4
Гематологическая дисфункция	67	71,3
Шок	19	20,2
Респираторная поддержка		
Оксигенотерапия высокотоковая	8	8,5
Неинвазивная вентиляция легких	–	–
Искусственная вентиляция легких	86	91,5
Вазопрессорная поддержка		
Нет	28	29,8
1 препарат	54	57,4
2 препарата	10	10,6
3 препарата	2	2,2
Заместительная почечная терапия	4	
Оценка по шкале pSOFA	4,0 (2,0–8,0)	

Таблица 3. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей в зависимости от исхода

Table 3. Specific features of the new coronavirus infection course in children depending on the outcome

Переменные	Выжившие, n = 69, n (%)	Погибшие, n = 25, n (%)	χ^2	OR (95% DI)
Возраст				
Менее 1 года	22 (31,9%)	3 (12,0%)	2,34 ($p > 0,05$)	0,38 (0,10–1,37)
От 1 до 5 лет	18 (26,1%)	2 (8,0%)	2,51 ($p > 0,05$)	0,31 (0,07–1,42)
6–10 лет	7 (10,1%)	6 (24,0%)	2,12 ($p > 0,05$)	2,37 (0,73–7,72)
11–17 лет	22 (31,9%)	14 (56,0%)	1,87 ($p > 0,05$)	1,76 (0,78–3,95)
Мужчины	48 (69,6%)	19 (76,0%)	0,06 ($p > 0,05$)	1,09 (0,54–2,20)
Коморбидность				
Отсутствие сопутствующих заболеваний	47 (68,1%)	3 (12,0%)	8,84 ($p < 0,05$)	0,18 (0,05–0,62)
Органическое поражение ЦНС	13 (18,8%)	8 (32,0%)	1,11 ($p > 0,05$)	1,7 (0,63–4,58)
Онкогематология	9 (13,0%)	5 (20,0%)	0,51 ($p > 0,05$)	1,53 (0,47–5,02)
Сахарный диабет 1-го типа	1 (1,4%)	2 (8,0%)	2,32 ($p > 0,05$)	5,52 (0,48–63,57)
Ожирение	2 (2,9%)	1 (4,0%)	0,99 ($p > 0,05$)	1,38 (0,12–15,89)

Таблица 3. Окончание
Table 3. Ending

Переменные	Выжившие, n = 69, n (%)	Погибшие, n = 25, n (%)	χ^2	OR (95% DI)
Бронхиальная астма	1 (1,4%)	–		
Врожденные пороки развития	3 (4,3%)	–	1,07 ($p > 0,05$)	
Наследственные заболевания	3 (4,3%)	2 (8,0%)	0,43 ($p > 0,05$)	1,84 (0,29–11,66)
Системное заболевание соединительной ткани	3 (4,3%)	1 (4,0%)	0,99 ($p > 0,05$)	0,92 (0,09–9,26)
Клинические проявления SARS-CoV-2				
Респираторный дистресс	55 (79,8%)	23 (92,0%)	0,18 ($p > 0,05$)	1,15 (0,59–2,25)
Неврологические расстройства	10 (14,5%)	1 (4,0%)	1,62 ($p > 0,05$)	0,28 (0,03–2,27)
Поражение ЖКТ	1 (1,4%)	1 (4,0%)	0,54 ($p > 0,05$)	2,76 (0,17–45,81)
Бессимптомное течение	3 (4,3%)	–	0,13 ($p > 0,05$)	
Органная дисфункция				
Поражение 1 системы	14 (20,3%)	1 (4,0%)	2,83 ($p > 0,05$)	0,2 (0,02–1,58)
Поражение 2 систем	37 (53,6%)	3 (12,0%)	6,19 ($p < 0,05$)	0,22 (0,06–0,79)
Поражение 3 систем и более	15 (22,1%)	15 (60,0%)	5,70 ($p < 0,05$)	2,76 (1,18–6,45)
Поражение 4 систем и более	0	6 (24,0%)	14,21 ($p < 0,01$)	–
ОРДС	68 (98,6%)	25 (100%)	0	1,01 (0,53–1,94)
Энцефалопатия	34	5	2,99 ($p > 0,05$)	0,41 (0,14–1,15)
Почечная дисфункция	7	11	8,25 ($p < 0,01$)	4,34 (1,51–12,42)
Печеночная дисфункция	1	5	0,99 ($p > 0,05$)	0,55 (0,06–4,96)
Дисфункция системы крови	50	17	0,99 ($p > 0,05$)	0,94 (0,46–1,92)
Шок	15	4	0,25 ($p > 0,05$)	0,74 (0,22–2,43)
Респираторная поддержка				
Оксигенотерапия	7	1	0,77 ($p > 0,05$)	0,39 (0,05–3,37)
ИВЛ	62	24	0,04 ($p > 0,05$)	1,07 (0,55–2,06)
Вазопрессорная поддержка				
Нет	27	1	6,82 ($p < 0,01$)	0,1 (0,01–0,79)
1 препарат	34	20	1,77 ($p > 0,05$)	1,62 (0,79–3,33)
2 препарата	5	3	0,44 ($p > 0,05$)	1,66 (0,37–7,44)
3 препарата	1	1	0,54 ($p > 0,05$)	2,76 (0,17–45,81)
Заместительная почечная терапия	–	4	9,92 ($p < 0,01$)	–
Оценка по шкале pSOFA	4,0 (2,0–8,0)	7,5 (5,0–14,0)	6,98 ($p < 0,01$)	4,83 (1,30–17,92)

Установлено, что вероятность благоприятного исхода заболевания наиболее высока при отсутствии у ребенка сопутствующих заболеваний, при этом на исход не влияют возраст ребенка, особенности манифестации заболевания и наличие дисфункции одного органа или системы. Поражение двух систем/органов увеличивает риск летального исхода в 2 раза, при недостаточности четырех систем и более летальный исход становится непредотвратим. Критичным для развития летального исхода является развитие острого почечного повреждения, причем даже более значимым, чем возникновение шока. Отсутствие необходимости в проведении вазопрессорной терапии статистически значимо повышает шансы пациента на выживаемость.

Интегральная оценка всех указанных показателей может быть выполнена с помощью оценочной системы pSOFA, при этом установлено, что ее чувствительность и специфичность у детей с новой коронавирусной инфекцией составляют 83 и 61%

соответственно при точке отсечения, соответствующей 5,6 балла (рис.).

Это свидетельствует о хорошей клинической и прогностической значимости данной шкалы, хотя невысокие значения чувствительности и особенно специфичности предполагают необходимость ее дальнейшей валидации на большей когорте пациентов.

Обсуждение

Проведенное мультицентровое перекрестное исследование является первым в России и демонстрирует особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей на основании анализа демографических показателей, клинико-лабораторного статуса и лечебных мероприятий у 94 детей с тяжелым течением COVID-19 в 34 клиниках Российской Федерации за период с 1 апреля 2020 г. по 10 июня 2021 г. Крайне важно отметить, что у всех детей отмечались клинические проявления ОРДС,

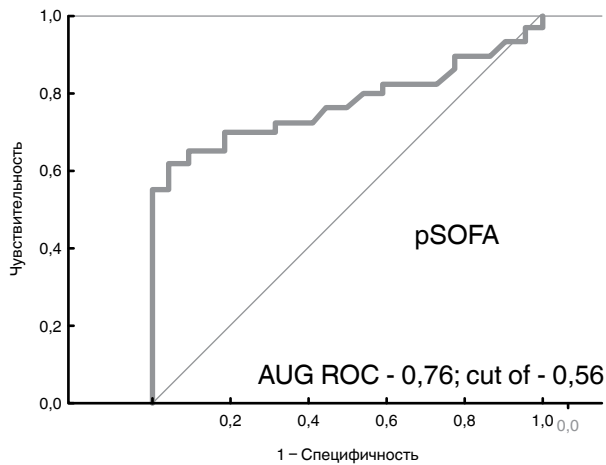


Рис. Оценка дискриминационной способности шкалы pSOFA у детей с тяжелой новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Fig. Evaluation of the discriminatory ability of the pSOFA score in children with severe new coronavirus infection (COVID-19)

всем понадобилась респираторная поддержка, при этом у 86 (91,5%) пациентов применяли инвазивную ИВЛ и 69 (73,4%) из них выздоровели. Это свидетельствует о меньшей вероятности фатального течения COVID-19 у детей, нуждающихся в инвазивной ИВЛ, по сравнению со взрослыми, что сопоставимо с данными других авторов [8]. В связи с высокой распространенностью данной инфекции как в мире, так и в Российской Федерации можно предположить, что в дальнейшем частота госпитализаций детей с COVID-19 будет только возрастать. Как и в других исследованиях, нами выявлено, что течение COVID-19 у детей является гораздо менее тяжелым, а результаты лечения тяжелобольных детей лучше, чем у взрослых [5–8, 9, 12, 13]. Обращает на себя внимание и то, что более чем в 46% у госпитализированных детей выявлены сопутствующие заболевания, что характерно и для взрослых, однако, в отличие от них, коморбидные состояния чаще всего были представлены задержкой физического или психического развития, а также генетическими аномалиями. Таким образом, можно предположить, что у детей в качестве сопутствующих заболеваний преобладает врожденная и наследственная патология, в то время как у взрослых это приобретенные и чаще всего метаболические нарушения (избыточная масса тела, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа).

Особо следует отметить, что более чем в 90% случаев у детей с тяжелым течением COVID-19 применяли инвазивную ИВЛ, при этом частота случаев выздоровления у них была намного выше, чем у взрослых. Основными предикторами исхода у детей являются не возраст и пол ребенка, а наличие син-

дрома полиорганной недостаточности и количество вовлеченных в патологический процесс органов и систем. Фатальное влияние оказывает наличие острого почечного повреждения, особенно при необходимости проведения заместительной почечной терапии.

Интересным представляется и то, что оценочная система pSOFA продемонстрировала приемлемую дискриминационную способность у детей с тяжелым течением COVID-19, в то время как у взрослых шкала SOFA не обладает прогностической значимостью, что существенно ограничивает возможность ее использования у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [10, 11].

Ограничения. В исследовании есть несколько ограничений. Во-первых, вполне возможно, что не всем госпитализированным детям в тяжелом состоянии в течение этого периода были проведены тесты с целью верификации новой коронавирусной инфекции. Во-вторых, выявленные факторы риска развития летального исхода у пациентов имели невысокие значения отношения рисков. Шкала pSOFA показала лишь умеренную дискриминационную способность, а ее точка отсечения соответствовала также умеренной чувствительности и специфичности. Нами не выявлен основной фактор риска летального исхода, поэтому и не создан алгоритм расчета риска летального исхода путем интегральной оценки всех факторов. Для разработки действенного алгоритма оценки риска летального исхода у детей с COVID-19 требуются дальнейшие исследования, включающие более крупные когорты пациентов. Однако полученные результаты создают надежную платформу для дальнейших детальных исследований COVID-19 у детей с более крупными когортами и длительными периодами наблюдения.

Выводы

1. Особенности тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у детей, нуждающихся в инвазивной ИВЛ, является более высокая вероятность благоприятного исхода.
2. Факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции у детей являются наличие коморбидных состояний, в первую очередь органического поражения центральной нервной системы, в сочетании с ярко выраженными клиническими проявлениями инфекционного процесса и острого респираторного дистресс-синдрома.
3. Предикторами летального исхода при тяжелой новой коронавирусной инфекции у детей являются недостаточность двух органов и систем и более, наличие острого почечного повреждения и оценка по шкале pSOFA более 5 баллов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечение заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 187–212. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
2. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
3. Пшениснор К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. и др. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 80–89. doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89>.
4. Bousquet J., Zuberbier T., Anto J. M., Iaccarino G., Czarlewski W., Anto A., Haahtela T., Akdis C. A., Blain H., Canonica G. W., Cardona V., Cruz A. A., Illario M., Ivancevich J. C., Jutel M., Klimek L., Kuna P., Laune D., Larenas-Linnemann D., Mullol J. et al. IS DIET PARTLY RESPONSIBLE FOR DIFFERENCES IN COVID-19 DEATH RATES BETWEEN AND WITHIN COUNTRIES? // Clin. Translat. Allergy. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00323-0>.
5. Chao J. Y., Derespina K. R., Herold B. C. et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City // J. Pediatr. – 2020. – Vol. 223. – P. 14–19.e2. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006).
6. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // Pediatrics. – 2020. – Vol. 58, № 4. – P. 712–713. doi: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702).
7. Graff K., Smith C., Silveira L. et al. Risk factors for severe COVID-19 in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2021. – Vol. 40, № 4. – P. e137–e145. doi: [10.1097/INF.0000000000003043](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003043).
8. Kabarriti R., Brodin N. P., Maron M. I. et al. Association of race and ethnicity with comorbidities and survival among patients with COVID-19 at an urban medical center in New York // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, № 9. – P. e2019795. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.19795](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19795).
9. Kompaniyets L., Agathis N. T., Nelson J. M. et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. e2111182. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.11182](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11182).
10. Raith E. P., Udy A. A., Bailey M. et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 3. – P. 290–300. doi: [10.1001/jama.2016.20328](https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328).
11. Raschke R. A., Agarwal S., Rangan P. et al. Discriminant accuracy of the sofa score for determining the probable mortality of patients with COVID-19 pneumonia requiring mechanical ventilation // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 14. – P. 1469–1470. doi: [10.1001/jama.2021.1545](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1545).
12. Shekerdemian L. S., Mahmood N. R., Wolfe K. K. et al. International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174, № 9. – P. 868–873. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.1948](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948).
13. Tsankov B. K., Allaire J. M., Irvine M. A. et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 103. – P. 246–256. doi: [10.1016/j.ijid.2020.11.163](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163).
14. 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 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239–1242. doi: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).
15. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. et al. Guidelines on specific clinical signs and treatment of disorders caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 187–212. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
2. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021. 136 p.
3. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A. et al. A new coronavirus infection in children with comorbidities: there is always a chance for recovery. *Journal Infektologii*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 80–89. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89>.
4. Bousquet J., Zuberbier T., Anto J.M., Iaccarino G., Czarlewski W., Anto A., Haahtela T., Akdis C.A., Blain H., Canonica G.W., Cardona V., Cruz A.A., Illario M., Ivancevich J.C., Jutel M., Klimek L., Kuna P., Laune D., Larenas-Linnemann D., Mullol J. et al. Is diet partly responsible for differences in covid-19 death rates between and within countries? *Clin. Translat. Allergy*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00323-0>.
5. Chao J.Y., Derespina K.R., Herold B.C. et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *J. Pediatr.*, 2020, vol. 223, pp. 14–19.e2. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006).
6. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 2020, vol. 58, no. 4, pp. 712–713. doi: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702).
7. Graff K., Smith C., Silveira L. et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2021, vol. 40, no. 4, pp. e137–e145. doi: [10.1097/INF.0000000000003043](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003043).
8. Kabarriti R., Brodin N.P., Maron M.I. et al. Association of race and ethnicity with comorbidities and survival among patients with COVID-19 at an urban medical center in New York. *JAMA Network Open*, 2020, vol. 3, no. 9, pp. e2019795. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.19795](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19795).
9. Kompaniyets L., Agathis N.T., Nelson J.M. et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Network Open*, 2021, vol. 4, no. 6, pp. e2111182. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.11182](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11182).
10. Raith E.P., Udy A.A., Bailey M. et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*, 2017, vol. 317, no. 3, pp. 290–300. doi: [10.1001/jama.2016.20328](https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328).
11. Raschke R. A., Agarwal S., Rangan P. et al. Discriminant accuracy of the sofa score for determining the probable mortality of patients with COVID-19 pneumonia requiring mechanical ventilation. *JAMA*, 2021, vol. 325, no. 14, pp. 1469–1470. doi: [10.1001/jama.2021.1545](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1545).
12. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K. et al. International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.*, 2020, vol. 174, no. 9, pp. 868–873. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.1948](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948).
13. Tsankov B.K., Allaire J.M., Irvine M.A. et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 103, pp. 246–256. doi: [10.1016/j.ijid.2020.11.163](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163).
14. 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 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242. doi: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).
15. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Александрович Юрий Станиславович

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

E-mail: jalex1963@mail.ru

Пшениснов Константин Викторович

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

E-mail: P_K@mail.ru

Прометной Дмитрий Владимирович

Российская детская клиническая больница
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, заведующий отделом телемедицины и госпитализации.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: prometnoy.d.v@gma

Миронов Петр Иванович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО.
450073, г. Уфа, ул. Ленина д. 3.

E-mail: mironovpi@mail.ru

Анчутин Павел Евгеньевич

ФГБОУ ВО «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Миннауки и высшего образования России,
ординатор.

107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

E-mail: nelson9857@yandex.ru

Теплякова Елена Дмитриевна

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детских болезней № 3.

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

Yury S. Aleksandrovich

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

Email: jalex1963@mail.ru

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.

Email: P_K@mail.ru

Dmitry V. Prometnoy

Russian Children Clinical Hospital,
Pirogov Russian National Research Medical University
Candidate of Medical Sciences,
Head of Telemedicine and Hospitalization Department.
1, Ostrovityanova St.,
Moscow, 117997.

Email: prometnoy.d.v@gma

Petr I. Mironov

Bashkir State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Children Surgery Department
with Professional Development Training.
3, Lenina St., Ufa, 450073.

Email: mironovpi@mail.ru

Pavel E. Anchutin

Federal Research Clinical Center
of Reanimatology and Rehabilitation,
the Russian Ministry of Science and Higher Education,
Resident.

25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.

Email: nelson9857@yandex.ru

Elena D. Teplyakova

Rostov State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Children Diseases Department no. 3,
29, Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don, 344022.



Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной

М. А. ПЕТРУШИН¹, Е. В. ТЕРЕЩЕНКО², П. И. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, Е. А. КУДРЯШОВА¹, И. Ю. СТАРЧЕНКО¹, И. С. НИКИФОРОВ¹, Т. В. КИРСАНОВА³, М. А. БАБАЕВ⁴

¹Областная клиническая больница, Тверская область, г. Тверь, РФ

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, Москва, РФ

⁴Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Беременные и родильницы подвержены более высокому риску заражения новой коронавирусной инфекцией и неблагоприятным исходам как для матери, так и для плода. Стандартные подходы к ведению полиорганной дисфункции, ассоциированной с COVID-19, не всегда могут быть осуществлены в этой группе больных за счет измененной физиологии дыхательной системы у беременных и неблагоприятного влияния на плод. На примере пациентки, у которой на фоне COVID-19 развился синдром множественной органной дисфункции (острый респираторный дистресс-синдром тяжелой степени (PaO₂/FiO₂ 96), коагулопатия), продемонстрировано успешное применение в послеродовом периоде комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности, сочетающей в себе вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию, терапевтический плазмообмен и заместительную почечную терапию с использованием универсального сета oXiris.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, беременность, вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация, терапевтический плазмообмен, ультрагемодиализация, сорбция

Для цитирования: Петрушин М. А., Терещенко Е. В., Мельниченко П. И., Кудряшова Е. А., Старченко И. Ю., Никифоров И. С., Кирсанова Т. В., Бабаев М. А. Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 37-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-37-47

The Successful Use of Combined Extracorporeal Life Support in Treatment of the New Coronavirus Infection Complicated by the Development of Multiple Organ Dysfunction in a Pregnant Woman

М. А. PETRUSHIN¹, Е. В. TERESCHENKO², P. I. MELNICHENKO¹, Е. А. KUDRYASHOVA¹, I. YU. STARCHENKO¹, I. S. NIKIFOROV¹, T. V. KIRSANOVA³, M. A. BABAEV⁴

¹Regional Clinical Hospital, Tver, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Moscow, Russia

⁴Russian Surgery Research Center Named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

ABSTRACT

Pregnant and postpartum women are at a higher risk of infection with SARS-CoV-2 as well as a higher risk of adverse outcomes for the mother and fetus. Standard approaches to the management of COVID-19-associated multiple organ dysfunction may not always be implemented in this category of patients. In the clinical case of a patient, who developed multiple organ dysfunction syndrome (severe ARDS, coagulopathy) associated with COVID-19 in the postpartum period, we demonstrate the successful use of combined extracorporeal life support that included veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, therapeutic plasma exchange and renal replacement therapy with the universal oXiris set.

Key words: the new coronavirus infection COVID-19, pregnancy, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, therapeutic plasma exchange, ultrahemodiafiltration, sorption

For citations: Petrushin M.A., Tereschenko E.V., Melnichenko P.I., Kudryashova E.A., Starchenko I.Yu., Nikiforov I.S., Kirsanova T.V., Babaev M.A. The successful use of combined extracorporeal life support in treatment of the new coronavirus infection complicated by the development of multiple organ dysfunction in a pregnant woman. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 37-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-37-47

Для корреспонденции:

Петрушин Максим Александрович
E-mail: petrushinmaxim@gmail.com

Correspondence:

Maksim A. Petrushin
Email: petrushinmaxim@gmail.com

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, которое характеризуется различными клиническими проявлениями, от асимптомного течения до тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также последующего развития синдрома множествен-

ной органной дисфункции [8]. ОРДС развивается у 42% пациентов с коронавирусной пневмонией и у 61–81% пациентов, которым требуется госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. Беременные подвержены более высокому риску заражения новой корона-

вирусной инфекцией, особенно в третьем триместре. Хотя клинические проявления не отличаются от таковых в общей популяции, COVID-19 в этой группе пациентов связан с увеличением: частоты тяжелых форм течения болезни; госпитализаций, в том числе в ОРИТ; потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); частоты преждевременных родов и госпитализаций новорожденных в ОРИТ [3].

Описание применения ЭКМО у беременных ограничено небольшим числом клинических случаев, поскольку считается, что эта методика увеличивает риск развития кровотечений и/или тромботических осложнений [16, 30, 36]. Однако в определенных ситуациях проведение ЭКМО становится необходимостью. Описанные в литературе показания к применению вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) у беременных и женщин в послеродовом периоде включали в себя ОРДС, вызванный вирусами гриппа А/Н1N1 и др. [7, 10, 22, 24, 25, 29, 34, 38], тяжелую пневмонию в сочетании с бронхиальной астмой [9, 20], массивное легочное кровотечение [17], вторичный ОРДС на фоне сепсиса [31, 33], ОРДС неизвестной этиологии [11], острое повреждение легких вследствие трансфузии [37] и ряд других более редких патологий. На сегодняшний день лишь несколько авторов сообщили о благоприятных исходах для матери и плода в случаях, когда было необходимо применение экстракорпорального замещения функции дыхания при COVID-19 [6, 12, 14, 19, 20, 21, 23, 43]. Самая большая группа из девяти женщин описана J. Barrantes et al. [6]. Все пациентки выжили и не имели серьезных осложнений после ЭКМО. Эта серия случаев демонстрирует высокие показатели выживаемости матерей при поддержке ЭКМО в лечении тяжелого ОРДС, связанного с COVID-19, подчеркивая возможность снижения показателей материнской смертности во время пандемии.

Кроме ЭКМО, у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, особенно осложненного полиорганной дисфункцией, могут быть использованы экстракорпоральные методики, направленные на уменьшение концентрации медиаторов воспаления в плазме крови. В литературе имеются данные о том, что терапевтический плазмообмен (ПО) улучшает клиническое течение заболевания, хотя в отдельных исследованиях и не выявлено статистически значимого влияния на исходы [46]. ПО в данной ситуации может влиять на различные звенья патогенеза: в первую очередь на прокоагулянтные нарушения в системе гемостаза, а также на гиперпродукцию цитокинов [42]. Эффективным методом является также применение универсального сета oXiris, обладающего несколькими свойствами: способностью к коррекции почечной функции, адсорбции эндотоксина и цитокинов [28].

Цель описания данного клинического случая – продемонстрировать эффективность и безопасность

применения комбинированной экстракорпоральной ЭКМО (ВВ-ЭКМО, ПО, ультрагемодиофильтрация с сорбцией цитокинов) для поддержки жизнеобеспечения при лечении беременной пациентки с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной развитием полиорганной дисфункции.

Клинический случай. Пациентка Е. (34 года) поступила в ОРИТ № 4 (для лечения больных с выявленным COVID-19) ГБУЗ «Областная клиническая больница» (г. Тверь) с диагнозом «двухсторонняя внебольничная пневмония (ковид-пневмония) тяжелой степени, КТ-4 (классификация по степени выявленных изменений), 80%. Беременность 35 недель».

Заболела 7 дней назад, когда появились общая слабость, подъем температуры до 38,9°C, кашель, по поводу чего вызвала скорую медицинскую помощь. Больная была доставлена в родильный дом № 1 (РД № 1, инфекционный госпиталь для лечения пациентов с COVID-19), где была проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), при которой выявлена двухсторонняя пневмония средней степени тяжести (КТ-1 – классификация по степени выявленных изменений) с поражением 20–30% паренхимы легких, зонами уплотнения по типу «матового стекла» (рис. 1А).

Данная беременность у пациентки пятая, роды – вторые (2004 г. – самопроизвольный выкидыш на малом сроке; 2005 г., 2008 г. – кесарево сечение по акушерским показаниям, 2006 г. – медикаментозный аборт). Во время данной беременности наблюдалась в женской консультации пос. Сонково. С 22-й недели беременности отмечала повышение АД до 150/100 мм рт. ст., по назначению участкового врача акушера-гинеколога принимала метилдопу 250 мг 2 раза в сутки. Наличие хронических заболеваний отрицает. Соматический анамнез осложнен наличием ожирения II степени (ИМТ 36,3).

За время наблюдения в РД № 1 зафиксированы подъемы артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., впервые зарегистрирована суточная протеинурия (1,2 г), что позволило диагностировать преэклампсию. В инфекционном госпитале (РД № 1) пациентке проводили гормональную (дексаметазон 10 мг 2 раза в сутки), инфузионную терапию (в объеме 500 мл внутривенно, 1 000 мл перорально в сутки), однако отмечалась отрицательная динамика, выражавшаяся в прогрессировании дыхательной недостаточности (нарастание одышки > 30/мин, появление потребности в инсуффляции O₂ 15 л/мин, SpO₂ 84–86%), на основании чего принято решение о переводе пациентки в окружную клиническую больницу (ОКБ) бригадой санитарной авиации. При поступлении в ОКБ выполнена повторная МСКТ органов грудной клетки, по результатам которой отмечалось увеличение площади поражения паренхимы легких до 80% с зонами уплотнения по типу «матового стекла» (рис. 1В).

Пациентка была госпитализирована в ОРИТ № 4 со следующим диагнозом. Основное заболевание: U07.2 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован, тяжелой степени.

Осложнения основного заболевания: J12.8 – пневмония двусторонняя полисегментарная, тяжелой степени. Шкала NEWS 6 баллов. КТ-4 (классификация по степени выявленных изменений), поражение 80% паренхимы легких. ОРДС средней степени тяжести.

Беременность 34–35 недель. Сопутствующие заболевания: умеренная преэклампсия. Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери. Плацентарные нарушения 1А степени. Ожирение II степени. Кардиомегалия.

В связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью на фоне преэклампсии пациентка была оперативно родоразрешена. Кровопотеря составила 700 мл (гемоглобин 92 г/л, эритроциты $3,3 \cdot 10^{12}/л$). Пациентке проводили подавление лактации бромкриптином в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

В связи с низким значением соотношения PaO_2/FiO_2 (193 мм рт. ст.) и SpO_2 (91%) в ОРИТ начата высокопоточная кислородная терапия (поток O_2 50 л/мин, $FiO_2 = 70\%$ при температуре воздушной смеси $37^\circ C$). Назначена схема лечения в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лече-

ние новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 [2], которая включала: инфузионную (стерофундин изотонический 1 500 мл/сут, жидкость перорально до 1 500 мл), антигипертензивную ($MgSO_4$ 25% 100,0 мл/сут, верошпирон 50 мг/сут), антиагрегантную (аспирин 50 мг/сут) терапию. Продолжены антибактериальная терапия и профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта (омепразол 40 мг/сут). Через 12 ч после кесарева сечения начата антикоагулянтная терапия (гепарин 1 000 Ед/ч непрерывно), а также терапия моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 (IL-6) (тоцилизумаб 400 мг/сут). В течение следующих суток дыхательная недостаточность продолжала нарастать (частота дыхательных движений (ЧДД) 46 в минуту, SpO_2 82% в режиме СРАР, SpO_2 74% при дыхании атмосферным воздухом), в результате чего пациентка была переведена на ИВЛ в режим PSIMV+ (параметры: $P_{sup} = 14$ см вод. ст., $PEEP = 10$ см вод. ст., FiO_2 90%, $P_{peak} = 28$ см вод. ст., $V_t = 320-380$ мл, Cst 22, $PaO_2/FiO_2 = 102$). Пациентка переведена в положение «прон-позиция».

Еще через 2 сут у пациентки отмечена резкая отрицательная динамика со снижением PaO_2/FiO_2 до 96, нарастанием парциального давления CO_2 в артериальной крови до 51 мм рт. ст. По данным МСКТ в динамике отмечена прогрессия поражения паренхимы легких с зонами по типу «матового стекла» до 100% (рис. 1С).

По жизненным показаниям начата процедура ВВ-ЭКМО [подключение через левую бедренную

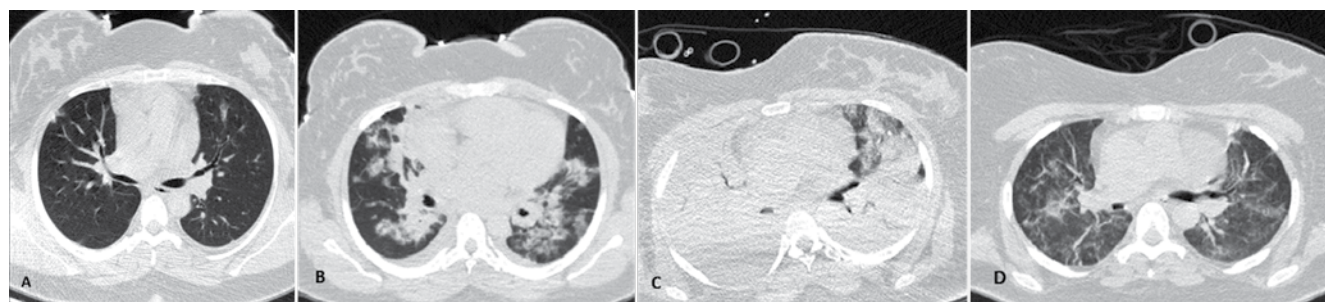


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки в разные сроки заболевания: А – на 4-е сут, В – на 8-е сут, С – на 9-е сут, D – на 29-е сут

Fig. 1. Multispiral computed tomography of chest organs at different time points of the disease: A – day 4, B – day 8, C – day 9, D – day 29

вену (катетер 25 Fr) и яремную вену справа (катетер 25Fr)] в положении «прон-позиция» (параметры ЭКМО – рис. 2). В лабораторных данных отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 93,7 ммоль/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 741 Ед/л, IL-6 до 489 пг/мл. С целью коррекции гипервоспалительного ответа и тенденции к гиперкоагуляции, а также из-за отсутствия эффекта от применения терапии моноклональными антителами проведена процедура ПО с удалением 3 000 мл плазмы. Замещение проводилось свежемороженой плазмой и 20%-ным раствором альбумина. После процедуры ПО проведена трансфузия антиковид-

ной свежемороженой плазмы в объеме 500 мл. С целью ведения пациентки в рестриктивном водном балансе была начата процедура продленной вено-венозной гемодиализации (CVVHDF) с использованием сета oXiris (Baxter International Inc., США) для дополнительной коррекции системного воспаления. Гемодинамика за время наблюдения оставалась стабильной по данным мониторинга с помощью системы PiccoPlus (Pulsion Medical Systems, Германия): АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС 79 в мин, сердечный индекс $2,92 л \cdot мин^{-1} \cdot м^2$, индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) $3 017 дин \cdot с/см^5 \cdot м^2$.

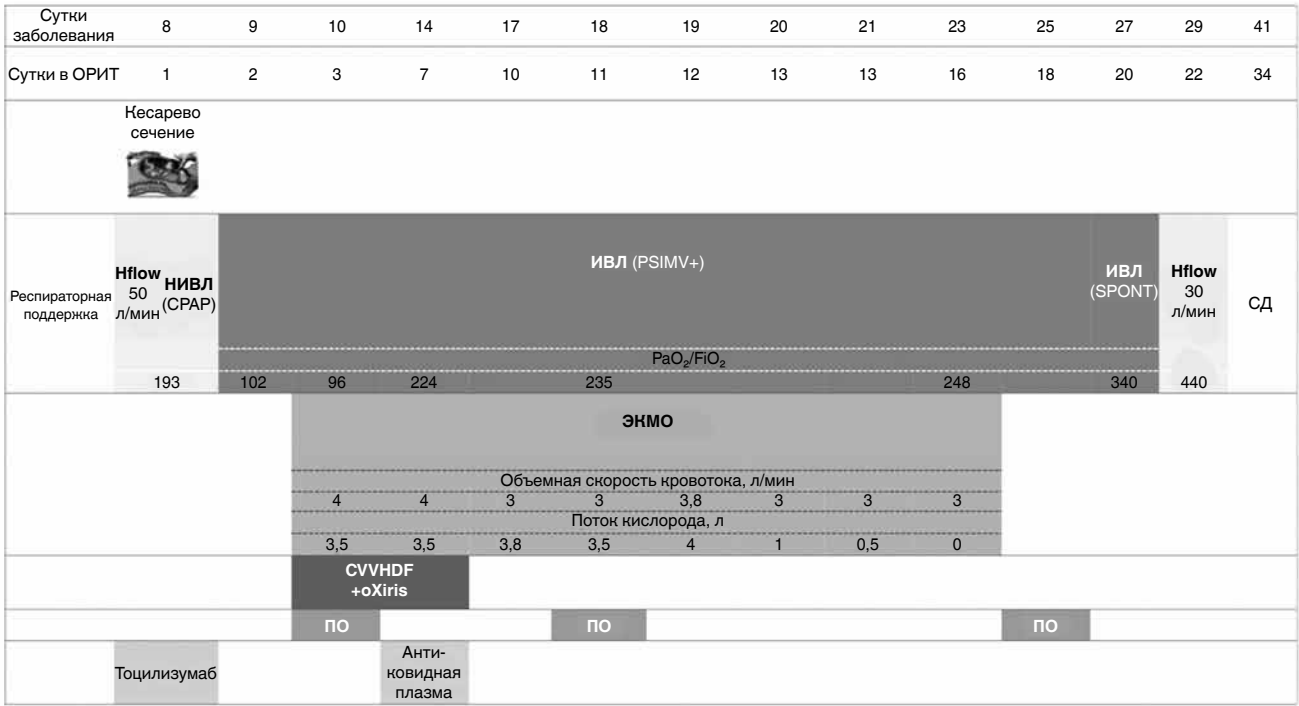


Рис. 2. Динамика проводимой терапии. HFlow – High-flow (высокопоточная) кислородная терапия, СД – самостоятельное дыхание, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, P-SIMV – Pressure Control Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, режим синхронизированной перемежающейся вентиляции с управлением по давлению, Spont – режим спонтанной вентиляции, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, CVVHDF – Continuous Veno-Venous Haemodiafiltration, продленная вено-венозная гемодиализация, oXiris – сет для удаления цитокинов, эндотоксина и проведения заместительной почечной терапии, ПО – терапевтический плазмаобмен

Fig. 2. Changes in treatment. HFlow – high-flow oxygen therapy, SD – spontaneous respiration, APV – artificial pulmonary ventilation, P-SIMV – pressure control synchronized intermittent mandatory ventilation, Spont – spontaneous ventilation mode, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, CVVHDF – continuous veno-venous haemodiafiltration, oXiris – the device for removal of cytokines, endotoxines and continuous renal replacement therapy, PO – therapeutic plasma exchange

На фоне ЭКМО у пациентки отмечали снижение уровня гемоглобина с 92 до 76 г/л, уровня тромбоцитов со 156 до 66 · 10⁹/л. По результатам тромбоэластографии наблюдали развитие тяжелой гипокоагуляции, в связи с чем была отменена антикоагулянтная терапия. Проводили трансфузии эритроцитарной массы, тромбоцитов, криопреципитата (в среднем 600 мл) и свежесзамороженной плазмы (500 мл). В течение первых 10 дней нахождения пациентки в ОРИТ средний объем инфузии компонентами крови составлял 1 600–1 800 мл (рис. 3).

На 6-е сут (8-е в ОРИТ) проведения ЭКМО отмечена положительная динамика в респираторном статусе больной: увеличение соотношения PaO₂/FiO₂ до 224, ИВЛ в режиме PSIMV+ с параметрами P_{sup} = 10 см вод. ст., РЕЕР = 8 см вод. ст., V 380 – 420 мл, Peak = 22–24 см вод. ст., Cst 36–38, FiO₂ = 50%. Гемодинамика стабильная, без вазопрессорной и инотропной поддержки, с тенденцией к артериальной гипертензии (АД 156/94 мм рт. ст., ЧСС 68 в 1 мин).

Учитывая лабораторные данные (СРБ 285 ммоль/л, ЛДГ 1 548 Ед/л), принято решение о проведении повторной процедуры терапевтического ПО с замещением 2 000 мл плазмы.

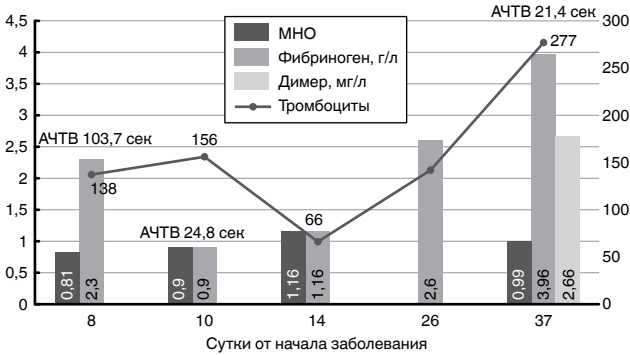


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей коагулограммы. МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Fig. 3. Changes in the laboratory coagulation tests. МНО – international normalized ratio, АЧТВ – activated partial thromboplastin time

Дальнейшее ведение пациентки продолжали в рестриктивном балансе, максимальный объем инфузионной терапии составлял не более 600 мл/сут. За время наблюдения в ОРИТ пациентка получала

антибактериальную и противовирусную терапию, антигипертензивную терапию (доксазозин 8 мг/сут; моксонидин 0,4 мг/сут; внутривенно урапидил 0,5%, скорость от 5 мл/ч), антиагрегантную терапию (аспирин 50 мг/сут), гормональную терапию (метилпреднизолон 30 мг/сут), нутритивную поддержку (фрезубин 500 мл/сут + электролитный раствор 500 мл/сут). Проводили непрерывную седацию (пропофол внутривенно со скоростью 15 мл/ч), миоплегию (рокурония бромид 1% 6 мл/ч), профилактику стресс-язв желудочно-кишечного тракта (омепразол 40 мг/сут).

На 23-е сут от начала заболевания (16 в ОРИТ) ввиду положительной динамики ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 300$, ИВЛ в режиме PSIMV+ с параметрами $\text{Pins} = 14$ см вод. ст., $\text{Psup} = 12$ см вод. ст., $\text{PEEP} = 11$ см вод. ст., $\text{Vte} = 490\text{--}520$ мл, $\text{FiO}_2 = 60\%$, $\text{SpO}_2 = 95\text{--}96\%$) прекратили ЭКМО.

На 18-е сут пребывания в ОРИТ в связи с высоким уровнем ЛДГ (1 102 Ед/л), СРБ (115,9 мг/л) пациентке провели третью процедуру ПО с замещением 2 000 мл плазмы.

На 19-е сут пациентка переведена на вспомогательный режим вентиляции, а еще через 2 сут отлучена от ИВЛ. Начата неинвазивная вентиляция легких в режиме HFlow с потоком 30 л/мин, при этом $\text{FiO}_2 = 45\%$, $\text{SpO}_2 = 94\text{--}95\%$.

На 37-е сут заболевания выполнена МСКТ в динамике, по результатам которой выявлена площадь поражения паренхимы легких 64% (КТ-3); область деструкции в верхнем отделе правого легкого.

На 41-е сут от начала болезни у пациентки восстановилось адекватное самостоятельное дыхание без респираторной поддержки (ЧДД 18–20 в мин, $\text{SpO}_2 = 95\text{--}96\%$), а еще через 2 дня выписана.

За время госпитализации пациентке параллельно проведены: процедуры ВВ-ЭКМО (14 сут, из них 5 сут на фоне антикоагулянтной терапии); 3 процедуры ПО с общим объемом 7 000 мл; процедура продленной вено-венозной гемодиализации в течение 4 сут с использованием фильтра Oxiris.

В результате кесарева сечения родился недоношенный мальчик (35–36 недель), масса тела – 2 900 мг, рост – 48 см, с оценкой по Апгар 7–8 баллов, переведен на ИВЛ. Ребенок бригадой специалистов ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е. М. Бакуниной» доставлен в ОРИТ перинатального центра. Через 24 ч экстубирован, на следующие сутки переведен в профильное отделение и на 15-е сут выписан домой.

Обсуждение

На данном клиническом примере продемонстрированы эффективность и безопасность применения комбинации экстракорпоральных методов поддержки жизнеобеспечения в лечении тяжелой формы коронавирусной инфекции у пациентки, относящейся к группе риска – беременной с сопутствующей патологией и находящейся в послеродовом периоде.

Хорошо известно, что при беременности происходит ряд адаптационных изменений со стороны иммунной системы (например, подавление Т-клеточной активности), которые направлены на формирование толерантности к тканям плода и могут являться предрасполагающими факторами к развитию любых инфекционных заболеваний [39]. Другими факторами, способствующими тяжелому течению коронавирусной инфекции у пациентки, могли стать предсуществующая артериальная гипертензия и ожирение, что также подтверждаются данными некоторых клинических исследований [40, 47].

Основными звеньями патогенеза COVID-19 являются прямое повреждение эпителия дыхательных путей за счет репликации вируса, дисфункциональный иммунный ответ макроорганизма, эндотелиит, микроангиопатия и коагулопатия с высокой предрасположенностью к артериальным и венозным тромбозам; выраженные морфологические и патофизиологические изменения (пневмония, ателектазы, поражение легочных сосудов, шунтирование), которые приводят к прогрессирующим нарушениям дыхательной функции [35].

Стратегия механической вентиляции легких у таких пациентов до сих пор активно обсуждается мировым сообществом, однако наиболее общим подходом является проведение протективной ИВЛ с ограничением дыхательного объема, давления плато, индивидуальным подбором РЕЕР, позиционированием на животе (положение «прон-позиция»), миоплегией, использованием высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции в режиме СРАР на ранних этапах развития дыхательной недостаточности [8, 26]. Эта стратегия не всегда может быть осуществлена у беременных пациенток за счет подъема диафрагмы и уменьшения функциональной остаточной емкости легких, физиологически увеличенного внутрибрюшного давления, невозможности длительного нахождения в прон-позиции на поздних сроках и влияния гиперкапнии и респираторного ацидоза (которые могут быть допустимы у небеременных пациентов) на плод [23, 30]. Учитывая столь выраженные изменения респираторной механики на поздних сроках беременности, риск гипоксии, дистресса и осложнений, связанных с проведением ЭКМО, для плода, многопрофильная команда ОКБ № 1 приняла решение о проведении кесарева сечения в экстренном порядке, хотя в литературе имеются данные об усугублении воспалительной и эндотелиальной дисфункции у матери после кесарева сечения [35].

В текущей клинической ситуации были последовательно использованы все методики респираторной поддержки: от оксигенотерапии, через высокопоточную вентиляцию и неинвазивную ИВЛ (СРАР), до ИВЛ. На фоне прогрессирования дыхательной недостаточности (снижение индекса оксигенации, нарастание гиперкапнии), учитывая молодой возраст и отсутствие тяжелых сопутствующих патологий, а также потенциальную обратимую

мость легочного повреждения, было принято решение о подключении ВВ-ЭКМО. Выбранная тактика позволила справиться с гипоксемией и гиперкапнией и выиграть время для восстановления легочной паренхимы. В отношении параметров ЭКМО у беременных пациенток и женщин в послеродовом периоде обычно применяются стандартные подходы (сосудистый доступ, поток FiO_2 на ЭКМО, терапия компонентами крови и т. д.) [36, 42].

В самом начале пандемии было довольно сдержанное отношение к использованию ЭКМО у беременных и рожениц, учитывая лишь единичные описания в этой популяции и высокие риски осложнений [19, 21, 23, 43].

Однако более высокая выживаемость при использовании ЭКМО по другим показаниям у беременных и рожениц позволила предположить, что и в данном случае этот метод может стать жизненноспасающим [9, 18, 30]. Первые публикации по использованию ЭКМО при COVID-19 у рожениц появились лишь в августе 2020 [19, 21]. Кроме того, в двух европейских исследованиях указывалось, что в 1% случаев тяжелого течения COVID-19 у рожениц может требоваться поддержка ЭКМО, однако никаких подробностей ни о пациентках, ни о проведении ЭКМО, ни об осложнениях в них не оговорено [21, 43]. В октябре 2020 г. R. Barbaro et al. сообщили об успешном использовании ЭКМО при COVID-19 в международной когорте, в которой 22 пациентки из 1 035 были беременными [5]. Серия случаев J. Barrantes et al., опубликованная в конце ноября 2020 г., подчеркивает высокую выживаемость при подключении ЭКМО при ОРДС, связанном с COVID-19 [6]. До начала ЭКМО в этой когорте лечение ОРДС у беременных осуществлялось согласно существующим клиническим рекомендациям (все пациенты получали лечение с высоким ПДКВ, нервно-мышечной блокадой и положением в прон-позиции). После того как традиционные методы интенсивной терапии были исчерпаны, 9 пациенткам была начата поддержка ЭКМО. Эта публикация также подчеркивает, что большинство пациенток страдали ожирением и хронической артериальной гипертензией. По-видимому, как и все население, пострадавшее от COVID-19, беременные женщины с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19. Авторы также описывают гипокоагуляцию у своих пациентов, причем у двух пациентов все же развился геморрагический синдром.

К осложнениям при проведении ЭКМО среди беременных и женщин в послеродовом периоде относятся: геморрагические осложнения (32%), ДВС-синдром, нозокомиальные инфекции, фибрилляция предсердий, генерализованная миопатия и почечная недостаточность, гемолиз, смещение канюли, неэффективная скорость кровотока в результате компрессии сосудов беременной маткой [45]. (скорость кровотока увеличивалась после экстренного кесарева сечения), внутрибольничные инфекции [4, 32], по-

вреждение диафрагмального нерва при установке канюли для ЭКМО с развитием пареза диафрагмы, тромбоз мембраны оксигенатора [15].

По данным мета-анализа J. J. Y. Zhang et al., выживаемость матери и плода при применении ЭКМО составляет 77,2 и 69,1% соответственно, что соотносится с данными других ретроспективных обзоров, в том числе регистра организации ECLS, и является выше, чем выживаемость при проведении ЭКМО в общей популяции пациентов [37, 48].

Известно, что беременность сопровождается сдвигами в системе гемостаза в сторону прокоагуляции, что сильно усугубляется COVID-19-ассоциированной эндотелиальной дисфункцией [39, 41]. У нашей пациентки развилась полиэтиологичная (беременность, COVID-19, кесарево сечение, контакт крови с многочисленными контурами экстракорпорального оборудования) коагулопатия, которая проявлялась выраженной гипокоагуляцией, тромбоцитопенией, гемолизом эритроцитов и анемией.

Терапевтический ПО – методика экстракорпоральной гемокоррекции, направленная на удаление растворимых компонентов плазмы крови, которая применяется при широком спектре заболеваний, в том числе тромботических микроангиопатиях [46]. Механизмами коррекции коагулопатии при применении ПО могут являться удаление активированных прокоагулянтных белков с заменой на природные антикоагулянты донорской плазмы, коррекция индуцированного воспалением дефицита фермента ADAMTS13, образования мультимеров фактора фон Виллебранда и др. [42]. Известно, что после сеансов ПО снижаются уровни маркеров тромбовоспаления, ассоциированных с COVID-19 (IL-6, D-димер) [13]. Применение ПО в данной клинической ситуации позволило скорректировать многокомпонентную коагулопатию и снизить концентрацию воспалительных медиаторов в плазме. Из ограниченных данных литературы можно сделать вывод, что ПО у беременных и женщин в послеродовом периоде имеет такой же профиль безопасности, как и в общей популяции [46].

Наиболее частым осложнением применения ЭКМО при ОРДС COVID-19 был тромбоз контура (15–22%) [48]. Тромбоз контура при беременности может быть более распространенным в результате сочетания гестационных изменений и протоколов антикоагуляции, которые чаще всего не учитывали факт беременности. Нам удалось избежать этого осложнения.

Перегрузка жидкостью является значимым фактором смертности у пациентов с ОРДС [27]. Рестриктивный подход к инфузионной терапии может улучшать дыхательную функцию и снижать количество дней ИВЛ [18]. Принимая во внимание потребность в парентеральном введении значительных объемов жидкости, была выбрана стратегия активного контроля водно-электролитного баланса

с помощью заместительной почечной терапии для достижения эуволеми [1].

oXiris – покрытый гепарином гемофильтр на основе мембраны AN69ST, который одновременно способен выполнять несколько функций: заместительную почечную терапию, адсорбцию эндотоксина и адсорбцию цитокинов. oXiris успешно применяется в лечении состояний, сочетающих в себе дисрегуляторный воспалительный ответ (сепсис, септический шок) и нарушение почечной функции [42]. Учитывая сходные нарушения у нашей пациентки, применение данного фильтра позволило одновременно поддерживать почечную функцию и скорректировать системный воспалительный ответ.

К счастью, о вертикальной передаче COVID-19 от матери к плоду сообщается редко. Ребенок не заразился COVID-19.

Заключение

На сегодняшний день методы экстракорпоральной терапии в лечении беременных женщин в критическом состоянии применяются ограниченно из-за отсутствия прочной доказательной базы и определенных опасений среди клиницистов. На текущем клиническом примере мы продемонстрировали безопасность и эффективность процедур ЭКМО, терапевтического ПО и заместительной почечной терапии как методик комбинированной терапии тяжелой коронавирусной пневмонии, осложненной полиорганной дисфункцией. Экстракорпоральная поддержка жизнедеятельности может активнее применяться в лечении беременных пациенток и женщин в послеродовом периоде при условии тщательного мониторинга параметров гомеостаза.

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. Авдейкин С. Н., Костин Д. М., Средняков А. В. и др. Заместительная почечная терапия при лечении пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 23–30. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-23-30>.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.).
3. Кузьков В. В., Лапин К. С., Фот Е. В. и др. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 47–61. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61>.
4. Anselmi A., Ruggieri V. G., Letheulle J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy // *J. Card Surg.* – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 781–786. doi: 10.1111/jocs.12605. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26307595.
5. Barbaro R. P., MacLaren G., Boonstra P. S. et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 1071–1078. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0.
6. Barrantes J. H., Ortoleva J., O'Neil E. R. et al. Successful treatment of pregnant and postpartum women with severe COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation // *ASAIO J.* – 2021. – Vol. 1, № 67 (2). – P. 132–136. doi: 10.1097/MAT.0000000000001357. PMID: 33229971; PMCID: PMC7846250.
7. Catanzarite V., Willms D., Wong D. et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 760–764. doi: 10.1016/S0029-7844(00)01231-X. PMID: 11339930.
8. Chalmers J. D., Crichton M. L., Goeminne P. C. et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57, № 4. – 2100048. Published 2021 Apr 15. doi:10.1183/13993003.00048-2021.
9. Coscia A. P., Cunha H. F., Longo A. G. et al. Report of two cases of ARDS patients treated with pumpless extracorporeal interventional lung assist // *J. Bras. Pneumol.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 408–411. doi: 10.1590/s1806-37132012000300019. PMID: 22782614.
10. Courouble P., Geukens P., Laarbaui F. et al. Adult respiratory distress syndrome caused by 2009 H1N1 influenza during pregnancy: success of ECMO for both the mother and the child // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2011. – Vol. 43, № 2. – P. 75–78. PMID: 21848176; PMCID: PMC4680027.
11. Cunningham J. A., Devine P. C., Jelic S. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108. – P. 792–795. doi: 10.1097/01.AOG.0000209184.33709.ec. PMID: 17018505.

REFERENCES

1. Avdeykin S.N., Kostin D.M., Srednyakov A.V. et al. Replacement renal therapy in the treatment of patients with a severe course of the new coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-23-30>.
2. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 9*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 9]. Approved by the Russian MoH as of October 26, 2020.
3. Kuzkov V.V., Lapin K.S., Fot E.V. et al. Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room - what's new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61>.
4. Anselmi A., Ruggieri V.G., Letheulle J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *J. Card Surg.*, 2015, vol. 30, no. 10, pp. 781–786. doi: 10.1111/jocs.12605. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26307595.
5. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S. et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*, 2020, vol. 396, pp. 1071–1078. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0.
6. Barrantes J.H., Ortoleva J., O'Neil E.R. et al. Successful treatment of pregnant and postpartum women with severe COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.*, 2021, vol. 1, no. 67 (2), pp. 132–136. doi: 10.1097/MAT.0000000000001357. PMID: 33229971; PMCID: PMC7846250.
7. Catanzarite V., Willms D., Wong D. et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 2001, vol. 97, pp. 760–764. doi: 10.1016/S0029-7844(00)01231-X. PMID: 11339930.
8. Chalmers J.D., Crichton M.L., Goeminne P.C. et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 57, no. 4, 2100048. Published 2021 Apr 15. doi:10.1183/13993003.00048-2021.
9. Coscia A.P., Cunha H.F., Longo A.G. et al. Report of two cases of ARDS patients treated with pumpless extracorporeal interventional lung assist. *J. Bras. Pneumol.*, 2012, vol. 38, no. 3, pp. 408–411. doi: 10.1590/s1806-37132012000300019. PMID: 22782614.
10. Courouble P., Geukens P., Laarbaui F. et al. Adult respiratory distress syndrome caused by 2009 H1N1 influenza during pregnancy: success of ECMO for both the mother and the child. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2011, vol. 43, no. 2, pp. 75–78. PMID: 21848176; PMCID: PMC4680027.
11. Cunningham J.A., Devine P.C., Jelic S. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2006, vol. 108, pp. 792–795. doi: 10.1097/01.AOG.0000209184.33709.ec. PMID: 17018505.

12. Douglass K. M., Strobel K. M., Richley M. et al. Maternal-neonatal dyad outcomes of maternal COVID-19 requiring extracorporeal membrane support: a case series // *Am. J. Perinatol.* - 2021. - Vol. 38, № 1. - P. 82-87. doi: 10.1055/s-0040-1718694.
13. Faqih F., Alharthy A., Abdulaziz S. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomized control clinical trial // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* - 2021. - <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106334>.
14. Fiore A., Piscitelli M., Adodo D. K. et al. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation postpartum as rescue therapy in a woman with COVID-19 // *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* - 2020. - Vol. 6. - doi:10.1053/j.jvca.2020.07.088.
15. Godcharles C., Safarzadeh M., Oliver E. A. et al. Phrenic nerve injury secondary to extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy: A case report // *Clin. Case Rep.* - 2020. - Vol. 29, № 8. - P. 1993-1996. doi: 10.1002/ccr3.3053. PMID: 33088536; PMCID: PMC7562859.
16. Grasselli G., Bombino M., Patroniti N. et al. Use of extracorporeal respiratory support during pregnancy: a case report and literature review // *ASAIO J.* - 2012. - Vol. 58, № 3. - P. 281-284. doi: 10.1097/MAT.0b013e318249695d. PMID: 22395116.
17. Grimme I., Winter R., Kluge S. et al. Hypoxic cardiac arrest in pregnancy due to pulmonary haemorrhage // *Case Reports.* - 2012. - Vol. 22. - doi: 10.1136/bcr2012-006741.
18. Grissom C. K., Hirshberg E. L., Dickerson J. B. et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 43, № 2. - P. 288-295. doi:10.1097/CCM.00000.
19. Hou L., Li M., Guo K. et al. First successful treatment of a COVID-19 pregnant woman with severe ARDS by combining early mechanical ventilation and ECMO // *Heart & Lung: J. Crit. Care.* - 2021. - Vol. 50, № 1. - P. 33-36. doi:10.1016/j.hrtlung.2020.08.015.
20. King P. T., Rosalion A., McMillan J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. - 2000. - № 1. - doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02438-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02438-7).
21. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study // *BMJ.* - 2020. - Vol. 369. - doi:10.1136/bmj.m2107.
22. Kunstyr J., Lips M., Belohlavek J. et al. Spontaneous delivery during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in swine influenza-related acute respiratory failure // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2010. - Vol. 54, № 9. - P. 1154-1155. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02300.x.
23. Larson S. B., Watson S. N., Eberlein M. et al. Survival of pregnant coronavirus patient on extracorporeal membrane oxygenation // *Ann. Thorac. Surg.* - 2021. - Vol. 111, № 3. - P. e151-e152. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.004.
24. Liu C., Sun W., Wang C. et al. Delivery during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support of pregnant woman with severe respiratory distress syndrome caused by influenza: a case report and review of the literature // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* - 2019. - Vol. 32, № 15. - P. 2570-2574. doi: 10.1080/14767058.2018.1439471.
25. Łysenko L., Zaleska-Dorobisz U., Blok R. et al. A successful cesarean section in a pregnant woman with A (H1N1) influenza requiring ECMO support // *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska // Polish J. Thoracic Cardiovasc. Surgery.* - 2014. - Vol. 11, № 2. - P. 216-219. <https://doi.org/10.5114/kitp.2014.43855>.
26. Menk M., Estenssoro E., Sahetya S.K. et al. Current and evolving standards of care for patients with ARDS // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 46. - P. 2157-2167. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06299-6>.
27. Messmer A. S., Zingg C., Müller M. et al. Fluid overload and mortality in adult critical care patients-a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 48, № 12. - P. 1862-1870. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
28. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis // *Blood purification.* - 2019. - Vol. 47, Suppl. 3. - P. 1-14. doi:10.1159/000499520.
29. Nair P., Davies A.R., Beca J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic // *Intens. Care Med.* - 2011. - Vol. 37. - P. 648-654. - <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2138-z>.
30. Naoum E. E., Chalupka A., Haft J. et al. Extracorporeal life support in pregnancy: a systematic review // *J. Am. Heart Association.* - 2020. - Vol. 9, № 13. - P. e016072. - doi:10.1161/JAHA.119.016072.
31. Nnaoma C., Chika-Nwosuh O.Z., Isedeh A. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a gravid patient with acute respiratory distress
12. Douglass K.M., Strobel K.M., Richley M. et al. Maternal-neonatal dyad outcomes of maternal COVID-19 requiring extracorporeal membrane support: a case series. *Am. J. Perinatol.*, 2021, vol. 38, no. 1, pp. 82-87. doi: 10.1055/s-0040-1718694.
13. Faqih F., Alharthy A., Abdulaziz S. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomized control clinical trial. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106334>.
14. Fiore A., Piscitelli M., Adodo D.K. et al. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation postpartum as rescue therapy in a woman with COVID-19. *J. Cardioth. Vasc. Anesth.*, 2020, vol. 6, doi:10.1053/j.jvca.2020.07.088.
15. Godcharles C., Safarzadeh M., Oliver E.A. et al. Phrenic nerve injury secondary to extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy: A case report. *Clin. Case Rep.*, 2020, vol. 29, no. 8, pp. 1993-1996. doi: 10.1002/ccr3.3053. PMID: 33088536; PMCID: PMC7562859.
16. Grasselli G., Bombino M., Patroniti N. et al. Use of extracorporeal respiratory support during pregnancy: a case report and literature review. *ASAIO J.*, 2012, vol. 58, no. 3, pp. 281-284. doi: 10.1097/MAT.0b013e318249695d. PMID: 22395116.
17. Grimme I., Winter R., Kluge S. et al. Hypoxic cardiac arrest in pregnancy due to pulmonary haemorrhage. *Case Reports*, 2012, vol. 22. doi: 10.1136/bcr2012-006741.
18. Grissom C.K., Hirshberg E.L., Dickerson J.B. et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 2, pp. 288-295. doi:10.1097/CCM.00000.
19. Hou L., Li M., Guo K. et al. First successful treatment of a COVID-19 pregnant woman with severe ARDS by combining early mechanical ventilation and ECMO. *Heart & Lung: J. Crit. Care*, 2021, vol. 50, no. 1, pp. 33-36. doi:10.1016/j.hrtlung.2020.08.015.
20. King P.T., Rosalion A., McMillan J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. 2000, no. 1. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02438-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02438-7).
21. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*, 2020, vol. 369. doi:10.1136/bmj.m2107.
22. Kunstyr J., Lips M., Belohlavek J. et al. Spontaneous delivery during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in swine influenza-related acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2010, vol. 54, no. 9, pp. 1154-1155. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02300.x.
23. Larson S.B., Watson S.N., Eberlein M. et al. Survival of pregnant coronavirus patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2021, vol. 111, no. 3, pp. e151-e152. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.004.
24. Liu C., Sun W., Wang C. et al. Delivery during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support of pregnant woman with severe respiratory distress syndrome caused by influenza: a case report and review of the literature. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2019, vol. 32, no. 15, pp. 2570-2574. doi: 10.1080/14767058.2018.1439471.
25. Łysenko L., Zaleska-Dorobisz U., Blok R. et al. A successful cesarean section in a pregnant woman with A (H1N1) influenza requiring ECMO support. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska. Polish J. Thoracic Cardiovasc. Surgery*, 2014, vol. 11, no. 2, pp. 216-219. <https://doi.org/10.5114/kitp.2014.43855>.
26. Menk M., Estenssoro E., Sahetya S.K. et al. Current and evolving standards of care for patients with ARDS. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, pp. 2157-2167. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06299-6>.
27. Messmer A.S., Zingg C., Müller M. et al. Fluid overload and mortality in adult critical care patients-a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 12, pp. 1862-1870. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
28. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purification*, 2019, vol. 47, suppl. 3, pp. 1-14. doi:10.1159/000499520.
29. Nair P., Davies A.R., Beca J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intens. Care Med.*, 2011, vol. 37, pp. 648-654. - <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2138-z>.
30. Naoum E.E., Chalupka A., Haft J. et al. Extracorporeal life support in pregnancy: a systematic review. *J. Am. Heart Association*, 2020, vol. 9, no. 13, pp. e016072. doi:10.1161/JAHA.119.016072.
31. Nnaoma C., Chika-Nwosuh O.Z., Isedeh A. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a gravid patient with acute respiratory distress syndrome: a case report. *Am. J. Case Rep.*, 2019, vol. 17, no. 20, pp. 705-708. doi: 10.12659/AJCR.914490.

- syndrome: a case report // *Am. J. Case Rep.* – 2019. – Vol. 17, № 20. – P. 705–708. doi: 10.12659/AJCR.914490.
32. Ong J., Zhang J.J.Y., Lorusso R. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports // *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2020, vol. 43, pp. 106–113. – doi: 10.1016/j.ijoa.2020.04.004.
33. Panarello G. D., Ancona G., Capitanio G. et al. Cesarean section during ECMO support // *Minerva Anestesiol.* – 2011. – Vol. 77, № 6. – P. 654–657. PMID: 21525834.
34. Parkins M. D., Fonseca K., Peets A. D. et al. A potentially preventable case of serious influenza infection in a pregnant patient // *CMAJ.* – 2007. – Vol. 177, № 8. – P. 851–853. doi: 10.1503/cmaj.070622.
35. Pfortmueller C. A., Spinetti T. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – a narrative review // *Best practice & research. Clinical Anaesthesiology*, 2020. – doi: 202010.1016/j.bpa.2020.12.011.
36. Putowski Z., Szczepanska A., Czok M. et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 – where are we now? // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 1173. – doi:10.3390/ijerph18031173.
37. Ramanathan K., Tan C. S., Rycus P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy: an analysis of the extracorporeal life support organization registry // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 5. – P. 696–703. doi: 10.1097/CCM.0000000000004269. PMID: 32191415.
38. Robertson L. C., Allen S. H., Konamme S. P. et al. The successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in the management of a pregnant woman with severe H1N1 2009 influenza complicated by pneumonitis and adult respiratory distress syndrome // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 443–447. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.04.010.
39. Qiancheng X., Jian S., Lingling P. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy // *International journal of infectious diseases.* – 2020. – Vol. 95. – P. 376–383. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.065.
40. Savasi V. M., Parisi F., Patanè L. et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 136, № 2. – P. 252–258. doi:10.1097/AOG.0000000000003979.
41. Servante J., Swallow G., Thornton J. G. et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis // *BMC.* – 2021. – Vol. 21. – P. 108. – https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0.
42. Tabibi S., Tabibi T., Conic R. R. Z. et al. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients // *J. Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 35, № 9. – P. 827–835. doi:10.1177/0885066620940259.
43. Tambawala Z. Y., Hakim Z. T., Hamza L. K. et al. Successful management of severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 with extracorporeal membrane oxygenation during mid-trimester of pregnancy // *BMJ Case Reports CP.* – 2021. – Vol. 4. – P. e240823.
44. Webster C. M., Smith K. A., Manuck T. A. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a ten-year case series // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 2. – P. 100–108. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100108.
45. William N., Ramadan A. S. E., Van Nooten G. et al. Left tilt position for easy extracorporeal membrane oxygenation cannula insertion in late pregnancy patients // *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 15, Is. 2. – P. 285–287. – https://doi.org/10.1093/icvts/ivs142.
46. Wind M., Gaasbeek A. G. A., Oosten L. E. M. et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 260. – P. 29–36. doi:10.1515/JPM-2012-0093.
47. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Internal. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
48. Zhang J. J. Y., Ong J. A., Syn N. L. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a systematic review and meta-regression analysis // *J. Intens. Care Med.* – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 220–228. doi: 10.1177/0885066619892826.
32. Ong J., Zhang J.J.Y., Lorusso R. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2020, vol. 43, pp. 106–113. – doi: 10.1016/j.ijoa.2020.04.004.
33. Panarello G.D., Ancona G., Capitanio G. et al. Cesarean section during ECMO support. *Minerva Anestesiol.*, 2011, vol. 77, no. 6, pp. 654–657. PMID: 21525834.
34. Parkins M.D., Fonseca K., Peets A.D. et al. A potentially preventable case of serious influenza infection in a pregnant patient. *CMAJ*, 2007, vol. 177, no. 8, pp. 851–853. doi: 10.1503/cmaj.070622.
35. Pfortmueller C.A., Spinetti T. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – a narrative review. *Best practice & research. Clinical Anaesthesiology*, 2020. doi: 202010.1016/j.bpa.2020.12.011.
36. Putowski Z., Szczepanska A., Czok M. et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 – where are we now? *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 1173. doi:10.3390/ijerph18031173.
37. Ramanathan K., Tan C.S., Rycus P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy: an analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 5, pp. 696–703. doi: 10.1097/CCM.0000000000004269. PMID: 32191415.
38. Robertson L.C., Allen S.H., Konamme S.P. et al. The successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in the management of a pregnant woman with severe H1N1 2009 influenza complicated by pneumonitis and adult respiratory distress syndrome. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2010, vol. 19, no. 4, pp. 443–447. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.04.010.
39. Qiancheng X., Jian S., Lingling P. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, vol. 95, pp. 376–383. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.065.
40. Savasi V.M., Parisi F., Patanè L. et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet. Gynecol.*, 2020, vol. 136, no. 2, pp. 252–258. doi:10.1097/AOG.0000000000003979.
41. Servante J., Swallow G., Thornton J.G. et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC*, 2021, vol. 21, pp. 108. https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0.
42. Tabibi S., Tabibi T., Conic R.R.Z. et al. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. *J. Intens. Care Med.*, 2020, vol. 35, no. 9, pp. 827–835. doi:10.1177/0885066620940259.
43. Tambawala Z.Y., Hakim Z.T., Hamza L.K. et al. Successful management of severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 with extracorporeal membrane oxygenation during mid-trimester of pregnancy. *BMJ Case Reports CP*, 2021, vol. 4, pp. e240823.
44. Webster C.M., Smith K.A., Manuck T.A. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a ten-year case series. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2020, vol. 2, pp. 100–108. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100108.
45. William N., Ramadan A.S.E., Van Nooten G. et al. Left tilt position for easy extracorporeal membrane oxygenation cannula insertion in late pregnancy patients. *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery*, 2012, vol. 15, is. 2, pp. 285–287. https://doi.org/10.1093/icvts/ivs142.
46. Wind M., Gaasbeek A.G.A., Oosten L.E.M. et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2021, vol. 260, pp. 29–36. doi:10.1515/JPM-2012-0093.
47. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal. Med.*, 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
48. Zhang J.J.Y., Ong J.A., Syn N.L. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Intens. Care Med.*, 2021, vol. 36, no. 2, pp. 220–228. doi: 10.1177/0885066619892826.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»,
198206, г. Тверь, Петербургское шоссе, д. 105.
Тел.: 8 (4822) 77-54-00.

Петрушин Максим Александрович

заведующий службой анестезиологии и реанимации,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: petrushinmaxim@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2780-5138>

Мельниченко Павел Игоревич

заведующий реанимационным отделением № 4,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: melnicaa@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8947-0989>

Кудряшова Елена Александровна

врач – анестезиолог-реаниматолог, врач-кардиолог.
E-mail: kudryashova.elena2012@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5398-9543>

Старченко Ирина Юрьевна

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: starenkaya7@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8741-7575>

Никифоров Игорь Сергеевич

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: nikiforov.i.s@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9769-7953>

Терещенко Екатерина Витальевна

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тел.: +7 (495) 434-36-90.
E-mail: katya00174@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3957-2316>

Кирсанова Татьяна Валерьевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения гравитационной хирургии крови.
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тел.: +7 (495) 531-44-44.
E-mail: a_tatya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Regional Clinical Hospital,
105, Peterburgskoye Rd, Tver, 198206.
Phone: +7 (4822) 77-54-00.

Maksim A. Petrushin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Service,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: petrushinmaxim@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2780-5138>

Pavel I. Melnichenko

Head of Intensive Care Unit no. 4,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: melnicaa@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8947-0989>

Elena A. Kudryashova

Anesthesiologist and Emergency Physician, Cardiologist.
Email: kudryashova.elena2012@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5398-9543>

Irina Yu. Starchenko

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: starenkaya7@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8741-7575>

Igor S. Nikiforov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: nikiforov.i.s@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9769-7953>

Ekaterina V. Tereschenko

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova St.,
Moscow, 117997.
Phone: +7 (495) 434-36-90.
Email: katya00174@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3957-2316>

Tatiana V. Kirsanova

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics,
Gynecology and Perinatal Medicine,
Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Gravitational Blood Surgery Department
4, Akademika Oparina St.,
Moscow, 117997.
Phone: +7 (495) 531-44-44.
Email: a_tatya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>

Бабаев Максим Александрович

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б. В. Петровского»,
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
отделения реанимации и интенсивной терапии II.
119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2.
Тел.: +7 (499) 248-15-55.
E-mail: maxbabaev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4288-3791>

Maksim A. Babaev

Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky,
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Anesthesiology
and Intensive Care Department II.
2, Abrikosovsky Lane, GSP-1,
Moscow, 119991.
Phone: +7 (499) 248-15-55.
Email: maxbabaev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4288-3791>



Анестезиологическое обеспечение операций по поводу альдостеромы

М. И. НЕЙМАРК¹, Р. В. КИСЕЛЕВ¹, Е. В. ГОНЧАРОВ²

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, РФ

²Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

Анестезиологическое обеспечение ретроперитонеоскопической адреналэктомии по поводу гормонально-активных опухолей надпочечников до сих пор сопровождается преодолением определенных трудностей. Это связано с существенными метаболическими и функциональными расстройствами, сохраняющимися даже после тщательно проведенной предоперационной подготовки. Кроме того, само эндовидеоскопическое вмешательство требует выполнения ряда условий, каждое из которых чревато дополнительной нагрузкой на систему кровообращения и дыхания.

Цель исследования: разработка методики анестезиологического обеспечения операции по поводу альдостеромы.

Материалы и методы. Обследовано 57 больных (42 женщины и 15 мужчин в возрасте от 38 до 62 лет), которым по поводу альдостеромы выполнена ретроперитонеоскопическая адреналэктомия. В зависимости от метода анестезии больные разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 30$) операцию выполняли в условиях комбинированной анестезии с базисом low flow-ингаляции десфлурана и периперационной анальгезией системным введением опиоидов. Больные 2-й группы ($n = 27$) оперированы в условиях анестезии с базисом low flow-ингаляции десфлурана в комбинации с блокадой фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, на стороне операции (ESP erector spinae plane) 0,35%-ным раствором ропивакаина. С целью оптимизации миоплегии 2-я группа разделена на три подгруппы (А, Б и В) по 9 больных в каждой. У пациентов подгруппы А мышечная релаксация достигалась непрерывным введением рокурония бромид в дозе $0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение всей операции. В подгруппах Б и В миорелаксация достигалась болюсным введением рокурония бромид внутривенно в дозе $0,15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Больным подгруппы А декураризацию не проводили. В подгруппе Б с целью декураризации вводили атропина сульфат $0,01 \text{ мг/кг}$ и прозерин $0,05 \text{ мг/кг}$. В подгруппе В вводили сугаммадекс в дозе 4 мг/кг . Проведены оценка показателей центральной и периферической гемодинамики, мониторинг нейромышечной проводимости, оценивали показатели адекватности анестезии, качество послеоперационной анальгезии, количество послеоперационных осложнений.

Результаты. Сочетанная анестезия десфлураном с ESP-блокадой позволяет достичь требуемый уровень ее глубины, обеспечить адекватную анальгезию в послеоперационном периоде, избежать использования высоких доз опиоидных анальгетиков после операции и тем самым профилировать возникновение связанных с их применением осложнений. Применение рокурония бромид у больных альдостеромой обеспечивает полноценную мышечную релаксацию на всех этапах видеозендоскопического вмешательства. Использование сугаммадекса делает методику миоплегии управляемой, что позволяет к концу операции восстановить нейромышечную проводимость, перевести на спонтанное дыхание и активизировать больного, что в определенной степени обеспечивает профилактику послеоперационных осложнений.

Выводы. Применение ESP-блокады в комплексе сочетанной анестезии является эффективной методикой периперационной анальгезии при ретроперитонеоскопической адреналэктомии по поводу альдостеромы, а также уменьшает потребление опиоидных анальгетиков и снижает число послеоперационных осложнений, связанных с их использованием. Постоянная инфузия рокурония бромид, не ухудшая качество нейромышечного блока, существенно снижает расход релаксанта, а использование сугаммадекса делает миоплегию управляемой, что весьма актуально для больных с альдостеромой.

Ключевые слова: блокада фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, сугаммадекс, управляемая мышечная релаксация, послеоперационная анальгезия, ретроперитонеоскопическая адреналэктомия

Для цитирования: Неймарк М. И., Киселев Р. В., Гончаров Е. В. Анестезиологическое обеспечение операций по поводу альдостеромы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 48–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-48-54

Anesthetic Support of Aldosteroma Surgery

M. I. NEYMARK¹, R. V. KISELEV¹, E. V. GONCHAROV²

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²RZhD-Medicine Clinical Hospital, Barnaul, Russia

ABSTRACT

Anesthetic provision of retroperitoneoscopic adrenalectomy for hormone-active adrenal tumors still requires overcoming certain difficulties. This is due to significant metabolic and functional disorders that persist even after thorough preoperative preparation. In addition, the endovideoscopic intervention itself requires certain conditions, each of which is fraught with additional stress on the circulatory and respiratory systems.

The objective: to develop a technique for anesthetic management of aldosteroma surgery.

Subjects and Methods. The study involved 57 patients (42 women and 15 men aged from 38 to 62 years) who underwent retroperitoneoscopic adrenalectomy for aldosteroma. The patients were divided into two groups depending on the method of anesthesia. In Group 1 ($n = 30$), the operation was performed under combined anesthesia with low-flow desflurane inhalation as a basis and perioperative analgesia with systemic opioid administration. Patients of Group 2 ($n = 27$) were operated under anesthesia with low flow desflurane inhalation as a basis in combination with 0.35% ropivacaine solution blockade of the fascial space of the erector spinae plane muscle on the surgery side (ESP erector spinae plane). In order to optimize myoplegia, Group 2 was divided into three subgroups (A, B, and B), 9 patients each. In patients of subgroup A, muscle relaxation was achieved by continuous administration of rocuronium bromide at the dose of $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ throughout the operation. In subgroups B and B, muscle relaxation was achieved by bolus administration of rocuronium bromide intravenously at the dose of $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Patients from subgroup A underwent no decurarization. In subgroup B, for the purpose of decurarization, atropine sulfate 0.01 mg/kg and proserin 0.05 mg/kg were administered. In subgroup B, sugammadex was administered at the dose of 4 mg/kg . Neuromuscular conduction was monitored, parameters of central and peripheral hemodynamics, anesthesia adequacy, quality of postoperative analgesia, and frequency of postoperative complications were assessed.

Results. Combined anesthesia with desflurane with ESP blockade allows achieving the required level of its depth, providing adequate analgesia in the postoperative period, avoiding the use of high doses of opioid analgesics after surgery and thereby preventing the occurrence of complications associated

with their use. The use of rocuronium bromide in patients with aldosteroma provides complete muscle relaxation at all stages of the video endoscopic intervention. The use of sugammadex makes the myoplegia technique manageable, which allows by the end of the operation to restore neuromuscular conduction, transfer to spontaneous breathing and activate the patient, which to a certain extent ensures the prevention of postoperative complications.

Conclusions. The use of ESP block with combined anesthesia is an effective method of perioperative analgesia for retroperitoneoscopic adrenalectomy for aldosteroma, and also reduces the consumption of opioid analgesics and reduces the number of postoperative complications associated with their use. Continuous infusion of rocuronium bromide without deteriorating the quality of the neuromuscular block significantly reduces the consumption of the relaxant, and the use of sugammadex makes myoplegia controllable which is very important for patients with aldosteroma.

Key words: block of the fascial space of the erector spine muscle, sugammadex, guided muscle relaxation, postoperative analgesia, retroperitoneoscopic adrenalectomy

For citations: Neymark M.I., Kiselev R.V., Goncharov E.V. Anesthetic support of aldosteroma surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 48-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-48-54

Для корреспонденции:

Неймарк Михаил Израилевич
E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru

Correspondence:

Mikhail I. Neymark
Email: agmu.kafedraair@mail.ru

Первичный альдостеронизм в 80% случаев обусловлен аденомой (альдостеромой) коры надпочечников. Синдром первичного гиперальдостеронизма впервые описан J. W. Conn в 1955 г. и характеризуется триадой симптомов: артериальная гипертензия, нейромышечные нарушения, полиурия/полидипсия. Их происхождение связано с гиперсекрецией альдостерона и возникающими в ответ на это нарушениями водно-электролитного обмена (гипокалиемия, гипернатриемия, гиперволемиа) и кислотно-основного состояния (метаболический алкалоз) [4]. Единственным радикальным методом лечения альдостеромы является хирургический [5].

При проведении анестезии этим больным следует учитывать три обстоятельства.

1. Несмотря на тщательную предоперационную подготовку, полностью устранить имеющиеся метаболические и функциональные расстройства не удастся. Они сохраняются во время операции и в послеоперационном периоде [7].

2. Гипокалиемия и метаболический алкалоз угнетают процессы деполяризации в нервно-мышечных синапсах, пролонгируя действие недеполяризующих релаксантов. С другой стороны, деполяризующие релаксанты усугубляют электролитные нарушения [2].

3. В современных условиях стандартом хирургического лечения гормонально-активных опухолей надпочечников является ретроперитонеоскопическая адреналэктомия [6]. Ее выполнение требует соблюдения ряда известных условий (нагнетание углекислого газа в забрюшинное пространство, вынужденное положение больного на операционном столе), которые сами по себе могут сопровождаться гемодинамическими, вентиляционными и почечными расстройствами и требуют учета при выборе метода анестезии [1].

Цель исследования: разработка методики анестезиологического обеспечения операции по поводу альдостеромы.

Материалы и методы

В ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» (г. Барнаул) обследовано 57 больных (42 женщины и 15 мужчин

в возрасте от 38 до 62 лет), у которых по поводу альдостеромы выполнена ретроперитонеоскопическая адреналэктомия. В зависимости от метода анестезии больные разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 30$) операцию выполняли в условиях комбинированной анестезии с базисом low flow-ингаляции десфлурана и периоперационной анальгезией системным введением опиоидов. Больные 2-й группы ($n = 27$) оперированы в условиях анестезии с базисом low flow-ингаляции десфлурана в комбинации с блокадой фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, на стороне операции (ESP erector spinae plane) 0,35%-ным раствором ропивакаина [3]. По 6 признакам группы пациентов были репрезентативны: пол, возраст, физическое состояние по ASA, тип оперативного вмешательства, индекс массы тела, характер сопутствующей патологии. Критерии исключения: возраст < 15 лет и > 75 лет, показатель гемоглобина < 110 г/л для мужчин и < 100 г/л для женщин, хроническая дыхательная недостаточность II степени и более, хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA – II функциональный класс и более. Всем больным с целью тромбопрофилактики вечером накануне операции подкожно вводили эноксапарин 40 мг. С целью профилактики стресс-индуцированного повреждения желудочно-кишечного тракта пациенты получали эзомепразол 40 мг за 1 ч до индукции анестезии. Антибактериальная профилактика достигалась введением амоксициллина/клавуланата 1 200 мг внутривенно за 2 ч до операции. У пациентов 1-й группы индукцию анестезии проводили фентанилом с пропофолом. Интубация была выполнена на фоне миорелаксации рокурония бромидом. Анестезию поддерживали low flow-ингаляцией десфлурана под контролем уровня BIS; интраоперационную анальгезию осуществляли внутривенным введением фентанила. Миорелаксацию на протяжении операции поддерживали введением рокурония бромида. Во 2-й группе индукцию анестезии осуществляли так же, как и в 1-й группе. Затем в условиях УЗ-ассистирования с использованием специальных игл с эхогенными метками, предназначенных для проведения проводниковой анесте-

зии, осуществляли одностороннюю блокаду ESP на стороне оперативного лечения на уровне Th₇₋₈ с введением в фасциальное пространство мышцы, выпрямляющей позвоночник, 30 мл 0,35%-ного раствора ропивакаина. Анестезию поддерживали low flow-ингаляцией десфлурана, а миорелаксацию – внутривенным введением рокурония бромида. Инфузионную терапию интраоперационно проводили с учетом физиологических и патологических потерь сбалансированными кристаллоидными растворами. Искусственную вентилизацию легких проводили в режиме PCV. Обезболивание после операции у пациентов 1-й группы достигалось внутривенным введением наркотических анальгетиков – промедол 20 мг болюсом по мере требования пациентом, не более 6 раз в сутки. При необходимости анальгезия потенцировалась введением внутривенно нестероидных противовоспалительных средств – кетопрофен 30 мг. У 2-й группы пациентов в послеоперационном периоде ESP-блок комбинировали с кетопрофеном (90 мг/сут) и парацетамолом (4 г/сут), при недостаточности анальгезии внутримышечно вводили промедол (20 мг).

С целью оптимизации миоплегии проведены специальные исследования во 2-й группе, которая была разделена на 3 подгруппы (А, Б и В) по 9 больных в каждой. У пациентов подгруппы А мышечную релаксацию достигали непрерывным введением рокурония бромида в дозе $0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение всей операции. В подгруппах Б и В ее обеспечивали болюсным введением рокурония бромида внутривенно в дозе $0,15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Больным подгруппы А декураризацию не проводили. В подгруппе Б с целью декураризации вводили атропина сульфат $0,01 \text{ мг/кг}$ и прозерин $0,05 \text{ мг/кг}$. В подгруппе В вводили сугаммадекс в дозе 4 мг/кг . При выполнении декураризации были соблюдены следующие условия: отсутствие центральной депрессии дыхания, проявление признаков спонтанного восстановления нейромышечной проводимости, появление ответа на четвертый стимул в режиме TOF. При клинической оценке качества миорелаксации использовали нейромышечный мониторинг с помощью прибора TOF-Wath® SX (Organon, Ирландия) на основе акселерометрии. Регистрировали показатели посредством не прямой стимуляции m. adductor pollicis. Во время оперативного лечения и восстановительного периода применяли четырехразрядную стимуляцию – режим TOF (train-of-four). Возможность экстубации трахеи определяли на основании оценки нейромышечной проводимости (TOF 0,9) и клинических признаков ее восстановления: открывание глаз, способность поднять и удержать голову над операционным столом в течение 5 с (тест Дама), сила рукопожатия. Исследования проведены на 4 этапах: непосредственно перед индукцией анестезии, на этапе наложения ретропневмоперитонеума, после клипирования центральной вены надпочечника и в период послойного ушивания раны.

В процессе операции монитором анестезиологической станции MindrayWatoEX 65 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. PRC) регистрировали неинвазивное САД, АД_{ср}, ДАД, ЭКГ в трех стандартных отведениях, индекс перфузии (ИП). Центральную гемодинамику оценивали по сердечному индексу (CI), ударному индексу (SVI), индексу системного сосудистого сопротивления (SVRI) с помощью монитора NICO 7300 (Novometrix. USA) путем частичной рециркуляции углекислого газа в замкнутом дыхательном контуре. Контроль глубины анестезии выполняли с помощью модуля BISXTM (Covidien. USA) с поддержанием показателя BIS на уровне 50–60.

Эффективность анальгезии в послеоперационном периоде оценивали по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 1, 6, 12, 24 ч после окончания оперативного вмешательства. Регистрировали время первого требования анальгетика и его расход после операции. Для исключения аггравации больным выраженности болевого синдрома из-за опасения уменьшения дозы анальгетика, так называемый симптом страха повторной боли, цифровые показатели ВАШ дублировались словесным описанием интенсивности боли по 10-балльной вербальной описательной шкале оценки боли Verbal Descriptor Scale.

В послеоперационном периоде проводили регистрацию частоты инцидентов побочного действия наркотических анальгетиков: $\text{SpO}_2 < 90\%$, развитие гиповентиляционного ателектаза, эпизоды апноэ, развитие динамического пареза кишечника, послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), нарушение мочеиспускания, дисфория.

Статистическая обработка. По количественным переменным проведен анализ на нормальность распределения, для этого использовали тест Шапиро – Уилка и Лиллиефорса. Т-критерий Стьюдента применяли для оценки достоверности различий в выборках в случае нормального распределения. U-критерий Манна – Уитни использовали в противном случае. Сравнивали категориальные переменные с помощью χ^2 теста Пирсона (с поправкой Йетса при анализе таблиц сопряженности типа 2×2 , т. е. при степени = 1). Анализ динамики с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок, а Т-критерий Вилкоксона использовали в случае с ненормальным распределением. Средним арифметическим (M) со стандартным отклонением (SD) представлены средние значения нормального распределения количественных параметров, а медианой (Me) – ненормального распределения, 25-й и 75-й перцентилями (LQ, UQ). Качественные переменные описывали указанием количества и доли (в процентах) для категорий. Уровень статистической значимости для проверки гипотезы (нулевой) принимали соответствующий $p < 0,05$. Обработывали данные при помощи программного пакета SPSS. Statistics 19.0.

Результаты

До начала операции показатели периферической и центральной гемодинамики, а также ИП в обеих группах пациентов не различались (табл. 1), что косвенно свидетельствует об их репрезентативности. На II, III и IV этапах исследования у больных сравниваемых групп на фоне ингаляционной анестезии десфлураном регистрировалось

снижение показателей САД, ДАД, АД_{ср}, ЧСС и увеличение ИП в сравнении с I этапом. На II, III и IV этапах регистрировали снижение SVRI по сравнению с I этапом, при этом показатели сердечного выброса (CI, SVI) не отличались от исходных значений. Статистически значимого различия в показателях САД, ДАД, АД_{ср}, ЧСС, ИП, CI, SVRI, SVI между исследуемыми группами не обнаружено. Ни у одного из больных не

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей периферической, центральной гемодинамики и индекса перфузии между группами интраоперационно

Table 1. Comparative characteristics of peripheral and central hemodynamic parameters and perfusion index between groups intraoperatively

Исследуемые показатели	Группы	Этапы исследования			
		I этап	II этап	III этап	IV этап
ЧСС*, уд/мин	1-я	76,7 ± 2,3	71,2 ± 2,1 p₃ = 0,041	70,4 ± 2,1 p₃ = 0,037	68,7 ± 2,2 p₃ = 0,043
	2-я	77,4 ± 2,2 <i>p₁ = 0,367</i>	72,3 ± 2,4 <i>p₁ = 0,211</i> p₃ = 0,046	71,9 ± 2,3 <i>p₁ = 0,082</i> p₃ = 0,035	69,9 ± 2,1 <i>p₁ = 0,119</i> p₃ = 0,036
САД*, мм рт. ст.	1-я	147,3 ± 2,2	121,2 ± 2,1 p₃ = 0,029	120,1 ± 1,7 p₃ = 0,042	119,5 ± 2,6 p₃ = 0,036
	2-я	149,8 ± 2,5 <i>p₁ = 0,331</i>	120,3 ± 2,4 <i>p₁ = 0,091</i> p₃ = 0,038	119,1 ± 2,2 <i>p₁ = 0,422</i> p₃ = 0,042	118,3 ± 1,4 <i>p₁ = 0,245</i> p₃ = 0,041
СрАД*, мм рт. ст.	1-я	106,5 ± 2,2	83,6 ± 2,2 p₃ = 0,043	81,6 ± 2,3 p₃ = 0,031	79,2 ± 2,1 p₃ = 0,038
	2-я	105,1 ± 2,1 <i>p₁ = 0,394</i>	82,9 ± 2,4 <i>p₁ = 0,177</i> p₃ = 0,044	80,7 ± 2,7 <i>p₁ = 0,232</i> p₃ = 0,032	78,9 ± 2,3 <i>p₁ = 0,091</i> p₃ = 0,034
ДАД*, мм рт. ст.	1-я	88,2 ± 2,3	74,6 ± 2,1 p₃ = 0,037	73,1 ± 2,6 p₃ = 0,038	71,7 ± 2,3 p₃ = 0,036
	2-я	87,5 ± 2,4 <i>p₁ = 0,284</i>	73,2 ± 2,6 <i>p₁ = 0,147</i> p₃ = 0,042	72,7 ± 2,3 <i>p₁ = 0,478</i> p₃ = 0,041	70,4 ± 2,4 <i>p₁ = 0,162</i> p₃ = 0,043
ИП**, %	1-я	1,6 (1,2; 2,7)	3,6 (3,2; 4,1) p₄ = 0,044	3,7 (3,2; 4,3) p₄ = 0,037	3,6 (2,9; 4,2) p₄ = 0,041
	2-я	1,8 (1,3; 2,2) <i>p₂ = 0,326</i>	3,7 (2,9; 4,2) <i>p₂ = 0,088</i> p₄ = 0,042	3,8 (3,2; 4,5) <i>p₂ = 0,133</i> p₄ = 0,035	3,7 (3,1; 4,9) <i>p₂ = 0,225</i> p₄ = 0,034
CI**, л/(мин · м ²)	1-я	4,6 (3,1; 5,3)	4,5 (3,2; 5,1) p₄ = 0,041	4,4 (4,7; 5,7) p₄ = 0,039	4,6 (3,7; 5,3) <i>p₄ = 0,261</i>
	2-я	4,7 (3,2; 4,9) <i>p₂ = 0,276</i>	4,6 (3,6; 5,3) <i>p₂ = 0,069</i> <i>p₄ = 0,115</i>	4,5 (3,3; 5,1) <i>p₂ = 0,257</i> <i>p₄ = 0,165</i>	4,5 (3,5; 5,3) <i>p₂ = 0,257</i> <i>p₄ = 0,324</i>
SVI*, мл/м ²	1-я	55,6 ± 2,7	56,4 ± 2,3 <i>p₃ = 0,244</i>	55,3 ± 2,7 <i>p₃ = 0,146</i>	56,2 ± 3,2 <i>p₃ = 0,272</i>
	2-я	56,2 ± 2,8 <i>p₁ = 0,134</i>	57,6 ± 2,2 <i>p₁ = 0,077</i> <i>p₃ = 0,117</i>	56,3 ± 2,9 <i>p₁ = 0,351</i> <i>p₃ = 0,206</i>	58,3 ± 3,4 <i>p₁ = 0,134</i> <i>p₃ = 0,071</i>
SVRI*, дин · см · с ⁵ /м ²	1-я	551,6 ± 11,8	424,3 ± 12,1 p₃ = 0,039	418,4 ± 11,2 p₃ = 0,035	423,2 ± 12,6 p₃ = 0,045
	2-я	554,2 ± 12,1 <i>p₁ = 0,194</i>	420,4 ± 11,9 <i>p₁ = 0,537</i> p₃ = 0,043	422,5 ± 11,7 <i>p₁ = 0,327</i> p₃ = 0,046	418,5 ± 11,4 <i>p₁ = 0,122</i> p₃ = 0,037

Примечание: * – показатели представлены как M ± SD, ** – показатели представлены как Me (LQ; UQ),
p₁ – статистическая значимость отличий 1-й от 2-й группы – рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента,
p₂ – статистическая значимость отличий 1-й от 2-й группы – рассчитывали с помощью U-критерия Манна – Уитни,
p₃ – статистическая значимость отличий I и последующих этапов исследования – рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок, *p₄* – статистическая значимость отличий 1-го и последующих этапов исследования – рассчитывали с помощью T-критерия Вилкоксона.
Разница между группами выделена жирным шрифтом при *p* < 0,05

зарегистрированы нарушения ритма, депрессия сегмента ST.

Всем больным рокурония бромид на этапе индукции анестезии вводили болюсно в дозе 0,6 мг/кг, после чего выполняли интубацию трахеи. Пациентам подгруппы А мышечную релаксацию поддерживали непрерывным внутривенным введением рокурония бромида через инфузомат со средней скоростью 0,4 мг · кг⁻¹ · ч⁻¹ (6 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹), однако она могла варьировать с учетом мышечного ответа на четырехразрядную стимуляцию. Больным подгрупп Б и В поддерживали мышечную релаксацию болюсным введением рокурония бромида в дозе 0,15 мг/кг при появлении ответа на стимуляцию. Кратность введения рокурония бромида в этих подгруппах составила каждые 13,7 ± 1,5 мин. За 8–11 мин до конца операции введение миорелаксанта прекращали.

Во всех подгруппах применение рокурония бромида показало эффективную мышечную релаксацию, статистически значимых различий качественных показателей миоплегии не было (табл. 2).

Таблица 2. Время восстановления НМП, расход рокурония бромида, качество релаксации у больных исследуемых подгрупп

Table 2. Neuromuscular conduction restoration time, consumption of rocuronium bromide, quality of relaxation in patients of the subgroups

Исследуемые показатели	Подгруппы пациентов		
	1-я	2-я	3-я
Время восстановления до уровня TOF 0,9 мин	20,4 ± 2,6	8,2 ± 0,9 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,6 ± 0,7 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001
Расход релаксанта мг · кг ⁻¹ · ч ⁻¹	26,7 ± 3,7	47,6 ± 3,4 <i>p</i> ₁ < 0,274	45,8 ± 3,1 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,841
Качество мышечной релаксации в баллах	2,50 ± 0,21	2,3 ± 0,16 <i>p</i> ₁ < 0,784	2,20 ± 0,31 <i>p</i> ₁ < 0,664 <i>p</i> ₂ = 0,335

Примечание: *p*₁ – статистическая значимость различий показателей с 1-й подгруппой; *p*₂ – статистическая значимость различий показателей со 2-й подгруппой; – разница между группами выделена жирным шрифтом при *p* < 0,05

В подгруппе А обнаружен наименьший расход релаксанта при высоком качестве миоплегии, но время восстановления мышечного тонуса до момента безопасной экстубации было самое продолжительное и превышало 20 мин. В подгруппе Б расход мышечного релаксанта был существенно выше, чем в подгруппе А, но зато за счет проведения декураризации время восстановления мышечного тонуса до TOF 0,9 сократилось более чем в 2 раза. В подгруппе В расход релаксанта был таким же, как в предыдущей подгруппе, но применение сугаммадекса обеспечило достижение TOF 0,9 быстрее по сравнению с подгруппами А и Б в 12,7 и 5,1 раза соответственно. Осложнений и побочных эффектов от применения сугаммадекса не было.

В 1-е сут после оперативного лечения выявлено статистически значимое снижение интенсив-

ности болевого синдрома у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой. Через 1 ч у пациентов 1-й группы интенсивность болевых ощущений составила 44 (38; 54) мм, а во 2-й группе – 31 (27; 39) мм (*p* = 0,031); спустя 6 ч у пациентов 1-й группы – 43 (30; 52) мм, у пациентов 2-й группы – 28 (23; 38) мм (*p* = 0,036); через 12 ч после операции у пациентов 1-й группы – 38 (29; 48) мм, у 2-й группы – 21 (17; 25) мм (*p* = 0,024). Спустя 24 ч в группах уже статистически значимых различий в выраженности болевого синдрома не обнаружено: у пациентов 1-й группы – 20 (12; 26) мм, а у пациентов 2-й группы – 17 (11; 23) мм (*p* = 0,251). По шкале Verbal Descriptor Scale динамика интенсивности боли была аналогичной. В 1-е сут после оперативного лечения интенсивность болевого синдрома спустя 1 ч после операции у 2-й группы составляла 2 (1,5; 3) балла, у 1-й группы – 6 (4,5; 7) баллов (*p* = 0,036), через 6 ч в 1-й группе – 5 (3,5; 7), во 2-й группе – 1 (0,5; 2) балл (*p* = 0,043), спустя 12 ч после операции в 1-й группе – 4 (2,5; 6) балла, во 2-й группе пациентов – 1 (0,5; 1,5) балл (*p* = 0,047). Статистически значимой разницы через 24 ч не выявлено, у 1-й группы – 1 (0,5; 2), у 2-й группы – 1 (0,5; 1,5) (*p* = 0,239).

Установлено, что время первого требования анальгетика у пациентов 1-й группы наступало раньше – через 40 (34; 55) мин, а во 2-й группе – через 53 (37; 66) мин (*p* = 0,037). В раннем послеоперационном периоде зарегистрирован достоверно больший расход наркотических анальгетиков у больных 1-й группы. Так, в 1-е сут расход промедола в среднем составлял 52 (38; 67) мг, а на 2-е сут – 20 (15; 25) мг. У больных же 2-й группы в 1-е сут средний расход промедола был 25 (17; 36) мг (*p* = 0,037), во 2-е сут – 14 (12; 19) мг (*p* = 0,073) соответственно.

Констатировано статистически значимо большее количество послеоперационных осложнений в 1-й группе – 14 (46,6%), чем во 2-й группе – 3 (11,1%), что обусловлено побочными эффектами опиоидных анальгетиков (табл. 3).

Обсуждение

Нами предлагается методика анестезиологического обеспечения эндовидеоскопических операций по поводу альдостеромы, которая предусматривает выполнение двух позиций: 1) применение сочетанной анестезии на основе low flow-ингаляции десфлурана в комбинации с блокадой фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник (ESP); 2) использование управляемой миоплегии рокурония бромидом.

Проведенные исследования показали, что сочетанная анестезия десфлураном с ESP-блокадой позволяет достичь требуемый уровень ее глубины, обеспечить адекватную анальгезию в послеоперационном периоде, избежать использования высоких доз опиоидных анальгетиков после операции и тем

Таблица 3. Побочные эффекты и их частота при использовании наркотических анальгетиков в 1-й и 2-й группах

Table 3. Adverse effects and their frequency when using narcotic analgesics in Groups 1 and 2

Осложнения	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 27)
ПОТР	4 (13,3%)	1 (3,7%) $\chi^2 = 0,224$ $p = 0,028$
Парез кишечника	3 (10%)	1 (3,7%) $\chi^2 = 0,316$ $p = 0,127$
Гипоксемия	4 (13,3%)	1 (3,7%) $\chi^2 = 0,012$ $p = 0,024$
Гиповентиляционный ателектаз	2 (6,6%)	0 (%) $\chi^2 = 0,194$ $p = 0,057$
Задержка мочеиспускания	1 (3,3%)	0 (%) $\chi^2 = 0,213$ $p = 0,152$
Итого	14 (46,6%)	3 (11,1%) $\chi^2 = 0,314$ $p = 0,036$

Примечание: *p* – статистическая значимость отличий в 1-й и 2-й группах, χ^2 – значение критерия Пирсона между 1-й и 2-й группами; разница между группами выделена жирным шрифтом при *p* < 0,05

самым профилактировать возникновение связанных с их применением осложнений. ESP-блок реализует современную тенденцию к латерализации нейроаксиальных блокад и, безусловно, должен занять свою нишу в практике анестезиологического обеспечения эндоскопических операций по поводу новообразований надпочечников [3].

Применение рокурония бромид у больных альдостеромой обеспечивает полноценную мышечную

релаксацию на всех этапах видеоэндоскопического вмешательства. Данный мышечный релаксант нами выбран неслучайно. Наряду с наличием к нему специфического антидота, он отличается коротким временем начала действия, дозозависимым эффектом и практически отсутствием побочных явлений, что позволяет использовать его у больных с высокой степенью анестезиологического риска. Имеющиеся у больных альдостеромой электролитные расстройства диктуют необходимость достижения требуемого уровня мышечной релаксации посредством использования невысоких доз релаксантов. Как показали наши исследования, эта задача решается путем проведения непрерывной инфузии мышечного релаксанта. Использование сугаммадекса делает методику миоплегии управляемой, что позволяет к концу операции восстановить нейромышечную проводимость, рано экстубировать и активизировать больного и в определенной степени профилактировать послеоперационные осложнения.

Выводы

1. Применение ESP-блокады в комплексе сочетанной анестезии является эффективной методикой периоперационной аналгезии при ретроперитонеоскопической адrenaлэктомии по поводу альдостеромы.
2. Проведение ESP-блокады уменьшает потребление опиоидных анальгетиков и снижает число послеоперационных осложнений, связанных с их использованием.
3. Постоянная инфузия рокурония бромид, не ухудшая качество нейромышечного блока, существенно снижает расход релаксанта, а использование сугаммадекса делает миоплегию управляемой, что весьма актуально для больных с альдостеромой.

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. Калинин А. П., Майстренко Н. А. и др. Хирургия надпочечников. – М., 2000. – 273 с.
2. Козлов И. А., Вершута Д. В. Мышечные релаксанты. В кн.: Лихванцева В. В. (ред.). Практическое руководство по анестезиологии. 2-е изд. – М.: МИА, 2011. – С. 291–318.
3. Chin K. J., Adhikary S., Sarwani N. et al. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae planae (ESP) block in patients having ventral hernia repair // *Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 452–460. doi: 10.1111/anae.13814.
4. Dekkers O. M., Horváth-Puhó E., Jørgensen J. O. et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 6. – P. 2277–2284. doi: 10.1210/jc.2012-3582.
5. He H. C., Dai J., Shen Z. J. et al. Retroperitoneal adrenalsparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 1182–1188. doi: 10.1007/s00268-012-1509-0.

REFERENCES

1. Kalinin A.P., Maystrenko N.A. et al. *Khirurgiya nadpochechnikov*. [Adrenal gland surgery]. Moscow, 2000, 273 p.
2. Kozlov I.A., Vershuta D.V. Myshechnyye relaksanty. V kn.: Likhvantseva V.V. (red.). *Prakticheskoye rukovodstvo po anesteziologii*. [Muscle relaxants. In: Likhvantseva V.V. (eds.). A practical guide to anesthesiology]. 2nd ed., Moscow, MIA Publ., 2011, pp. 291–318.
3. Chin K.J., Adhikary S., Sarwani N. et al. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae planae (ESP) block in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*, 2017, vol. 72, no. 4, pp. 452–460. doi: 10.1111/anae.13814.
4. Dekkers O.M., Horváth-Puhó E., Jørgensen J.O. et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, vol. 98, no. 6, pp. 2277–2284. doi: 10.1210/jc.2012-3582.
5. He H.C., Dai J., Shen Z.J. et al. Retroperitoneal adrenalsparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients. *World J. Surg.*, 2012, vol. 36, no. 5, pp. 1182–1188. doi: 10.1007/s00268-012-1509-0.

6. Huyghe E., Crenn G., Duly-Bouhanick B. et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: comparison of retrograde and antegrade approach among a series of 279 cases // *Urology*. – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. 85-91. doi: 10.1016/j.urology.2012.08.059.
7. Lonser R. R., Nieman L., Oldfield E. H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management // *J. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 126, № 2. – P. 404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.
6. Huyghe E., Crenn G., Duly-Bouhanick B. et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: comparison of retrograde and antegrade approach among a series of 279 cases. *Urology*, 2013, vol. 81, no. 1, pp. 85-91. doi: 10.1016/j.urology.2012.08.059.
7. Lonser R.R., Nieman L., Oldfield E.H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J. Neurosurg.*, 2017, vol. 126, no. 2, pp. 404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 56–69–66.

Неймарк Михаил Израилевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии
и клинической фармакологии с курсом ДПО.
E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru

Киселев Роман Владимирович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии-реаниматологии и клинической
фармакологии с курсом ДПО.
E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru

Гончаров Евгений Владимирович

ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города
Барнаул»,
врач отделения анестезиологии и реанимации.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20.
E-mail: jecci777@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University,
40, Lenin Ave.,
Barnaul, 656038.
Phone: +7 (3852) 56-69-66.

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care
and Clinical Pharmacology with Professional Development Unit.
Email: agmu.kafedraair@mail.ru

Roman V. Kiselev

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology,
Intensive Care and Clinical Pharmacology with Professional
Development Unit.
Email: agmu.kafedraair@mail.ru

Evgeniy V. Goncharov

RZhD-Medicine Clinical Hospital,
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.
20, Molodezhnaya St.,
Barnaul, 656038.
Email: jecci777@mail.ru



Протоколизированно-персонализированный подход к управлению гемодинамикой в составе протокола ERAS при операциях на органах брюшной полости

К. Е. ХАРЛАМОВ¹, М. Я. ЯДГАРОВ¹, В. В. ЛИХВАНЦЕВ¹⁻³

¹НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, РФ

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

³Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Одним из вариантов решения проблемы нестандартного пациента в условиях тяжелой и травматичной операции, возможно, является протоколизированно-персонализированный подход к управлению гемодинамикой.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения модифицированного протоколизированно-персонализированного подхода к управлению гемодинамикой при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное проспективно-ретроспективное клиническое исследование в параллельных группах: 1-я (контроль) – стандартное ведение периоперационного периода; 2-я группа – стандартное ведение, дополненное применением протоколизированно-персонализированного подхода к управлению гемодинамикой.

Результаты. Пациенты основной группы имели лучшие показатели по комPOSITE-исходу MACE (ОР 0,462; 95%-ный ДИ 0,251–0,850; $p = 0,038$). В интра- и послеоперационном периоде пациенты контрольной группы имели относительно больший риск возникновения аритмий (ОР 2,517; 95%-ный ДИ 1,218–5,200; $p = 0,017$).

Заключение. Применение протоколизированно-персонализированного подхода приводит к улучшению комPOSITE-исхода MACE (ОР 0,462; 95%-ный ДИ 0,251–0,850; $p = 0,038$) при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости у пациентов пожилого и старческого возраста, а также снижает риск возникновения аритмий (ОР 2,517; 95%-ный ДИ 1,218–5,200; $p = 0,017$).

Ключевые слова: enhanced recovery after surgery, цель-ориентированная терапия, комPOSITE-исход, персонализированная терапия

Для цитирования: Харламов К. Е., Ядгаров М. Я., Лихванцев В. В. Протоколизированно-персонализированный подход к управлению гемодинамикой в составе протокола ERAS при операциях на органах брюшной полости // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 55-61. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-55-61

The Protocol-Personalized Perioperative Hemodynamic Management as Part of the ERAS Protocol in Abdominal Surgeries

K. E. KHARLAMOV¹, M. YA. YADGAROV¹, V. V. LIKHVANTSEV¹⁻³

¹V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

One of the options for solving the problem of a “non-standard” patient undergoing a major and traumatic operation, perhaps, is the protocol-personalized approach to hemodynamic management.

The objective: to study the efficacy and safety of using a modified protocol-personalized approach to hemodynamic management during surgical interventions on abdominal organs in elderly and senile patients.

Subjects and Methods. A randomized prospective-retrospective clinical trial was conducted in parallel groups: Group 1 (control) – standard management of the perioperative period; Group 2 – standard management supplemented by the protocol-personalized approach to hemodynamic management.

Results. Patients in the main group had the best parameters per MACE outcomes (RR: 0.462, [95% CI: 0.251-0.850] $p = 0.038$). In the intra- and postoperative period, patients in the control group had a relatively higher risk of arrhythmias (RR: 2.517 [95% CI: 1.218; 5,200] $p = 0.017$).

Conclusion. The use of the protocol-personalized approach results in better MACE outcomes (RR: 0.462, 95% CI: 0.251-0.850; $p = 0.038$) during surgical interventions on the abdominal organs in elderly and senile patients, and also, reduces the risk of arrhythmias (RR: 2.517, 95% CI: 1.218; 5.200) $p = 0.017$.

Key words: enhanced recovery after surgery, goal-directed therapy, hemodynamic management, personalized therapy

For citations: Kharlamov K.E., Yadgarov M.Ya., Likhvantsev V.V. The protocol-personalized perioperative hemodynamic management as part of the ERAS protocol in abdominal surgeries. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 55-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-55-61

Для корреспонденции:

Харламов Константин Егорович
E-mail: harlamoff00@rambler.ru

Correspondence:

Konstantin E. Kharlamov
Email: harlamoff00@rambler.ru

Ведение периоперационного периода у пациентов с длительной травматичной операцией на органах брюшной полости все еще представляет серьезные

трудности [1, 22]. Ситуация становится более драматичной, если речь идет о пациентах пожилого и старческого возраста с рядом сопутствующих за-

болеваний. Несмотря на существенный прогресс панкреатобилиарной хирургии [2, 7, 22] и широкое внедрение протоколов ERAS (enhanced recovery after surgery – улучшенное восстановление после операции), количество послеоперационных осложнений и летальность при данном типе оперативных вмешательств все еще остаются существенно выше, чем в других областях общей хирургии [1, 7–9, 22, 23].

Конечно, не все зависит от анестезиолога, однако и недооценивать вклад последнего в снижение послеоперационной летальности и улучшение итогов лечения, по-видимому, не стоит. Широкое внедрение ERAS-протоколов уже сыграло свою важную роль, однако, как представляется, не исчерпало заложенный в методике потенциал [1].

Не так давно предложен алгоритм ведения периоперационного периода, сочетающий традиционный протокол (в данном случае ERAS) с элементами персонифицированного подхода к управлению гемодинамикой. Данный гибрид, по крайней мере в некоторых ситуациях, позволяет несколько нивелировать основную проблему доказательной медицины – возможную неэффективность универсального протокола у некоторой части пациентов [20].

Авторы новой концепции предположили, что одной из наиболее распространенных проблем периоперационного периода является нестабильная гемодинамика вне зависимости от причин ее возникновения [20]. Они первыми предложили использовать в указанной ситуации протоколизовано-персонифицированный подход к управлению гемодинамикой (ПППУГ) как вариант решения проблемы нестандартного пациента в условиях тяжелой и травматичной операции [20]. Суть предложенной концепции заключается в определении целевых показателей гемодинамики, разработке алгоритмов коррекции возможных нарушений и тщательного следования протоколу при ведении периоперационного периода.

В нескольких ограниченных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано, что применение данной методики позволяет уменьшить общее количество осложнений в целом [10, 12, 15], инфекционных в том числе [19], при выполнении операций высокого риска на органах брюшной полости.

Эти обнадеживающие результаты и послужили основанием для проведения исследования у пациентов пожилого и старческого возраста.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения модифицированного ПППУГ при проведении хирургических вмешательств на органах брюшной полости у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В 2016–2019 гг. проведено проспективно-ретроспективное (с историческим контролем) исследо-

вание эффективности и безопасности применения ПППУГ у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных на органах брюшной полости.

Критерии включения:

1. Плановые операции на органах брюшной полости с предполагаемой продолжительностью 4–6 ч.
2. Пациенты, подписавшие информированное согласие.
3. Пациенты в возрасте 65 лет и старше.

Критерии исключения:

1. Психические заболевания в анамнезе.
2. Операция с использованием лапароскопической техники.
3. Пациенты с сердечной недостаточностью (класс IV–V по NYHA).
4. Почечная недостаточность (класс 3 и выше по KDIGO).

Все пациенты в зависимости от метода ведения периоперационного периода разделены на две группы.

1. Контрольная группа формировалась ретроспективно. Стандартное ведение периоперационного периода в соответствии с протоколом ERAS [5, 11].

Для анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства использовали комбинированную общую анестезию на основе севофлурана и фентанила в сочетании с эпидуральной анестезией (0,2% ропивакаина в дозе 5–15 мл/ч) при отсутствии противопоказаний.

Премедикацию не проводили. Для индукции общей анестезии последовательно внутривенно вводили болюсы: пропофол 1–3 мг/кг; фентанил 0,5–2,0 мкг/кг; рокурония бромид 0,6 мг/кг.

Поддержание общей анестезии: инсuffляция севофлурана или десфлурана в дозе 0,8–1,2 МАК.

2. Основную группу набирали проспективно. В дополнение к стандартному ведению анестезии и раннего послеоперационного периода в соответствии с протоколом ERAS использовали персонифицированно-протоколизованный подход, заключающийся в следующем.

- На этапе постановки в очередь на госпитализацию пациенты проходили углубленное обследование сердечно-сосудистой системы с коррекцией выявленных нарушений в течение 2 нед. под контролем кардиолога. Фиксировали уровень сердечного индекса (СИ) и артериального давления (АД) до и после проведения курса, полученный диапазон значений считали целевым уровнем при проведении анестезии и интенсивной терапии.

- В интра- и раннем послеоперационном периоде старались удерживать СИ и АД в диапазоне, определенном в предоперационном периоде: при снижении АД и СИ ниже целевых значений активировали следующий алгоритм.

- а. Исключали тампонаду сердца, напряженный пневмогидроторакс, тромбоэмболию легочной артерии, нарушения ритма сердца. В случае диагностики одного из вышеперечисленных осложнений тера-

пию проводили в соответствии с общепринятыми принципами [3].

б. В противном случае исключали гиповолемию. Для этого проводили пробу с объемной нагрузкой: измеряли систолическое и диастолическое АД и вычисляли разницу «АД исходное». Проводили пробную инфузию любого кристаллоидного раствора со скоростью 4 мл/кг в течение 10 мин. Измеряли систолическое и диастолическое АД и вычисляли разницу «АД полученное». Прирост АД (дельта АД) вычисляли как $[(\text{АД исходное} - \text{АД полученное}) / \text{АД исходное}] \cdot 100\%$. В случае, если дельта АД была больше 11%, пациента считали респондером и проводили коррекцию гиповолемии растворами кристаллоидов. Если дельта АД была менее или равна 11%, считали, что пациент находится в состоянии нормоволемии и не нуждается в дополнительной инфузионной терапии.

с. При отсутствии гиповолемии:

i. В случае низкого АД и удовлетворительного СИ использовали инфузию норадреналина в начальной дозе $0,02 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. При необходимости темп инфузии увеличивали с шагом $0,02 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ до $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ максимум.

ii. В случае низкого АД и низкого СИ использовали инфузию добутамина в начальной дозе $2,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. При необходимости темп инфузии увеличивали с шагом $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ до $10 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ максимум.

iii. В случае отсутствия результата от применения пунктов (i) и (ii) использовали сочетанную терапию норадреналином и добутином.

Для определения СИ использовали трансторакальную эхокардиографию.

Конечные точки исследования.

Первичной конечной точкой выбран комбинированный исход MACE (Major Adverse Cardiac Events – тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы) в течение 30 дней после операционного периода [14, 18].

Вторичные конечные точки.

1. Основные составляющие MACE [14, 18]:

а. Жизнеугрожающая аритмия – нарушения ритма сердца, способные привести к острому нарушению гемодинамики, а при достаточной продолжительности и отсутствии экстренной помощи – к летальному исходу [4].

б. Нефатальная остановка сердца – прекращение его механической активности, подтвержденное отсутствием признаков кровообращения. Успешная реанимация [1].

с. Инфаркт миокарда – повышение в плазме маркеров повреждения миокарда (сердечный тропонин) хотя бы в одной пробе выше 99-го перцентиля верхней границы референсных значений и по меньшей мере наличие одного из следующих критериев:

I типичная боль;

II вновь появившееся значимое изменение сегмента ST или зубца T на ЭКГ или вновь развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса;

III формирование патологического зубца Q на ЭКГ;

IV радиологические или эхокардиографические признаки вновь появившейся зоны некроза или гипокинезии [21].

2. Сердечная недостаточность (СН) – снижение насосной функции сердца (диагноз ставился при совокупности показателей: $\text{СИ} < 2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ и (или) $\text{NT pro-BNP} > 250 \text{ нг/мл}$) [6].

3. Инсульт – быстро развивающееся фокальное или глобальное нарушение функций мозга, длящееся более 24 ч или приводящее к смерти, при исключении иного генеза заболевания.

4. Острое повреждение почек (ОПП) – патологическое состояние, характеризующееся быстрым развитием дисфункции почек в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов. Определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO при наличии как минимум одного из следующих критериев:

- нарастание $\text{Scr} \geq 0,3 \text{ мг/дл}$ ($\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$) в течение 48 ч, или
- нарастание $\text{Scr} \geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут, или
- объем мочи $< 0,5 \text{ мл/кг}$ в 1 ч в течение 6 ч [13].

5. Композитный исход MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebral Events – тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы). Состоит из MACE + инсульт.

6. Композитный исход MACCE + ОПП.

Статистический анализ

Накопление и первичный анализ данных проводили с использованием табличного процессора Microsoft Office Excel 2019. Для оценки соответствия распределения данных нормальному закону применен критерий Шапиро – Уилка; ввиду смещения кривых распределения для большинства параметров использованы непараметрические критерии. Описательная статистика приведена в виде $\text{Me} [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартиль соответственно. Критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера использованы для межгрупповых сравнений количественных параметров и частот соответственно. Критический уровень значимости выбран равным 0,05. Оценку значимости предикторов исходов проводили в ROC-анализе с приведением параметра AUC (площадь под кривой). Оптимальные точки отсечения для предикторов выбирались по результатам ROC-анализа, исходя из оптимального соотношения чувствительность/специфичность. Для визуального представления распределения данных применены диаграммы “box-plot”. При наличии статистически значимого различия частот рассчитан параметр OR (относительный риск) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистический анализ проводили с использованием прикладного пакета IBM SPSS Statistics 25.

Результаты

В исследование включено 179 пациентов. В соответствии с принципами, изложенными в предыдущем разделе, ретроспективную группу составили 89 пациентов со стандартным ведением периоперационного периода; в основную группу проспективно

включено 90 больных с модифицированным протоколизованно-персонифицированным подходом к ведению периоперационного периода. В табл. 1 представлены некоторые демографические данные и сведения о хронических заболеваниях у пациентов обеих групп, а на рис. 1 – распределение по типам оперативных вмешательств в группах.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов и частота коморбидных состояний

Table 1. Characteristics of patient groups and the frequency of comorbidities

Параметры	Контрольная группа, n = 89	Основная группа, n = 90	p-value
Из общего числа пациентов мужчин (количество)	49 (55,1%)	47 (52,2%)	0,818
Возраст, лет	69 [64; 75]	69 [65; 74]	0,956
ИМТ, кг/м ²	25,3 [23,4; 26,8]	25,4 [23,9; 27,5]	0,166
ФВ, %	55,0 [45,5; 56,0]	55,0 [43,0; 56,0]	0,413
Инсульт в анамнезе	6 (6,7%)	9 (10,0%)	0,606
ХОБЛ	24 (26,9%)	20 (22,2%)	0,574
АСГМ в анамнезе	29 (32,6%)	20 (22,2%)	0,166
Диабет в анамнезе	12 (13,5%)	9 (10,0%)	0,623
АГ в анамнезе	52 (58,4%)	62 (68,9%)	0,194
БП в анамнезе	5 (5,6%)	3 (3,3%)	0,706
ИМ в анамнезе	11 (12,4%)	12 (13,3%)	0,978
ХСН в анамнезе	31 (34,8%)	31 (34,4%)	0,919

Примечание: * – ИМТ – индекс массы тела, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АСГМ – атеросклероз сосудов головного мозга, АГ – артериальная гипертензия, БП – болезни почек, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

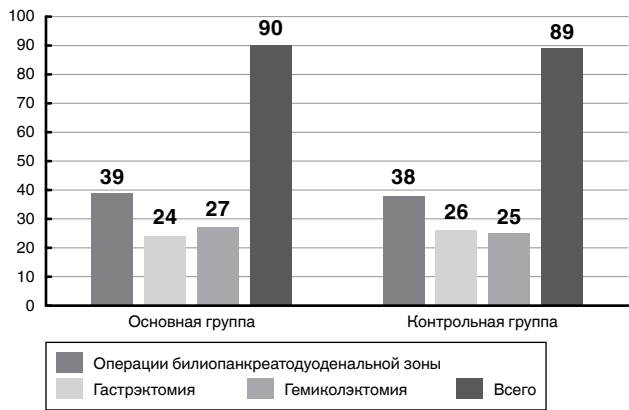


Рис. 1. Виды оперативных вмешательств
Fig. 1. Types of surgery

Больные обеих групп существенно не различались по антропометрическим и демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям и типам выполненных операций (табл. 1, рис. 1).

Использование ПППУГ позволило улучшить композитный исход МАСЕ: вероятность развития любого из входящего в его состав осложнения в основной группе была ниже, чем в контрольной (ОР 0,462; 95%-ный ДИ 0,251–0,850; $p = 0,038$) (табл. 2).

Аналогичные результаты получены для композитного исхода МАССЕ + ОПП (ОР 0,452; 95%-ный ДИ 0,249–0,823; $p = 0,015$) (табл. 3).

В отличие от композитного исхода, по отдельным осложнениям раннего послеоперационного периода значимых различий не обнаружено: нефа-

Таблица 2. Влияние протоколизованно-персонифицированного подхода к управлению гемодинамикой на МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events)

Table 2. The impact of the protocol-personalized approach to hemodynamic management on MACE (Major Adverse Cardiac Events) outcomes

Группа		Сумма МАСЕ (4 показателя)				Всего
		0	1	2	3	
Основная группа	Количество	62	24	4	0	90
	% в группе	68,9%	26,7%	4,4%	0,0%	100%
Контрольная группа	Количество	45	39	4	1	89
	% в группе	50,6%	43,8%	4,5%	1,1%	100%
Всего	Количество	107	63	8	1	179
	% в группе	59,8%	35,2%	4,5%	0,6%	100%

Таблица 3. Соотношение пациентов по сумме MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebral Events) + ОПП (острое повреждение почек) в основной и контрольной группах

Table 3. Ratio of MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebral Events) + AKI (acute kidney injury) patients in the main and control groups

Группа		Сумма MACCE + ОПП				
		0	1	2	3	Всего
Основная группа	Количество	56	27	5	2	90
	% в группе	62,2%	30,0%	5,6%	2,2%	100%
Контрольная группа	Количество	38	41	7	2	89
	% в группе	42,7%	46,1%	7,9%	2,2%	100%
Всего	Количество	94	68	12	4	179
	% в группе	52,5%	38,0%	6,7%	2,2%	100%

тальная остановка сердца (ОР 0,266; 95%-ный ДИ 0,054–1,319; $p = 0,1$); инфаркт миокарда (ОР 0,781; 95%-ный ДИ 0,203–3,010; $p = 0,747$); сердечная недостаточность (ОР 0,976; 95%-ный ДИ 0,542–1,757; $p = 1,0$); инсульт (ОР 0,989; 95%-ный ДИ 0,194–5,034; $p = 1,0$); ОПП (ОР 0,626; 95%-ный ДИ 0,243–1,612; $p = 0,794$).

Примененная в ходе исследования стратегия положительно сказалась на времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии (ПИТ). Для основной группы оно составило 2 [1,00–8,25] сут, для контрольной группы – 6 [2,0–16,5] сут; $p = 0,001$ (рис. 2).

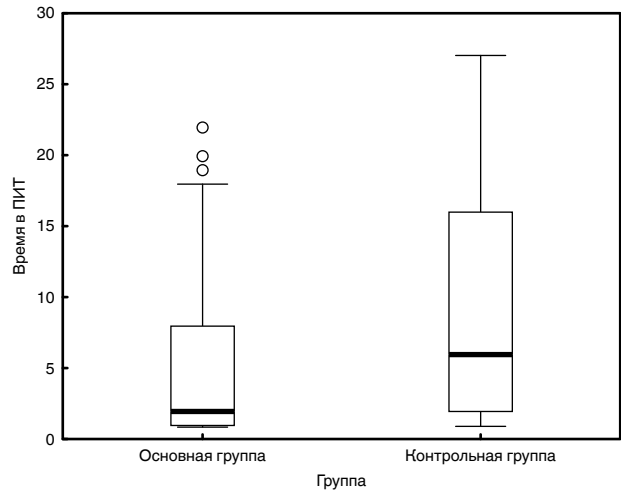


Рис. 2. Сравнение показателя «время нахождения в палате интенсивной терапии» в сравниваемых группах
Fig. 2. Comparison of duration of ICU stay between the groups

Также положительная динамика прослеживалась относительно сокращения общего времени пребывания в стационаре: в основной группе оно составило 12 [10,0–20,0] дней, в контрольной группе – 18 [12,0–25,5] дней ($p = 0,000$) (рис. 3).

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что применение модифицированного протокола ПППУГ улучшает композитный исход МАСЕ. Наши данные подтверждают резуль-

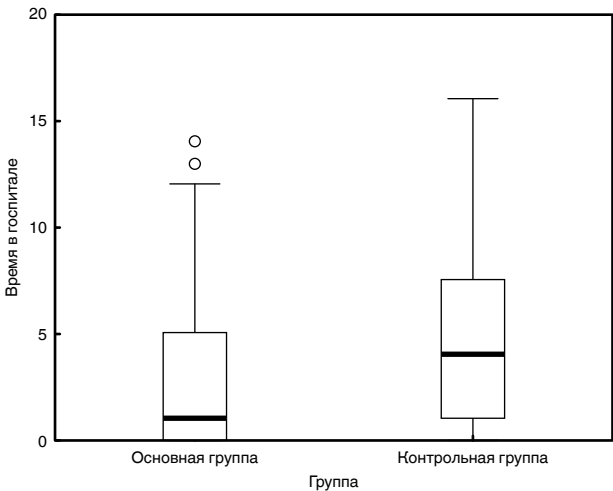


Рис. 3. Сравнение показателя «время нахождения в госпитале» в сравниваемых группах
Fig. 3. Comparison of duration of hospital stay between the groups

таты ранних работ, полученные при применении похожего протокола у пациентов, оперированных на органах грудной клетки и органах средостения [16, 17, 20]. Существенными отличиями настоящего исследования являлись разработка протокола оптимизации базовой медикаментозной терапии и детальная проработка алгоритма ведения интра- и послеоперационного периодов.

В наиболее крупном РКИ (IPEGASUS) также продемонстрировано общее снижение количества послеоперационных осложнений (улучшение композитного исхода). Однако в их составе статистически значимо различалась в лучшую сторону только группа инфекционных осложнений [19].

В настоящем исследовании показано наличие различий по композитному исходу МАССЕ + ОПП. В одном из крупнейших РКИ по цель-ориентированной инфузионной терапии на сегодняшний день R. M. Pearse et al. также получили меньшее количество осложнений по сравнению с консервативной тактикой, хотя по показателю ОПП значимой разницы не прослеживалось [17]. Это можно объяснить тем, что авторы ориентировались на максимизацию сердечного выброса проведением объемной нагрузки и фиксированными дозами вазопрессоров без функционального мониторинга параметров пред-

нагрузки сердца и предоперационной подготовки для оптимизации сердечного выброса.

Существенными представляются обнаруженные отличия по времени пребывания пациентов в ПИТ и стационаре. При прочих равных условиях применение ПППГУ, таким образом, снижает затраты на лечение обсуждаемого контингента больных и позволяет пролечить на одних и тех же койках большее количество пациентов в единицу времени.

Заключение

Применение ПППГУ у пожилых пациентов в абдоминальной хирургии улучшает композитный исход по осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE) и почечной системы (MACCE + ОПП), а также сокращает сроки лечения в ПИТ и стационаре в сравнении с обычным протоколом ERAS.

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. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 5–11. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>.
2. Бесов В. А. Панкреатодуоденальная резекция в отделении неотложной хирургии // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4.
3. Бунятян А. А. Анестезиология: национальное руководство / под ред. А. А. Бунятяна, В. М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-3953-1.
4. Громова О. И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий // Креативная кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30–46.
5. Затевахин И. И. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке // Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. – 2016. – № 1 (129). – С. 8–21.
6. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. – 58 с. (С. 8–158). <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
7. Скипенко О. Г. Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 32–36.
8. Andersen L. W, Holmberg M. J, Berg K. M. et al. In-hospital cardiac arrest: a review. *JAMA*, 2019, vol. 26, pp. 1200–1210. doi: 10.1001/jama.2019.1696. PMID: 30912843; PMCID: PMC6482460.
9. Annamalai A., Kakarla V. R., Nandipati K. Predictors of mortality following pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer // *OA Surgery*. – 2014. – Vol. 18, № 2 (1). – P. 2.
10. Conway D. H., Mayall R., Abdul-Latif M. S. et al. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery // *Anaesthesia*. – 2002. – Vol. 57. – P. 845–849. doi: 10.1046/j.1365-2044.2002.02708.x.
11. Feldheiser A., Aziz O., Baldini G. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice // *Acta Anaesthesiol. Scandinavica*. – 2016. – Vol. 60. – P. 289–334. doi:10.1111/aas.12651.
12. Feldheiser A., Conroy P., Bonomo T. et al. Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in noncardiac surgery // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 40. – P. 1227–1241. doi: 10.1177/147323001204000402.
13. 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.
14. Kip K. E., Hollabaugh K., Marroquin O. C. et al. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention // *J. Am. College Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 7. – P. 701–707. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.034.
15. Noblett S. E., Snowden C. P., Shenton B. K. et al. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after
1. Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*, 2017, vol. 16, no. 3, pp. 5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>.
2. Besov V.A. Pancreatoduodenal resection in the emergency surgery department. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2013, no. 4. (In Russ.)
3. Bunyatyan A.A. *Anesteziologiya/ Natsionalnoye rukovodstvo*. [Anesthesiology. National Guidelines]. A.A. Bynyatyan, V.M. Mizikov, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017, 656 p. ISBN 978-5-9704-3953-1.
4. Gromova O.I. Current predictors of life-threatening arrhythmias. *Kreativnaya Kardiologiya*, 2012, no. 2, pp. 30–46. (In Russ.)
5. Zatevakhin I.I. Clinical recommendations on Fast Track introduction for patients having planned surgeries of segmented intestine. *Anesteziologiya i Reanimatologiya, Med. Reabilitatsiya*, 2016, no. 1 (129), pp. 8–21. (In Russ.)
6. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev E.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*, 2018, 58 p. (pp. 8–158). (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
7. Skipenko O.G. Pancreatoduodenal resection in the treatment of cancer of the pancreatic head and periampullary zone. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2002, vol. 7, no. 1, pp. 32–36. (In Russ.)
8. Andersen L.W, Holmberg M.J, Berg K.M. et al. In-hospital cardiac arrest: a review. *JAMA*, 2019, vol. 26, pp. 1200–1210. doi: 10.1001/jama.2019.1696. PMID: 30912843; PMCID: PMC6482460.
9. Annamalai A., Kakarla V.R., Nandipati K. Predictors of mortality following pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *OA Surgery*, 2014, vol. 18, no. 2 (1), pp. 2.
10. Conway D.H., Mayall R., Abdul-Latif M.S. et al. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia*, 2002, vol. 57, pp. 845–849. doi: 10.1046/j.1365-2044.2002.02708.x.
11. Feldheiser A., Aziz O., Baldini G. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol. Scandinavica*, 2016, vol. 60, pp. 289–334. doi:10.1111/aas.12651.
12. Feldheiser A., Conroy P., Bonomo T. et al. Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in noncardiac surgery. *J. Int. Med. Res.*, 2012, vol. 40, pp. 1227–1241. doi: 10.1177/147323001204000402.
13. 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.
14. Kip K.E., Hollabaugh K., Marroquin O.C. et al. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J. Am. College Cardiology*, 2008, vol. 51, no. 7, pp. 701–707. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.034.
15. Noblett S.E., Snowden C.P., Shenton B.K. et al. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after

- elective colorectal resection // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, № 9. – P. 1069–1076. doi: 10.1002/bjs.5454.
16. Pearse R. M., Moreno R. P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study // Lancet. – 2012. – Vol. 22, № 380. – P. 1059–1065. doi:10.1016/S0140-6736(12)61148-9.
17. Pearse R. M., Harrison D. A., MacDonald N. et al. OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review // JAMA. – 2014. – Vol. 311, № 21. – P. 2181–2190. doi: 10.1001/jama.2014.5305. PMID: 24842135.
18. Poudel I., Tejpal C., Rashid H. et al. Major adverse cardiovascular events: an inevitable outcome of st-elevation myocardial infarction? A literature review // Cureus. – 2019. – Vol. 30, № 11 (7). – P. e5280. doi: 10.7759/cureus.5280. PMID: 31423405.
19. Salzwedel C., Puig J., Carstens A. et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study // Crit. Care. – 2013. – Vol. 8, № 17 (5). – P. R191. doi: 10.1186/cc12885. PMID: 24010849.
20. Saugel B., Vincent J. L., Wagner J. Y. Personalized hemodynamic management // Curr. Opin. Crit. Care. – 2017. – Vol. 23. – P. 334–341. doi:10.1097/MCC.0000000000000422.
21. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. White HD ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2019. – № 40. – P. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
22. Ypsilantis E., Praseedom R. K. Current status of fast-track recovery pathways in pancreatic surgery // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 646–650. PMID:19890186.
23. Zhang L. J., Li N., Li Y. et al. Cardiac biomarkers predicting mace in patients undergoing noncardiac surgery: a meta-analysis // Front. Physiol. – 2019. – Vol. 18, № 9. – P. 1923. doi: 10.3389/fphys.2018.01923. PMID: 30713501; PMCID: PMC6346145.
- elective colorectal resection. Br. J. Surg., 2006, vol. 93, no. 9, pp. 1069–1076. doi: 10.1002/bjs.5454.
16. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. Lancet, 2012, vol. 22, no. 380, pp. 1059–1065. doi:10.1016/S0140-6736(12)61148-9.
17. Pearse R.M., Harrison D.A., MacDonald N. et al. OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. JAMA, 2014, vol. 311, no. 21, pp. 2181–2190. doi: 10.1001/jama.2014.5305. PMID: 24842135.
18. Poudel I., Tejpal C., Rashid H. et al. Major adverse cardiovascular events: an inevitable outcome of st-elevation myocardial infarction? A literature review. Cureus, 2019, vol. 30, no. 11 (7), pp. e5280. doi: 10.7759/cureus.5280. PMID: 31423405.
19. Salzwedel C., Puig J., Carstens A. et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. Crit. Care, 2013, vol. 8, no. 17 (5), pp. R191. doi: 10.1186/cc12885. PMID: 24010849.
20. Saugel B., Vincent J.L., Wagner J.Y. Personalized hemodynamic management. Curr. Opin. Crit. Care, 2017, vol. 23, pp. 334–341. doi:10.1097/MCC.0000000000000422.
21. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. White HD ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart J., 2019, no. 40, pp. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
22. Ypsilantis E., Praseedom R.K. Current status of fast-track recovery pathways in pancreatic surgery. JOP, 2009, vol. 10, no. 6, pp. 646–650. PMID:19890186.
23. Zhang L.J., Li N., Li Y. et al. Cardiac biomarkers predicting mace in patients undergoing noncardiac surgery: a meta-analysis. Front. Physiol., 2019, vol. 18, no. 9, pp. 1923. doi: 10.3389/fphys.2018.01923. PMID: 30713501; PMCID: PMC6346145.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
ФНКЦ РР,
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25 с. 2.

Харламов Константин Егорович
научный сотрудник.
E-mail: harlamoff00@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3666-5624>

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

Лихванцев Валерий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
руководителя.
Тел.: +7 (495) 694–65–05.
E-mail: lik0704@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Konstantin E. Kharlamov
Researcher.
Email: harlamoff00@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3666-5624>

Mikhail Ya. Yadgarov
Physician Cyberneticist,
Junior Researcher of Clinical Trial Laboratory.
Email: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Valeriy V. Likhvantsev
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Head.
Phone: +7 (495) 694-65-05.
Email: lik0704@gmail.com



Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции

Д. А. СОКОЛОВ^{1,2}, П. А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{1,2}, И. Н. СТАРОВЕРОВ^{1,2}, И. А. КОЗЛОВ³

¹Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

²Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать частоту и спектр сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес. после перенесенных некардиальных операций, а также оценить ассоциированность предоперационных значений различных индексов кардиального риска (ИКР) и других потенциальных факторов риска с реальным развитием осложнений.

Материал и методы. Проанализировали данные медицинских карт и телефонного опроса 141 больного в возрасте 65 [60–71] лет, которым за год до опроса выполнены некардиохирургические оперативные вмешательства. В 13,5% наблюдений операции имели низкий риск, в 64,5% – средний и в 22% – высокий. Выполнили ретроспективный расчет пересмотренного ИКР (ИКР Lee), индивидуального ИКР (ИКР Хороненко) и ИКР Американского колледжа хирургов (ИКР MICA).

Результаты. Кардиальные события (инфаркт миокарда, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, вновь возникшие аритмии, инсульт, и/или потребность в назначении или усилении доз кардиальных лекарственных средств, и/или госпитализация в стационар по кардиальным показаниям, и/или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) в течение 12 мес. после плановых некардиальных операций выявлены в 27,7% наблюдений, причем у 2,1% больных наступила смерть вследствие кардиальных причин. Предикторами кардиальных событий явились сопутствующие ишемическая болезнь сердца (ОШ = 2,777; 95%-ный ДИ 1,286–5,966; $p = 0,0093$) и хроническая сердечная недостаточность (ОШ = 2,900; 95%-ный ДИ 1,224–6,869; $p = 0,0155$), ИКР Lee (ОШ = 1,886; 95%-ный ДИ 1,280–2,944; $p = 0,005$), ИКР Хороненко (ОШ = 3 254,3; 95%-ный ДИ 64,33–164,638; $p = 0,0001$), ИКР MICA (ОШ = 1,628; 95%-ный ДИ 1,156–2,292; $p = 0,005$), креатининемия в первые послеоперационные сутки (ОШ = 1,023; 95%-ный ДИ 1,010–1,061; $p = 0,005$) и склонность к брадикардии во время операций (ОШ = 0,945; 95%-ный ДИ 0,908–0,983; $p = 0,005$). Совместный анализ ИКР Хороненко и послеоперационной креатининемии обеспечивала модель очень хорошего качества: площадь под ROC-кривой 0,823 (95%-ный ДИ 0,728–0,641; $p = 0,0002$).

Заключение. Для прогнозирования постгоспитальных кардиальных событий могут использоваться все изученные ИКР, однако наиболее перспективной представляется совместная оценка ИКР Хороненко и послеоперационной креатининемии.

Ключевые слова: индекс кардиального риска, некардиальная хирургия, периоперационные кардиальные осложнения, постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения, предикторы осложнений

Для цитирования: Соколов Д. А., Любошевский П. А., Староверов И. Н., Козлов И. А. Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 62–72. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72

Posthospital Cardiovascular Complications in Patients after Non-Cardiac Surgery

D. A. SOKOLOV^{1,2}, P. A. LYUBOSHEVSKY^{1,2}, I. N. STAROVEROV^{1,2}, I. A. KOZLOV³

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the incidence and spectrum of cardiovascular complications within 12 months after noncardiac surgery, as well as to assess the association of preoperative values of various cardiac risk indices (CRI) and other potential risk factors with the actual development of complications.

Subjects and Methods. We analyzed data of medical records and telephone interviews of 141 patients aged 65 [60–71] years who had undergone non-cardiac surgery a year before the interview. The operations were low risk in 13.5% of observations, medium risk in 64.5%, and high risk in 22%. A retrospective calculation of the Revised CRI (RCRI), Individual CRI (Khoronenko CRI), and the American College of Surgeons Perioperative Risk for Myocardial Infarction or Cardiac Arrest (MICA) was performed.

Results. Cardiac events (myocardial infarction, decompensation of chronic heart failure, new arrhythmias, stroke, and/or the need to prescribe or escalate the dose of cardiovascular drugs and/or hospitalization for cardiac indications, and/or death from cardiovascular diseases) within 12 months after elective noncardiac surgeries were detected in 27.7% of cases, and in 2.1% of patient's death occurred due to cardiac disorders. Predictors of cardiac events were concomitant ischemic heart disease (OR = 2.777; 95% CI 1.286–5.966; $p = 0.0093$) and chronic heart failure (OR = 2.900; 95% CI 1.224–6.869; $p = 0.0155$), RCRI (OR = 1.886; 95% CI 1.2–8–2.944; $p = 0.005$), Khoronenko CRI (OR = 3254.3; 95% CI 64.33–164,638; $p = 0.0001$), MICA (OR = 1.628; 95% CI 1.156–2.292; $p = 0.005$), creatininemia on the first postoperative day (OR = 1.023; 95% CI 1.010–1.061; $p = 0.005$), and propensity for bradycardia during surgery (OR = 0.945; 95% CI 0.908–0.983; $p = 0.005$). Combined analysis of Khoronenko's CRI and postoperative creatininemia provided a very good model: area under the ROC-curve – 0.823 (95% CI 0.728–0.641; $p = 0.0002$).

Conclusion. All studied CRIs can be used to predict posthospital cardiac events; however, the most promising is a joint assessment of Khoronenko's CRI and postoperative creatininemia.

Key words: cardiac risk index, noncardiac surgery, perioperative cardiac complications, posthospital cardiovascular complications, predictors of complications

For citations: Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A., Staroverov I.N., Kozlov I.A. Posthospital cardiovascular complications in patients after non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 62–72. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72

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

Correspondence:
Igor A. Kozlov
Email: iakozlov@mail.ru

Снижение риска периоперационных кардиальных осложнений в некардиальной хирургии является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Профилактике таких осложнений посвящены детальные клинические рекомендации, регулярно переиздаваемые в различных странах [3, 5, 11, 23]. В последние годы пристальное внимание клиницистов начали привлекать постгоспитальные кардиальные осложнения, резко снижающие качество жизни больных [11, 16, 21, 26, 33]. Однако большинство исследований посвящено осложнениям либо госпитального, либо 30-суточного послеоперационного периода [1, 7–9, 19, 34]. Ассоциированное с некардиальным оперативным вмешательством повреждение миокарда предлагают диагностировать в течение 30 сут послеоперационного периода [16, 36]. Вместе с тем за рубежом публикуют результаты исследований, анализирующих качество жизни и социально-экономический статус больных, перенесших обширные некардиальные вмешательства, через 3 и 6 мес. после операции [21, 32]. Отечественные сообщения по этой проблеме практически отсутствуют.

Остаются мало разработанными и вопросы прогнозирования кардиальных осложнений в отдаленном постгоспитальном периоде. Не описаны факторы риска таких осложнений. Большинство индексов кардиального риска (ИКР), рекомендованных для широкого использования [4, 17], ориентированы на кардиальные осложнения госпитального и/или в 30-суточного послеоперационного периода. Валидность этих ИКР для прогнозирования отдаленных послеоперационных осложнений также остается неизученной.

Цель исследования: проанализировать частоту и спектр сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес. после перенесенных некардиальных операций, а также оценить ассоциированность предоперационных значений различных ИКР и других потенциальных факторов риска с реальным развитием осложнений.

Материал и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ медицинских карт и данных телефонного опроса больных, проведенного с 01.11.2019 г. по 01.04.2020 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст 40 лет и более;
- плановые открытые сосудистые или абдоминальные (с лапаротомией) операции низкого, среднего и высокого риска [3];
- факт выписки из стационара после выздоровления;
- возможность установить телефонный контакт с респондентом;
- согласие больного или родственников на телефонный опрос и участие в исследовании.

Критерии не включения:

- возраст менее 40 лет;
- экстренное оперативное вмешательство;
- выполнение в течение госпитализации повторных оперативных вмешательств;
- эндоскопическое оперативное вмешательство;
- летальный исход или перевод в другое лечебное учреждение;
- отсутствие данных о номере телефона больного или родственников.

Критерии исключения:

- невозможность дозвониться респонденту;
- отказ больного или родственников от участия в опросе.

В исследование включили больных, которым выполнены некардиохирургические оперативные вмешательства в отделении сосудистой хирургии и колопроктологическом отделении ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (ОКБ) в период с 12.10.2017 г. по 31.12.2018 г. За этот период времени в ОКБ пролечено 30 416 хирургических больных: выписано – 29 270; умерло – 1 146 больных. Оперативные вмешательства выполнены 14 198 больным, из них умерли 405 (2,85%) больных. В отделении сосудистой хирургии прооперированы 937 больных (выполнено 1 080 оперативных вмешательств), умерли 18 (1,92%) больных. В колопроктологическом отделении были прооперированы 1 097 больных (выполнено 1 149 оперативных вмешательств), умерли 36 (3,28%) больных.

С учетом критериев включения/невключения отобраны 252 медицинских карты. Сделаны 252 телефонных звонка, удалось дозвониться 166 (66%) респондентам (больные или их родственники), не удалось связаться с 86 (34%) респондентами. Согласие на опрос и участие в исследовании дал 141 (56%) респондент, отказались – 25 (10%). Таким образом, в исследование не включено 1 782 больных, прооперированных в двух хирургических отделениях ОКБ и не соответствующих критериям включения, исключены из исследования 25 больных.

В процессе телефонного опроса респондентам задавали целенаправленные вопросы (табл. 1).

На следующем этапе проанализированы данные 141 медицинской карты оперированных больных, включенных в исследование по результатам телефонного опроса.

Среди больных были 74 мужчины в возрасте от 41 до 81 (66 [58–70]) года и 67 женщин в возрасте от 42 до 83 (68 [62–77]) лет. Средний возраст в выборке составил 65 [60–71] лет. Индекс массы тела (ИМТ) составил от 19,4 до 42 (26,0 [23,4–28,5]) кг/м²; ИМТ ≥ 30 кг/м² выявили в 28 (19,9%) наблюдениях.

Больным проведены: сосудистые оперативные вмешательства – 59 (каротидная эндартэктомия с бессимптомным течением – 19, каротидная эндартэктомия с наличием клинических симптомов – 28, операции на аорте и крупных сосудах – 12), гемиколэктомии – 63, операции на панкреатодуоденальной зоне – 8, резекции печени и вмешательства на желчных протоках – 11. В 19 (13,5%) наблюде-

Таблица 1. Опросник, использованный в исследовании

Table 1. The questionnaire used in this study

№	Вопрос	Ответ	Примечание и комментарии
1.	Жив ли больной	да/нет	Если нет, причина смерти
2.	Было ли ухудшение состояния здоровья в послеоперационный период	да/нет	Если да, в чем проявилось
3.	Есть ли заболевания сердечно-сосудистой системы	да/нет	Если да, какие
4.	Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенной операции	да/нет	Если да, каких
5.	Переносил ли инфаркт миокарда, инсульт, декомпенсацию сердечной недостаточности	да/нет	Если да, указать что именно
6.	Принимает ли сердечно-сосудистые лекарственные средства	да/нет	Если да, какие лекарственные препараты
7.	Требовались ли после операции коррекция дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств	да/нет	Если да, каких лекарственных препаратов
8.	Были ли в течение года госпитализации в связи с заболеваниями сердца, выполнение операций на сердце	да/нет	Если да, то конкретная причина госпитализации, операция

ниях операции имели низкий риск, в 91 (64,5%) – средний и в 31 (22%) – высокий [4].

Степень анестезиолого-операционного риска по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) варьировалась от II до IV (3 [3–3]). Оперативные вмешательства выполнены в условиях многокомпонентной общей анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). В периоперационный период контролировали артериальное давление (АД) – систолическое (АДс), диастолическое и среднее неинвазивным способом, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и данные пульсоксиметрии.

Длительность анестезии колебалась от 65 до 480 (225 [180–315]) мин. Всех больных после операции переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); длительность пребывания в ОРИТ составила 7–138 (19,8 [18,0–21,5]) ч; более 1 сут в ОРИТ находились 11 (7,8%) больных. Продленную ИВЛ использовали в 81 (57,4%) наблюдении, ее длительность составила 25–2 580 (325 [240–540]) мин. Гемотрансфузию в периоперационный период проводили у 5 (3,6%) больных.

Выполнили ретроспективный расчет пересмотренного ИКР (ИКР Lee) [24], индивидуального ИКР, разработанного В. Э. Хороненко и др. [13] (ИКР Хороненко), рассчитываемого на основе возраста, наличия хронической сердечной недостаточности, стенокардии и нарушений сердечного ритма, а также ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР MICA) [19]. Риск периоперационных кардиальных осложнений считали повышенным при значениях ИКР Lee ≥ 2 баллам и ИКР Хороненко $\geq 0,3$ у. е. При использовании калькулятора ИКР MICA, рассчитывающего прогнозируемый риск больших кардиальных осложнений в виде переменной величины, повышенным считали их частоту $\geq 1\%$ и $\geq 2\%$ [20, 29].

По результатам опроса респондентов определяли наличие комбинированной конечной точки исследования (кардиальные события), включавшей: признаки прогрессирования сердечно-сосудистых

заболеваний (инфаркт миокарда, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, вновь возникшие аритмии, инсульт и/или потребность в назначении или усилении дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств), и/или госпитализацию в стационар по кардиальным показаниям, и/или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 12 мес. после операции.

По данным медицинских карт установили наличие госпитальных сердечно-сосудистых осложнений. К последним относили задокументированные нефатальный периоперационный инфаркт миокарда, артериальную гипотензию, потребовавшую назначения вазопрессоров, а также стойкую артериальную гипертензию, преходящую ишемию миокарда и клинически значимые нарушения сердечного ритма.

В анализ включили демографические и анамнестические данные, результаты клинко-лабораторного обследования до операции и в первые послеоперационные сутки (содержание в крови гемоглобина, глюкозы, креатинина), результаты периоперационного мониторинга гемодинамики в течение анестезии (исходное, максимальное и минимальное значения АДс и ЧСС).

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Учитывая отличный от нормального характер распределения данных, описание последних представили в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25 – P75). Рассчитывали среднюю частоту признаков (P). Отличия частотных признаков определяли с помощью критерия Пирсона χ^2 . Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (ρ). Оценивали 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и величину p . При значении

ях ρ (r) < 0,3 связь считали слабой, при значениях 0,3–0,7 – умеренной и > 0,7 – сильной. С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимую, закодированную в бинарном виде. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный ДИ и значимость влияния p . Для оценки разделительной способности независимых переменных выполнили ROC-анализ, в который включали показатели, влиявшие на зависимую переменную. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ и статистической значимости (p) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК $\geq 0,9$ – отличным, 0,89–0,80 – очень хорошим, 0,79–0,70 – хорошим, 0,69–0,60 – средним, < 0,6 – неудовлетворительным.

Результаты

У 120 (85,1%) из 141 больного по данным медицинских карт были диагностированы сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 45 (31,9%) наблюдениях, гипертоническая болезнь (ГБ) – в 106 (75,2%), хроническая недостаточность кровообращения (ХСН) – в 28 (19,9%), инсульт – в 9 (6,4%), диабет 2-го типа – в 26 (18,4%) наблюдениях.

В результате опроса установили, что спустя 12 мес. после операции были живы 120 (85,1%) больных; в 18 (12,8%) наблюдениях летальный исход был обусловлен основным онкологическим заболеванием, а в 3 (2,1%) – сердечно-сосудистым заболеванием (инфаркт миокарда). Структура и частота кардиальных событий в течение года после перенесенных операций представлены в табл. 2.

Таблица 2. Кардиальные события в течение 12 мес. после операции

Table 2. Cardiac events during 12 months after the surgery

Событие	<i>n</i> (%)
Кардиальная летальность	3 (2,1%)
Инфаркт миокарда	3 (2,1%)
Усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний	22 (15,6%)
Необходимость усиления медикаментозной терапии	17 (12,0%)
Госпитализация по кардиальным показаниям	18 (12,8%)
Аортокоронарное шунтирование	3 (2,1%)
Число больных, перенесших кардиальные события	39 (27,7%)

Таблица 3. Ассоциированность сопутствующих заболеваний и постгоспитальных кардиальных событий

Table 3. Association of comorbidities with posthospital cardiac events

Заболевание	ОШ	95%-ный ДИ	p	ППК	95%-ный ДИ ППК
ИБС	2,777	1,286–5,966	0,0093	0,616	0,531–0,697
ГБ	1,730	0,685–4,368	0,246	0,548	0,462–0,631
ХСН	2,900	1,224–6,869	0,0155	0,593	0,507–0,675
Инсульт	0,734	0,146–3,695	0,707	0,509	0,423–0,594
Диабет 2-го типа	2,279	0,939–5,532	0,069	0,567	0,481–0,651

Риск постгоспитальных кардиальных осложнений не зависел от пола (ОШ = 1,079; 95%-ный ДИ 0,515–2,26; p = 0,841) и возраста больных (ОШ = 0,995; 95%-ный ДИ 0,957–1,034; p = 0,791), но зависел от наличия сопутствующих ИБС и ХСН (табл. 3). Однако, судя по ППК для этих заболеваний, качество моделей в обоих случаях было низким. Сопутствующая ГБ, перенесенный инсульт и диабет 2-го типа в проанализированной выборке хирургических больных не влияли на риск постгоспитальных кардиальных событий.

ИКР Lee составил 1–4 (1 [1–2]) балла, значения ИКР ≥ 2 баллам выявили у 66 (46,8%) больных. ИКР Хороненко колебался в пределах 0,02–0,4 (0,03 [0,02–0,07]) у. е., уровень ИКР $\geq 0,3$ у. е. выявили у 10 (7,1%) больных. ИКР МІСА составил 0,14–5,87 (0,86 [0,51–1,54]) %, ИКР $\geq 1\%$ был характерен для 61 (43,3%), а значения индекса $\geq 2\%$ – для 21 больного. Оценка по ASA составила 2–4 (3 [3–3]).

Все три ИКР и оценка по ASA были ассоциированы с риском постгоспитальных кардиальных событий (табл. 4). Вместе с тем значения ППК указывали на среднее качество моделей, недостаточное для уверенного прогнозирования осложнений. У больных с низким и высоким кардиальным риском по ИКР Lee и Хороненко частота постгоспитальных кардиальных событий отчетливо различались (табл. 5). Аналогичная закономерность была характерна для клинических наблюдений, в которых оценка по ИКР МІСА составила 2% и более.

Сопоставляя разделительную способность наличия коморбидности и различных ИКР в отношении постгоспитальных кардиальных событий, установили, что только ИКР Хороненко имел ППК значимо большие, чем ППК ИБС (разница ППК

Таблица 4. Ассоциированность ИКР и оценки по ASA с кардиальными событиями постгоспитального периода
Table 4. Association of CRI and ASA scores with posthospital cardiac events

Индекс	ОШ	95%-ный ДИ	Р	ППК
ИКР Lee	1,886	1,208–2,944	0,005	0,662
ИКР Хороненко	3 254,3	64,33–164,638	0,0001	0,699
ИКР MICA	1,628	1,156–2,292	0,005	0,629
Шкала ASA	2,163	1,177–3,972	0,013	0,621

Таблица 5. Частота постгоспитальных кардиальных событий при высоком и низком кардиальном риске по различным ИКР
Table 5. Frequency of posthospital cardiac events at high and low cardiac risk according to different CRIs

Группа	ИКР	Lee > 2 баллов	Хороненко > 0,3 у. е.	MICA	
				> 1%	> 2%
Больные с низким риском	Общее число, n	75	125	83	93
	Кардиальные события, %	16	23,2	22,9	27
Больные с высоким риском	Общее число, n	66	16	58	21
	Кардиальные события, %	40,9	62,5	34,5	57,1
Достоверность отличий	χ^2	9,677	9,073	1,75	9,058
	p	0,0019	0,0026	0,186	0,0026

0,095; $p = 0,033$) и ППК ХСН (разница ППК 0,118; $p = 0,021$). ППК сопутствующих заболеваний и двух других ИКР не отличались (разница ППК 0,024–0,065; $p = 0,205–0,656$).

На риск развития постгоспитальных кардиальных событий не влияли длительность анестезии (ОШ = 0,988; 95%-ный ДИ 0,994–1,002; $p = 0,306$), продолжительность послеоперационной ИВЛ (ОШ = 0,999; 95%-ный ДИ 0,998–1,000; $p = 0,111$) и пребывания в ОРИТ (ОШ = 1,007; 95%-ный ДИ 0,994–1,020; $p = 0,310$). Выявленные постгоспитальные кардиальные события не коррелировали с зарегистрированными госпитальными сердечно-сосудистыми осложнениями: $\rho = 0,0015$ ($p = 0,986$; 95%-ный ДИ -0,164–0,167). Последние также не были предикторами постгоспитальных событий: ОШ = 1,051; 95%-ный ДИ 0,309–3,573, $p = 0,936$).

Дооперационная креатининемия, содержание в крови глюкозы и гемоглобина до и после операции не влияли на риск постгоспитальных кардиальных событий (табл. 6). Предиктором постгоспитальных кардиальных событий оказался уровень креатинина в первые послеоперационные сутки, причем качество модели было хорошим (рис. 1). ПЗ креатинина > 102 мкмоль/л обеспе-

чивало чувствительность прогноза 62,5% и специфичность 71,8%.

Исходный уровень АД, а также его максимальное и минимальное значение в течение анестезии не были предикторами постгоспитальных кардиальных событий (табл. 7). Вместе с тем с риском последних были ассоциированы ЧСС_{исх} и ЧСС_{мин}. Для ЧСС_{исх} в наибольшей степени всем требованиям отвечало ПЗ ≤ 73 мин⁻¹, однако чувствительность (56,4%) и специфичность (67,6%) были неудовлетворительными, несмотря на среднее качество модели. Несколько лучше были чувствительность (61,5%) и специфичность (67,6%) ПЗ показателя ЧСС_{мин} ≤ 58 мин⁻¹ (рис. 2).

Учитывая, что ни один из изученных ИКР (табл. 4) и других потенциальных факторов риска (табл. 6 и 7) не обеспечил прогностической модели очень хорошего качества, выполнили анализ комбинированных показателей (табл. 8). При совместном анализе различных ИКР, значений послеоперационного креатинина и ЧСС отметили улучшение качества большинства моделей. Единственным исключением явился показатель «ИКР MICA – креатинин, 1 сут», в котором оба предиктора потеряли значимость: 95%-ный ДИ 0,781–2,277 и 0,991–1,040. Комбинированный показатель «ИКР Хороненко –

Таблица 6. Ассоциированность лабораторных показателей и постгоспитальных кардиальных событий
Table 6. Association of in laboratory results with posthospital cardiac events

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p	ППК	95%-ный ДИ ППК
Креатинин исх.	1,014	0,997–1,032	0,100	0,547	0,459–0,634
Креатинин 1-е сут	1,023	1,010–1,061	0,005	0,734	0,629–0,823
Глюкоза исх	0,985	0,932–1,043	0,284	0,545	0,456–0,633
Глюкоза 1-е сут	0,961	0,885–1,043	0,342	0,599	0,506–0,687
Гемоглобин исх	1,015	0,996–1,034	0,127	0,590	0,503–0,674
Гемоглобин 1-е сут	0,999	0,993–1,005	0,394	0,562	0,472–0,648

Таблица 7. Ассоциированность показателей кровообращения и постгоспитальных кардиальных событий
Table 7. Association of blood circulation indices with posthospital cardiac events

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p	ППК	95%-ный ДИ ППК
АДс _{иск}	1,009	0,989–1,028	0,377	0,515	0,430–0,600
АДс _{мин}	1,013	0,988–1,038	0,233	0,558	0,472–0,641
АДс _{макс}	0,983	0,962–1,003	0,093	0,594	0,508–0,676
ЧСС _{иск}	0,964	0,936–0,993	0,015	0,635	0,550–0,715
ЧСС _{мин}	0,945	0,908–0,983	0,005	0,663	0,578–0,740
ЧСС _{макс}	0,985	0,963–1,007	0,183	0,581	0,495–0,664

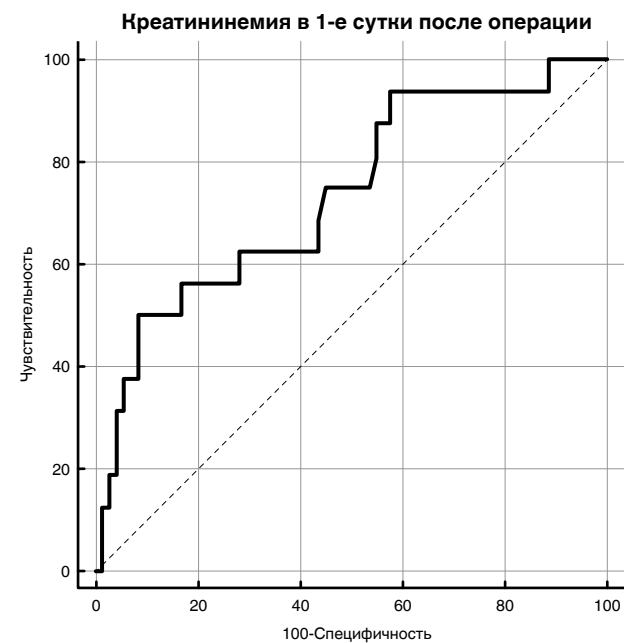


Рис. 1. ROC-кривая (ППК 0,734), отражающая чувствительность и специфичность послеоперационной креатининемии в отношении риска постгоспитальных кардиальных осложнений
Fig. 1. ROC curve (ROC 0.734) reflecting the sensitivity and specificity of postoperative creatinemia relative to the risk of posthospital cardiac complications

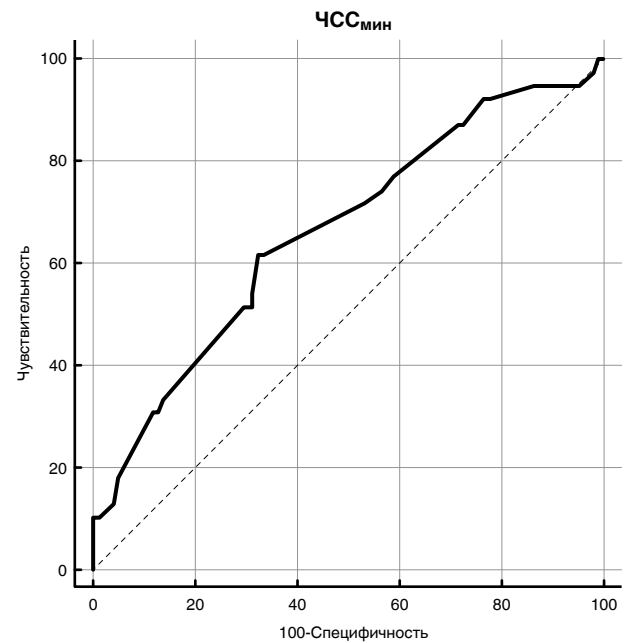


Рис. 2. ROC-кривая (ППК 0,663), отражающая чувствительность и специфичность минимальной интраоперационной ЧСС в отношении риска постгоспитальных кардиальных осложнений
Fig. 2. ROC-curve (ROC 0.663) reflecting sensitivity and specificity of minimum intraoperative HR relative to the risk of posthospital cardiac complications

Таблица 8. Предикторная значимость комбинированных показателей в отношении постгоспитальных кардиальных событий
Table 8. Predictive value of combined indices for posthospital cardiac events

Показатель	ППК	95%-ный ДИ ППК	p
ИКР Lee – креатинин, 1 сут	0,753	0,650–0,896	0,0047
ИКР Хороненко – креатинин, 1 сут	0,823	0,728–0,641	0,0002
ИКР MICA – креатинин, 1 сут	0,685	0,578–0,779	0,0454
ИКР Lee – ЧСС, мин	0,703	0,620–0,777	0,0006
ИКР Хороненко – ЧСС, мин	0,762	0,683–0,830	< 0,0001
ИКР MICA – ЧСС, мин	0,728	0,646–0,799	< 0,0001

креатинин, 1 сут» обеспечил модель очень хорошего качества, а остальные – модели хорошего качества.

Обсуждение

Важная роль сердечно-сосудистых заболеваний в повышении риска некардиальных оперативных

вмешательств в настоящее время не вызывает сомнений. Сообщают, что кардиальные осложнения возникают не менее чем у 30% хирургических больных с предсуществующей патологией системы кровообращения [16, 20]. Вместе с тем данные о наличии сердечно-сосудистой коморбидности у хирургических больных варьируют в достаточно

широких пределах в зависимости от национальной принадлежности и дизайна исследований, а также особенностей проанализированных когорт больных. По данным отечественных клиницистов, частота сопутствующей ИБС составляет около 20%, ХСН – 26,3%, ГБ – 14,2–35,2%, диабета 10,2–15,0%, инсульта – около 2% [4, 10]. Указывают, что для больных с послеоперационными кардиальными осложнениями характерна максимально высокая частота сопутствующей ГБ (до 70%) [1].

В проанализированной нами группе больных наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись ГБ и ИБС. Предсуществующие ХСН, диабет и инсульт выявляли значительно реже. Отличия наших и данных литературы можно объяснить прежде всего особенностями дизайна исследования, в которое включены только больные, выписавшиеся из клиники и согласившиеся участвовать в телефонном опросе. Несмотря на это ограничение, ИБС и ХСН оказались закономерными предикторами постгоспитальных кардиальных осложнений. Вместе с тем частая у обследованных больных ГБ не была ассоциирована с конечной точкой исследования. Вполне вероятно, что указанными особенностями дизайна исследования можно объяснить отсутствие связи постгоспитальных кардиальных событий с длительностью анестезии, послеоперационной ИВЛ, сроком пребывания больных в ОРИТ и госпитальными сердечно-сосудистыми осложнениями.

Кардиальная летальность в течение года после операций у выписавшихся больных была относительно невысокой. Сообщают, что в течение года после сосудистых операций на нижних конечностях летальность достигает 9,7%, а инфаркт миокарда диагностируют у 1,9% пациентов [25]. Летальность спустя 3 года после некардиальной хирургии у больных ИБС составляет около 7% [28]. Можно предположить, что поскольку мы анализировали только кардиальную летальность, последняя оказалась несколько ниже, чем в приведенных исследованиях. Показатель оказался максимально близок к частоте инфаркта миокарда в течение года после сосудистых операций [25].

Использованная нами комбинированная конечная точка практически совпадает с показателем «Major, adverse cardiac events – MACE», исходно предложенным для оценки неблагоприятных кардиальных событий (смерть, инфаркт, аортокоронарное шунтирование и повторное коронарное вмешательство) у больных, которым выполнили коронарную баллонную ангиопластику [22]. В дальнейшем этот показатель начали применять для оценки госпитального [34, 35] и 30-суточного послеоперационного периодов [30] у хирургических пациентов. Госпитальные осложнения, входящие в MACE, диагностируют у 2% больных [35]. В течение года после некардиохирургических операций частота MACE может превышать 20% [30], что практически соответствует нашим данным.

Различные ИКР в настоящее время являются общепризнанным инструментом оценки риска периоперационных кардиальных осложнений. Наиболее часто рекомендуют использование простого ИКР Lee и более современного ИКР MICA [6, 11, 14, 27]. Именно эти ИКР включены в большинство современных рекомендаций по риск-снижающей стратегии в некардиальной хирургии. Вместе с тем в отечественных исследованиях продемонстрировано, что ИКР Lee, а также значительно более сложные и трудоемкие для подсчета ИКР Goldman и ИКР Detsky не обеспечивают достаточной чувствительности и специфичности в предсказании госпитальных кардиальных осложнений у больных общехирургического профиля [9]. Это вполне закономерно, учитывая ряд особенностей популяции отечественных больных, в частности низкую приверженность к профилактическим мероприятиям, нередко недостаточно эффективную и регулярную терапию и др. [2].

Опыт применения этих ИКР для прогнозирования постгоспитальных кардиальных событий отсутствует. В равной степени это относится к ИКР Хороненко, разработанному и апробированному отечественными клиницистами [13]. Мы отметили, все три ИКР способны предсказать повышенный риск постгоспитальных кардиальных событий, причем ИКР Хороненко обладает наилучшей предикторной способностью. У больных со значениями ИКР, указывающими на повышенный кардиальный риск, значительно чаще регистрировали комбинированную конечную точку исследования в течение года после операций [13, 20, 24, 29].

Наряду с ИКР, предиктором постгоспитальных кардиальных событий явилась оценка по ASA, хотя ее разделительная способность несколько уступала специализированным ИКР. На важную роль шкалы ASA в прогнозировании осложнений и неблагоприятных исходов некардиохирургических оперативных вмешательств указывают, в частности, результаты последних отечественных многоцентровых исследований [3].

Среди проанализированных клинико-лабораторных данных отчетливой ассоциированностью с послеоперационными кардиальными событиями обладал уровень креатининемии, зарегистрированный в 1-е сут после вмешательства, и минимальные значения ЧСС во время операции. Причем исходная креатининемия не влияла на риск осложнений, а дооперационная ЧСС продемонстрировала крайне низкую чувствительность прогноза.

Показано, что исходно повышенное содержание креатинина в крови является значимым фактором госпитального кардиального риска и входит во многие ИКР [15, 18, 19, 24]. Сообщения о прогностической роли послеоперационной креатининемии в прогнозировании кардиальных событий практически отсутствуют. Отдавая себе отчет в ограничениях настоящего исследования, отметим, что послеоперационная умеренная гиперкреатининемия оказалась

не только независимым предиктором постгоспитальных осложнений, но и значительно улучшила качество прогностической модели, включавшей также ИКР Хороненко, что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения предикторной значимости этого лабораторного теста.

На ассоциированность брадикардии и кардиальных осложнений указывал ряд авторов [12, 31]. В предоперационный период у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями брадикардию с ЧСС менее 57 мин⁻¹ выявляют у 34% больных, причем в 27,9% наблюдений урежение сердечного ритма на этапах анестезии и в ранний послеоперационный период требует интенсивных корригирующих мер, включая временную электрокардиостимуляцию [12].

Традиционным является обсуждение неблагоприятной роли интраоперационной тахикардии как фактора кардиального риска [20]. Не вызывает сомнений, что тахикардия играет важнейшую роль в этиопатогенезе периоперационного инфаркта миокарда II типа [36]. Очевидно, что при анализе постгоспитальных кардиальных осложнений прогностическая значимость тахикардии не проявляется. Склонность к синусовой брадикардии, напротив, может отражать либо хронические изменения миокарда на фоне ИБС, нарушения коронарного кровотока в зоне синусового узла, наличие синдрома слабости синусового узла и/или последствия избыточной медикаментозной терапии [12, 31]. Все эти факторы могут повышать риск кардиальных событий в постгоспитальный период.

Завершая обсуждение, отметим, что исследования, посвященные кардиальным осложнениям в поздние сроки после некардиохирургических операций, остаются крайне немногочисленными, хотя эта проблема имеет несомненное медицинское и социально-экономическое значение [21]. Наши данные, полученные в относительно небольшой выборке больных, демонстрируют, что риск постгоспитальных кардиальных событий в плановой

хирургии достаточно высок. При этом возможно прогнозирование риска таких осложнений с помощью традиционно используемых ИКР и стандартных лабораторных тестов. Вместе с тем, учитывая ограничения настоящего исследования, полагаем, что необходимы дальнейшее изучение проблемы и выработка алгоритмов оценки периоперационного состояния больных, обеспечивающих повышение точности прогноза.

Закключение

Таким образом, можно констатировать, что кардиальные события в течение 12 мес. после плановых некардиальных операций выявлены в 27,7% наблюдений, причем у 2,1% больных наступила смерть вследствие кардиальных причин. Предикторами кардиальных событий явились сопутствующие ИБС и ХСН, ИКР, оценка по ASA, креатининемия в первые послеоперационные сутки и склонность к брадикардии до и во время операций. Риск постгоспитальных осложнений повышен у больных со значениями ИКР Lee ≥ 2 баллам, ИКР Хороненко $\geq 0,3$ у. е., ИКР МІСА $\geq 2\%$, уровнем креатинина в крови > 102 мкмоль/л и минимальной ЧСС во время операций ≤ 58 мин⁻¹. Для прогнозирования постгоспитальных кардиальных событий могут использоваться все изученные ИКР, однако наиболее перспективной представляется совместная оценка ИКР Хороненко и послеоперационной креатининемии.

Ограничения исследования: в исследование были включены только результаты, полученные у больных, выписавшихся из хирургического стационара с выздоровлением; не проводился анализ причин госпитальной летальности и, соответственно, анализ всех кардиальных осложнений госпитального периода; отсутствуют данные периоперационного мониторинга уровня кардиоспецифического тропонина и/или серийных электрокардиограмм в послеоперационный период.

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. Большедворская О. А., Протасов К. В., Батороев Ю. К. и др. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком легкого // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 91–97. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.15.
2. Гафаров В. В., Гафарова А. В., Гагулин И. В. и др. Информированность и отношение к своему здоровью как субъективно-объективный показатель состояния здоровья населения в России // *Мир науки, культуры, образования*. – 2009. – Т. 5, № 17. – С. 214–217. URL: <http://amnk.ru/index.php/russian/journals/> (дата обращения: 29.06.2021).
3. Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Григорьев Е. В. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. В кн.: *Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации* / под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. – С. 54–89.

REFERENCES

1. Bolshedvorskaya O.A., Protasov K.V., Batoroev Yu.K. et al. Postoperative cardiac ischemic complications in patients with lung cancer. *Acta Biomedica Scientifica*, 2019, vol. 4, no. 5, pp. 91–97. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.15.
2. Gafarov V.V., Gafarova A.V., Gagulin I.V. et al. Awareness and attitudes toward one's health as a subjective-objective indicator of public health in Russia. *Mir Nauki, Kultury, Obrazovaniya*, 2009, vol. 5, no. 17, pp. 214–217. (In Russ.) Available: <http://amnk.ru/index.php/russian/journals/> (Accessed: 29.06.2021).
3. Zabolotskikh I.B., Lebedinskij K.M., Grigoriev E.V. et al. *Perioperatsionnoye vedeniye bolnykh s soputstvuyushey ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. V knige: Anesteziologiya-reanimatologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. [Peri-operative management of patients with concurrent ischemic heart disease. Guidelines. In: *Anesthesiology and emergency care. Guidelines*]. I.B. Zabolotskikh, E.M. Shifman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 54–89.

4. Заболотских И. Б., Трембач Н. В., Магомедов М. А. и др. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2020. - № 4. - С. 12-27. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
5. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений // Общая реаниматология. - 2019. - Т. 15, № 2. - С. 53-78. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-53-78>.
6. Котвицкая З. Т., Колотова Г. Б., Руднов В. А. и др. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 2. - С. 32-37. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.
7. Котова Д. П., Котов С. В., Гиляров М. Ю. и др. Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. - Т. 17, № 2. - С. 75-80. <http://dx.doi.org/10.15829/17288800201827580>.
8. Мозжухина Н. В., Чомахидзе П. Ш., Полтавская М. Г. Факторы риска периоперационных кардиальных осложнений при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. - Т. 8, № 6. - С. 8-13. doi: 10.17116/kardio2015868-13.
9. Мороз В. В., Добрушина О. Р., Стрельникова Е. П. и др. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // Общая реаниматология. - 2011. - Т. 7, № 5. - С. 26-31. doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-26.
10. Стяжкина С. Н., Журавлев К. В., Леднева А. В. и др. Роль коморбидной патологии в хирургии // Фундаментальные исследования. - 2011. - Т. 7. - С. 138-140. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26744> (дата обращения: 15.04.2021).
11. Сумин А. Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2020. - Т. 16, № 5. - С. 749-758. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-08.
12. Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Бутенко А. В. и др. Временная электрокардиостимуляция в коррекции медикаментозной брадикардии // Общая реаниматология. - 2007. - Т. 3, № 6. - С. 118-123. doi:10.15360/1813-9779-2007-6-118-123.
13. Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Лагутин М. Б. и др. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии // Анестезиология и реаниматология. - 2009. - Т. 4. - С. 22-27. PMID: 19827200.
14. Эзугбая Б. С., Шолин И. Ю., Аветисян В. А. и др. Периоперационная оценка кардиологического риска при некардиохирургических оперативных вмешательствах // Инновационная медицина Кубани. - 2020. - Т. 17, № 1. - С. 61-65. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-61-65.
15. Detsky A. S., Abrams H. B., Forbath N. et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index // Arch. Intern. Med. - 1986. - Vol. 146, № 11. - P. 2131-2134. PMID: 3778043.
16. Devereaux P. J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more // Circulation. - 2018. - Vol. 137, № 22. - P. 2340-2343. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766.
17. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // Can. J. Cardiol. - 2017. - Vol. 33, № 1. - P. 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
18. Goldman L., Caldera D. L., Nussbaum S. R. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures // N. Engl. J. Med. - 1977. - Vol. 297, № 16. - P. 845-850. PMID: 904659.
19. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // Circulation. - 2011. - Vol. 124, № 4. - P. 381-387. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309.
20. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. - Vol. 64, № 22. - P. 77-137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
21. Jerath A., Austin P. C., Ko D. T. et al. Socioeconomic status and days alive and out of hospital after major elective noncardiac surgery: a population-based cohort study // Anesthesiology. - 2020. - Vol. 132, № 4. - P. 713-722. doi: 10.1097/ALN.0000000000003123.
4. Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Magomedov M.A. et al. Possibilities for preoperative risk assessment of adverse outcomes in abdominal surgery: preliminary results of the STOPRISK multicenter study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2020, no. 4, pp. 12-27. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
5. Kozlov I.A., Ovezov A.M., Petrovskaya E.L. Peri-operative myocardial injury and heart failure in non-cardiac surgery (review). Part 1. Etiopathogenesis and prognosis of peri-operative cardiac complications. *Obschaya Reanimatologiya*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 53-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-53-78>.
6. Kotvitskaya Z.T., Kolotova G.B., Rudnov V.A. et al. Peri-operative risk factors of myocardial infarction in non-cardiac surgeries. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 32-37. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.
7. Kotova D.P., Kotov S.V., Gilyarov M.Yu. et al. The use of prognostic scales in the assessment of perioperative complications in the practice of a general practitioner. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 75-80. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.15829/17288800201827580>.
8. Mozhzhukhina N.V., Chomakhidze P.Sh., Poltavskaya M.G. Risk factors of perioperative cardiac complications in elective abdominal surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2015, vol. 8, no. 6, pp. 8-13. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio2015868-13.
9. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P. et al. Predictors of cardiac complications of abdominal and pelvic operations in elderly and senile patients. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. 26-31. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-26.
10. Styazhkina S.N., Zhuravlev K.V., Ledneva A.V. et al. The role of comorbid pathology in surgery. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2011, vol. 7, pp. 138-140. (In Russ.) Available: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26744> (Accessed: 15.04.2021).
11. Sumin A.N. Topical issues of risk assessment and management of cardiac complications in noncardiac surgery. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. 749-758. (In Russ.) doi:10.20996/1819-6446-2020-10-08.
12. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Butenko A.V. et al. Temporary pacing in the management of drug-induced bradycardia. *Obschaya Reanimatologiya*, 2007, vol. 3, no. 6, pp. 118-123. (In Russ.) doi:10.15360/1813-9779-2007-6-118-123.
13. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B. et al. Diagnosis and prevention of the degree of risk of peri-operative cardiovascular complications of geriatric patients undergoing cancer surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2009, vol. 4, pp. 22-27. (In Russ.) PMID: 19827200.
14. Ezugbaya B.S., Sholin I.Yu., Avetisyan V.A. et al. Perioperative assessment of cardiac risk in noncardiac surgical interventions. *Innovatsionnaya Meditsina Kubani*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 61-65. (In Russ.) doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-61-65.
15. Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N. et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery: A multifactorial clinical risk index. *Arch. Intern. Med.*, 1986, vol. 146, no. 11, pp. 2131-2134. PMID: 3778043.
16. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 22, pp. 2340-2343. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766.
17. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
18. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.*, 1977, vol. 297, no. 16, pp. 845-850. PMID: 904659.
19. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 4, pp. 381-387. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309.
20. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 22, pp. 77-137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
21. Jerath A., Austin P.C., Ko D.T. et al. Socioeconomic status and days alive and out of hospital after major elective noncardiac surgery: a population-based cohort study. *Anesthesiology*, 2020, vol. 132, no. 4, pp. 713-722. doi: 10.1097/ALN.0000000000003123.

22. Hermans W.R.M., Foley D.P., Rensing B.J. et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 72, № 1. - P. 14–20. doi:10.1016/0002-9149(93)90211-t.
23. Lee L.K.K., Tsai P.N.W., Ip K.Y. et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review // *Anaesthesia*. - 2019. - Vol. 74, № 1. - P. 67–79. doi: 10.1111/anae.14511.
24. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simpleindex for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100, № 10. - P. 1043–1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
25. Linnemann B., Sutter T., Herrmann E. et al. Elevated cardiac Troponin T is associated with higher mortality and amputation rates in patients with peripheral arterial disease // *J. Am. College Cardiol.* - 2014. - Vol. 63, № 15. - P. 1529–1538. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.059.
26. McCarthy C.P., Vaduganathan M., Singh A. et al. Type 2 myocardial infarction and the hospital readmission reduction program // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2018. - Vol. 72, № 10. - P. 1166–1170. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.055.
27. Mureddu G.F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery // *Monaldi. Arch. Chest Dis.* - 2017. - Vol. 87. - P. 16–20. doi: 10.4081/monaldi.2017.848.
28. Nagele P., Brown F., Gage B.F. et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery // *Am. Heart J.* - 2013. - Vol. 166, № 2. - P. 325–332. doi:10.1016/j.ahj.2013.04.018.
29. Peterson B., Ghahramani M., Harris S. et al. usefulness of the myocardial infarction and cardiac arrest calculator as a discriminator of adverse cardiac events after elective hip and knee surgery // *Am. J. Cardiol.* - 2016. - Vol. 117, № 12. - P. 1992–1995. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.050.
30. Szagary L., Puelacher C., Lurati Buse G. et al. BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. - 2020. - Vol. 14. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa008.
31. Shannon A.H., Mehaffey J.H., Cullen J.M. et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization // *J. Vasc. Surg.* - 2019. - Vol. 69, № 4. - P. 1167–1172. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.077
32. Shen J.T., Xu M., Wu Y. et al. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2018. - Vol. 35, № 11. - P. 815–824. doi: 10.1097/EJA.0000000000000868.
33. Smilowitz N.R., Beckman J.A., Sherman S.E. et al. Hospital readmission after perioperative acute myocardial infarction associated with noncardiac surgery // *Circulation*. - 2018. - Vol. 138, № 22. - P. 2332–2339. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032086.
34. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y. et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery // *Heart*. - 2018. - Vol. 104, № 14. - P. 1180–1186. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312391.
35. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Berger J.S. Microvascular disease and perioperative outcomes of non-cardiac surgery // *Amer. J. Cardiol.* - 2021. - Vol. 15, № 139. - P. 121–125. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.016.15;139:121-125.
36. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2018. - Vol. 40, № 3. - P. 237–269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
22. Hermans W.R.M., Foley D.P., Rensing B.J. et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. *Am. J. Cardiol.*, 1993, vol. 72, no. 1, pp. 14–20. doi:10.1016/0002-9149(93)90211-t.
23. Lee L.K.K., Tsai P.N.W., Ip K.Y. et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review. *Anaesthesia*, 2019, vol. 74, no. 1, pp. 67–79. doi: 10.1111/anae.14511.
24. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simpleindex for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043–1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
25. Linnemann B., Sutter T., Herrmann E. et al. Elevated cardiac Troponin T is associated with higher mortality and amputation rates in patients with peripheral arterial disease. *J. Am. College Cardiol.*, 2014, vol. 63, no. 15, pp. 1529–1538. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.059.
26. McCarthy C.P., Vaduganathan M., Singh A. et al. Type 2 myocardial infarction and the hospital readmission reduction program. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 72, no. 10, pp. 1166–1170. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.055.
27. Mureddu G.F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi. Arch. Chest Dis.*, 2017, vol. 87, pp. 16–20. doi: 10.4081/monaldi.2017.848.
28. Nagele P., Brown F., Gage B.F. et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am. Heart J.*, 2013, vol. 166, no. 2, pp. 325–332. doi:10.1016/j.ahj.2013.04.018.
29. Peterson B., Ghahramani M., Harris S. et al. usefulness of the myocardial infarction and cardiac arrest calculator as a discriminator of adverse cardiac events after elective hip and knee surgery. *Am. J. Cardiol.*, 2016, vol. 117, no. 12, pp. 1992–1995. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.050.
30. Szagary L., Puelacher C., Lurati Buse G. et al. BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2020, vol. 14. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa008.
31. Shannon A.H., Mehaffey J.H., Cullen J.M. et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization. *J. Vasc. Surg.*, 2019, vol. 69, no. 4, pp. 1167–1172. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.077
32. Shen J.T., Xu M., Wu Y. et al. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 35, no. 11, pp. 815–824. doi: 10.1097/EJA.0000000000000868.
33. Smilowitz N.R., Beckman J.A., Sherman S.E. et al. Hospital readmission after perioperative acute myocardial infarction associated with noncardiac surgery. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 22, pp. 2332–2339. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032086.
34. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y. et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*, 2018, vol. 104, no. 14, pp. 1180–1186. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312391.
35. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Berger J.S. Microvascular disease and perioperative outcomes of non-cardiac surgery. *Amer. J. Cardiol.*, 2021, vol. 15, no. 139, pp. 121–125. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.016.15;139:121-125.
36. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2018, vol. 40, no. 3, pp. 237–269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.
Тел.: +7 (4852) 58–91–13.

Соколов Дмитрий Александрович

доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: d_inc@mail.ru

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Yaroslavl State Medical University,
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl, 150000.
Phone: +7 (4852) 58-91-13.

Dmitry A. Sokolov

Associate Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: d_inc@mail.ru

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

Любошевский Павел Александрович

доцент, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: pal_ysma@mail.ru

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7460-9519>

Староверов Илья Николаевич

доцент, заведующий
кафедрой хирургии ИПДО.

E-mail: staroverovini@яокб.рф

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9855-9467>

Козлов Игорь Александрович

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

Тел.: +7 (495) 631-04-55.

E-mail: iakozlov@mail.ru

ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>

Pavel A. Lyuboshevsky

Associate Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: pal_ysma@mail.ru

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7460-9519>

Ilya N. Staroverov

Associate Professor, Head of Surgery Department,
Professional Development Institute.

Email: staroverovini@яокб.рф

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9855-9467>

Igor A. Kozlov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional
Research Clinical Institute,
Professor of Anesthesiology and Intensive,
Faculty of Medical Professional Development.
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.

Phone: +7 (495) 631-04-55.

Email: iakozlov@mail.ru

ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>



Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных

Р. Ф. МУХАМЕТШИН^{1,2}, Н. С. ДАВЫДОВА², С. В. КИНЖАЛОВА^{2,3}

¹Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, РФ

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

³Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: определить предиктивную ценность шкалы TRIPS на этапе предтранспортирной подготовки в отношении исходов госпитального этапа лечения новорожденных.

Методы. В когортное исследование включены данные 604 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра. Выполнена оценка по шкале TRIPS, изучены исходы госпитального этапа лечения. Осуществлен расчет AUC ROC-кривой шкалы TRIPS в отношении бинарных исходов госпитального этапа. Корреляционный анализ количественных данных выполнен с помощью критерия Спирмена.

Результаты. AUC более 0,8 только для риска смерти – AUC 0,827 (0,764–0,891), формирования тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний – AUC 0,831 (0,786–0,877), развития окклюзионной гидроцефалии – AUC 0,839 (0,764–0,915). В отношении прочих бинарных исходов шкала демонстрирует AUC менее 0,8. Выявлена слабая корреляционная связь оценки TRIPS и длительности интенсивной терапии ($r = 0,478, p < 0,0001$).

Заключение: шкала TRIPS продемонстрировала приемлемый уровень точности ($AUC > 0,8$) при прогнозировании госпитальной летальности тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и формирования окклюзионной гидроцефалии. Выявлена слабая, но статистически значимая корреляционная связь с количественными исходами госпитального этапа.

Ключевые слова: транспортировка новорожденных, угрозомерические шкалы, прогностические шкалы

Для цитирования: Мухаметшин Р. Ф., Давыдова Н. С., Кинжалова С. В. Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 73-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79

Assessing the Predictive Value of TRIPS in Newborns

R. F. MUKHAMETSHIN^{1,2}, N. S. DAVYDOVA², S. V. KINZHALOVA^{2,3}

¹Regional Pediatric Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³Ural Research Institute of Maternity and Childhood, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the predictive value of TRIPS at the stage of pre-transport preparation in relation to treatment outcomes of newborns.

Subjects: The cohort study included data from 604 visits of the team of the intensive case and consultation center. The TRIPS score was assessed, and the outcomes of the hospital phase of treatment were studied. The AUC ROC curve of the TRIPS score was calculated in relation to the binary outcomes of hospital treatment. The correlation analysis of the quantitative data was performed by Spearman's criterion.

Results. AUC was greater than 0.8 only for the risk of death (AUC 0.827 (0.764-0.891)), the formation of severe IVH (AUC 0.831 (0.786-0.877)) and the development of occlusive hydrocephalus (AUC 0.839 (0.764-0.915)). For other binary outcomes, the score shows AUC below 0.8. A weak but significant correlation was found between the TRIPS score and the duration of intensive care ($r = 0.478, p < 0.0001$).

Conclusion: TRIPS demonstrated an acceptable level of accuracy ($AUC > 0.8$) in predicting hospital mortality, severe IVH, and the formation of occlusive hydrocephalus. A weak but significant correlation was found with the quantitative outcomes.

Key words: newborn transfer, disease severity scoring systems, prognostic scales

For citations: Mukhametshin R.F., Davydova N.S., Kinzhalova S.V. Assessing the predictive value of TRIPS in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 73-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79

Для корреспонденции:

Давыдова Надежда Степановна
E-mail: davidovaeka@mail.ru

Correspondence:

Nadezhda S. Davydova
Email: davidovaeka@mail.ru

Попытки формализовать и объективизировать процесс оценки тяжести состояния пациента на этапах межгоспитальной транспортировки предпринимались на протяжении многих лет [1]. Идеальная угрозомерическая шкала должна обладать следующими свойствами: простотой использования, возможностью использования в начале курса стационарного лечения, применения во всех группах новорожденных, способностью получить воспроизводимые результаты прогнозирования смертности, заболеваемости, специфичной для пациентов этой категории. Различные способы формализованной оценки тяжести заболевания в настоящее

время широко используются в качестве основных инструментов при оказании медицинской помощи. Необходимо понимать возможности шкалы и область ее достоверного применения. Математическая модель не в состоянии полностью охватить сложные клинические процессы интенсивной неонатологии. Использование балльных оценок для прогнозирования индивидуальных исходов сопряжено с определенными трудностями, такими как различия подходов к оказанию клинической помощи в лечебных учреждениях и подразделениях, этическими и правовыми вопросами, законодательной базой [3]. Именно эти проблемы закономерно ограничили

масштабы использования угрозометрических систем для индивидуального прогнозирования рисков в неонатальной популяции.

Шкала TRIPS, Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants, нашедшая широкое распространение при осуществлении неонатального трансфера, предложена группой S. Lee et al. в 2001 г. Исследователи выполнили работу по формированию и оценке валидности угрозометрической шкалы для неонатальной транспортировки. В проспективном режиме в исследовании включено 1 723 младенца в 8 отделениях интенсивной терапии новорожденных с 1996 по 1997 г. Для формирования математической прогностической модели использовали логистическую регрессию. Модель позволяет прогнозировать 7-дневную смертность, общую смертность и развитие тяжелого внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК). TRIPS включает четыре эмпирически взвешенных параметра (температура, артериальное давление, респираторный статус и ответ на внешние стимулы). TRIPS дифференцирует 7-дневную смертность и общую смертность со значением площади под ROC-кривой 0,83 и 0,76 соответственно. Отмечена хорошая калибровка по всему спектру оценок TRIPS и возрастным группам. Увеличение и уменьшение показателей TRIPS после транспорта сопровождались повышением и снижением смертности соответственно. Рабочая область площади под ROC-кривой для прогнозирования тяжелого ВЖК составляет 0,74 [8].

В течение последующих лет ряд авторов принимают попытки оптимизировать имеющиеся шкалы под свои локальные особенности с целью повышения их предиктивной ценности [4, 7, 11]. В частности, J. B. Gould et al. опубликовали результаты исследования по оптимизации шкалы TRIPS для населения Калифорнии (TRIPS-Ca). По сравнению с перинатальными переменными (0,79) у Ca-TRIPS площадь под ROC-кривой составила для прогнозирования смерти 0,88 у всех младенцев и 0,86 у младенцев, переведенных после 7-го дня. Выполнение корректировки угрозометрической модели позволило увеличить ее точность и воспроизводимость [4].

Обновленная шкала оценки транспортного риска изучалась в рамках проспективного исследования, включившего 17 075 детей, поступивших в 15 ОРИТН в 2006–2008 гг. TRIPS-II прогнозировала 7-дневную (ROC, 0,90) и общую смертность в ОРИТН (ROC, 0,87). Кроме того, показана прямая связь между изменениями в TRIPS-II на 12 и 24 ч и смертностью. Шкала показала хорошую калибровку по всему спектру оценок TRIPS-II и гестационного возраста при рождении, а также улучшила характеристики моделей прогнозирования, в которых используются гестационный возраст и базовые переменные риска популяции [7].

Поиск оптимальной угрозометрической неонатальной шкалы, применимой на этапах межго-

спитальной транспортировки, является широко изучаемой проблемой. Однако работы, оценивающие возможность применения одной из наиболее часто используемых неонатальных транспортных шкал реанимационными бригадами в Российской Федерации, единичны [2]. Данное обстоятельство определило необходимость выполнения настоящего исследования.

Цель: определить предиктивную ценность оценки по шкале TRIPS, выполненной на этапе предтранспортирной подготовки, в отношении исходов госпитального этапа лечения новорожденных.

Материал и методы

Когортное исследование данных 640 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра (РКЦН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Екатеринбурга в период с 1 августа 2017 по 31 декабря 2018 г. Полный объем данных или исходы были не доступны для 36 случаев. Следовательно, выборку составляют 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации (МО) Свердловской области и находящимся на дистанционном наблюдении РКЦН ОДКБ в связи с тяжестью состояния. Критерии обращения, критерии принятия тактического решения, критерии транспортабельности и критерии медицинской сортировки регламентированы соответствующим региональным приказом (приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 1687п от 04.10.2017 г.) и внутренними нормативными актами ОДКБ. Источником данных для формирования оценки по шкале TRIPS и определения исходов госпитального этапа была первичная медицинская документация.

Выполнен анализ статуса пациентов на момент осмотра реаниматологом транспортной бригады, характера респираторной поддержки и объема интенсивной терапии. Оценку предиктивной ценности шкалы TRIPS выполняли в отношении следующих исходов госпитального этапа: летальность, смерть в течение 7 сут жизни, развитие позднего неонатального сепсиса (ПНС), бронхолегочной дисплазии (БЛД), внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК 1–2-й степени и ВЖК 3–4-й степени), формирование окклюзионной гидроцефалии, синдрома утечки воздуха (СУВ). Исходы изучали в общей выборке и среди выживших пациентов.

Статистические инструменты. Инструменты описательной статистики: медиана и межквартильный интервал, доля, 95%-ный ДИ доли, ошибка доли, расчет площади под ROC-кривой, расчет чувствительности, специфичности, cut-off-уровень, положительная (PPV) и отрицательная предиктивная ценность (NPV). Корреляционный анализ количественных данных выполнен с помощью критерия Спирмена. Анализ проведен с использованием программных средств BioStas Pro 7.0.1.0. и Matlab R2017a.

Результаты и обсуждение

Медиана [IQR] возраста обращения в РКЦН составила 1 (0–2) сут, возраста выезда – 1 [1–3] сут, возраста эвакуации – 1 (1–3) сут. Медиана массы при рождении [IQR] 2 515 (1 600–3 275) г, медиана гестационного возраста [IQR] 36 (32–38) недель. Оценка по Апгар (медиана [IQR]) на 1-й и 5-й мин составила 6 (4–7) и 7 (6–8) баллов соответственно. Значительную долю детей, получавших консультативную и эвакуационную помощь при выезде реанимационной бригады, составили доношенные и почти доношенные новорожденные: доля выездов к пациентам в гестационном возрасте 37 недель и более составила 40,07% выездов к пациентам. Новорожденные с массой 2 500 г и более составили 51,82%, с экстремально низкой и очень низкой массой тела – 9,59 и 12,91% от выездов соответственно; 25,68% – это пациенты с массой тела более 1,5, но менее 2,5 кг.

Основным источником обращений были МО 2-го уровня (70,36%), доля обращений из МО 1-го уровня составила 18,71%. Тактические решения транспортной бригады приведены в табл. 1.

Таблица 1. Тактические решения и маршрутизация транспортной бригады

Table 1. Tactical decisions and routing of the transport team

Маршрутизация и тактические решения	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Нетранспортабелен	7,62 [5,63–10,03]	1,08
Оставлен на месте с улучшением	10,10 [7,81–12,78]	1,23
Транспортирован	82,28 [79,00–85,25]	1,55
Переведен в МО 2б	10,48 [7,93–13,52]	1,38
Переведен в МО 3	89,52 [86,48–92,07]	1,38
Переведен в ОРИТН	84,27 [80,77–87,37]	1,63
Переведен в ОПН	15,73 [12,63–19,23]	1,63
Эвакуация с первой попытки	92,34 [89,63–94,52]	1,19
Эвакуация со второй попытки	6,85 [4,79–9,45]	1,13
Эвакуация более чем со второй попытки	0,81 [0,22–2,05]	0,40

На момент осмотра реаниматологом транспортной бригады 50,83% пациентов находились на традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и 10,43% требовали проведения неинвазивной поддержки (нСРАР), 29,47% не требовали респираторной поддержки. Проводили дополнительно ингаляцию кислородом 7,12% пациентам, и 2,15% – находились на высокочастотной вентиляции (табл. 2). Объем интенсивной терапии на момент осмотра реаниматологом транспортной бригады приведен в табл. 2. Оценка по шкале TRIPS на момент осмотра реаниматологом транспортной бригады составила 20 (1–21) баллов.

Таблица 2. Объем интенсивной терапии при осмотре транспортной бригадой

Table 2. The scope of intensive care by the examination of the transport team

Компоненты интенсивной терапии	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Без респираторной поддержки	29,47 [25,86–33,28]	1,86
Дополнительный кислород	7,12 [5,20–9,47]	1,05
нСРАР	10,43 [8,11–13,15]	1,24
ИВЛ	50,83 [46,76–54,89]	2,03
ВЧИВЛ	2,15 [1,15–3,65]	0,59
Инфузия	88,41 [85,58–90,85]	1,30
Дофамин	9,11 [6,93–11,69]	1,17
Адреналин	2,48 [1,40–4,06]	0,63
Добутамин	0,50 [0,10–1,44]	0,29
PGE (простагландины E)	3,81 [2,43–5,66]	0,78
Седация	5,96 [4,21–8,16]	0,96
Миоплегия	0,50 [0,10–1,44]	0,29

В описываемой выборке летальность составила 6,74%, 7-суточная летальность – 3,9%. В 79,26% случаев интенсивная терапия завершена выпиской пациента домой. Переведены после проведения терапии в принимающей МО в стационары 2-го и 3-го уровня 14,1% пациентов. Помимо исходов в общей выборке, рассчитаны исходы среди выживших пациентов, что представляет существенно больший интерес в отношении предиктивной ценности угрозометрической шкалы (табл. 3).

Таблица 3. Исходы госпитального этапа

Table 3. Outcomes of the hospital stage

Исходы госпитального этапа	Доля [95% ДИ]	Ошибка доли
Летальный исход	6,74 [4,81–9,13]	1,06
Летальный исход до 7 суток	3,90 [2,46–5,85]	0,82
Выписан домой	79,26 [75,67–82,53]	1,71
Перевод в МО2–3	14,01 [11,25–17,15]	1,46
ПНС	5,32 [3,62–7,51]	0,95
БЛД	11,52 [9,01–14,45]	1,34
ВЖК 1–2	4,08 [2,60–6,06]	0,83
ВЖК 3–4	6,03 [4,21–8,32]	1,00
Окклюзионная гидроцефалия	1,77 [0,85–3,24]	0,56
СУВ	2,31 [1,23–3,91]	0,63
ПНС среди выживших	3,61 [2,19–5,59]	0,81
БЛД среди выживших	10,84 [8,31–13,81]	1,36
ВЖК 1–2, среди выживших	4,37 [2,79–6,49]	0,89
ВЖК 3–4, среди выживших	3,61 [2,19–5,59]	0,81
Окклюзионная гидроцефалия, среди выживших	1,90 [0,92–3,47]	0,60
СУВ, среди выживших	1,52 [0,66–2,97]	0,53

Медиана [IQR] длительности интенсивной терапии составила 6 (3–10) сут, ИВЛ – 3 (1–6) сут, неинвазивной вентиляции – 2 (1–3) сут, госпитализации 19 (11–32) сут. Среди выживших пациентов длительность интенсивной терапии составила 6 (3–10) сут, длительность ИВЛ – 3 (1–6) сут, длительность nCPAP 2 (1–3) сут, длительность госпитализации 20 (13–33) сут.

С целью оценки предиктивной ценности шкалы TRIPS выполнено построение ROC-кривых в отношении бинарных исходов для общей выборки, а затем для группы выживших новорожденных (табл. 4, 5). Также выполнено построение ROC-кривых в отношении бинарных исходов в зависимости от массы при рождении и гестационного возраста. При значении более 0,8 тест считается полезным для практической деятельности [12].

Шкала TRIPS демонстрирует AUC более 0,8 только для риска смерти – AUC 0,827 (0,764–0,891), формирования тяжелых ВЖК – AUC 0,831 (0,786–0,877), развития окклюзионной гидроцефалии – AUC 0,839 (0,764–0,915). В отношении прочих бинарных исходов шкала демонстрирует AUC менее 0,8, что ограничено приемлемо для клинического применения. Между тем масса при рождении и гестационный возраст обладают недостоверно меньшей предиктивной ценностью в отношении летального исхода за время госпитализации (AUC = 0,757 (0,659–0,856) и AUC = 0,723 (0,613–0,832) для массы и гестационного возраста соответственно) и летального исхода в течение первых 7 дней жизни (AUC = 0,699 (0,563–0,834) и AUC = 0,663 (0,513–0,813) для массы и гестационного возраста соответственно).

Прогностическая ценность массы и гестационного возраста в отношении прочих исходов выше, чем возможности шкалы TRIPS: бронхолегочная дисплазия (AUC = 0,952 (0,928–0,976) и AUC = 0,943 (0,917–0,969) для массы и гестационного возраста соответственно), тяжелые ВЖК (AUC = 0,954 (0,932–0,975) и AUC = 0,952 (0,933–0,971) для массы и гестационного возраста соответственно), окклюзионная гидроцефалия (AUC = 0,918 (0,885–0,952) и AUC = 0,915 (0,875–0,956) для массы и гестационного возраста соответственно). Фактом, существенно ограничивающим предиктивную ценность шкалы TRIPS, может быть значительное преобладание отрицательной прогностической ценности над положительной предиктивной ценностью по всем анализируемым исходам. ROC-кривые прогнозирования смерти и 7-дневной летальности приведены на рис. 1 и 2.

Выделение группы выживших пациентов несколько увеличило предиктивную ценность шкалы TRIPS в отношении позднего неонатального сепсиса – AUC 0,835 (0,754–0,917), бронхолегочной дисплазии – AUC 0,801 (0,748–0,854), формирования окклюзионной гидроцефалии – AUC 0,867 (0,795–0,939). Однако предиктивная точность массы при рождении и гестационного возраста оказалась выше исследуемой шкалы, бронхолегочная дисплазия (AUC = 0,967 (0,934–0,991) и AUC = 0,957 (0,930–0,983) для массы при рождении и гестационного возраста соответственно), тяжелые ВЖК (AUC = 0,946 (0,916–0,977) и AUC = 0,941 (0,915–0,966) для массы при рождении и гестационного возраста соответственно), формирование окклюзионной гидроцефалии (AUC = 0,945

Таблица 4. Значение площади под ROC-кривой шкалы TRIPS для исходов в общей выборке

Table 4. The area under the ROC curve of TRIPS for outcomes in the total set

Исходы	AUC	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
Летальный исход	0,827 (0,764-0,891)	> 20	0,737	0,795	0,206	0,977
Летальный исход до 7 сут	0,797 (0,702-0,893)	> 31	0,500	0,917	0,196	0,978
ПНС	0,798 (0,724-0,872)	> 20	0,700	0,765	0,154	0,979
БЛД	0,788 (0,739-0,837)	> 15	0,908	0,561	0,212	0,979
ВЖК 1–2	0,612 (0,499-0,725)	> 5	0,869	0,353	0,054	0,985
ВЖК 3–4	0,831 (0,786-0,877)	> 15	1,000	0,539	0,122	1,000
Окклюзионная гидроцефалия	0,839 (0,764-0,915)	> 20	0,800	0,769	0,059	0,995
СУВ	0,637 (0,597-0,749)	> 11	1,000	0,461	0,042	1,000

Таблица 5. Значение площади под ROC-кривой шкалы TRIPS для исходов среди выживших

Table 5. The area under the ROC curve of TRIPS for outcomes in survivors

Показатели	AUC	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
ПНС	0,835 (0,754–0,917)	> 20	0,737	0,815	0,129	0,988
БЛД	0,801 (0,748–0,854)	> 15	0,895	0,586	0,208	0,979
ВЖК 1–2	0,638 (0,524–0,753)	> 5	0,869	0,378	0,060	0,984
ВЖК 3–4	0,822 (0,768–0,876)	> 15	1,000	0,554	0,078	1,000
Окклюзионная гидроцефалия	0,867 (0,795–0,939)	> 20	0,800	0,806	0,074	0,995
СУВ	0,645 (0,566–0,724)	> 11	1,000	0,485	0,029	1,000

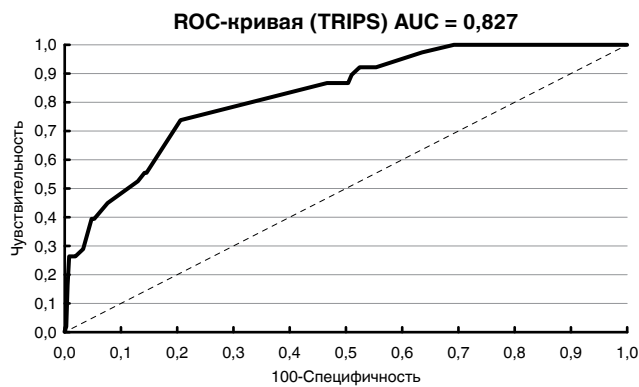


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования смерти
Fig. 1. ROC curve for death prediction

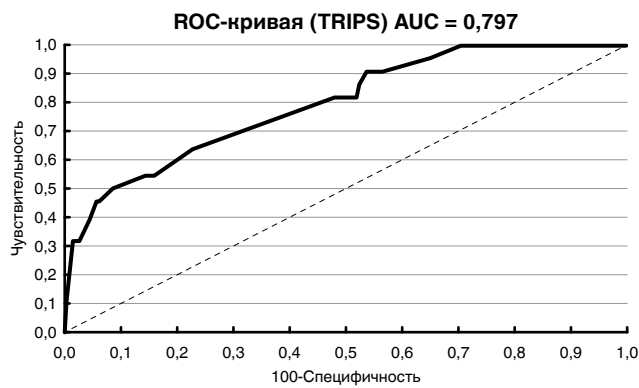


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования 7-суточной смертности
Fig. 2. ROC curve for predicting 7-day mortality

(0,917–0,973) и $AUC = 0,939$ (0,904–0,973) для массы при рождении и гестационного возраста соответственно). Как и в общей выборке, среди выживших пациентов шкала TRIPS обладает высокой отрицательной предиктивной, но очень низкой положительной предиктивной ценностью.

При анализе количественных исходов в общей выборке выявлена слабая, но статистически значимая корреляционная связь оценки по TRIPS и длительности интенсивной терапии ($r = 0,478$, $p < 0,0001$). Длительность ИВЛ и пСРАР демонстрирует еще более слабую связь с оценкой по TRIPS – менее 0,3. Выделение группы выживших пациентов увеличивает корреляционную связь: длительность интенсивной терапии коррелирует с оценкой по TRIPS с $r = 0,518$, $p < 0,0001$, длительность госпитализации – $r = 0,455$, $p < 0,0001$. Длительность ИВЛ и пСРАР среди выживших демонстрирует очень низкую корреляционную связь с оценкой по TRIPS (табл. 6).

Шкала TRIPS, будучи достаточно распространенной в работе транспортных бригад, исследовалась несколькими группами авторов. Специалисты Canadian Neonatal Network в 2013 г., оценивая возможные факторы, влияющие на исходы у транспортируемых новорожденных, указали, что значение TRIPS до транспортировки явля-

ется предиктором неблагоприятного исхода [13]. P. S. Lucas da Silva et al. выполнили оценку эффек-

Таблица 6. Корреляция оценки и количественных исходов

Table 6. Correlation of assessment and quantitative outcomes

Показатели длительности	Коэффициент корреляции	p
Интенсивной терапии	0,478	$< 0,0001$
ИВЛ	0,228	$< 0,0001$
пСРАР	0,295	$< 0,0001$
Госпитализации	0,326	$< 0,0001$
Интенсивной терапии среди выживших	0,518	$< 0,0001$
ИВЛ среди выживших	0,225	$< 0,0001$
пСРАР среди выживших	0,331	$< 0,0001$
Госпитализации среди выживших	0,455	$< 0,0001$

тивности и ценности шкалы TRIPS при прогнозировании ранней смертности со схожими результатами. Шкала TRIPS прогнозировала 7-дневную смертность со значением площади под ROC-кривой 0,8, для тяжелых ВЖК – 0,67. Прогностическая эффективность TRIPS для 7-дневной смертности была аналогична показателям SNAP-II и SNAPPE-II. Это позволило авторам утверждать, что шкала TRIPS является полезным инструментом медицинской сортировки при использовании во время первого обращения в транспортную службу [9]. Результаты, полученные в нашем исследовании, схожи по прогнозированию летального исхода в течение 7 дней, однако при прогнозировании развития тяжелых ВЖК мы получили более высокую предиктивную ценность шкалы TRIPS. Эти различия могут быть обусловлены различиями в составе выборок: в работе Lucas da Silva выборка, вероятно, включала большую долю недоношенных пациентов, поскольку средняя масса тела составила $2\,286,40 \pm 929,87$ г, а в нашей работе – $2\,442,35 \pm 1\,033,82$ г. Однако отсутствие в работе Lucas da Silva данных относительно структуры по сроку гестации не позволяет сравнить их результаты с нашими данными и однозначно трактовать эти различия. Уровень cut-off для 7-дневной летальности авторы указывают выше полученных нами результатов (> 20 в работе Lucas da Silva и > 31 в нашем исследовании), что указывает на возможные различия исследуемых групп по структуре гестационного возраста. Аналогичные результаты получены в работе G. Luna-Hernández et al. Неонатальная смертность в течение 7 дней после поступления хорошо коррелирует с оценкой по TRIPS: чувствительность 62% и специфичность 84%; площадь под кривой 0,757. Эти данные аналогичны наблюдаемым в нашей работе при идентичной структуре пациентов: доля доношенных в исследовании G. Luna-Hernández составила 57,14%, в нашей работе доля выездов к пациентам с гестационным возрастом 37 недель и более составила 40,06%. Однако в работе G. Luna-Hernández cut-off

7-суточной летальности составил 16, а в нашей работе > 31. Между тем в упомянутой работе оценка по TRIPS выполнялась при поступлении в отделение, после транспортировки, что не позволяет считать условия сопоставимыми [10]. В недавней работе В.-М. Karlsson et al. проведен сравнительный анализ нескольких шкал: TRIPS, TRIPS II и California TRIPS (CaTRIPS). С 2004 по 2016 г. осуществлено в общей сложности 1 679 неонатальных транспортировок, из которых 536 соответствовали критериям включения. При расчете площади под ROC-кривой при прогнозировании смерти получены следующие значения: 0,8; 0,77; 0,76; 0,8 и 0,78 для оценки TRIPS до транспортировки, показатель TRIPS после транспортировки, показатель CaTRIPS перед транспортировкой, оценка CaTRIPS после транспортировки и TRIPS II соответственно. Результат оценки по TRIPS перед началом транспортировки сопоставим с полученными нами результатами. Авторы указывают, что TRIPS может использоваться в качестве инструмента оценки риска для младенцев во время неонатального транспорта. Вместе с тем точность TRIPS можно улучшить за счет добавления большего количества переменных в систему подсчета [6]. В. Grass et al. в работе 2020 г. сопоставляли значение оценки по TRIPS при поступлении в отделение реанимации новорожденных в сроке гестации 22–28 недель и смертность/нарушения неврологического развития в 18–24 месяца скорректированного возраста. Авторы указывают, что оценка по TRIPS на момент поступления ≥ 20 ассоциирована с дополнительным риском смерти – OR 2,71 (2,02–3,62), а также риском плохих неврологических исходов – OR 1,91 (1,52–2,41) [5]. В нашем исследовании значение TRIPS более 20 также указывало на риск смерти,

развития позднего неонатального сепсиса, окклюзионной гидроцефалии, однако анализ отдаленных результатов не является задачей нашего исследования.

Выводы

1. Шкала TRIPS в исследуемой выборке новорожденных детей, оцениваемых на предмет определения показаний и ограничений для выполнения межгоспитальной транспортировки, продемонстрировала клинически приемлемый уровень точности (AUC > 0,8) при прогнозировании госпитальной летальности, тяжелых ВЖК и формирования окклюзионной гидроцефалии.

2. Предиктивная ценность шкалы в отношении заболеваемости как в общей выборке, так и среди выживших пациентов уступает по точности прогнозу на основании массы при рождении или гестационного возраста.

3. Длительность интенсивной терапии, ИВЛ и пСРАР, а также продолжительность госпитализации находятся в достоверной, но слабой корреляционной связи с оценкой по TRIPS как в общей выборке, так и среди выживших пациентов.

4. При анализе всех исходов и сопоставлении их с оценкой по TRIPS выявлена высокая отрицательная предиктивная ценность, но очень низкая положительная предиктивная ценность шкалы, что, вероятно, ограничивает возможность ее применения на этапах межгоспитальной транспортировки.

5. Дальнейшие исследования возможностей данной шкалы должны включать подробный анализ действий транспортной бригады в отношении пациентов и исходов с различными оценками по шкале TRIPS для анализа перспектив ее применения на этапах межгоспитальной транспортировки.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – Изд-во «Сотис», 2007. – 140 с. ISBN 5-85503-028-8.
2. Початков В. А., Настаушева Т. Л., Швырев А. П. и др. Сравнительная оценка тяжести состояния новорожденных при транспортировке в отделение реанимации // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 1. – С. 11–13.
3. Dorling J. S., Field D. J., Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 2005. – Vol. 90. – P. 11–16. doi: 10.1136/adc.2003.048488.
4. Gould J. B., Danielsen B. H., Bollman L. et al. Estimating the quality of neonatal transport in California // J. Perinatol. – 2013. – Vol. 33, № 12. – P. 964–970. doi: 10.1038/jp.2013.57.
5. Grass B., Ye X. Y., Kelly E. et al. Association between transport risk index of physiologic stability (TRIPS) in extremely premature infants and mortality or neurodevelopmental impairment at 18 to 24 months // J. Pediatrics. – 2020. – Vol. 224. – P. 51–56.e5 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.019>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. *Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy*. [Assessment and prognostic scales in critical medicine]. Izd-vo Sotis Publ., 2007, 140 p. ISBN 5-85503-028-8.
2. Pochatkov V.A., Nastaushcheva T.L., Shvyrev A.P. et al. Comparative assessment of the state severity of newborns during transport to an intensive care unit. *Rossiyskiy Peditricheskii Journal*, 2008, no. 1, pp. 11–13. (In Russ.)
3. Dorling J.S., Field D.J., Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2005, vol. 90, pp. 11–16. doi: 10.1136/adc.2003.048488.
4. Gould J.B., Danielsen B.H., Bollman L. et al. Estimating the quality of neonatal transport in California. *J. Perinatol.*, 2013, vol. 33, no. 12, pp. 964–970. doi: 10.1038/jp.2013.57.
5. Grass B., Ye X.Y., Kelly E. et al. Association between transport risk index of physiologic stability (TRIPS) in extremely premature infants and mortality or neurodevelopmental impairment at 18 to 24 months. *J. Pediatrics*, 2020, vol. 224, pp. 51–56.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.019>.

6. Karlsson B.-M., Berg J. Transport risk index of physiologic stability: a validation for Swedish conditions // *J. Pediatric Neonatal Individual. Med.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 22–23. doi: 10.7363/060214.
7. Lee S. K., Aziz K., Dunn M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability, version II (TRIPS-II): a simple and practical neonatal illness severity score // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 395–400. doi: 10.1055/s-0032-1326983.
8. Lee S. K., Zupancic J. A., Pendray M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139, № 2. – P. 220–226. doi: 10.1067/mpd.2001.115576 2017.
9. Lucas da Silva P. S., Euzébio de Aguiar V., Reis M. E. Assessing outcome in interhospital infant transport: the transport risk index of physiologic stability score at admission // *Am. J. Perinatology.* – 2012. – Vol. 29, № 7. – P. 509–514. doi: 10.1055/s-0032-1310521.
10. Luna-Hernández G., Varela-Cardoso M., Palacios-Blanco J. C. Utility of a physiologic stability index based on transport risk index of physiologic stability (TRIPS) for the evaluation of infants transferred to a specialized hospital // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 45–54. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.01.008.
11. Romanzeira J. C., Sarinho S. W. Quality Assessment of neonatal transport performed by the mobile emergency medical services (SAMU) // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 380–385. doi: 10.1016/j.jpmed.2014.10.006.
12. Van Erkel A. R., Pattynama P. M. T. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology // *Eur. J. Radiol.* – 1998. – Vol. 27. – P. 88–94. DOI: 10.1016/s0720-048x(97)00157-5.
13. Whyte H., Dow K., Cronin C. M. et al. Canadian Neonatal Network. Variations in transport outcomes of outborn infants among Canadian neonatal intensive care units // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 377–382. doi: 10.1055/s-0032-1324706.
6. Karlsson B.M., Berg J. Transport risk index of physiologic stability: a validation for Swedish conditions. *J. Pediatric Neonatal Individual. Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 22–23. doi: 10.7363/060214.
7. Lee S.K., Aziz K., Dunn M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability, version II (TRIPS-II): a simple and practical neonatal illness severity score. *Am. J. Perinatol.*, 2013, vol. 30, no. 5, pp. 395–400. doi: 10.1055/s-0032-1326983.
8. Lee S.K., Zupancic J.A., Pendray M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J. Pediatr.*, 2001, vol. 139, no. 2, pp. 220–226. doi: 10.1067/mpd.2001.115576 2017.
9. Lucas da Silva P.S., Euzébio de Aguiar V., Reis M.E. Assessing outcome in interhospital infant transport: the transport risk index of physiologic stability score at admission. *Am. J. Perinatology*, 2012, vol. 29, no. 7, pp. 509–514. doi: 10.1055/s-0032-1310521.
10. Luna-Hernández G., Varela-Cardoso M., Palacios-Blanco J.C. Utility of a physiologic stability index based on transport risk index of physiologic stability (TRIPS) for the evaluation of infants transferred to a specialized hospital. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 2015, vol. 72, no. 1, pp. 45–54. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.01.008.
11. Romanzeira J.C., Sarinho S.W. Quality Assessment of neonatal transport performed by the mobile emergency medical services (SAMU). *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2015, vol. 91, no. 4, pp. 380–385. doi: 10.1016/j.jpmed.2014.10.006.
12. Van Erkel A.R., Pattynama P.M.T. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology. *Eur. J. Radiol.*, 1998, vol. 27, pp. 88–94. doi: 10.1016/s0720-048x(97)00157-5.
13. Whyte H., Dow K., Cronin C.M. et al. Canadian Neonatal Network. Variations in transport outcomes of outborn infants among Canadian neonatal intensive care units. *Am. J. Perinatol.*, 2013, vol. 30, no. 5, pp. 377–382. doi: 10.1055/s-0032-1324706.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, д. 3.

Мухаметишин Рустам Фаридович

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

Давыдова Надежда Степановна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии, реаниматологии и токсикологии.
Тел./факс: 8 (343) 214–86–52.
E-mail: davidovaeka@mail.ru

Кинжалова Светлана Владимировна

доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и токсикологии.
E-mail: sveking@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural State Medical University,
3, Repina St.,
Yekaterinburg, 620028.

Rustam F. Mukhametshin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology, Intensive Care and Toxicology Department.
Email: rustamFM@yandex.ru

Nadezhda S. Davydova

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology,
Intensive Care and Toxicology Department.
Phone/Fax: +7 (343) 214-86-52.
Email: davidovaeka@mail.ru

Svetlana V. Kinzhalova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology, Intensive Care and Toxicology Department.
Email: sveking@mail.ru



Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса

Т. Г. КИМ¹, М. А. МАГОМЕДОВ¹, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{2,3}, М. В. ЗАХАРОВ⁴, А. В. МАРУХОВ⁴, Н. В. ЧУБЧЕНКО⁴

¹Первая Градская больница им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

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

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

⁴Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Среди всех случаев острого повреждения почек (ОПП) 45–70% обусловлено сепсисом. Летальность при сепсис-ассоциированном ОПП, требующем проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), колеблется в диапазоне от 40 до 50%, а при ОПП в сочетании с другими органными дисфункциями – 60–80%. С целью улучшения результатов лечения сепсиса и септического шока разработаны различные методики экстракорпоральной детоксикации. Эффективность применения данных методик в настоящее время широко обсуждается. ЗПТ при лечении сепсиса применяют не только для замещения нарушенной выделительной функции почек, но и с целью удаления из системного кровотока избытка факторов эндогенной интоксикации. В настоящее время не сформулированы четкие критерии начала ЗПТ, ее продолжительности и дозы, выбора методики, определяемые конкретными клиническими и лабораторными показателями, а также стадийностью процесса. Все это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: экстракорпоральная детоксикация, заместительная почечная терапия, сепсис

Для цитирования: Ким Т. Г., Магомедов М. А., Проценко Д. Н., Захаров М. В., Марухов А. В., Чубченко Н. В. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80–89. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89

The Current State of Renal Replacement Therapy in the Treatment of Sepsis

T. G. KIM¹, M. A. MAGOMEDOV¹, D. N. PROTSENKO^{2,3}, M. V. ZAKHAROV⁴, A. V. MARUKHOV⁴, N. V. CHUBCHENKO⁴

¹Pirogov First City Hospital, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Of all cases of acute kidney injury (AKI), 45–70% are associated with sepsis. Lethality in sepsis-associated AKI requiring renal replacement therapy (RRT) ranges from 40 to 50%, and in AKI combined with other organ dysfunctions – 60–80%. In order to improve the results of treatment of sepsis and septic shock, various methods of extracorporeal detoxification (ECD) have been developed. The effectiveness of these methods is controversial. In the treatment of sepsis, RRT is used not only to replace the impaired detoxification function of kidneys, but also to remove excess cytokines from the systemic bloodstream. The literature describes mainly positive results of the use of dialyzers with an adsorbing membrane, however, these data do not have the necessary degree of evidence. Currently, there are no clear criteria for the initiation of RRT, its duration and doses, the choice of methodology determined by specific clinical and laboratory parameters, and staging of this therapy. All this highlights the need for further research in this field.

Key words: extracorporeal detoxification, renal replacement therapy, sepsis

For citations: Kim T.G., Magomedov M.A., Protsenko D.N., Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 80–89. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89

Для корреспонденции:

Чубченко Наталья Валерьевна
E-mail: nchubchenko@mail.ru

Correspondence:

Natalia V. Chubchenko
Email: nchubchenko@mail.ru

Актуальность проблемы совершенствования лечения сепсиса обусловлена высокой летальностью, которая в настоящее время составляет более 30%, хотя за последние два десятилетия отмечена тенденция к ее снижению [14].

У пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) сепсис занимает первое место среди причин развития острого повреждения почек (ОПП) и, соответственно, лидирующее место среди причин применения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Исходя из данных, представленных в современной медицинской литературе, из всех случаев ОПП 45–70% обусловлено сепсисом [29, 31, 45, 48]. Летальность при сепсис-ассоциированном ОПП,

требующем проведения ЗПТ, колеблется в диапазоне от 40 до 50%, а при ОПП в сочетании с другими органными дисфункциями – 60–80% [18, 22].

Экстракорпоральная детоксикация при лечении сепсиса

Включение современных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) в интенсивную терапию септического шока с ОПП представляется одним из наиболее обоснованных путей в попытке снижения уровня летальности при данном состоянии. С целью улучшения результатов лечения сепсиса и септического шока к настоящему времени разработаны различные методики ЭКД, воздействующие на патогенетические звенья септического про-

цесса. Потенциальная эффективность применения данных методик ЭКД заключается в удалении из системного кровотока факторов, обуславливающих развитие, поддержание и прогрессирование генерализованного воспалительного ответа, как инфекционного, так и неинфекционного. Инфекционный воспалительный ответ обусловлен воздействием на организм так называемых патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), к которым относят компоненты клеточной стенки бактерий (липополисахарид, липопротеин, пептидогликан), вирусов, грибов. Неинфекционный воспалительный процесс обусловлен воздействием паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), к ним относят молекулы, высвобождающиеся из поврежденных или умирающих собственных клеток макроорганизма.

В различных исследованиях в лечении септического шока показали определенные положительные результаты такие методики ЭКД, как селективная адсорбция липополисахарида, селективная плазмофильтрация и ЗПТ [30]. Однако по-прежнему эффективность применения данных методик в лечении сепсиса и септического шока спорна. По мнению многих авторов, должны быть сформулированы более конкретные клинико-лабораторные критерии, определяющие выбор методик, время начала терапии и ее продолжительность [22].

Для достижения положительных результатов важное значение имеет четкое понимание критериев начала ЗПТ, необходимой в каждом конкретном случае адекватной дозы, определяющейся длительностью операции, скоростью подачи диализата и/или скоростью замещения и ее достижения, типом гемофильтра/диализатора, а также эффективностью и безопасностью антикоагуляции [15, 21, 22].

Применение различных методик ЗПТ не показало различий в исходах лечения ОПП [22, 44]. При лечении сепсиса в зависимости от длительности операции используют интермиттирующую, продленную и продолжительную методики ЗПТ. Помимо длительности операции, упомянутые методики ЗПТ различаются частотой проведения, скоростью кровотока, подаваемого субституата и/или диализата и скоростью ультрафильтрации [41, 44].

Интермиттирующие методики, в отличие от продленных и продолжительных, позволяют осуществлять более быстрое выведение эндогенных токсических веществ за счет применения более высокой скорости кровотока, диализата и замещающего раствора. Как правило, такую методику ЗПТ проводят в течение 3–4 ч со скоростью кровотока 250–400 мл/мин, за счет чего достигается большой объем замещения (60–100 мл/мин). Однако ввиду короткой длительности общий объем замещения не превышает 15–20 л. В основе детоксикации при ЗПТ лежит механизм диффузионного массопереноса. Более высокая детоксикационная эффективность при интермиттирующей ЗПТ на единицу времени достигается применением более высокой скорости

подачи диализата – 500–800 мл/мин. Использование таких параметров проведения ЗПТ определяет высокую способность интермиттирующей методики быстро и эффективно удалять из кровотока низкомолекулярные вещества, в том числе и токсические, а также корректировать водно-электролитные нарушения. Однако интермиттирующие методики обеспечивают относительно низкий клиренс веществ средней молекулярной массы, образование и накопление которых происходит при эндогенной интоксикации и, соответственно, при сепсисе. Для пациентов с сепсисом в тяжелом и крайне тяжелом состоянии характерно наличие выраженной эндогенной интоксикации, гиперкатаболизма и грубых водно-электролитных расстройств, что обуславливает необходимость более частого, как правило, ежедневного проведения операций интермиттирующей ЗПТ. Применение данной методики ЗПТ в лечении сепсиса имеет свои преимущества и недостатки. Ввиду относительно короткой длительности операции интермиттирующая методика ЗПТ имеет относительно невысокий риск тромбоза экстракорпорального контура. Также такая длительность операции даже при ежедневном режиме проведения создает достаточный временной период между операциями для выполнения необходимых лечебно-диагностических мероприятий. С экономической точки зрения к преимуществам интермиттирующей ЗПТ можно отнести относительно небольшую стоимость операции. В силу особенностей данная методика ЗПТ имеет весомые недостатки, ограничивающие ее применение в лечении сепсиса. У пациентов с сепсисом быстрое удаление большого объема ультрафильтрации может привести к прогрессированию сердечно-сосудистой недостаточности, а быстрое удаление осмотически активных веществ резко изменяет осмотический градиент по обе стороны гистогематического барьера, в том числе гематоэнцефалического, что может привести в том числе и к развитию отека мозга [44].

В связи с такими особенностями выбор интермиттирующей методики ЗПТ не является оптимальным при лечении сепсиса. Продленные и продолжительные методики ЗПТ позволяют более физиологично удалять избыток жидкости в организме, с большей вероятностью не провоцируя резких изменений гемодинамики, а также плавно удалять осмотически активные вещества из кровотока, что способствует плавному перераспределению жидкости по «водным секторам» организма, поддерживая относительно стабильным волемический статус. При лечении сепсиса и септического шока с ОПП применение продленных и продолжительных методик наиболее обоснованно [23, 26]. В отличие от интермиттирующей, продолжительные и продленные методики ЗПТ оказывают более мягкое влияние на сердечно-сосудистую систему за счет удаления относительно небольшого объема ультрафильтрации в единицу времени при коррекции гипергидратации и гипervолемии, что является более физиологичным.

Также за счет применения низкой скорости кровотока (150–250 мл), подачи диализата и/или субституата (25–50 мл/мин) продолжительные и продленные методики обеспечивают более медленный клиренс токсических веществ. Продолжительная ЗПТ длится от 12 ч до нескольких суток, что обеспечивает максимально физиологичную и безопасную коррекцию водно-электролитных нарушений, но увеличивает риск тромбоза экстракорпорального контура, а также препятствует выполнению лечебно-диагностических мероприятий [10, 22].

В свою очередь, продленная ЗПТ занимает промежуточное место по основным регулируемым параметрам операции – длительности и скорости подачи диализата. Данная методика обладает преимуществами как интермиттирующей, так и продолжительной методик и нивелирует некоторые их недостатки. У пациентов с нестабильной гемодинамикой применение продленной ЗПТ более безопасно в сравнении с интермиттирующей. За счет подачи диализата со скоростью 100–300 мл/мин по детоксикационной эффективности продленная методика существенно не уступает интермиттирующей и продолжительной. Длительность продленной операции ЗПТ составляет 6–12 ч, что позволяет спланировать и выполнить в промежутке между операциями необходимые диагностические и лечебные мероприятия. В сравнении с продолжительной методикой стоимость продленной операции меньше. Описанные преимущества зачастую определяют выбор данной методики ЗПТ как наиболее обоснованной при лечении ОПП у пациентов с сепсисом. В иностранной литературе, посвященной ЗПТ, для обозначения продленной методики ЗПТ используют термин «продолжительный низкоэффективный ежедневный диализ» (SLEDD), или «продленная интермиттирующая заместительная почечная терапия» [1].

У продолжительной и продленной методик риск тромбирования экстракорпорального контура выше по сравнению с интермиттирующей. Развитие данного осложнения приводит к вынужденной остановке операции для замены контура и последующему возобновлению операции, что приводит к потере времени со снижением фактической дозы ЗПТ и, соответственно, снижению фактической эффективности операции по сравнению с планируемой [12]. Адекватная системная антикоагуляция является основным методом профилактики тромбообразования в экстракорпоральном контуре. Более высокие риски тромбоза экстракорпорального контура во время проведения продолжительной и продленной ЗПТ требуют повышенного динамического контроля эффективности введения антикоагулянтов. Для проведения антикоагуляции во время ЗПТ наиболее часто используют нефракционированные или низкомолекулярные гепарины [2]. Применение препаратов данной группы повышает риск развития кровотечения. Нередко течение сепсиса осложняется ДВС-синдромом, что также значитель-

но увеличивает риск возникновения кровотечения и ограничивает применение антикоагулянтов. В случаях наличия у пациента состояний, угрожающих развитием кровотечения, при проведении ЗПТ используют сниженные дозы антикоагулянтов. Учитывая длительность продолжительных и продленных операций, применение сниженных доз не может стать надежной профилактикой тромбоза экстракорпорального контура. Помимо этого, частым осложнением применения нефракционированных и в меньшей степени низкомолекулярных гепаринов является гепарин-индуцированная тромбоцитопения. С целью контроля эффективности системной антикоагуляции гепарином во время ЗПТ, а также предотвращения развития кровотечения рекомендовано поддерживать активированное частичное тромбопластиновое время на уровне, превышающем нормальное значение в 2–3 раза [2, 5].

В настоящее время все большее распространение получает применение цитратно-кальциевой антикоагуляции (ЦКА) при проведении продленной и продолжительной ЗПТ. Противосвертывающий эффект ЦКА является результатом связывания и хелатирования цитратом свободного ионизированного кальция крови, который, в свою очередь, играет важную роль в многоэтапном процессе свертывания [24]. Цитратно-кальциевый комплекс состоит из одной молекулы цитрата и двух связанных с ней анионов кальция. Он имеет низкую молекулярную массу около 298 Да и около 60% комплексов удаляется из крови при прохождении через массообменное устройство. После возвращения по венозной магистрали экстракорпорального контура в системный кровоток пациента оставшаяся часть комплексов (около 40%) метаболизируются в печени с высвобождением кальция и образованием трех молекул бикарбоната. Учитывая тот факт, что цитрат за счет связывания ионов кальция снижает его концентрацию в крови, при использовании ЦКА необходимы восполнение удаленных ионов кальция и постоянное поддержание безопасного (1,1–1,3 ммоль/л) уровня кальция в крови пациента. С этой целью при использовании данного вида антикоагуляции во время проведения ЗПТ внутривенно вводят кальций. Результаты ряда исследований показывают, что применение ЦКА продлевает период функционирования экстракорпорального контура при ЗПТ, снижает частоту кровотечений и частоту случаев необходимости выполнения гемотрансфузий [2, 5]. У пациентов с сепсисом применение данного вида антикоагуляции может иметь ограничения. Так, наличие печеночной недостаточности у пациента может привести к накоплению цитрата в кровотоке и снижению уровня ионизированного кальция крови. Лабораторным признаком аккумуляции цитрата является повышенное соотношение концентраций общего и ионизированного кальция. Увеличение этого показателя выше 2,5 свидетельствует о критическом уровне накопления цитрата и является показанием для прекращения ЦКА. Для проведения

эффективной ЦКА диализирующий и замещающий растворы не должны содержать ионы кальция [36].

Во время проведения ЗПТ с ЦКА необходим постоянный лабораторный мониторинг электролитного состава крови и показателей кислотно-основного состояния для профилактики развития побочных эффектов. При отсутствии тщательного лабораторного контроля использование ЦКА может привести к развитию метаболического алкалоза в результате метаболизма цитрата в печени; при накоплении цитрата на фоне печеночной недостаточности – метаболического ацидоза; гипо- или гиперкальциемии при неадекватно подобранном соотношении введения цитрата и кальция; гипернатриемии; гипомagneмией за счет связывания ионов магния с цитратно-кальциевым комплексом [36].

Еще одним ограничивающим фактором применения ЦКА при ЗПТ у пациентов с сепсисом является обязательное применение при данной методике антикоагуляции низких скоростей кровотока. Необходимая для эффективной и безопасной работы системы ЦКА скорость кровотока должна быть не более 100–150 мл/мин. Такая относительно низкая скорость кровотока не позволяет выполнить операции ЗПТ, основанные на конвекционном массопереносе, – гемофильтрацию и гемодиофильтрацию, которые показали большую эффективность в лечении сепсиса и септического шока [24].

К методам профилактики тромбирования экстракорпорального контура можно отнести использование режима преддилюции при гемофильтрации или гемодиофильтрации, а также использование гемофильтра с гепаринизированными мембранами.

Одним из основных факторов, определяющих эффективность ЗПТ, является ее доза. Доза ЗПТ представляет собой объем очищенной крови в единицу времени и выражается количественно как скорость потока эффлюента, нормализованная к массе тела, измеряемой в $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. В объем эффлюента входит ультрафильтрат, за счет которого достигается отрицательный жидкостный баланс во время операции, замещающая жидкость и/или диализат. Результаты исследования С. Ronco (2000) et al. показали, что у пациентов с ОПП, находящихся в критическом состоянии, применение при гемофильтрации в режиме постдилюции дозы ЗПТ 35–45 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ характеризуется меньшей на 15–20% летальностью в сравнении с применением дозы 25 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ [35]. Однако проведенные позже исследования, в которых сравнивали эффективность применения при продолжительной гемофильтрации в режиме постдилюции доз ЗПТ 48 и 20 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ [6], а также доз 35 и 20 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при продолжительной гемодиофильтрации в режиме преддилюции [42], не показали различий в уровне летальности.

На противоречивых результатах этих исследований изучение эффективности разных доз ЗПТ не остановилось. В последующем были проведены три крупных мультицентровых рандомизированных контролируемых исследования. В исследовании

ATN-CVVHDF [32] изучали эффективность доз 20 и 35 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при проведении продолжительной гемодиофильтрации в режиме преддилюции. В исследовании RENAL-CVVHDF [4] сравнили эффективность доз 25 и 40 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при продолжительной гемодиофильтрации в режиме постдилюции. В последующем исследовании IVOIRE-CVVHF [20] при проведении гемофильтрации в комбинированном режиме пре/постдилюции сравнили клиническую эффективность доз 35 и 70 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Результаты описанных исследований показали отсутствие снижения уровня летальности при увеличении дозы продолжительной ЗПТ более 20–25 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

Помимо исследований, с целью сравнения эффективности различной интенсивности продолжительной ЗПТ проведены два метаанализа. Метаанализ 12 исследований, который включал 3 999 пациентов с ОПП, получавших продолжительную ЗПТ разной интенсивности, не выявил значимых различий в летальности и потребности в диализе [43]. Также не выявлены значимые различия в летальности между пациентами с сепсисом, осложненным ОПП, получавших высокообъемную гемофильтрацию (более 50 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) и стандартную гемофильтрацию. Это же исследование показало, что у пациентов, которым проводили высокообъемную гемофильтрацию, частота развития гипокалиемии и гипофосфатемии значимо выше [11]. Другие исследования подтвердили более высокую частоту развития гипокалиемии и гипофосфатемии. Также обнаружено, что при высокообъемной ЗПТ более высокий риск развития гипопроteinемии, более высокие потери аминокислот, витаминов, селена и фолиевой кислоты. Помимо этого, при проведении высокообъемной ЗПТ изменяется фармакокинетика водорастворимых антибиотиков, что проявляется снижением их концентрации в крови. Развитие этого эффекта недопустимо при лечении пациентов с сепсисом [9, 19]. Результаты исследования RENAL свидетельствуют о более высокой частоте развития случаев тромбирования экстракорпорального контура и связанного с этим прерывания операции при применении более высоких доз продолжительной гемодиофильтрации в режиме постдилюции [4].

Эффективность ЗПТ зависит от фактического достижения расчетной дозы ЗПТ для конкретного пациента. Ряд факторов, в первую очередь прерывающих по разным причинам операцию ЗПТ (тромбирование и замена экстракорпорального контура, сигнальные тревоги аппарата, замена растворов, диагностические и лечебные процедуры), влияют на уровень фактической дозы ЗПТ и ее отличие от расчетной. Описанные обстоятельства могут привести к тому, что уровень фактической дозы ЗПТ будет существенно ниже расчетной. В соответствии с рекомендациями KDIGO для достижения фактической дозы ЗПТ 20–25 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ необходимо использовать расчетную дозу 25–30 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, а также осуществлять во время проведения ЗПТ оценку и коррекцию расчетной дозы [22, 23].

На сегодняшний день остается нерешенным вопрос о времени начала ЗПТ. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, направленные на решение данного вопроса, к настоящему моменту времени не сформулированы четкие критерии начала ЗПТ, определяемые конкретными клиническими и лабораторными показателями, а также стадийностью процесса, у пациентов с сепсисом. В соответствии с рекомендациями KDIGO экстренное начало ЗПТ должно быть при наличии у пациента жизнеугрожающих расстройств водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Также эти рекомендации указывают на то, что подход к принятию решения о начале ЗПТ должен иметь более широкий клинический контекст. Начало ЗПТ должно быть клинически целесообразным и основываться на оценке динамики лабораторных показателей, а не только на наличии пороговых значений уровня азотистых оснований [23]. Такая формулировка не дает четкого понимания условий, при которых необходимо начинать проведение ЗПТ.

В 2016 г. проведены два крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследования, целью которых было изучение влияния различных сроков начала ЗПТ у пациентов с ОПП, но без потенциально опасных для жизни осложнений, находящихся на лечении в отделении. Одно многоцентровое исследование (AKIKI), проведенное во Франции, включало 620 пациентов отделения интенсивной терапии с ОПП 3-й стадии по KDIGO, находящихся на искусственной вентиляции легких и/или вазопрессорной поддержке, показало отсутствие значимой разницы в уровне 60-дневной летальности между пациентами с ранним и отсроченным началом ЗПТ [17]. Однако последующий более глубокий и детальный анализ материала и результатов этого исследования выявил факт того, что более позднее начало ЗПТ характеризуется более высоким уровнем летальности [17]. Другое исследование (ELAIN), включавшее 604 пациента с хирургической патологией, из которых 321 пациент находился на лечении в отделении интенсивной терапии с ОПП 2-й стадии по KDIGO и уровнем NGAL в плазме крови > 150 нг/мл, показало, что раннее начало ЗПТ приводит к снижению летальности в 90-дневный период, характеризуется более быстрым восстановлением функции почек и более коротким сроком пребывания в стационаре. Наблюдение за этими пациентами в течение 12 мес. выявило стойкое благоприятное влияние раннего начала ЗПТ на выживаемость [46]. Для надежного подтверждения полученных результатов необходимо дальнейшее проведение крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Результаты проведенных в недавнем времени нескольких метаанализов, в ходе которых сравнивали эффективность раннего и позднего начала ЗПТ, оказались противоречивыми [25, 49].

В 2018 г. результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) не показали разни-

цы в уровне 90-дневной летальности между пациентами, которым начинали ЗПТ после подтверждения недостаточности функции почек, соответствующей стадии F по классификации RIFLE, в течение 12 и 48 ч при условии отсутствия признаков восстановления функции почек. Однако данное исследование не позволяет без сомнений сделать однозначный вывод об отсутствии разницы в результатах лечения с ранним и поздним началом применения ЗПТ у пациентов с ОПП. Так, использованная для оценки функции почек классификация RIFLE обладает относительно невысокой чувствительностью по сравнению с другими оценочными системами. Также 48-часовой временной промежуток от момента развития недостаточности функции почек до начала ЗПТ мог быть недостаточным для восстановления их функции у пациентов этой группы и для выявления значимых различий между ранним и поздним началом ЗПТ у пациентов с ОПП [3]. На базе данных систематических обзоров Cochrane проведено исследование пяти РКИ, включавших 1 084 пациента с ОПП, которое показало, что раннее начало применения ЗПТ может снизить риск летального исхода и повысить частоту восстановления функции почек. Помимо этого, данное исследование выявило более высокую частоту развития побочных эффектов при раннем начале применения ЗПТ [3].

Все это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований, результаты которых бы позволили определить конкретный уровень клинико-лабораторных показателей к началу ЗПТ.

На сегодняшний день ЗПТ при лечении сепсиса применяют не только с целью замещения нарушенной детоксикационной функции почек, но и с целью удаления из системного кровотока избытка цитокинов. Такое влияние может привести к улучшению исходов лечения сепсиса за счет коррекции иммунных нарушений [16]. Хотя проведенные исследования в данном направлении не выявили преимуществ применения ЗПТ по внепочечным показаниям у пациентов с сепсисом [49], в настоящее время подобные исследования продолжаются. Доказано, что результаты лечения пациентов с сепсисом с применением высокообъемной ЗПТ значимо не отличались по сравнению с применением стандартной ЗПТ [11]. Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод о том, что на эффективность удаления цитокинов при проведении ЗПТ определяющим образом влияют проницаемость мембраны гемофильтра и ее адсорбционная способность. При лечении пациентов с сепсисом с целью удаления большего спектра цитокинов во время проведения ЗПТ большинство клиник используют высокопроницаемые гемофильтры, мембрана которых пропускает вещества с молекулярной массой до 30–40 кДа. Так, например, ИЛ-1 имеет молекулярную массу 17 кДа, ИЛ-2 – 15 кДа, ИЛ-6 – 26 кДа, ИЛ-8 – 8 кДа, ИЛ-10 – 35–40 кДа, ФНО – 51 кДа. Как видно из приведенных цитокинов только ИЛ-10 и ФНО не могут проникать через поры мембраны высокопроницаемого гемофильтра.

Несмотря на этот факт, результаты изучения эффективности снижения уровня цитокинов при ЗПТ противоречивы, также противоречивы данные об эффективности применения данных методов ЗПТ по внепочечным показаниям [27, 33]. Применение гемофильтров со сверхвысокопроницаемой мембраной, способной пропускать вещества с молекулярной массой более 40 кДа, при проведении ЗПТ у пациентов с сепсисом не показало существенных преимуществ. Помимо того, что такая мембрана способна более эффективно удалять из системного кровотока цитокины, она также удаляет альбумин, потеря которого может стать существенной и привести к развитию тяжелых осложнений [34].

На сегодняшний день возлагают надежды на достижение определенного успеха в лечении ОПП при сепсисе за счет применения ЗПТ с использованием гемофильтров, мембрана которых обладает сорбционными свойствами. Предполагается, что применение таких гемофильтров приведет не только к удалению низкомолекулярных токсических веществ за счет диффузионного и конвекционного массопереноса, но и к удалению молекул средней молекулярной массы, играющих приоритетную роль в патогенезе эндогенной интоксикации, за счет их адсорбции на мембране фильтра. К настоящему времени получили клиническое применение два типа мембран диализаторов: AN69 и мембранами на основе полиметилметакрилата (ПММА).

Мембрана AN69 способна адсорбировать цитокины за счет ионных взаимодействий с сульфонатными группами. Результаты исследований, в которых изучали эффективность применения диализаторов с мембраной AN69 в лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком, показали снижение потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке. На фоне проведения продолжительной ЗПТ с использованием гемофильтров с мембранами AN69 Shiga H. et al. (2014) выявили снижение уровня лактата крови через 3 ч от начала операции, повышение среднего артериального давления – через 12 ч, а через 74 ч – снижение уровня цитокинов в крови (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и HMGB1) [38]. В одном из исследований показано, что применение продолжительной ЗПТ с использованием диализатора с мембраной AN69 приводит к снижению длительности пребывания в ОРИТ и уменьшению частоты летальных исходов. Из всех пациентов, включенных в это исследование, у 48% был сепсис [13]. Дальнейшие попытки усовершенствования мембраны привели к созданию ее модифицированной версии под названием AN69ST. Поверхность мембраны AN69ST покрыта полиэтиленгликолем, который повышает ее биосовместимость и путем ионного взаимодействия способствует адсорбции липополисахарида. Последняя разработка диализаторов на основе мембраны AN69 – гемофильтр oXiris, который, помимо низкомолекулярных токсинов, удаляет цитокины и эндотоксин. AN69 oXiris обладает большей адсорбционной способностью,

чем AN69ST, за счет того, что мембрана покрыта большим количеством полиэтиленгликоля. Эта особенность мембраны обеспечивает более эффективное удаление цитокинов и адсорбцию эндотоксина. Еще одним важным свойством данного гемофильтра является его меньшая тромбогенность за счет наличия гепаринового покрытия на мембране [30].

Ретроспективное исследование показало, что применение гемофильтра oXiris при проведении продленной ЗПТ для лечения ОПП у пациентов с сепсисом сопровождается более выраженной положительной динамикой течения полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, чем у пациентов контрольной группы. Однако между группами не выявлено различий по динамике дозы вазопрессорной/инотропной поддержки, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре, также не обнаружено различий в уровне летальности [39]. В исследованиях *in vitro* показана способность диализаторов oXiris адсорбировать эндотоксин. Описанные в литературе клинические случаи подтверждают эффективность применения гемофильтров oXiris в отношении снижения уровня эндотоксинемии и улучшения результатов лечения ОПП у пациентов с грамотрицательным сепсисом [7, 40]. Наиболее современное и крупное исследование, направленное на изучение эффективности применения диализаторов oXiris, проведено V. Schwindenhammer et al. в 2019 г. Исследование включало 31 пациента с септическим шоком, которые находились на лечении в период с 2014 по 2019 г. в двух медицинских центрах Франции [37]. Результаты исследования показали значимое снижение на 88% дозы препаратов для вазопрессорной/инотропной поддержки. Также уровень госпитальной летальности среди этих пациентов оказался ниже прогнозируемого. У пациентов с абдоминальным и грамотрицательным сепсисом благоприятные эффекты были более выражены. Хотя тяжесть полиорганной недостаточности, которая в динамике оценивалась по шкале SOFA, в первые 48 ч значимо не изменялась [37]. К подобным выводам пришли авторы исследования, в котором провели анализ историй болезней 60 пациентов с сепсисом, получавших продленную ЗПТ с использованием диализатора oXiris. Данные пациенты находились на лечении в отделении интенсивной терапии в период с 2011 по 2018 г. У 85% из этих пациентов было ОПП. Авторы отметили положительную динамику клинико-лабораторных показателей деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем, уменьшение потребности в норадреналине, снижение уровня эндотоксина, цитокинов, прокальцитонина [42]. В 2019 г. M. E. Broman и et al. провели проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое исследование. В данное исследование включено 16 пациентов с ОПП на фоне грамотрицательного септического шока. Всем пациентам проводили продленную ЗПТ в течение 48 ч. В случайном порядке пациентам выполняли

24-часовую продолжительную гемодиализацию в режиме префильтрации, при этом последовательно использовали два разных диализатора – oXiris и AN69ST. При сравнении эффективности двух гемофильтров выявлено, что применение гемофильтра oXiris сопровождается более выраженным снижением уровня эндотоксина, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, лактата и приводит к более быстрой стабилизации гемодинамических показателей [8]. Также в литературе описана серия клинических случаев, когда при проведении продолжительной ЗПТ пациентам с сепсисом и ОПП использовали гемофильтр oXiris. Авторы пришли к выводу о том, что ранее включение в комплексную интенсивную терапию подобных операций приводит к положительным эффектам [47].

Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали преимущества использования адсорбирующих мембран из ПММА по сравнению со стандартными гемофильтрами при проведении ЗПТ пациентам с сепсисом и ОПП. Японские исследователи отметили, что использование диализатора с мембраной на основе ПММА при проведении продолжительной ГДФ в течение 24 ч сопровождается более значимым повышением уровня систолического артериального давления и темпа диуреза. В данной группе выживаемость пациентов в течение 28 дней составила 83,3% и была значительно выше, чем у пациентов, при проведении ЗПТ которых использовали стандартные гемофильтры [28].

Несмотря на то что в литературе описаны в основном положительные результаты применения диализаторов с адсорбирующей мембраной, эти данные не обладают необходимой степенью доказательности, позволяющей рекомендовать данный тип мембран к более широкому использованию в лечении сепсиса с ОПП при проведении ЗПТ.

Безусловно, применение ЗПТ в лечении септического ОПП не является ключевым методом, а только составляющей частью комплексной терапии сепсиса. Успех невозможен без этиотропного лечения, которое предполагает устранение очага инфекционно-вос-

палительного процесса путем назначения адекватной эмпирической, а после получения результатов бактериологического исследования и целенаправленной антибактериальной терапии. У пациентов хирургического профиля этиотропная терапия заключается в своевременной оперативной санации и дренировании очага инфекционно-воспалительного процесса в сочетании с антибактериальной терапией. Неадекватное хирургическое лечение способствует поддержанию системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации и, соответственно, полиорганной недостаточности, включая ОПП. Таким образом, важнейшим условием эффективного применения ЗПТ в составе комплексной терапии сепсиса, осложненного ОПП, является своевременное адекватное хирургическое лечение.

Заключение

Высокая летальность, характерная для сепсиса и его осложнений, диктует необходимость дальнейшего развития лечебных подходов, обеспечивающих улучшение исходов проведения интенсивной терапии. В течение последних десятилетий были разработаны различные методики проведения ЗПТ при сепсисе, призванные повысить выживаемость пациентов данной категории не только за счет замещения выделительной функции почек, но и путем активной элиминации многочисленных факторов эндогенной интоксикации, а также снижения частоты осложнений ЭКД. При этом, несмотря на некоторые многообещающие результаты проведенных исследований, к настоящему времени по-прежнему не сформулированы подходы к проведению ЗПТ, которые могли бы обеспечить существенное улучшение исходов лечения больных с сепсисом, что требует дальнейшего исследования данной проблемы. Не стоит забывать о важности адекватного хирургического лечения, которое, возможно, во многом определяет в итоге эффективность применения ЗПТ в комплексном лечении сепсиса, осложненного ОПП.

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. Ahmed A. R., Obilana A., Lappin D. Renal replacement therapy in the critical care setting // *Crit. Care Res. Pract.* – 2019. – Vol. 16. – P. e6948710. doi: 10.1155/2019/6948710.
2. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs // *ICM*. – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 2098–2110. doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
3. Barbar S. D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 1431–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.

REFERENCES

1. Ahmed A.R., Obilana A., Lappin D. Renal replacement therapy in the critical care setting. *Crit. Care Res. Pract.*, 2019, vol. 16, pp. e6948710. doi: 10.1155/2019/6948710.
2. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *ICM*, 2015, vol. 41, no. 12, pp. 2098–2110. doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
3. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 379, pp. 1431–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.

4. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 17. – P. 1627–1638. doi: 10.1056/NEJMoa0902413.
5. Borg R., Ugboma D., Walker D. M. et al. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a service evaluation following a change in practice // *J. Intens. Care Soc.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 184–192. doi: 10.1177/1751143717695835.
6. Bouman C. S., Oudemans-Van Straaten H. M., Tijssen J. G. P. et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2205–2211. doi: 10.1097/00003246-200210000-00005.
7. Broman M. E., Bodelsson M. Analysis of endotoxin adsorption in two swedish patients with septic shock // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 51–53. doi: 10.1159/000499546.
8. Broman M. E., Hansson F., Vincent J. L. et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
9. Cano N. J. M., Aparicio M., Brunori G. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 28. – P. 401–414. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016.
10. Cho A. Y., Yoon H. J., Lee K. Y. et al. Clinical characteristics of sepsis-induced acute kidney injury in patients undergoing continuous renal replacement therapy // *Ren. Fail.* – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 403–409. doi: 10.1080/0886022X.2018.1489288.
11. Clark E., Molnar A. O., Joannes-Boyau O. et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – R7. doi: 10.1186/cc13184.
12. Claire-Del Granado R., Mehta R. L. Withholding and withdrawing renal support in acute kidney injury // *Semin. Dial.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 208–214. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00832.x.
13. Doi K., Iwagami M., Yoshida E., Marshall M. R. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan // *Blood Purif.* – 2017. – Vol. 44. – P. 184–192. doi: 10.1159/000476052.
14. Driessen R., Heijnen N., Hulsewe R. et al. Early ICU-mortality in sepsis – causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study // *Infect. Dis. (Lond.)*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 61–68. doi:10.1080/23744235.2020.1821912.
15. Fayad A. I., Buamscha D. G., Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury // *Cochrane Syst. Rev.* – 2018, № 12. – P. e10612. doi: 10.1002/14651858.CD010612.pub2.
16. Frencken J. F., van Vught L. A., Peelen L. M. et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 493–499. doi: 10.1097/CCM.0000000000002292.
17. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
18. Harrois A., Grillo N., Figueiredo S. et al. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 161. doi: 10.1186/s13054-018-2067-0.
19. Heintz B. H., Matzke G. R., Dager W. E. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis // *Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 562–577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
20. Joannes-Boyau O., Honore P. M., Perez P. 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. Karkar A. Continuous renal replacement therapy: Principles, modalities, and prescription // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 1201–1209. doi: 10.4103/1319-2442.275463.
22. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy // *Ann. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 32. doi: 10.1186/s13613-020-0648-y.
23. Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int. Suppl.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–138. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
4. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, no. 17, pp. 1627–1638. doi: 10.1056/NEJMoa0902413.
5. Borg R., Ugboma D., Walker D.M. et al. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a service evaluation following a change in practice. *J. Intens. Care Soc.*, 2017, vol. 18, no. 3, pp. 184–192. doi: 10.1177/1751143717695835.
6. Bouman C.S., Oudemans-Van Straaten H.M., Tijssen J.G.P. et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, no. 10, pp. 2205–2211. doi: 10.1097/00003246-200210000-00005.
7. Broman M.E., Bodelsson M. Analysis of endotoxin adsorption in two swedish patients with septic shock. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 51–53. doi: 10.1159/000499546.
8. Broman M.E., Hansson F., Vincent J.L. et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 8, pp. e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
9. Cano N.J.M., Aparicio M., Brunori G. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. *Clin. Nutr.*, 2009, vol. 28, pp. 401–414. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016.
10. Cho A.Y., Yoon H.J., Lee K.Y. et al. Clinical characteristics of sepsis-induced acute kidney injury in patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Ren. Fail.*, 2018, vol. 40, no. 1, pp. 403–409. doi: 10.1080/0886022X.2018.1489288.
11. Clark E., Molnar A.O., Joannes-Boyau O. et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 1, R7. doi: 10.1186/cc13184.
12. Claire-Del Granado R., Mehta R.L. Withholding and withdrawing renal support in acute kidney injury. *Semin. Dial.*, 2011, vol. 24, no. 2, pp. 208–214. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00832.x.
13. Doi K., Iwagami M., Yoshida E., Marshall M. R. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan. *Blood Purif.*, 2017, vol. 44, pp. 184–192. doi: 10.1159/000476052.
14. Driessen R., Heijnen N., Hulsewe R. et al. Early ICU-mortality in sepsis – causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2021, vol. 53, no. 1, pp. 61–68. doi:10.1080/23744235.2020.1821912.
15. Fayad A.I., Buamscha D.G., Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Syst. Rev.*, 2018, no. 12, pp. e10612. doi: 10.1002/14651858.CD010612.pub2.
16. Frencken J.F., van Vught L.A., Peelen L.M. et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, pp. 493–499. doi: 10.1097/CCM.0000000000002292.
17. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, pp. 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
18. Harrois A., Grillo N., Figueiredo S. et al. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 161. doi: 10.1186/s13054-018-2067-0.
19. Heintz B.H., Matzke G.R., Dager W.E. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 2009, vol. 29, no. 5, pp. 562–577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
20. Joannes-Boyau O., Honore P.M., Perez P. 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. Karkar A. Continuous renal replacement therapy: Principles, modalities, and prescription. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2019, vol. 30, no. 6, pp. 1201–1209. doi: 10.4103/1319-2442.275463.
22. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann. Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 32. doi: 10.1186/s13613-020-0648-y.
23. Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.*, 2012, vol. 2, pp. 1–138. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

24. Kindgen-Milles D., Brandenburger T., Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 450–454. doi: 10.1097/MCC.0000000000000547.
25. Lai T.-S., Shiao C.-C., Wang J.-J. et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – № 7. – P. 38. doi: 10.1186/s13613-017-0265-6.
26. Macedo E., Mehta R. L. Continuous dialysis therapies: core curriculum 2016 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 645–657. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.427.
27. Maeda H., Tomisawa N., Jimbo Y. et al. Efficacy of hemofiltration with PEPA membrane for IL-6 removal in a rat sepsis model // *J. Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 335–340. doi: 10.1007/s10047-017-0991-4.
28. Matsuda K., Moriguchi T., Harii N. et al. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 173. – P. 182–190. doi: 10.1159/000329058.
29. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S. B. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease // *Intens. Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 241–248. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9.
30. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal therapies for sepsis // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 1–14. doi: 10.1159/000499520.
31. Nagata I., Uchino S., Tokuhira N. et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30. – P. 998–1002. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.06.021.
32. Palevsky P. M., Zhang J. H., Connor T. Z. et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 1. – P. 7–20. doi: 10.1056/NEJMoa0802639.
33. Pohl J., Papathanasiou M., Heisler M. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock // *J. Intensive Care.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 39. doi: 10.1186/s40560-016-0163-2.
34. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. High cut-off membranes in acute kidney injury and continuous renal replacement therapy // *Int. J. Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 40, № 12. – P. 657–664. doi: 10.5301/ijao.5000662.
35. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 26–30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2.
36. Schneider A. G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 281. doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
37. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K. et al. oXiris use in septic shock: experience of two french centers // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 1–7. doi: 10.1159/000499510.
38. Shiga H., Hirasawa H., Nishida O. et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 38. – P. 211–218. doi: 10.1159/000369377.
39. Shum H. P., Chan K. C., Kwan M. C. et al. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection // *Hong Kong Med. J.* – 2013. – Vol. 19. – P. 491–497. doi: 10.12809/hkmj133910.
40. Tan H. K., Kaushik M., Tan C. W. Augmented adsorptive blood purification during continuous veno-venous hemodiafiltration in a severe septic, acute kidney injury patient: use of oXiris: a single center case report // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 59–64.
41. Tolwani A. J., Campbell R. C., Stofan B. S. et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 1233–1238. doi: 10.1681/ASN.2007111173.
42. Turani F., Barchetta R., Falco M. et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 54–58. doi: 10.1159/000499589.
43. Van Wert R., Friedrich J. O., Scales D. C. et al. University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 1360–1369. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9d912.
44. Wang A. Y., Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 437–442. doi: 10.1097/MCC.0000000000000541.
24. Kindgen-Milles D., Brandenburger T., Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2018, vol. 24, no. 6, pp. 450–454. doi: 10.1097/MCC.0000000000000547.
25. Lai T.S., Shiao C.C., Wang J.J. et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Intens. Care*, 2017, no. 7, pp. 38. doi: 10.1186/s13613-017-0265-6.
26. Macedo E., Mehta R.L. Continuous dialysis therapies: core curriculum 2016. *Am. J. Kidney Dis.*, 2016, vol. 68, no. 4, pp. 645–657. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.427.
27. Maeda H., Tomisawa N., Jimbo Y. et al. Efficacy of hemofiltration with PEPA membrane for IL-6 removal in a rat sepsis model. *J. Artif. Organs.*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 335–340. doi: 10.1007/s10047-017-0991-4.
28. Matsuda K., Moriguchi T., Harii N. et al. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib. Nephrol.*, 2011, vol. 173, pp. 182–190. doi: 10.1159/000329058.
29. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease. *Intens. Care Med.*, 2011, vol. 37, pp. 241–248. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9.
30. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal therapies for sepsis. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 1–14. doi: 10.1159/000499520.
31. Nagata I., Uchino S., Tokuhira N. et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *J. Crit. Care*, 2015, vol. 30, pp. 998–1002. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.06.021.
32. Palevsky P.M., Zhang J.H., Connor T.Z. et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 1, pp. 7–20. doi: 10.1056/NEJMoa0802639.
33. Pohl J., Papathanasiou M., Heisler M. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock. *J. Intensive Care*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 39. doi: 10.1186/s40560-016-0163-2.
34. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. High cut-off membranes in acute kidney injury and continuous renal replacement therapy. *Int. J. Artif. Organs.*, 2017, vol. 40, no. 12, pp. 657–664. doi: 10.5301/ijao.5000662.
35. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 26–30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2.
36. Schneider A.G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 281. doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
37. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K. et al. oXiris use in septic shock: experience of two french centers. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 1–7. doi: 10.1159/000499510.
38. Shiga H., Hirasawa H., Nishida O. et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif.*, 2014, vol. 38, pp. 211–218. doi: 10.1159/000369377.
39. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C. et al. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.*, 2013, vol. 19, pp. 491–497. doi: 10.12809/hkmj133910.
40. Tan H.K., Kaushik M., Tan C.W. Augmented adsorptive blood purification during continuous veno-venous hemodiafiltration in a severe septic, acute kidney injury patient: use of oXiris: a single center case report. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 59–64.
41. Tolwani A.J., Campbell R.C., Stofan B.S. et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 19, no. 6, pp. 1233–1238. doi: 10.1681/ASN.2007111173.
42. Turani F., Barchetta R., Falco M. et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 54–58. doi: 10.1159/000499589.
43. Van Wert R., Friedrich J.O., Scales D.C. et al. University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, no. 5, pp. 1360–1369. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9d912.
44. Wang A.Y., Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2018, vol. 24, no. 6, pp. 437–442. doi: 10.1097/MCC.0000000000000541.

45. Yébenes J. C., Ruiz-Rodríguez J. C., Ferrer R. et al. Epidemiology of sepsis in catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – № 7. – P. 19. doi: 10.1186/s13613-017-0241-1.
46. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 20. – P. 2190–2199. doi: 10.1001/jama.2016.5828.
47. Zhang L., Tang G. K. Y., Liu S. et al. Hemofilter with adsorptive capabilities: case report series // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 45–50. doi: 10.1159/000499357.
48. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 2209–2220. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
49. Zou H., Hong Q., Gaosi X. U. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 150. doi: 10.1186/s13054-017-1707-0.
45. Yébenes J.C., Ruiz-Rodríguez J.C., Ferrer R. et al. Epidemiology of sepsis in catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann. Intens. Care*, 2017, no. 7, pp. 19. doi: 10.1186/s13613-017-0241-1.
46. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 20, pp. 2190–2199. doi: 10.1001/jama.2016.5828.
47. Zhang L., Tang G. K.Y., Liu S. et al. Hemofilter with adsorptive capabilities: case report series. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 45–50. doi: 10.1159/000499357.
48. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, pp. 2209–2220. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
49. Zou H., Hong Q., Gaosi X.U. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 150. doi: 10.1186/s13054-017-1707-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Первая Градская больница им. Н. И. Пирогова,
119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8.*

Ким Тимур Геннадиевич

*заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии № 1.*

Магомедов Марат Адессович

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.

Проценко Денис Николаевич

*ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40
Департамента здравоохранения Москвы»,
главный врач.
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.*

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.*

Захаров Михаил Владимирович

*кандидат медицинских наук, доцент, заместитель
начальника клиники нефрологии и эфферентной терапии.*

Марухов Артем Владимирович

*начальник отделения реанимации и интенсивной терапии
№ 1 клиники нефрологии и эфферентной терапии.*

Чубченко Наталья Валерьевна

*заведующая отделением реанимации и интенсивной
терапии № 2 клиники нефрологии и эфферентной терапии.
E-mail: nchubchenko@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Pirogov First City Hospital,
8, Leninskiy Ave., Moscow, 119049.*

Timur G. Kim

*Head of Intensive
Care Unit no. 1.*

Marat A. Magomedov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician.

Denis N. Protsenko

*City Clinical Hospital no. 40,
Moscow Health Department,
Head Physician.
7, Kasatkin St., Moscow, 129301.*

*S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.*

Mikhail V. Zakharov

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Deputy Head of Nephrology and Efferent Therapy Clinic.*

Artem V. Marukhov

*Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1
of Nephrology and Efferent Therapy Clinic.*

Natalia V. Chubchenko

*Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2
of Nephrology and Efferent Therapy Clinic.
Email: nchubchenko@mail.ru*



Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкая этиопатогенетическая причина инфаркта головного мозга и экстрацеребрального тромбоза

А. Р. АВИДЗБА¹, В. А. САСКИН^{1,2}, Э. В. НЕДАШКОВСКИЙ¹

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, РФ

²Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – это заболевание из группы тромботических микроангиопатий, ранняя диагностика которого является трудной задачей в клинической практике.

В статье представлен клинический случай, наглядно иллюстрирующий мультисистемность поражения на фоне тромботической микроангиопатии, особенности диагностики и неотложной терапии. Своевременное начало специфического лечения на порядок увеличивает шансы на выживание.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Для цитирования: Авидзба А. Р., Саскин В. А., Недашковский Э. В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкая этиопатогенетическая причина инфаркта головного мозга и экстрацеребрального тромбоза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 90-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-90-94

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura as a Rare Etiopathogenetic Cause of Cerebral Infarction and Extracerebral Thrombosis

A. R. AVIDZBA¹, V. A. SASKIN^{1,2}, E. V. NEDASHKOVSKIY¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²E. E. Volosevich First Municipal Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a disease from the group of thrombotic microangiopathies, the early diagnosis of which is a real challenge in clinical practice.

The article presents a clinical case that clearly illustrates the multisystem nature of the damage against the background of thrombotic microangiopathy, specific parameters of diagnosis, and emergency therapy. Timely initiation of specific treatment significantly increases the chances of survival in this category of patients.

Key words: cerebral infarction, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura

For citations: Avidzba A.R., Saskin V.A., Nedashkovskiy E.V. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare etiopathogenetic cause of cerebral infarction and extracerebral thrombosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 90-94. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-90-94

Для корреспонденции:

Саскин Виталий Александрович
E-mail: saskinva@mail.ru

Correspondence:

Vitaly A. Saskin
Email: saskinva@mail.ru

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это жизнеугрожающая мультисистемная микроангиопатия, характеризующаяся значительным снижением уровня тромбоцитов, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) и широким спектром клинических проявлений.

ТТП – одна из самых часто встречающихся тромботических микроангиопатий, частота встречаемости в европейской популяции варьирует от 3 до 13 случаев на миллион населения в год [12–14, 18, 23, 24]. Летальность достигает 90% при отсутствии специфического лечения [4], в случае же ранней диагностики и проведения своевременной патогенетической терапии вероятность неблагоприятного исхода уменьшается до 10–20% [6, 25].

По данным современной литературы, этиология ТТП остается мало известной [1, 4, 12, 18, 23]. Главным звеном патогенеза ТТП считают выраженное снижение активности специфической металлопротеазы ADAMTS-13, расщепляющей мультимеры

фактора фон Виллебранда, вследствие чего развиваются мультисистемные тромбозы, приводящие к МАГА и тромбоцитопении потребления [1, 4, 12, 18, 23]. Дефицит активности может быть обусловлен генетически детерминированным снижением абсолютной концентрации металлопротеазы в крови (врожденная форма) или наличием антител к ADAMTS-13 (иммуноопосредованная форма) [3]. Иммуноопосредованная форма ТТП в свою очередь может быть первичной или же вторичной (приобретенной) на фоне влияния триггерного фактора [1, 4, 12, 18, 23].

Ранее полагали, что клиническая картина ТТП характеризуется классической пентадой признаков: лихорадка, МАГА, тромбоцитопения, неврологический дефицит и острое повреждение почек [5]. В последующем ряд исследований показал, что указанный набор клинических проявлений встречается только в небольшом проценте случаев [8, 12, 19]. Неврологическая симптоматика в дебюте заболева-

ния встречается в 71–85% случаев, тяжелый неврологический дефицит определяется у 20% пациентов, в том числе инфаркт головного мозга (ИГМ) – в 6% [8, 10]. Другие клинические проявления встречаются реже: лихорадка – в 20–30%, повреждение почек – в 10–20% [8, 10, 19]. Характерными изменениями лабораторных показателей являются: выраженная тромбоцитопения и гемолитическая анемия с шизоцитозом в мазке периферической крови [11].

ТТП является сложным заболеванием для клинико-лабораторной диагностики. Для упрощения дифференциального диагноза и помощи в принятии решения о проведении специфического лечения создан калькулятор вероятности наличия ТТП – PLASMIC score, который продемонстрировал достаточно высокую эффективность [7].

Основным патогенетическим методом лечения ТТП является обменный плазмаферез [16]. Важным дополнением к нему является иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и ритуксимабом [9, 20], хотя необходимы дальнейшие рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность данной терапии. Необходимо отметить, что каплализумаб (caplacizumab) является единственным одобренным препаратом для лечения ТТП, однако данный лекарственный препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ [21]. В терапии рефрактерных случаев ТТП перспективным представляется применение Н-ацетилцистеина [17, 23].

На примере представленного клинического случая мы хотели продемонстрировать сложности диагностического поиска ТТП и возможные последствия позднего начала специфической терапии.

Клинический случай. Пациент С. (54 года) доставлен бригадой СМП в отделение экстренной медицинской помощи в состоянии комы. Из анамнеза известно, что на протяжении продолжительного времени злоупотреблял алкоголем. Со слов сестры, в течение последних 1–1,5 мес. появилась желтуха, за 10 дней до поступления не смог встать с кровати, а в день госпитализации перестал реагировать на окружающих.

При поступлении: состояние крайне тяжелое, сознание снижено до уровня комы II ст. (по шкале FOUR 5 баллов, E0M0B4R1). В неврологическом статусе определялась клиника диффузного поражения головного мозга: зрачки по 3 мм диаметром, фотореакция сохранена, симметричная, двусторонний центральный прозопарез, положительный симптом Бабинского с двух сторон, движения при болевой стимуляции отсутствуют во всех конечностях. Суммарная оценка по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) составила 36 баллов, что соответствовало крайне тяжелому поражению головного мозга.

В общеклиническом анализе крови (анализатор Sysmex KX21) определялась анемия (эритроциты $2,27 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 17 г/л) и тромбоцитопе-

ния (тромбоциты $23 \times 10^9/л$). При биохимическом исследовании крови (анализатор Biosystems A-25) обращало внимание: повышение уровня общего билирубина до 82,1 мкмоль/л (0–21,00), прямого билирубина – 33,7 мкмоль/л (0–5,10), лактатдегидрогеназы – 2 401 ед/л (195–450), креатинина – 297 мкмоль/л (71–115), натрия – 157 ммоль/л. В анализе кислотно-основного состояния и газов крови (анализатор ABL FLEX 800): pH – 7,33, PO_2 – 106 мм рт. ст., PCO_2 – 31 мм рт. ст., лактат – 8,8 ммоль/л, дефицит оснований – 13 ммоль/л.

Выполнена рентгеновская спиральная компьютерная томография головного мозга (рис. 1).



Рис. 1. Результаты спиральной компьютерной томографии головного мозга пациента С. при поступлении

Примечание: зона ишемии в левой гемисфере мозжечка и левой затылочной области, кистозная трансформация вещества мозга в правой затылочной области

Fig. 1. Results of spiral computed tomography of the brain of patient C. by admission

Note: zone of ischemia in left hemisphere of cerebellum and left occipital region, cystic transformation of brain substance in right occipital region

Пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии Регионального сосудистого центра (ОРИТ РСЦ) с диагнозом «ИГМ (повторный) в вертебробазилярном бассейне» от 11.04.2019 г.

На протяжении следующих 10 сут в ОРИТ РСЦ проводили базисную терапию острой церебральной недостаточности и инсульта в соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями [2, 15], а также диагностический поиск причины тромбоцитопении и анемии. В этот период пациент консультирован профильными специалистами (хирургом, терапевтом, кардиологом, гастроэнтерологом, клиническим фармакологом центра гемостаза), был предложен диагноз токсического гепатита с исходом в цирроз печени. В терапию добавлены глюкокортикостероиды. Неврологический статус оставался без значимых изменений.

На 10-е сут при микроскопии мазка крови обнаружены шизоциты (2%), проба Кумбса отрицательная. Установлен диагноз – первичная иммуноопосредованная ТТП. При оценке PLASMIC score составил 5 баллов, что соответствовало среднему риску дефицита ADAMTS-13 [7]. Консилиумом специалистов принято решение, что эфферентная терапия в виде

дискретного плазмафереза с замещением свежезамороженной плазмой является методом выбора в данной клинической ситуации [4, 6, 22, 23]. Введение глюкокортикостероидов было продолжено. От применения ритуксимаба решено воздержаться до оценки эффективности плазмафереза [22].

После проведения трех сеансов дискретного плазмафереза у пациента отмечена положительная динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов, представленная на рис. 2. Это позволило выполнить трахеостомию для проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на фоне стабилизации уровня тромбоцитов в день операции с $39 \times 10^9/\text{л}$ до $65 \times 10^9/\text{л}$.

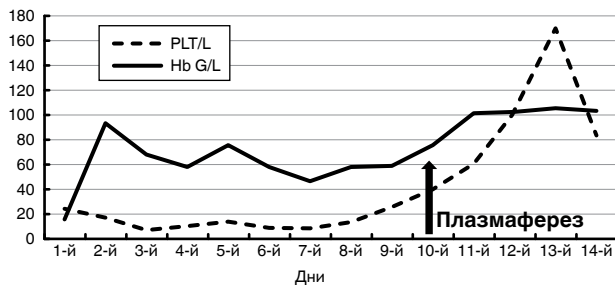


Рис. 2. Динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов.

Примечание: Hb – уровень гемоглобина в г/л, PLT – показатели тромбоцитов в $\times 10^9/\text{л}$

Fig. 2. Changes in hemoglobin and thrombocyte levels.

Note: Hb – hemoglobin level, g/L, PLT – thrombocyte level $\times 10^9/\text{L}$

В этот же период у пациента частично регрессировал неврологический дефицит: появились элементы бодрствования со спонтанным открыванием глаз, на обращенную речь не реагировал, определялись движения сгибательного характера в ответ на стимуляцию во всех конечностях с силой до 2–3 баллов по шкале мышечной слабости Совета по медицинским исследованиям Великобритании (MRC – Medical Research Council Scale). Проведено наращивание объема реабилитационных мероприятий.

Драматическое ухудшение состояния, к сожалению, отмечено на 17-е сут заболевания, когда появились клиника острого живота и нарастающие явления абдоминального сепсиса. При диагностической лапароскопии выявлены острый гангренозный бескаменный холецистит, разлитой серозно-фибринозный асцит-перитонит. Выполнены лапаротомия, срочная холецистэктомия, санация и дренирование брюш-

ной полости. В послеоперационном периоде удалось купировать клинику абдоминального сепсиса, но присоединившееся нозокомиальное осложнение (ИВЛ-ассоциированная двусторонняя пневмония) привело к развитию пульмонального сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности и летальному исходу на 29-е сут госпитального периода.

Ретроспективно оценивая тактику оказания медицинской помощи, следует отметить, что пациент за период лечения инсульта не получал антитромботическую терапию ввиду опасений развития геморрагических осложнений. Потенциально возможные опции терапии, которые могли предупредить мультисистемные проявления ТТП и экстрацеребральный тромбоз:

1. Ежедневный плазмаферез должен продолжаться как минимум 2 сут при количестве тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$ с последующим прекращением.
2. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг 1 раз в сутки) можно назначать при повышении уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.
3. Фармакологическая тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами рекомендуется при количестве тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Заключение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура является редкой этиологической причиной ишемического инсульта. В рутинной клинической практике необходимо обращать внимание на сочетание МАГА и тромбоцитопении и, соответственно, проведение дополнительных лабораторных тестов для своевременной верификации ТТП.

В представленном клиническом случае имеющаяся у пациента тромботическая мультисистемная микроангиопатия в виде ТТП сопровождалась тромбозом церебральных артерий с развитием ИГМ, а также последующим тромбозом пузырной артерии, что привело к развитию гангренозного бескаменного холецистита, перитонита и септического шока. Это осложнение усугубило течение и, возможно, внесло наибольший вклад в неблагоприятный исход заболевания.

Обменный плазмаферез и иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами являются основными методами терапии, однако задержка с назначением эфферентных методик, в том числе при поздней диагностике ТТП, в большинстве случаев приводит к необратимым последствиям.

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. Галстян Г. М., Клебанова Е. Е. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 207–217. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200508.
2. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / под ред. проф. Л. В. Стаховской. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.
3. Кузник Б. И., Стуров В. Г., Левшин Н. Ю., Максимова О. Г., Кудлай Д. А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. – Новосибирск: Наука, 2018. – 524 с.
4. Фомин А. М., Зацепина А. А., Голеньков А. К. и др. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 96–100. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-96-100.
5. Amorosi E. L., Ultmann, John E. M. D., F.A.C.P. Thrombotic thrombocytopenic purpura // Medicine. – 1966. – Vol. 45, Is. 2. – P. 139–160. doi: 10.12691/ajmcr-3-11-6.
6. Azoulay E., Bauer P. R., Mariotte E. et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // Intens. Care Med. – 2019. – Vol. 45, № 11. – P. 1518–1539. doi: 10.1007/s00134-019-05736-5.
7. Bendapudi P. K., Hurwitz S., Fry A., Marques M. B. et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study // Lancet Haematol. – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. e157–e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
8. Blombery P., Kivivali L., Pepperell D. et al. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: Findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry // Intern. Med. J. – 2016. – Vol. 46. – P. 71–79. doi: 10.1111/imj.12935.
9. Cataland S. R., Kourlas P. J., Yang S. et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura // Blood Adv. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 2075–2082. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009308.
10. Jang M. J., Chong S. Y., Kim I. H. et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience // Int. J. Hematol. – 2011. – Vol. 93, № 2. – P. 163–169. doi: 10.1007/s12185-011-0771-5.
11. Kremer Hovinga J. A., Paul Coppo P. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 1–17 doi: 10.1038/nrdp.2017.20.
12. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L. et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy // Lancet Haematol. – 2016. – Vol. 3, № 5. – P. e237–e245. (ISSN: 2352-3026) doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
13. Miesbach W., Menne J., Bommer M. et al. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study // Orphanet J. Rare Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 260–270. doi: 10.1186/s13023-019-1240-0.
14. Miller D. P., Kaye J. A., Shea K. et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome // Epidemiology. – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 208–215. (ISSN: 1044-3983) doi: 10.1097/01.ede.0000113273.14807.53.
15. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. e46–e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
16. Rock G. A., Shumak K. H., Buskard N. A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 8, № 325. – P. 393–397. doi: 10.1056/NEJM199108083250604.
17. Rottenstreich A., Hochberg-Klein S., Rund D. et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura // J. Thromb. Thrombolysis. – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 678–683. doi: 10.1007/s11239-015-1259-6.
18. Saha M., McDaniel J. K., Zheng X. L. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics // J. Thromb. Haemostasis. – 2017. – Vol. 15. – P. 1889–1900. doi: 10.1111/jth.13764.
19. Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al. Regional UK TTP registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 142. – P. 819–826. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x.
1. Galstyan G.M., Klebanova E.E. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 207–217. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200508.
2. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami*. [Guidelines for management of patients with ischemic stroke and transitory ischemic attacks]. L.V. Stakhovskaya, eds., Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2017, 208 p.
3. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolovaniya i sindromy u detey i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika*. [Haemorrhagic and thrombotic disorders and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, symptoms, diagnostics, therapy, and prevention]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2018, 524 p.
4. Fomin A.M., Zatsepina A.A., Golenkov A.K. et al. Exchange plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Gematologiya i Transfuziologiya*, 2017, vol. 62, no. 2, pp. 96–100. (In Russ.) doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-96-100.
5. Amorosi E.L., Ultmann, John E.M.D., F.A.C.P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine*, 1966, vol. 45, is. 2, pp. 139–160. doi: 10.12691/ajmcr-3-11-6.
6. Azoulay E., Bauer P.R., Mariotte E. et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intens. Care Med*, 2019, vol. 45, no. 11, pp. 1518–1539. doi: 10.1007/s00134-019-05736-5.
7. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A., Marques M.B. et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.*, 2017, vol. 4, no. 4, pp. e157–e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
8. Blombery P., Kivivali L., Pepperell D. et al. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: Findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern. Med. J.*, 2016, vol. 46, pp. 71–79. doi: 10.1111/imj.12935.
9. Cataland S.R., Kourlas P.J., Yang S. et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.*, 2017, vol. 23, no. 1, pp. 2075–2082. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009308.
10. Jang M.J., Chong S.Y., Kim I.H. et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int. J. Hematol.*, 2011, vol. 93, no. 2, pp. 163–169. doi: 10.1007/s12185-011-0771-5.
11. Kremer Hovinga J.A., Paul Coppo P. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017, vol. 6, no. 3, pp. 1–17 doi: 10.1038/nrdp.2017.20.
12. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L. et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.*, 2016, vol. 3, no. 5, pp. e237–e245. (ISSN: 2352-3026) doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
13. Miesbach W., Menne J., Bommer M. et al. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2019, vol. 14, pp. 260–270. doi: 10.1186/s13023-019-1240-0.
14. Miller D.P., Kaye J.A., Shea K. et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*, 2004, vol. 15, no. 2, pp. 208–215. (ISSN: 1044-3983) doi: 10.1097/01.ede.0000113273.14807.53.
15. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018, vol. 49, no. 3, pp. e46–e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
16. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 8, no. 325, pp. 393–397. doi: 10.1056/NEJM199108083250604.
17. Rottenstreich A., Hochberg-Klein S., Rund D. et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2016, vol. 41, no. 4, pp. 678–683. doi: 10.1007/s11239-015-1259-6.
18. Saha M., McDaniel J.K., Zheng X.L. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J. Thromb. Haemostasis*, 2017, vol. 15, pp. 1889–1900. doi: 10.1111/jth.13764.
19. Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al. Regional UK TTP registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.*, 2008, vol. 142, pp. 819–826. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x.

20. Scully M., McDonald V., Cavenagh J. et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood*. – 2011. – Vol. 18, № 118. – P. 1746–1753. doi: 10.1182/blood-2011-03-341131.
21. Scully M., Cataland S. R., Peyvandi F. et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 24, № 380 (4). – P. 335–346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
22. Scully M., Hunt B. J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies // *Brit. J. Haematology*. – 2012. – Vol. 158. – P. 323–335. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
23. Sukumar S., Lämmle B., Cataland S. R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 536. doi: 10.3390/jcm10030536.
24. Terrell D. R., Williams L. A., Vesely S. K. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1432–1436. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01436.x.
25. Wun T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) // MedScape. – [Электронный ресурс]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/206598> (дата обращения: 07.05.2020).
20. Scully M., McDonald V., Cavenagh J. et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2011, vol. 18, no. 118, pp. 1746–1753. doi: 10.1182/blood-2011-03-341131.
21. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F. et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 24, no. 380 (4), pp. 335–346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
22. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Brit. J. Haematology*. 2012, vol. 158, pp. 323–335. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
23. Sukumar S., Lämmle B., Cataland S.R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 536. doi: 10.3390/jcm10030536.
24. Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3, pp. 1432–1436. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01436.x.
25. Wun T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). MedScape. (Epub.), Available: <https://emedicine.medscape.com/article/206598> (Accessed: 07.05.2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

Авидзба Алексей Роланович

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: avidzba_a@rambler.ru

Саскин Виталий Александрович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: saskinva@mail.ru

Недашковский Эдуард Владимирович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.
Тел.: 8 (8182) 63–27–10.

E-mail: arsgmu@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163069.

Aleksey R. Avidzba

Resident of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: avidzba_a@rambler.ru

Vitaly A. Saskin

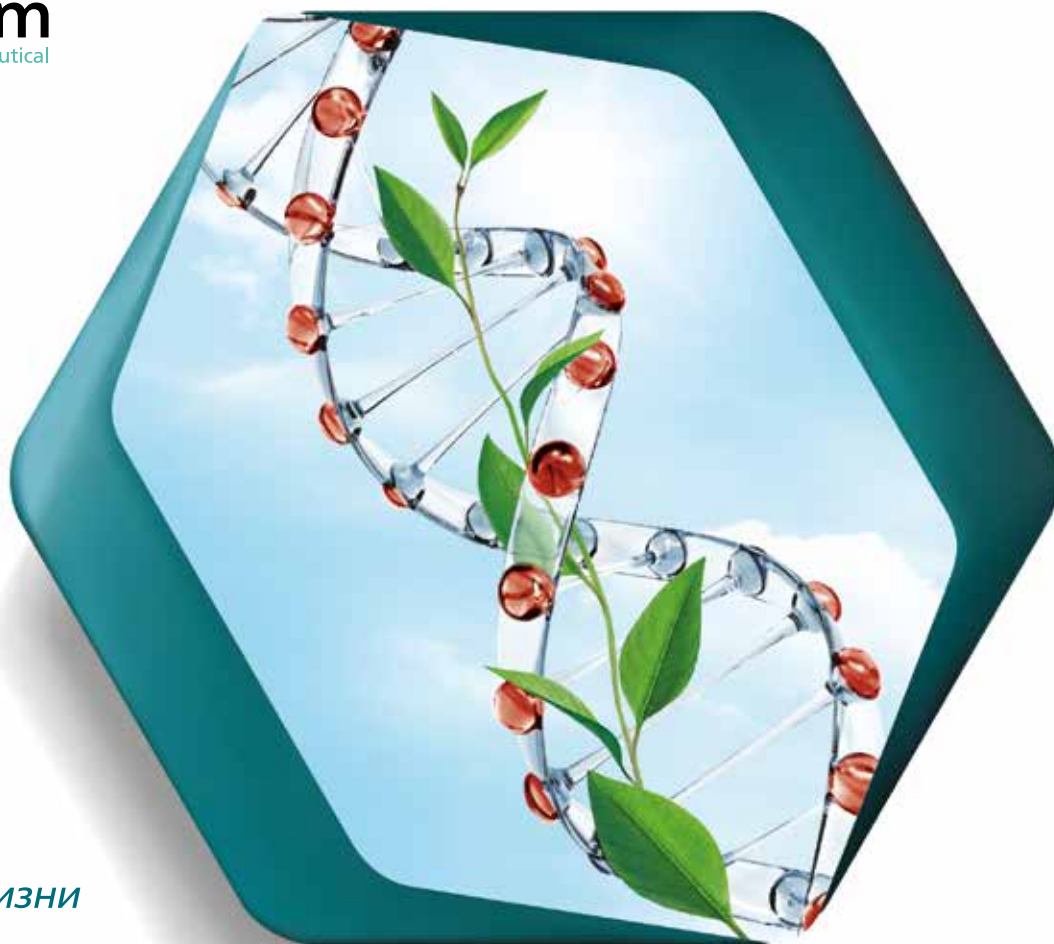
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: saskinva@mail.ru

Eduard V. Nedashkovskiy

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (8182) 63–27–10.

Email: arsgmu@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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

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