

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



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

1 **ТОМ 19**
2022



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

Шапалов 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. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

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

Athina Lavrentieva

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

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

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

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

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

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protsenko

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

Aleksey V. Pyregov

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

Vladimir A. Rudnov

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

Valery V. Subbotin

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

Kirill N. Khrapov

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

Konstantin G. Shapovalov

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

Visolat Kh. Sharipova

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

Aleksey V. Schegolev

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

Andrey G. Yavorovskiy

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

«Вестник анестезиологии и реаниматологии»

научно-практический рецензируемый журнал

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

Том 19, № 1, 2022

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: 24 февраля 2022 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 19, no. 1, 2022

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: february 24, 2022

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

- Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С., Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К., Чаус Н. И., Переходов С. Н., Серкова Т. С., Лихванцев В. В.**
 Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии 6
- Цыганков К. А., Лахин Р. Е., Щеголев А. В., Жданов А. Д., Климов А. Г.**
 Оценка влияния кислородно-гелиевой смеси на выраженность кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией. 18
- Зелтынь-Абрамов Е. М., Белафина Н. И., Клочкова Н. Н., Исхаков Р. Т., Евсюков О. Ю., Артюхина Л. Ю., Сванадзе А. М., Лысенко М. А.**
 COVID-19-ассоциированный бивентрикулярный синдром Такоцубо, осложнившийся кардиогенным шоком (клиническое наблюдение) 25

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

- Старостин Д. О., Кузовлев А. Н., Гребенчиков О. А., Долгих В. Т.**
 Влияние севофлурана на активацию нейтрофилов человека в моделях *ex vivo* 32
- Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И., Маричев А. О., Иванов И. Ю., Этин В. Л., Васильева Е. Ю., Иванова М. Л., Баталина Е. В., Гребенник В. К., Лалетин Д. А.**
 Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического preconditionирования при кардиохирургических вмешательствах 40
- Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В., Щербак С. Г.**
 Оценка *in vitro* адсорбционных свойств различных устройств для селективной гемосорбции липополисахарида (экспериментальное исследование) 52
- Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Мамонтова О. А., Магомедов М. А., Ким Т. Г., Яралян А. В.**
 Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек 58
- Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Дубровин К. В., Беспалов Е. К., Филин А. В.**
 Изменения гемостаза при трансплантации печени у детей 67

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Павлов В. Е., Полушин Ю. С., Колотилов Л. В.**
 Анестезиологические возможности контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах 75
- Аверьянов Д. А., Цыганков К. А., Лахин Р. Е., Щеголев А. В., Трухин К. С.**
 Спектр проблемных вопросов чрескожной денервации коленного сустава. 82

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Пшениснгов К. В., Александрович Ю. С., Удальцов М. А., Анохин Т. А., Казиахмедов В. А., Починяева Л. М., Ироносков В. Е.**
 Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста 91
- Диков А. В., Пырегов А. В., Михайлова В. Д., Быченко В. Г.**
 Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в послеродовом периоде 99

TABLE OF CONTENTS

COVID-19: TREATMENT STRATEGY

Kuzovlev A. N., Ermokhina L. V., Melnikova N. S., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Ya., Kadantseva K. K., Chaus N. I., Perekhodov S. N., Serkova T. S., Likhvantsev V. V.
A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit6

Tsygankov K. A., Lakhin R. E., Shchegolev A. V., Zhdanov A. D., Klimov A. G.
Evaluation of the effect of oxygen-helium mixture on the severity of cough in patients with coronavirus infection 18

Zeltyn-Abramov E. M., Belavina N. I., Klochkova N. N., Iskhakov R. T., Evsyukov O. Yu., Artyukhina L. Yu., Svanadze A. M., Lysenko M. A.
COVID-19-associated biventricular Takotsubo syndrome complicated with cardiogenic shock (clinical case)25

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Starostin D. O., Kuzovlev A. N., Grebenchikov O. A., Dolgikh V. T.
Effect of sevoflurane on activation of human neutrophils in *ex vivo* models 32

Radovskiy A. M., Bautin A. E., Karpova L. I., Marichev A. O., Ivanov I. Yu., Etn V. L., Vasilyeva E. Yu., Ivanova M. L., Batalina E. V., Grebennik V. K., Laletin D. A.
Increase of cardioprotective effectiveness of remote ischemic preconditioning during cardiac surgery 40

Marukhov A. V., Zakharov M. V., Chubchenko N. V., Shcherbak S. G.
In vitro evaluation of adsorption properties of various devices for selective lipopolysaccharide hemoperfusion (experimental study)52

Masolitin S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Mamontova O. A., Magomedov M. A., Kim T. G., Yaralyan A. V.
The use of selective hemoperfusion in treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury 58

Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Dubrovin K. V., Bepalov E. K., Filin A. V.
Changes in hemostasis during liver transplantation in children67

LITERATURE REVIEWS

Pavlov V. E., Polushin Yu. S., Kolotilov L. V.
Anesthesiological possibilities of intraoperative bleeding control during endoscopic rhinosinusurgical interventions.75

Averyanov D. A., Tsygankov K. A., Lakhin R. E., Shchegolev A. V., Trukhin K. S.
The range of problematic issues of percutaneous knee denervation 82

A CASES REPORT

Pshenishnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Udaltsov M. A., Anokhin T. A., Kaziakhmedov V. A., Pochinyayeva L. M., Ironosov V. E.
Difficult diagnosis: a case of hemophagocytic lymphohistocytosis in an infant91

Dikov A. V., Pyregov A. V., Mikhaylova V. D., Bychenko V. G.
Acute ischemic stroke in the postpartum period 99



Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии

А. Н. КУЗОВЛЕВ¹, Л. В. ЕРМОХИНА^{1,2}, Н. С. МЕЛЬНИКОВА², Л. Б. БЕРИКАШВИЛИ¹, М. Я. ЯДГАРОВ¹, К. К. КАДАНЦЕВА¹,
Н. И. ЧАУС², С. Н. ПЕРЕХОДОВ², Т. С. СЕРКОВА³, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, РФ

²Городская клиническая больница им. В. П. Демикова, Москва, РФ

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: разработать прогностическую модель оценки риска развития летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование госпитальной летальности пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ» в период с 6 марта по 3 июня 2020 г.

Результаты. Проведен анализ историй болезней 403 пациентов. Итоговая 30-дневная летальность составила 44,9% (181/403). Значимыми предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19 оказались: возраст 60 лет и более (adj. OR 3,84; 95%-ный ДИ 1,56–9,44, $p = 0,003$), наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (adj. OR 2,35; 95%-ный ДИ 1,12–4,95, $p = 0,024$), заболеваний периферических артерий (adj. OR 5,08; 95%-ный ДИ 1,87–13,76, $p = 0,001$) и хронической болезни почек 3b стадии и выше (adj. OR 4,58; 95%-ный ДИ 2,36–8,90, $p < 0,001$), значение уровня лактатдегидрогеназы 300 МЕ/л и более (adj. OR 3,05; 95%-ный ДИ 1,23–7,58, $p = 0,016$) и С-реактивного белка 200 мг/л и более (adj. OR 3,65; 95%-ный ДИ 1,95–6,85, $p < 0,001$). Качество прогностической модели: AUC = 0,811 [0,733–0,874], $p < 0,001$.

Выводы. Разработана номограмма для оценки риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19, предполагающая оценку возраста, наличия в анамнезе хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек 3b стадии и выше, заболеваний периферических артерий, мониторинг лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка.

Ключевые слова: COVID-19, прогностическая номограмма, лабораторный мониторинг COVID-19, факторы риска летального исхода, предикторы

Для цитирования: Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С., Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К., Чаус Н. И., Переходов С. Н., Серкова Т. С., Лихванцев В. В. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 6-17. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17

A Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit

A. N. KUZOVLEV¹, L. V. ERMOKHINA^{1,2}, N. S. MELNIKOVA², L. B. BERIKASHVILI¹, M. YA. YADGAROV¹, K. K. KADANTSEVA¹,
N. I. CHAUS², S. N. PEREKHODOV², T. S. SERKOVA³, V. V. LIKHVANTSEV^{1,3}

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

²V. P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to develop a predictive model for assessing the risk of death in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU).

Subjects and Methods. This was a single-center retrospective cohort study of hospital mortality in patients admitted to ICU of V.P. Demikhov City Clinical Hospital from March 6 to June 3, 2020.

Results. Case histories of 403 patients were analyzed. In-hospital 30-day mortality among patients treated in ICU was 44.9% (181/403 patients). A multivariate analysis showed that significant predictors of death in patients with COVID-19 were the age of 60 years or more (adj. OR 3.84; 95% CI 1.56–9.44, $p = 0.003$), COPD (adj. OR 2.35; 95% CI 1.12–4.95, $p = 0.024$), peripheral artery diseases (adj. OR: 5.08; 95% CI 1.87–13.76, $p = 0.001$) and CKD stage 3b and higher (adj. OR 4.58; 95% CI 2.36–8.90, $p < 0.001$), LDH 300 IU/l or more (adj. OR 3.05; 95% CI 1.23–7.58, $p = 0.016$), and CRP 200 mg/l or more (adj. OR 3.65; 95% CI 1.95–6.85, $p < 0.001$). Predictive model quality: AUC = 0.811 [0.733–0.874], $p < 0.001$.

Conclusions. A nomogram to assess the risk of death in patients with COVID-19 has been developed. It includes the assessment of age, history of COPD, CKD stage 3b and higher, peripheral artery diseases, and monitoring of LDH and CRP.

Key words: COVID-19, prognostic nomogram, laboratory monitoring of COVID-19, risk factors of death, predictors

For citations: Kuzovlev A.N., Ermokhina L.V., Melnikova N.S., Berikashvili L.B., Yadgarov M.Ya., Kadantseva K.K., Chaus N.I., Perekhodov S.N., Serkova T.S., Likhvantsev V.V. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 6-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Valeriy V. Likhvantsev
Email: lik0704@gmail.com

Вопреки первоначальным ожиданиям пандемия COVID-19 пока продолжает активно развиваться и вызывает серьезные затруднения для системы здра-

воохранения большинства стран мира [32]. Отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются одним из узких мест системы оказания

медицинской помощи обсуждаемой категории пациентов и испытывают постоянные перегрузки и повышенное давление [2, 4, 32]. В условиях ограниченных медицинских ресурсов оптимизация медицинской помощи (и реанимационной в том числе) может быть достигнута в результате стратификации рисков, планирования возможных потоков пациентов с помощью прогнозирования течения заболевания [1–4, 9, 28, 35].

В настоящее время существуют несколько моделей, позволяющих прогнозировать течение заболевания и определять риск наступления неблагоприятного исхода у реанимационных пациентов с COVID-19 [11, 14, 27].

Однако, несмотря на большое количество опубликованных исследований, посвященных изучению данного вопроса, прогностическая точность демографических данных, коморбидности и лабораторных параметров в качестве предикторов летального исхода заболевания изучена недостаточно. В связи с этим возникла необходимость в создании прогностической модели риска развития госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ, с использованием простых и легкодоступных маркеров. Основной точкой приложения такой прогностической модели может стать выбор персонифицированной тактики лечения пациентов данной категории в условиях ОРИТ.

Цель: разработать прогностическую модель оценки риска развития летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование факторов, влияющих на летальность у пациентов реанимационного профиля, проходивших лечение от COVID-19 в первую волну пандемии в ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ».

В исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и более, находившиеся на лечении в ОРИТ, с диагнозами «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1); «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2) [4]. Критериями исключения являлись: перевод пациентов для дальнейшего лечения в любой другой стационар; поступление в ОРИТ на период решения вопроса о переводе в профильное отделение без проведения специфического лечения COVID-19; пациенты, находившиеся на лечении в ОРИТ менее 6 ч с неустановленным диагнозом. Отбор пациентов проводили с использованием электронной медицинской документации (база данных ЭВЕРЕСТ). Метод включения пациентов в исследование основывался на сопоставлении данных медицинской документации с критериями соответствия. Метод оценки исходов заключался в изучении медицинской документации и получении информации методом обзвона пациентов в случае,

если между поступлением в стационар и выпиской из него проходило менее 30 дней.

Исследование одобрено этическим комитетом ФНКИЦ РР (№ 2/21/1 от 16.04.2021).

На основании медицинской документации оценивали следующие показатели: демографические показатели (возраст, пол), антропометрические параметры (рост, масса тела, индекс массы тела), сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), цереброваскулярная недостаточность, заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа, гипертензивная болезнь, хроническая болезнь почек (стадия ХБП основана на скорости клубочковой фильтрации (СКФ); при СКФ 44 и менее $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ определяли 3b и выше стадию ХБП; СКФ рассчитывали по формуле MDRD), инфаркт миокарда, стойкая сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, деменция, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь желудка, гемиплегия, злокачественные новообразования) с оценкой индекса коморбидности Чарлсона [13], данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (1-я степень – выраженность патологических изменений менее 25%; 2-я степень – от 25 до 50%; 3-я степень – от 50 до 75%; 4-я степень – более 75%), терапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины, антиагреганты), исходные лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер, международное нормализованное отношение, креатинин, С-реактивный белок, креатинфосфокиназа). Также оценивали степень тяжести течения COVID-19 [4], состояние пациентов при поступлении в ОРИТ по шкалам NEWS, NEWS 2 [26] и SOFA [4], длительность нахождения в ОРИТ и в стационаре.

Первичной конечной точкой исследования выбрана 30-дневная летальность, которая определялась как смерть от любых причин в течение 30 дней после поступления в стационар.

Для всех пациентов на основании клинических и лабораторных данных ретроспективно рассчитаны значения шкал NEWS, NEWS 2, индекс коморбидности Чарлсона и стадия хронической болезни почек на момент поступления в ОРИТ.

Все пациенты поделены на две группы: обучающая выборка (ранние пациенты – период госпитализации март-апрель 2020 г.) и тестовая выборка (госпитализированы в мае-июне 2020 г.). На первом этапе $\frac{2}{3}$ пациентов были отнесены в обучающую выборку, затем оставшиеся пациенты сформировали тестовую выборку. Соотношение 2 к 1 выбрано как оптимальное для обеспечения возможности построения прогностической модели без возникновения эффекта переобучения. В обучающую выборку включен 251 пациент, в тестовую выборку – 152 пациента. На первом этапе выделе-

ны независимые предикторы летального исхода пациентов с COVID-19 в ОРИТ. На втором этапе на основании клинических и лабораторных данных пациентов обучающей выборки при поступлении в ОРИТ разработана прогностическая модель выживаемости в отделении реанимации. Для данной модели выведено решающее правило прогнозирования летального исхода. Для визуализации модели использована прогностическая номограмма [36]. Последующая внутренняя валидация прогностической модели проведена с использованием клинических и лабораторных данных 152 пациентов тестовой выборки.

С целью проведения качественного анализа данных вся информация из бумажной и электронной версии истории болезни «Эверест» внесена в единую электронную базу данных с использованием таблиц Excel (Microsoft Corp., USA). Оценку закона распределения проводили с использованием критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены с использованием медианы (Me) и межквартильного интервала [IQR], категориальные переменные выражены в виде частот и процентов (%). Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера, U-критерий Манна – Уитни и H-критерий Краскела – Уоллиса применены для сравнения непрерывных переменных. Независимые предикторы летального исхода отбирались в многофакторном регрессионном анализе (бинарная логит-регрессия) и дополнительно рассчитывали откорректированное отношение шансов и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). При создании номограммы количественные предикторы приводились к порядковому/бинарному виду для оптимизации прогнозирования и обеспечения удобства пользования номограммой. Площадь под ROC-кривой (AUC), критерий Хосмера – Лемешова и параметры чувствительности, специфичности, прогностических ценностей положительного и отрицательного результатов и прогностическая точность использовались для оценки дискриминационной способности модели. Оптимальную точку отсечения в ROC-анализе выбирали исходя из условия максимизации суммы чувствительности и специфичности (критерий Юдена). Сравнение дискриминационной способности модели на обучающей и тестовой выборках осуществляли в ROC-анализе с помощью Z-критерия [14]. Критический уровень значимости установлен на уровне 0,05. Все статистические расчеты проводили с исполь-

зованием программных продуктов IBM SPSS Statistics 25.0, MedCalc v. 19.5.6 и Stata v. 16.0.

Результаты

Критериям включения/исключения соответствовало 403 пациента из 571, госпитализированных в ОРИТ (рис. 1).

Медианное значение возраста пациентов составило 63,0 [53,0–73,0] года (диапазон от 21 до 97 лет), из них 231 мужчина (57,3%). Итоговая 30-дневная летальность составила 44,9% (181/403).

Характеристики клинических, физиологических, лабораторных параметров и терапии для лечения сопутствующих заболеваний у реанимационных пациентов с COVID-19 в двух группах (обучающая и тестовая выборка) представлены в табл. 1.

Пациенты в двух группах (обучающая и тестовая выборка) были сопоставимы по основным показателям.

Потенциальные предикторы летального исхода приведены в бинарный вид (на основе оптимальной точки отсечения) и включены в многофакторный регрессионный анализ с корректировкой на пол, сте-

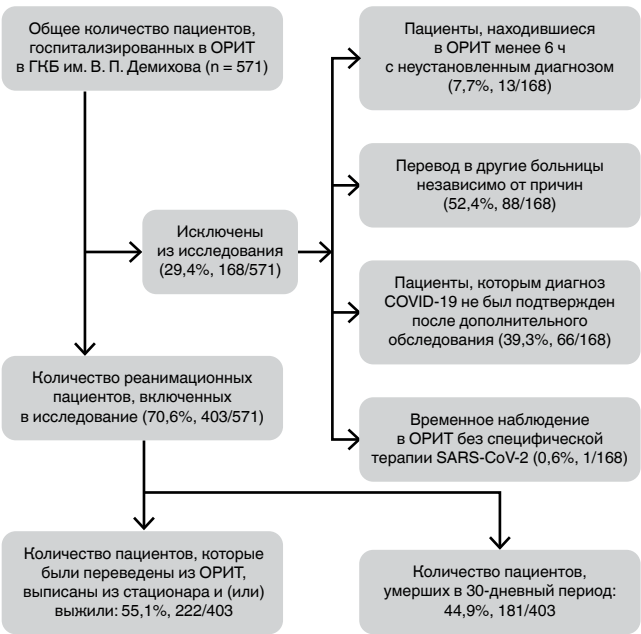


Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование. Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Fig. 1. Flow chart of study selection process. Note: ICU – intensive care unit

Таблица 1. Описательная статистика пациентов с COVID-19 в когортах обучения и валидации при поступлении в ОРИТ Table 1. Demographic clinical characteristics of patients with COVID-19 on admission to the ICU

Характеристики	Все пациенты (n = 403)	Обучающая выборка (n = 251)	Тестовая выборка (n = 152)	p-value
Возраст на момент госпитализации, лет	63,0 [IQR: 53,0–73,0]	64,0 [IQR: 54,0–74,0]	61,0 [IQR: 50,0–72,0]	0,051
Мужской пол, %	231 (57,3)	141 (56,2)	90 (59,2)	0,604
Летальный исход, %	181 (44,9)	117 (46,6)	64 (42,1)	0,409

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Характеристики	Все пациенты (n = 403)	Обучающая выборка (n = 251)	Тестовая выборка (n = 152)	p-value
Сопутствующая патология пациентов				
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	66 (16,4)	43 (17,1)	23 (15,1)	0,678
Цереброваскулярные болезни, %	232 (57,6)	144 (57,4)	88 (57,9)	0,990
Заболевания периферических артерий, %	334 (82,9)	205 (81,7)	129 (84,9)	0,495
Сахарный диабет, %	104 (25,8)	60 (23,9)	44 (28,9)	0,291
Гипертоническая болезнь, %	299 (74,2)	190 (75,7)	109 (71,7)	0,411
Хроническая сердечная недостаточность, %	143 (35,5)	94 (37,5)	49 (32,2)	0,334
Хроническая сердечная недостаточность, 3–4-й класс, %	65 (16,1)	43 (17,2)	32 (13,8)	0,402
Фибрилляция предсердий, %	77 (19,1)	52 (20,7)	25 (16,4)	0,360
Ишемическая болезнь сердца, %	167 (41,4)	108 (43,0)	59 (38,8)	0,465
Инфаркт миокарда, %	134 (33,3)	91 (37,0)	43 (28,7)	0,101
Ожирение, %	150 (37,2)	78 (31,1)	72 (47,4)	0,001
Хроническая болезнь почек, %	162 (40,2)	102 (40,6)	60 (39,5)	0,835
Стадия хронической болезни почек 3b и выше, %	105 (26,1)	70 (28,7)	35 (23,5)	0,291
Печеночная недостаточность, %	20 (5,0)	14 (5,6)	6 (3,9)	0,637
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, %	32 (7,9)	21 (8,4)	11 (7,2)	0,850
Злокачественная опухоль, %	39 (9,7)	27 (10,8)	12 (7,9)	0,389
Индекс коморбидности Чарлсона	4 [IQR: 2–7]	4 [IQR: 1–7]	4 [IQR: 2–6]	0,858
Характеристики тяжести состояния при поступлении в ОРИТ				
Не выполнялась КТ, %	73 (18,1)	46 (18,3)	27 (17,9)	0,585
КТ 1, %	25 (6,2)	15 (6,0)	10 (6,6)	
КТ 2, %	85 (21,1)	47 (18,7)	38 (25,2)	
КТ 3, %	147 (36,5)	97 (38,6)	50 (33,1)	
КТ 4, %	73 (18,1)	47 (18,7)	26 (17,2)	
SOFA, баллы	2,0 [IQR: 1–3]	2,0 [IQR: 1–3]	2,0 [IQR: 1–3]	0,759
NEWS, баллы	8,0 [IQR: 6–9]	8,0 [IQR: 6–9]	8,0 [IQR: 6–9]	0,052
NEWS2, баллы	9,0 [IQR: 8–11]	10,0 [IQR: 8–12]	9,0 [IQR: 7–11]	0,053
Потребность в искусственной вентиляции легких, %	167 (41,4)	106 (42,2)	61 (40,1)	0,754
Длительность госпитализации				
Количество дней в стационаре	13,0 [IQR: 9,0–19,0]	13,0 [IQR: 9,0–18,0]	13,0 [IQR: 8,0–19,0]	0,649
Количество дней в ОРИТ	5,0 [IQR: 3,0–8,0]	5,0 [IQR: 3,0–8,0]	5,0 [IQR: 3,0–8,0]	0,954
Лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ				
Креатинин, мкмоль/л	98,0 [IQR: 81,0–128,0]	98,0 [IQR: 81,0–129,0]	99,0 [IQR: 81,0–126,0]	0,640
Международное нормализованное отношение, Ед.	1,3 [IQR: 1,2–1,4]	1,3 [IQR: 1,2–1,5]	1,3 [IQR: 1,2–1,4]	0,457
D-димер, нг/мл	627,0 [IQR: 330,0–993,0]	552,0 [IQR: 322,0–929,0]	696,0 [IQR: 388,0–1 000,0]	0,359
C-реактивный белок, мг/л	130,0 [IQR: 66,0–211,0]	125,0 [IQR: 66,0–205,0]	141,0 [IQR: 66,0–227,0]	0,336
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	473,0 [IQR: 331,0–730,0]	467,0 [IQR: 329,0–735,0]	482,0 [IQR: 335,0–729,0]	0,784
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	39,0 [IQR: 24,0–64,0]	40,0 [IQR: 23,0–64,0]	39,0 [IQR: 25,0–63,0]	0,904
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	59,0 [IQR: 37,0–91,0]	59,0 [IQR: 38,0–89,0]	59,0 [IQR: 36,0–93,0]	0,962
Креатинфосфокиназа, МЕ/л	220,0 [IQR: 118,0–438,0]	220,0 [IQR: 110,0–434,0]	218,0 [IQR: 125,0–509]	0,415
Фоновая терапия				
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, %	124 (30,8)	76 (30,3)	48 (31,6)	0,824
Бета-блокаторы, %	124 (30,8)	75 (29,9)	49 (32,2)	0,657
Антиагреганты, %	19 (4,7)	11 (4,4)	8 (5,3)	0,809
Статины, %	114 (28,3)	67 (26,7)	47 (30,9)	0,360

Примечание: p-value – уровень значимости. Различия статистически незначимые, Ме – медиана, [IQR] – межквартильный интервал

пень повреждения по КТ ОГК, наличие искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и фоновую терапию. Полученный результат свидетельствует о том, что возраст 60 лет и более (adj. OR 3,84; 95%-ный ДИ 1,56–9,44, $p = 0,003$), ХБП 3b стадии и выше (adj. OR 4,58; 95%-ный ДИ 2,36–8,90, $p < 0,001$), ХОБЛ (adj. OR 2,35; 95%-ный ДИ 1,12–4,95, $p = 0,024$), за-

болевания периферических артерий (adj. OR 5,08; 95%-ный ДИ 1,87–13,76, $p = 0,001$), значения СРБ 200 мг/л и выше (adj. OR 3,65; 95%-ный ДИ 1,95–6,85, $p < 0,001$) и значения ЛДГ более 300 МЕ/л (adj. OR 3,05; 95%-ный ДИ 1,23–7,58, $p = 0,016$) являются независимыми предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19 (табл. 2).

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа. Приведены независимые предикторы летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ
Table 2. Results of multivariate regression analysis. The independent predictors of the 30-day mortality rate of patients admitted to the ICU are presented

Независимые предикторы летального исхода		Коэффициент регрессионного уравнения	Откорректированное отношение шансов [95%-ный ДИ]	p-value*
Возраст на момент госпитализации, лет	> 80	1,346	2,74 [1,38–5,44]	0,004
	71–80	1,432	4,19 [1,85–9,45]	0,001
	60–70	1,006	3,84 [1,56–9,44]	0,003
	< 60	Референт		
Хроническая обструктивная болезнь легких	Есть	0,855	2,35 [1,12–4,95]	0,024
	Нет	Референт		
Заболевания периферических артерий	Есть	1,625	5,08 [1,87–13,76]	0,001
	Нет	Референт		
Хроническая болезнь почек, стадия	≥ 3b	1,523	4,58 [2,36–8,90]	< 0,001
	1–3a	Референт		
С-реактивный белок, мг/л	≥ 200	1,295	3,65 [1,95–6,85]	< 0,001
	< 200	Референт		
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	> 500	2,274	9,72 [3,82–24,74]	< 0,001
	300–500	1,115	3,05 [1,23–7,58]	0,016
	< 300	Референт		

Примечание: p-value – уровень значимости; * – различия статистически значимые, [95%-ный ДИ] – 95%-ный доверительный интервал

При проведении регрессионного анализа параметры «возраст на момент госпитализации» и «лактатдегидрогеназа» были закодированы как «категориальные» и приведены к интервальному виду для оптимизации качества регрессионной модели.

Решающее правило прогностической модели:

$$F(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $Z = 0,855$ (если есть ХОБЛ) + $1,625$ (если есть заболевания периферических артерий) + $1,006$ (если возраст 60–70 лет) + $1,432$ (если возраст 70–80 лет) + $1,346$ (если возраст ≥ 80 лет) + $2,274$ (если ЛДГ > 500 МЕ/л) + $1,115$ (если ЛДГ 300–500 МЕ/л) + $1,295$ (если СРБ ≥ 200 мг/л) + $1,523$ (если класс ХБП ≥ 3b). $F(z)$ – вероятность летального исхода. При $F(z) ≥ 0,5$ (вероятность летального исхода более и равна 50%) делается вывод о высокой вероятности летального исхода в ОРИТ.

Оценка регрессионной модели по критерию Хосмера – Лемешова: хи-квадрат = 5,72, $p = 0,678$, процент совокупной объясненной дисперсии: 45,6%. Данная модель визуализирована с помощью номограммы (рис. 2).

Для прогностической модели на обучающей выборке: AUC = 0,868; 95%-ный ДИ 0,814–0,912,

$p < 0,001$, на тестовой выборке: AUC = 0,811; 95%-ный ДИ 0,733–0,874, $p < 0,001$. Различия качества прогностической модели на двух выборках статистически незначимые ($p = 0,213$) (рис. 3). Точка отсечения прогностической модели равна 22 баллам. Чувствительность и специфичность прогноза в тестовой выборке равнялись 74,8% (66,8–81,7) и 78,5% (72,0–84,1) соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 72,3% (66,2–77,7), отрицательного результата – 80,7% (75,7–84,8), прогностическая точность составила 77,0% (72,1–81,4).

По результатам одномерного анализа, возраст, заболевание периферических артерий и стадия ХБП были статистически значимо связаны с длительностью госпитализации (табл. 3).

По результатам одномерного анализа, возраст, концентрация СРБ и ЛДГ в плазме крови в момент поступления в ОРИТ были статистически значимо связаны с длительностью пребывания в отделении реанимации (табл. 3).

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что у реанимаци-

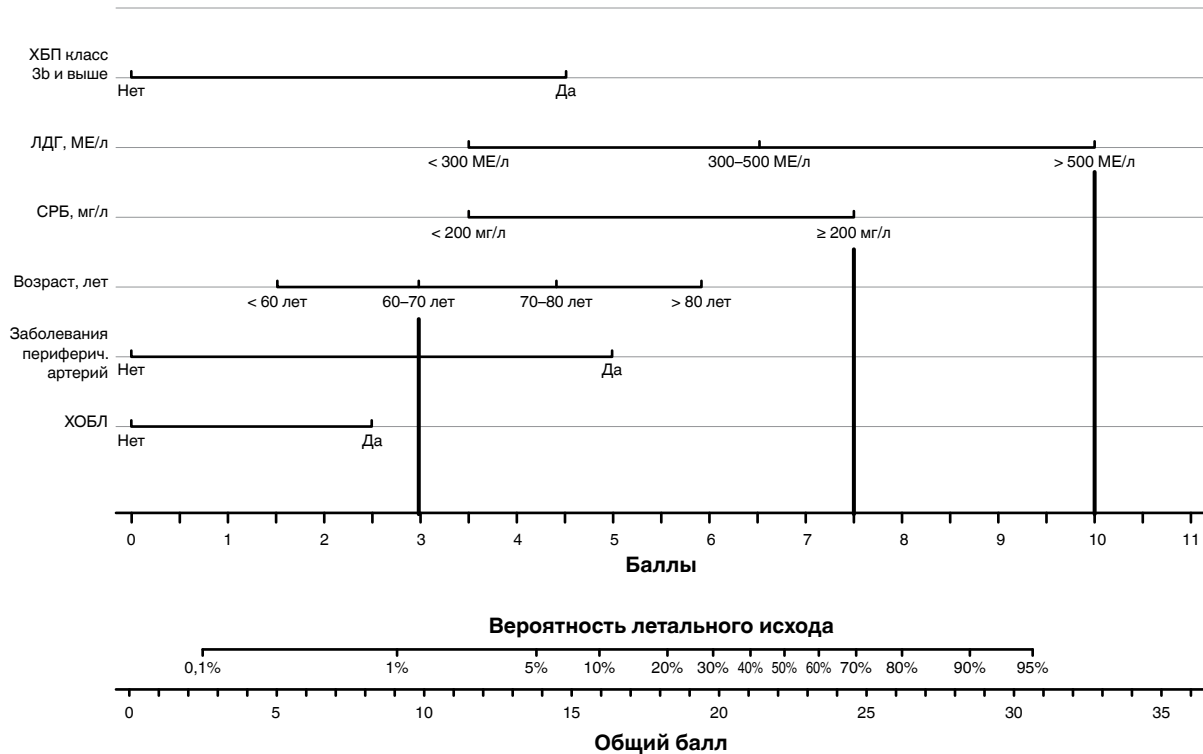


Рис. 2. Номограмма для прогнозирования летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ.
Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Fig. 3. Nomogram for predicting 30-day fatal outcome in ICU patients with COVID-19. Note: CKD – chronic kidney disease; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein; COPD – chronic obstructive pulmonary disease

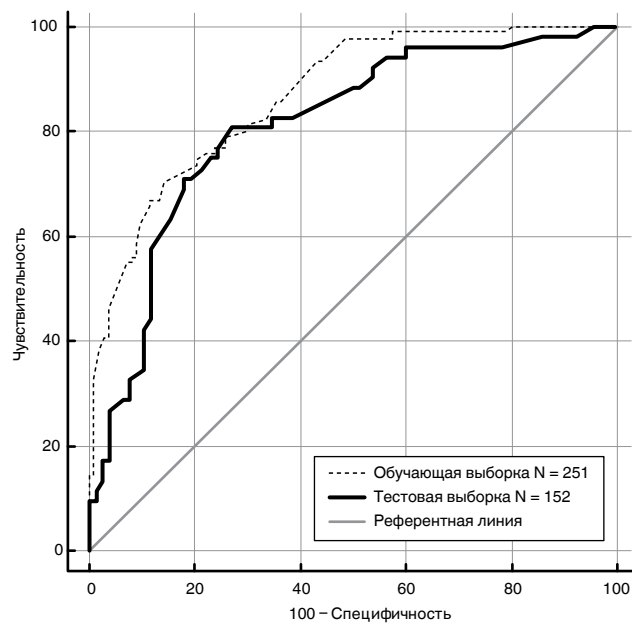


Рис. 3. ROC-кривые для прогностической номограммы в когорте обучения и валидации
Fig. 3. Curves of ROC analysis of the prognostic nomogram in the training and verification group

онных пациентов с COVID-19 в возрасте 60 лет и более, имеющих в анамнезе ХОБЛ, заболевания периферических артерий и ХБП 3b стадии и выше,

была более высокая вероятность госпитальной летальности. Сходные данные получены и в других исследованиях [15, 20]. Хорошо известно, что пожилой возраст определен как основной прогностический фактор развития тяжелого течения COVID-19 и госпитальной летальности из-за возрастных иммунных дисфункций [6, 31]. Кроме того, по данным многих авторов [12, 15, 16, 26], не только возраст, но и сопутствующие заболевания являются предикторами тяжести течения COVID-19 и госпитальной летальности, что совпадает с нашими результатами. Результаты метаанализа 30 исследований ($n = 21\,309$) F. M. Reyes et al. показали, что пациенты с COVID-19 с ХОБЛ имели более высокий риск госпитальной летальности по сравнению с пациентами без ХОБЛ (OR 2,29; 95%-ный ДИ 1,79–2,93; $I^2\,59,6\%$) [27]. В другом многоцентровом исследовании STOP COVID-19 ($n = 3\,480$) в период первой волны пандемии на базе клиник Сеченовского университета (Москва) предиктором риска развития госпитальной летальности пациентов с COVID-19, по данным многофакторного анализа, была ХБП (OR 2,99; 95%-ный ДИ 1,89–4,64, $p < 0,001$) [25]. Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ2), который экспрессируется не только в верхних и нижних дыхательных путях, но и в сердце, кишечнике, почках, хотя с меньшей

Таблица 3. Связь факторов риска, включенных в номограмму, с длительностью пребывания в ОРИТ и в стационаре
Table 3. The relationship of risk factors included in the nomogram with the length of stay in the ICU and in the hospital

Параметры		Время в стационаре	p-value	Время в ОРИТ	p-value
Возраст на момент госпитализации, лет	> 80	10 [6–16]	0,001*	4 [3–6]	0,009*
	71–80	12 [7–17]		5 [3–8]	
	60–70	14 [9–21]		6 [3–11]	
	< 60	14 [10–19]		5 [3–8]	
Хроническая обструктивная болезнь легких	Есть	13 [6–19]	0,511	5 [3–9]	0,332
	Нет	13 [9–19]		5 [3–8]	
Заболевания периферических артерий	Есть	13 [8–18]	< 0,001*	5 [3–8]	0,640
	Нет	16 [12–22]		5 [3–8]	
Хроническая болезнь почек, стадия	≥ 3b	10 [7–14]	< 0,001*	4 [3–8]	0,240
	1–3a	15 [10–20]		5 [3–8]	
С-реактивный белок, мг/л	≥ 200	14 [10–19]	0,408	6 [4–9]	0,016*
	< 200	13 [8–19]		4 [3–8]	
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	> 500	12 [8–18]	0,111	6 [3–9]	0,013*
	300–500	14 [9–20]		5 [3–9]	
	< 300	15 [11–18]		4 [3–6]	

Примечание: p-value – уровень значимости; * – результаты статистически значимые Me – медиана, [IQR] – межквартильный интервал

интенсивностью [19]. Результаты недавних исследований продемонстрировали повышенную экспрессию АПФ2 в эпителии бронхов и в легочной ткани у пациентов с ХОБЛ и в эпителии проксимальных канальцев почек у пациентов с ХБП по сравнению с группой контроля (пациенты, не имеющие в анамнезе данных заболеваний) [5, 8, 21]. Следует также принимать во внимание, что пациенты с ХОБЛ и ХБП имеют повышенную восприимчивость к вирусным инфекциям, возможно, из-за дисрегуляции иммунной системы [8, 21]. Следовательно, любое увеличение уровня АПФ2 у пациентов с ХОБЛ и ХБП, повышающее восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, происходит на фоне сниженной защиты организма [19].

В ренин-ангиотензин-альдостероновой системе ангиотензин I, образовавшийся из ангиотензиногена под действием ренина, превращается в ангиотензин II при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II запускает сосудосуживающие и провоспалительные эффекты через ангиотензиновые рецепторы. АПФ2 преобразует ангиотензин I в ангиотензин 1–9, который далее может быть преобразован с помощью АПФ в ангиотензин 1–7, который в свою очередь через рецептор Mas оказывает противовоспалительный эффект. Ангиотензин II может непосредственно активировать экспрессию воспалительных цитокинов макрофагального происхождения, таких как интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-23, ФНО-α, и образование активных форм кислорода, каждый из цитокинов способствует развитию и прогрессированию повреждения органов [4, 19, 21].

Связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 и проникновение вируса в клетку приводят к подавлению

экспрессии поверхностного АПФ2, беспрепятственному накоплению и активности ангиотензина II и возникновению провоспалительного каскада с увеличением нейтрофильной инфильтрации органов, продукции провоспалительных цитокинов, повышению проницаемости сосудов с повреждением органов-мишеней [7, 19, 30, 33].

Также в нашем исследовании многофакторный анализ показал, что исходные уровни лабораторных показателей при поступлении в ОРИТ ЛДГ 300 МЕ/л и более и СРБ 200 мг/л и более являются основными немодифицируемыми факторами – предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Полученные результаты соотносятся с ранее опубликованными результатами исследований [20, 22].

Выявленная в данном исследовании связь между повышенным уровнем ЛДГ в крови на момент поступления в ОРИТ и госпитальной летальностью совпадает с результатами других исследований [17]. Высокий уровень ЛДГ может быть хорошим предиктором тяжести течения заболевания и летального исхода у пациентов с COVID-19 [17]. Увеличенная концентрация ЛДГ у пациентов данной категории, вероятно, является следствием гипоксии, что приводит к повышению регуляции гликолитического пути и множественному повреждению органов [18]. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 течение заболевания сопровождается каскадом патологических процессов, связанных с активацией системной воспалительной реакции, что проявляется в виде повышения содержания СРБ в плазме крови [18]. Проведенное исследование подтвердило, что исходный уровень СРБ у пациентов с COVID-19 имеет прямую корреляцию с риском

развития летального исхода у пациентов данной категории. Аналогичная связь обнаружена и в других исследованиях, где исходный повышенный уровень СРБ был выявлен у умерших пациентов [24] и являлся фактором риска прогрессирования заболевания у пациентов с COVID-19 [23].

Комплексный анализ исходных лабораторных параметров, данных клинического обследования и демографических факторов в течение нескольких минут – часов при поступлении в отделение реанимации подтверждает ценность этих факторов в оценке прогноза летального исхода у пациентов. Авторы разработали простой в использовании инструмент – номограмму для прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19, основанную на оценке возраста пациентов, сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ХБП 3b стадии и выше, заболевания периферических артерий), уровня СРБ и ЛДГ в сыворотке крови пациентов при поступлении в ОРИТ.

Принцип использования номограммы в данной работе: необходимо найти положение каждой переменной на соответствующей оси, провести перпендикуляр к оси абсцисс для определения количества баллов, затем добавить баллы от всех переменных, посчитать общее количество баллов и далее спроецировать общее количество баллов на линию вероятности летального исхода в ОРИТ, чтобы определить риски неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ. Использование модели проиллюстрировано на примере пациента 62 лет (3 балла) без коморбидной патологии, с СРБ 252 мг/л (7,5 балла) и ЛДГ 689 МЕ/л (10 баллов) при поступлении (вертикальные линии на рис. 2). Сумма баллов для этого пациента составила 20,5, что соответствует примерно 35% вероятности летального исхода в ОРИТ. При наличии суммы баллов свыше 22 правомерно делать заключение о высокой вероятности летального исхода в течение 30 дней после госпитализации.

Полученная регрессионная модель и ее решающее правило характеризовались высоким качеством прогноза. Более того, высокие значения прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата и прогностической точности представленной модели позволяют использовать результат прогноза для двусторонней интерпретации и выделять группы пациентов низкого и высокого рисков.

Несколько предыдущих исследований также показали клиническую значимость прогностических моделей оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода (прогрессирование заболевания или летальный исход) у пациентов с COVID-19 [11, 16, 26, 34, 35] с целью оптимизации оказания медицинской помощи. Полученные в данном исследовании значения качества прогностической модели на двух выборках (обучающая выборка: AUC = 0,868 [0,814–0,912], $p < 0,001$, тестовая выборка: AUC = 0,811 [0,733–0,874], $p < 0,001$)

соответствуют отличной дискриминационной способности модели, а отсутствие значимых различий параметра AUC в когортах обучения и тестирования свидетельствует о ее устойчивости при проверке. Полученные результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными. Так, например, В. Zhang et al. для построения своей номограммы с целью прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 30 дней с момента госпитализации в стационар (потребность в ИВЛ, перевод в ОРИТ, развитие шока, полиорганной недостаточности или смерть) использовали 8 предикторов: возраст, ЛДГ, D-димер, АСТ, протромбиновое время, креатинин и глюкозу плазмы крови, КТ ОГК. Данная модель показала хорошую прогностическую значимость как в обучающей когорте (AUC = 0,963; 95%-ный ДИ 0,917–0,957, $p < 0,0001$, чувствительность 94,6%, специфичность 78,8%), так и в когорте внутренней валидации (AUC = 0,877; 95%-ный ДИ 0,825–0,918, $p < 0,0001$, чувствительность 85,7%, специфичность 72,7%) [34]. Однако недостатком существующих прогностических моделей [16, 26, 34, 35] является то, что они разработаны на пациентах в момент госпитализации в стационар, а не в ОРИТ, и не могут быть применимы для пациентов в критическом состоянии.

В данной работе отмечено, что чем старше пациенты с COVID-19, тем меньше времени они находятся в стационаре или в ОРИТ. Наличие в анамнезе заболеваний периферических артерий или ХБП 3b стадии и выше сопряжено с меньшим временем пребывания в стационаре. Возможно, это связано с тем, что с возрастом с большей вероятностью увеличивается количество сопутствующих заболеваний у пациентов на фоне пониженной функции иммунной системы в результате хронического воспаления, что ведет к повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям, развитию тяжелого течения заболевания и осложнениям. Полученные результаты соотносятся с ранее проведенными работами. В исследовании N. Shryane et al. продемонстрирована связь возраста с длительностью нахождения в ОРИТ. Так, среднее время пребывания пациентов в возрасте 75 лет и старше в отделении реанимации составило $10,7 \pm 1,0$ сут против $15,4 \pm 2,3$ сут в группе пациентов до 50 лет [29].

Увеличение исходного уровня СРБ в нашем исследовании показало положительную статистически значимую корреляцию с количеством дней в ОРИТ, то есть чем выше значение данного лабораторного параметра, тем дольше пациенты лечатся в условиях ОРИТ. Аналогичные данные получены в работе И. М. Устьянцевой и др., где пациенты с медианным значением возраста 69 лет (IQR: 65–72, $p = 0,05$) с более высоким уровнем СРБ больше времени находились в ОРИТ (при уровне СРБ $255,1 \pm 138,2$ мг/л ($p < 0,01$) в реанимации Me = 17 дней [IQR: 12–25] против при уровне СРБ $87,1 \pm 51,2$ мг/л – Me = 3 дня [IQR: 1–4], $p < 0,01$) [10].

Также авторами отмечено, что увеличение значения инициального ЛДГ связано с меньшей длительностью пребывания в стационаре и более длительной госпитализацией в ОРИТ. Этот результат объясняется тем фактом, что пациенты, которые имели исходный высокий уровень ЛДГ, были в более тяжелом состоянии на момент поступления в стационар и, соответственно, для продолжения лечения переводились в ОРИТ, что подтверждается данными одномерного анализа. Сходные результаты получены и в исследовании F. Zhou et al. В цитируемой работе сообщается о том, что пациенты с COVID-19, имеющие исходный уровень ЛДГ более 245 Ед/л (Me = 521,0 [IQR: 363,0–669,0] Ед/л, $p < 0,0001$), меньше времени находились в стационаре (Me = 7,5 [IQR: 5,0–11,0] дня против Me = 12,0 [IQR: 9,0–15,0], $p < 0,0001$) и дольше лечились в отделении реанимации (аналогично Me = 8,0 [IQR: 4,0–12,0] дня против Me = 7,0 [IQR: 2,0–9,0], $p = 0,41$) [35].

Представленное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, это одноцентровое и ретроспективное исследование, что приводит к известным ограничениям при оценке обоснованности выводов. Во-вторых, так как исследование включает пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ в

период первой волны пандемии COVID-19, то авторы столкнулись с распространенной проблемой на тот момент: трудности диагностики абсолютно нового заболевания и, соответственно, отсутствие стандартизированного подхода к объему выборки анализируемых лабораторных маркеров, что могло привести к неполной клинической характеристике пациентов.

Результаты исследования, по мнению авторов, могут иметь большое практическое значение в прогнозировании риска развития летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19.

Заключение

Данная номограмма обладает хорошими прогностическими способностями относительно возникновения летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ.

Результаты исследования могут иметь большое практическое значение при формировании групп низкого и высокого риска летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19. Разработанную модель можно использовать для разработки стратегий ведения пациентов с данным заболеванием.

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. Багненко С. Ф., Полушин Ю. С., Шлык И. В. и др. Опыт работы ПСПбГМУ им. И. П. Павлова по оказанию помощи больным с новой коронавирусной инфекцией: первые итоги и уроки // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 7–16. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-7-16>.
2. Белобородова Н. В., Зуев Е. В., Замятин М. Н. и др. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // Общая реаниматология. – 2020. – № 16 (6). – С. 65–90. doi: 110.15360/1813-9779-2020-4-0-1.
3. Волчков В. А., Пушкин А. С., Рукавишников С. А. и др. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 23–28. doi: 10.17116/anaesthesiology202105123.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 6 (28.04.2020) / Утв. Минздравом РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения 01.11.2021).
5. Выхристенко Л. Р., Счастливенко А. И., Бондарева Л. И. и др. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник ВГМУ. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 7–23. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7>.
6. Глыбочко П. В., Фомин В. В., Моисеев С. В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – № 29 (3). – С. 25–36. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
7. Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 3861. doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
8. Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В. и др. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном //
1. Bagnenko S.F., Polushin Yu.S., Shlyk I.V. et al. The Pavlov University experience in medical assistance for patients with the novel coronavirus infection: first results and lessons. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-7-16>.
2. Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N. et al. Causal therapy of COVID-19: critical review and prospects. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2020, no. 16 (6), pp. 65–90. (In Russ.) doi: 110.15360/1813-9779-2020-4-0-1.
3. Volchkov V.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A. et al. Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19. *Anesteziology i Reanimatologiya*, 2021, no. 5, pp. 23–28. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202105123.
4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 6*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 6]. (28.04.2020) Approved by the Russian MoH. (Epub.), Available: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (Accessed 01.11.2021).
5. Vykhristenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I. et al. Kidney injury in COVID-19. *Vestnik VGMU*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 7–23. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7>.
6. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 admitted for respiratory support to intensive care units. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2020, no. 29 (3), pp. 25–36. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
7. Konradi A.O., Nedoshivin A.O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 3861. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
8. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V. et al. COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown. *Tuberculosis*

- Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 6–15. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15.
9. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20–28. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28>.
10. Устьянцева И. М., Зинченко М. А., Гусельникова Ю. А. и др. SARS-CoV-2. Маркеры воспаления // Политравма. – 2020. – № 4. – С. 35–43. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10044.
11. Bakin E. A., Stanevich O. V., Chmelevsky M. P. et al. A novel approach for COVID-19 patient condition tracking: from instant prediction to regular monitoring // *Front. Med.*, 07 December 2021 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.744652>.
12. Cai L., Zhou X., Wang M. et al. Predictive Nomogram for severe COVID-19 and identification of mortality-related immune features // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 177–184.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.043.
13. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 837–845. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.jstor.org/stable/2531595> (дата обращения 01.11.2021).
15. Fang X., Li S., Yu H. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, № 13. – P. 12493–12503. doi: 10.18632/aging.103579.
16. Fang X., Li X., Bian Y. et al. Radiomics nomogram for the prediction of 2019 novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 // *Eur. Radiol.* – 2020. – № 30. – P. 6888–6901. doi: 10.1007/s00330-020-07032-z.
17. Han Y., Zhang H., Mu S. et al. Lactate dehydrogenase, a risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 11245–11258. doi: 10.1101/2020.03.24.20040162.
18. Henry B. M., de Oliveira M. H. S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. – 2020. – № 181. – P. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – Vol. 10223, № 395. – P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. Imig J. D., Ryan M. J. Immune and inflammatory role in renal disease // *Compr. Physiol.* – 2013. – № 3. – P. 957–976. doi: 10.1002/cphy.c120028.
22. Izcovich A., Ragusa M. A., Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
23. Liu W., Tao Z. W., Lei W. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease // *Chin. Med. J.* – 2020. – Vol. 133, № 9. – P. 1032–1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
24. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis // *BMJ Evid. Based Med.* – 2021. – Vol. 26, № 3. – P. 107–108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
25. Munblit D., Nekliudov N. P., Bugaeva O. et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 1. – P. 1–11. doi: 10.1093/cid/ciaa1535.
26. Nguyen Y., Corre F., Honsel V. et al. A nomogram to predict the risk of unfavourable outcome in COVID-19: a retrospective cohort of 279 hospitalized patients in Paris area // *Ann. Med.* – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 367–375. doi: 10.1080/07853890.2020.1803499.
27. Reyes F. M., Hache-Marliere M., Karamanis D. et al. Assessment of the association of COPD and asthma with in-hospital mortality in patients with COVID-19. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis // *J. Clin. Med.* – 2021. – № 10. – P. 2087. doi: 10.3390/jcm10102087.
28. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 2020. Available from: [Электронный ресурс]. URL:<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> (дата обращения 2021-06-01).
- and *Lung Diseases*, vol. 99, no. 2, pp. 6–15. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15.
9. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G. et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28>.
10. Ustyantseva I.M., Zinchenko M.A., Guselnikova Yu.A. et al. SARS-CoV-2. Inflammation markers. *Politravma*, 2020, no. 4, pp. 35–43. (In Russ.) doi: 10.24411/1819-1495-2020-10044.
11. Bakin E.A., Stanevich O.V., Chmelevsky M.P. et al. A novel approach for COVID-19 patient condition tracking: from instant prediction to regular monitoring. *Front. Med.*, 07 December 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.744652>.
12. Cai L., Zhou X., Wang M. et al. Predictive Nomogram for severe COVID-19 and identification of mortality-related immune features. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 177–184.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.043.
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 1988, vol. 44, no. 3, pp. 837–845. (Epub.), Available: <https://www.jstor.org/stable/2531595> (Accessed 01.11.2021).
15. Fang X., Li S., Yu H. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 2020, vol. 12, no. 13, pp. 12493–12503. doi: 10.18632/aging.103579.
16. Fang X., Li X., Bian Y. et al. Radiomics nomogram for the prediction of 2019 novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur. Radiol.*, 2020, no. 30, pp. 6888–6901. doi: 10.1007/s00330-020-07032-z.
17. Han Y., Zhang H., Mu S. et al. Lactate dehydrogenase, a risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 11245–11258. doi: 10.1101/2020.03.24.20040162.
18. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, no. 181, pp. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 10223, no. 395, pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. Imig J.D., Ryan M.J. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr. Physiol.*, 2013, no. 3, pp. 957–976. doi: 10.1002/cphy.c120028.
22. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 11, pp. e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
23. Liu W., Tao Z. W., Lei W. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.*, 2020, vol. 133, no. 9, pp. 1032–1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
24. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid. Based Med.*, 2021, vol. 26, no. 3, pp. 107–108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
25. Munblit D., Nekliudov N.P., Bugaeva O. et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 1, pp. 1–11. doi: 10.1093/cid/ciaa1535.
26. Nguyen Y., Corre F., Honsel V. et al. A nomogram to predict the risk of unfavourable outcome in COVID-19: a retrospective cohort of 279 hospitalized patients in Paris area. *Ann. Med.*, 2020, vol. 52, no. 7, pp. 367–375. doi: 10.1080/07853890.2020.1803499.
27. Reyes F.M., Hache-Marliere M., Karamanis D. et al. Assessment of the association of COPD and asthma with in-hospital mortality in patients with COVID-19. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *J. Clin. Med.*, 2021, no. 10, pp. 2087. doi: 10.3390/jcm10102087.
28. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2.2020, Available from: (Epub.), Available: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> (Accessed 01.06.2021).

29. Shryane N., Pampaka M., Aparicio-Castro A. et al. Length of stay in ICU of COVID-19 patients in England, March – May 2020 // *Int. J. Popul. Data Sci.* – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. 1411. doi: 10.23889/ijpds.v5i4.1411.
30. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. L17–L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
31. Wang K., Zuo P., Liu Y. et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – № 71. – P. 2079–2088. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
32. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report-40. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf>. (дата обращения 01.11.2021).
33. Xu Z., Li W., Han J. et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2) // *Sci. Rep.* – 2017. – № 7. – P. 44911. doi: 10.1038/srep44911.
34. Zhang B., Liu Q., Zhang X. et al. Clinical utility of a nomogram for predicting 30-days poor outcome in hospitalized patients with COVID-19: multicenter external validation and decision curve analysis // *Front Med. (Lausanne)*. – 2020. – № 7. – P. 590460. doi: 10.3389/fmed.2020.590460.
35. 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. 10229, № 395. – P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
36. Zlotnik A., Abaira V. A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models // *Stata J.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 537–546. doi:10.1177/1536867X1501500212.
29. Shryane N., Pampaka M., Aparicio-Castro A. et al. Length of stay in ICU of COVID-19 patients in England, March – May 2020. *Int. J. Popul. Data Sci.*, 2021, vol. 5, no. 4, pp. 1411. doi: 10.23889/ijpds.v5i4.1411.
30. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2018, vol. 314, no. 1, pp. L17–L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
31. Wang K., Zuo P., Liu Y. et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, no. 71, pp. 2079–2088. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
32. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report-40. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf>. (Accessed 01.11.2021).
33. Xu Z., Li W., Han J. et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, pp. 44911. doi: 10.1038/srep44911.
34. Zhang B., Liu Q., Zhang X. et al. Clinical utility of a nomogram for predicting 30-days poor outcome in hospitalized patients with COVID-19: multicenter external validation and decision curve analysis. *Front Med. (Lausanne)*, 2020, no. 7, pp. 590460. doi: 10.3389/fmed.2020.590460.
35. 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. 10229, no. 395, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
36. Zlotnik A., Abaira V. A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models. *Stata J.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 537–546. doi:10.1177/1536867X1501500212.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Кузовлев Артем Николаевич

доктор медицинских наук, заместитель
директора – руководитель, заведующий кафедрой
анестезиологии-реаниматологии Института высшего
и дополнительного профессионального образования.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Ермохина Любовь Вячеславовна

аспирантка кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института высшего и дополнительного
профессионального образования.
E-mail: ermokhina_92@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0891-4937>

Берикашвили Леван Бондоевич

научный сотрудник лаборатории клинической
патофизиологии критических состояний.
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Ядгаров Михаил Яковлевич

младший научный сотрудник лаборатории
органопroteкции при критических состояниях.
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.A. Negovsky National Research Institute
of General Reanimatology,
Federal Research Clinical Center
of Reanimatology and Rehabilitation,
25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.

Artem N. Kuzovlev

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director,
Head of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of the Institute of Higher Education
and Post Graduate Training.
Email: artem_kuzovlev@fnkcr.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Lyubov V. Ermokhina

Post Graduate Student of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of the Institute of Higher Education and
Post Graduate Training.
Email: ermokhina_92@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0891-4937>

Levan B. Berikashvili

Researcher of Laboratory of Clinical Pathophysiology
of Critical States.
Email: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Mikhail Ya. Yadgarov

Junior Researcher of Laboratory
of Organ Protection in Critical States.
Email: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Каданцева Кристина Кирилловна

научный сотрудник лаборатории органопroteкции
при критических состояниях.

E-mail: kristina161093@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

Kristina K. Kadantseva

Researcher of the Laboratory
of Organ Protection in Critical States.

Email: kristina161093@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, заместитель руководителя.

E-mail: lik0704@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

Valeriy V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head.

Email: lik0704@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова
Департамента здравоохранения Москвы»,
109263, Москва, ул. Шкулева, 4.

V.P. Demikhov City Clinical Hospital,
Moscow Health Department,
4, Shkuleva St., Moscow, 109263.

Мельникова Наталья Сергеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующая
2-м отделением реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: doc.nata@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6671-8467>

Natalya S. Melnikova

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 2.

Email: doc.nata@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6671-8467>

Чаус Николай Иванович

кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: nikchaus@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>

Nikolay I. Chaus

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

Email: nikchaus@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>

Переходов Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, главный врач.

E-mail: s.perekhodov@bk7ru

<https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>

Sergey N. Perekhodov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of Russia, Chief Physician.

Email: s.perekhodov@bk7ru

<https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>

Серкова Татьяна Сергеевна

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
студентка.

119146, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

E-mail: serkovatane@yandex.ru

Tatiana S. Serkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Student.

2, Bd. 4, Bolshaya Pirogovskaya St.,
Moscow, 119146.

Email: serkovatane@yandex.ru



Оценка влияния кислородно-гелиевой смеси на выраженность кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией

К. А. ЦЫГАНКОВ, Р. Е. ЛАХИН, А. В. ЩЕГОЛЕВ, А. Д. ЖДАНОВ, А. Г. КЛИМОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние ингаляции подогретой кислородно-гелиевой смеси (КГС) на степень выраженности кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы: проведено одноцентровое рандомизированное проспективное исследование. В 1-ю группу (контрольная) ($n = 32$) включили пациентов, которым проводили стандартную терапию COVID-19. Во 2-ю группу ($n = 29$) входили пациенты, которым, помимо стандартного лечения, дополнительно проводили ингаляции подогретой КГС. Оценивали выраженность кашля по 6-балльной шкале (0 – нет кашля; 1 – единичные кашлевые толчки; 2 – редкий кашель в течение дня; 3 – частый кашель, не влияющий на дневную активность; 4 – частый кашель, снижающий дневную активность; 5 – тяжелый кашель, при котором невозможна дневная активность) и частоту дыханий (ЧД) в течение 7 сут от момента включения в исследование.

Результаты. Симптом кашля различной выраженности выявлен у всех пациентов, включенных в исследование. Длительный приступ кашля приводил к снижению сатурации крови кислородом. В контрольной группе выраженность кашля сохранялась в течение первых 4 сут и в дальнейшем снижалась при благоприятном течении заболевания. В группе с использованием КГС на 3-и сут выраженность кашля снижалась до 2 баллов по сравнению с исходными 4 баллами ($p = 0,005$). Применение КГС позволило снизить выраженность кашля по сравнению с традиционной терапией. Анализ межгрупповых сравнений продемонстрировал различия начиная с 3-х сут ($p = 0,014$): у пациентов 2-й группы (с применением КГС) характер кашля был преимущественно редким в течение дня, в то же время у пациентов контрольной группы сохранялся частый кашель (согласно оценке выраженности дневного кашля). При анализе ЧД выявлено, что во 2-й группе ЧД со 2-х сут была меньше, чем в контрольной группе, в которой не выявлено изменений в течение всего периода наблюдения.

Вывод: применение ингаляции КГС позволяет снизить интенсивность кашля и ЧД у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: кислородно-гелиевая смесь, коронавирусная инфекция, COVID-19, кашель, острая дыхательная недостаточность, гелиокс, оксигенотерапия

Для цитирования: Цыганков К. А., Лахин Р. Е., Щеголев А. В., Жданов А. Д., Климов А. Г. Оценка влияния кислородно-гелиевой смеси на выраженность кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 18–24. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-18-24

Evaluation of the Effect of Oxygen-Helium Mixture on the Severity of Cough in Patients with Coronavirus Infection

K. A. TSYGANKOV, R. E. LAKHIN, A. V. SHCHEGOLEV, A. D. ZHDANOV, A. G. KLIMOV

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effect of inhalation of heated oxygen-helium mixture on the severity of cough in patients with coronavirus infection (COVID-19).

Subjects and Methods. A single-center randomized prospective study was conducted. Group 1 (control) ($n = 32$) included patients who received standard COVID-19 therapy. Group 2 ($n = 29$) included patients who had inhalations with heated oxygen-helium mixture (OHM) in addition to standard treatment. The severity of cough was assessed using 6-point scale (0 – no cough; 1 – single cough impulse; 2 – rare cough during the day; 3 – frequent cough that does not affect daytime activity, 4 – frequent cough that reduces daytime activity due to cough; 5 – severe cough in which daytime activity is impossible), and respiratory rate (RR) was also for 7 days from the moment of inclusion in the study.

Results. Cough symptoms of varying severity were detected in all patients included in the study. A prolonged coughing fit led to decrease in blood oxygen saturation. In the control group, intensive cough persisted for the first 4 days and subsequently decreased with the favorable course of the disease. In the group, where OHM was used, on the 3rd day, the severity of cough decreased to 2 scores compared to the initial 4 scores ($p = 0,005$). The use of OHM allowed reducing the severity of cough versus traditional therapy. The analysis of intergroup comparisons showed differences starting from day 3 ($p = 0.014$): in patients of Group 2 (with the use of OHM), cough was mostly rare during the day, at the same time, frequent cough persisted in patients of the control group according to assessment of the severity of daytime cough. When analyzing RR, it was revealed that in Group 2, RR from day 2 was below the one in the control group, in which no changes were detected during the entire observation period.

Conclusion. The use of inhalation of oxygen-helium mixture allows reducing the intensity of cough and respiratory rate in patients with COVID-19.

Key words: oxygen-helium mixture, coronavirus infection, COVID-19, cough, acute respiratory failure, heliox, oxygen therapy

For citations: Tsygankov K.A., Lakhin R.E., Shchegolev A.V., Zhdanov A.D., Klimov A.G. Evaluation of the effect of oxygen-helium mixture on the severity of cough in patients with coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 18–24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-18-24

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Kirill A. Tsygankov
Email: doctorcygankov@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, коронавирусная инфекция (COVID-19) остается одной из основных проблем всех медицинских сообществ [2, 9]. Актуальность этого за-

болевания обусловлена высокой заболеваемостью и летальностью. Так, с начала пандемии на территории России, по официальным данным, на 28 ноября 2021 г. выявлено 9 536 825 пациентов и зафиксиро-

вано более 271 531 умершего [4]. Одна из причин высокой смертности заключается в мутации вируса, что приводит к повышению контагиозности возбудителя, снижению активности нейтрализующих антител и резистентности проводимой терапии [2, 9]. Результаты мутации требуют изменения тактики ведения пациентов, а также разработки, внедрения новых методов и подходов к лечению [8, 9].

Клиническая картина COVID-19 имеет широкий спектр симптомов. Одним из ведущих симптомов, встречающихся у порядка 80% пациентов с COVID-19, является наличие кашля (сухого или с небольшим количеством мокроты) [2, 9]. Кашель является защитно-приспособительным механизмом, способствующим очищению респираторного тракта от инородных тел. В то же время при инфекционных заболеваниях сухой непродуктивный кашель теряет защитный механизм и негативно влияет на состояние пациента, вызывая рвоту, приступы удушья, сопровождается десатурацией и потребностью в увеличении концентрации вдыхаемого кислорода, снижает дневную активность, кроме того, приводит к дополнительному аутоповреждению легких [3].

На данный момент при лечении коронавирусной инфекции активно применяют кислородно-гелиевую смесь (КГС), использование которой хорошо себя зарекомендовало как у взрослых, так и в педиатрической практике при различных респираторных заболеваниях и повреждениях легочной ткани [2, 10, 12, 14–16]. Однако в анализе данных литературы недостаточно точно отображено влияние КГС на интенсивность и купирование кашля у пациентов с COVID-19, что побудило провести собственное исследование.

Цель: оценить влияние ингаляции подогретой КГС на выраженность кашля у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования. После получения разрешения независимого локального этического комитета при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (№ 236 от 21 мая 2020 г.) проведено одноцентровое рандомизированное проспективное исследование на базе клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, в которой осуществляли прием и лечение пациентов с COVID-19. Всего в исследование включено 66 пациентов.

Критериями включения считали: возраст более 18 лет, подтвержденный диагноз коронавирусной инфекции (характерная картина повреждения легких по типу матового стекла на компьютерной томограмме, потребность на момент включения в исследование в проведении низкпоточной оксигенотерапии в виде инсуффляции увлажненного кислорода через носовые канюли либо лицевой кислородной маске, положительный тест полиме-

разной цепной реакции), наличие у пациента кашля (не менее 2 баллов согласно оценке выраженности дневного кашля) (табл. 1). Критериями не включения были: беременные или кормящие грудью женщины, угнетение сознания, ожирение III степени (индекс массы тела более 40 кг/м²), наличие в анамнезе хронических заболеваний дыхательной системы – бронхиальной астмы, хронического obstructивного заболевания легких, нестабильной гемодинамики (потребность в вазопрессорной или инотропной поддержке). Критериями исключения считали желание пациента прекратить дальнейшее участие в исследовании, решение лечащего врача о прекращении участия в исследовании в интересах пациента.

Таблица 1. Оценка выраженности дневного кашля
Table 1. Assessment of daytime cough intensity

Баллы	Характеристика (интенсивность) кашля
0	Нет кашля
1	Единичные кашлевые толчки
2	Редкий кашель в течение дня
3	Частый кашель, не влияющий на дневную активность
4	Частый кашель, снижающий дневную активность
5	Тяжелый кашель, при котором невозможна дневная активность

После применения критериев включения/невключения отобранные для исследования пациенты рандомизированы методом конвертов на две группы: 1-ю группу (контрольную) ($n = 33$) составляли пациенты, которым проводили стандартную схему лечения COVID-19 и низкпоточную оксигенотерапию; во 2-ю группу ($n = 33$) включены пациенты, которым, помимо стандартной схемы лечения и низкпоточной оксигенотерапии, проводили дополнительно сеансы ингаляции подогретой КГС. Общий дизайн исследования представлен на рис. 1.

Характеристика пациентов, а также сопутствующая соматическая патология приведены в табл. 2.

Все пациенты в группах получали стандартную медикаментозную терапию согласно актуальной версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [2]. У всех пациентов были назначены мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол) внутрь. С целью выявления степени нарушения газообмена определяли индекс Горовица: уровень парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) делили на фракцию вдыхаемого кислорода (FiO_2), а также неинвазивное определение сатурации крови кислородом (SpO_2). Для нормализации показателей газообмена в контрольной группе использовали низкпоточную оксигенотерапию (поток кислорода до 15 л/мин) через носовые канюли в положении на спине, боку,

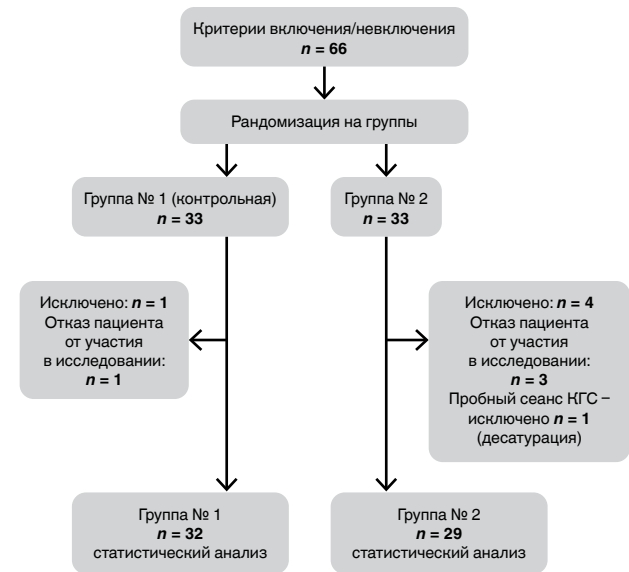


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of the study

прон-позиции. Во 2-й группе, помимо стандартной оксигенотерапии, использовали сеансы подогретой КГС до 80°С (ГелиОкс; 70% гелий / 30% кислород), которые проводили аппаратом «Ингалит-В2-01», разработанным закрытым акционерным обществом «Специальное конструкторское бюро экспериментального оборудования при Институте медико-биологических проблем Российской академии наук» (рис. 2). Ингаляции проводили ежедневно по 10 мин 4 раза в день в течение 7 дней.

В исследуемых группах ежедневно оценивали интенсивность кашля в течение 7 дней, используя

ранее описанную J.V. Hsu et al. шестибалльную методику оценки дневного кашля, представленную в табл. 1 [13].

Первичной конечной точкой оценки влияния ингаляции подогретой КГС считали интенсивность кашля в сравнении с группой, где применяли только стандартную оксигенотерапию. Также анализу подвергали индекс Горовица и SpO₂ при поступлении,



Рис. 2. Внешний вид аппарата «Ингалит-В2-01»

Fig. 2. Appearance of Ingalit-V2-01

Таблица 2. Характеристика обследованных пациентов

Table 2. Characteristics of the examined patients

Критерий и сопутствующая патология		1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 29	Уровень значимости
Возраст, лет		56,81 (38; 78)	54,97 (41; 79)	p = 0,363**
Индекс массы тела, кг/м ²		29,3 (19; 39)	29,55 (20; 39)	p = 0,879**
Женщины, n (%)		12 (37,5%)	16 (55,2%)	p = 0,167*
Мужчины, n (%)		20 (62,5%)	13 (44,8%)	
Длительность от первых симптомов до госпитализации, сут		7 (3; 11)	6,61 (3; 10)	p = 0,439**
Процент поражения легких при поступлении, %		59,42 (25; 90)	62,97 (28; 96)	p = 0,433**
КТ, n (%)	2	17 (55%)	14 (50%)	p = 0,75*
	3	8 (26%)	7 (24%)	
	4	6 (19%)	8 (26%)	
Среднетяжелое течение COVID-19, n (%)		15 (47%)	12 (41%)	p = 0,086**
Тяжелое течение COVID-19, n (%)		17 (53%)	17 (59%)	p = 0,846**
Частота дыхания при поступлении, в 1 мин		21,9 (18; 28)	21,52 (18; 28)	p = 0,652**
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом		88,67 (88; 93)	89,24 (85; 93)	p = 0,326**
Сопутствующая соматическая патология				
Сахарный диабет I, II типа, n (%)		9 (28,1%)	12 (41,3%)	p = 0,277*
Гипертоническая болезнь, n (%)		13 (41%)	11 (38%)	p = 0,83*
Ожирение I, II ст., n (%)		12 (37,5%)	14 (48,2%)	p = 0,396*

Примечание: p < 0,05; * – χ^2 (хи-квадрат Пирсона); ** – U-тест Манна – Уитни

изменения частоты дыхания (ЧД) в течение 7 сут от момента включения в исследование.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0. Тестирование гипотезы на нормальность распределения проводили с помощью графических методов и статистического критерия (тест Шапиро – Уилка). Количественные данные, которые не подчинялись закону нормального распределения, представляли в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q1; Q3). С целью поиска внутригрупповых различий характера кашля и ЧД использовали критерий Фридмана, одновыборочный критерий Вилкоксона с учетом расчета нового критического уровня статистической значимости (0,05 разделить на число попарных сравнений). Межгрупповые сравнения в отношении номинальных данных проводили с использованием χ^2 (хи-квадрат Пирсона), а для количественных данных – U-теста Манна – Уитни. Уровнем значимости, при котором нулевую гипотезу об отсутствии различий в группах отвергали, считали значение $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении пациентов ведущим синдромом была острая дыхательная недостаточность, что подтверждено индексом Горовица (PaO₂/FiO₂) в 1-й группе 235,45 (180; 310), во 2-й 231 (180; 290) ($p = 0,749$), а также показателем SpO₂: 88,67 (88; 93), 89,24 (85; 93) соответственно ($p = 0,326$). Данная гипоксемия была обусловлена объемом и степенью поражения легочной ткани, подтвержденными с помощью компьютерной томографии, которые в исследуемых группах не отличались (табл. 1).

Симптом кашля различной выраженности выявлен у всех пациентов и на момент включения в исследование не отличался в исследуемых группах ($p = 0,279$) и соответствовал 4 баллам. Эпизоды снижения SpO₂ крови на фоне приступа кашля исходно определяли у 80% пациентов.

С целью коррекции нарушения газообмена в группах проводили инсuffляцию увлажненного кислорода, а во 2-й группе – дополнительно сеансы

ингаляции КГС. При пробном сеансе ингаляции КГС у 1 пациента возник эпизод приступа кашля, что привело к десатурации, а 3 пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании. Данные пациенты были исключены. В контрольной группе 1 пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании и также был исключен. Проведенный анализ характера кашля и ЧД представлен в табл. 3.

На начальном этапе с целью оценки влияния КГС на характер кашля выполнен поиск внутригрупповых различий и межгрупповых сравнений в исследуемых группах. В группе, в которой применяли КГС, выявлено, что характер кашля с 1-х по 7-е сут различался ($F = 171$, $df\ 6$, $p = 0,0001$), поэтому для выявления, с каких суток от момента поступления происходило изменение характера кашля, проведены попарные апостериорные сравнения (новый критический уровень значимости $p = 0,002$). Отличия в характере кашля выявлены начиная со 2-х сут использования КГС ($p = 0,0001$), и только на 6-е и 7-е сут характер кашля не отличался ($p = 0,003$). При выполнении схожего анализа в 1-й группе выявлены также различия в характере кашля ($F = 151$, $df\ 6$, $p = 0,0001$). Апостериорные сравнения показали статистическую разницу у пациентов в характере кашля, как и во 2-й группе, начиная со 2-х сут ($p = 0,0001$), в то же время отсутствовала статистическая разница при сравнении на 2–3-и и 3–4-е сут: $p = 0,063$ и $p = 0,005$ соответственно.

После выявления внутригрупповых различий проведен анализ межгрупповых сравнений характера кашля в исследуемых группах, результаты которого представлены в табл. 3. В ходе данного анализа обнаружены отличия начиная с 3 сут ($p = 0,014$). Согласно анализу, у пациентов 2-й группы характер кашля был преимущественно редким в течение дня, в то же время у пациентов 1-й группы сохранялся частый кашель. Разница в характере кашля нивелировалась только к 7-м сут госпитализации пациентов ($p = 0,094$).

С целью выявления изменений ЧД в исследуемых группах выполнен поиск внутригрупповых различий, которые выявлены в обеих группах. Во 2-й группе ЧД за время наблюдения была раз-

Таблица 3. Показатели интенсивности кашля и частоты дыхания

Table 3. Parameters of the cough intensity and respiratory rate

Сутки	Показатели выраженности кашля по 6-балльной шкале, балл			Частота дыханий, в мин		
	1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 29	p	1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 29	p
1	3,8 (2; 5)	4 (2; 5)	0,279	21,9 (18; 28)	21,52 (18,0; 28)	0,652
2	3,3 (1; 5)	3 (2; 5)	0,668	22 (18; 27)	20,03 (17; 26)	0,000*
3	3 (1; 4)	2 (1; 4)	0,014*	21,7 (18; 26)	19,79 (16; 25)	0,000*
4	2,68 (1; 4)	1,5 (1; 2)	0,000*	21,9 (18; 26)	19,34 (16; 25)	0,001*
5	2,07 (1; 3)	1 (1; 2)	0,000*	21,7 (18; 26)	18,76 (16; 22)	0,000*
6	1,5 (1; 2)	1 (0; 1)	0,000*	22,5 (16; 25)	18,52 (16; 22)	0,000*
7	0,4 (0; 1)	0,2 (0; 1)	0,094	21,5 (16; 24)	18,21 (16; 22)	0,000*

Примечание: * – $p < 0,05$ сравнение между 1-й и 2-й группами (U-тест Манна – Уитни)

личная: $F_r = 73,7$, $df = 6$, $p = 0,0001$. Далее последовательно проведены попарные апостериорные сравнения (новый критический уровень значимости $p = 0,002$). Отличия в ЧД были выявлены начиная со 2 сут наблюдения ($p = 0,0001$). В 1-й группе при выявлении внутригрупповых различий отмечено отсутствие изменений в ЧД с момента госпитализации до 7-х суток наблюдения: $F_r = 8,6$, $df = 6$, $p = 0,197$. Апостериорные сравнения определили отсутствие статистической разницы в ЧД за время наблюдения пациентов: 2-е сут ($p = 0,08$); 3-и сут ($p = 0,712$); 4-е сут ($p = 0,806$); 5-е сут ($p = 0,887$); 6-е сут ($p = 0,833$); 7-е сут ($p = 0,395$).

Затем для выявления влияния КГС на ЧД проведен анализ межгрупповых сравнений (табл. 3). В результате данного сравнительного анализа выявлены отличия ЧД в исследуемых группах начиная со 2-х сут наблюдения.

Обсуждение

Целью данного исследования являлась оценка влияния ингаляции подогретой КГС на выраженность кашля у пациентов с COVID-19. В ходе исследования получено более раннее снижение интенсивности кашля и ЧД в группе с применением КГС, что может свидетельствовать об эффективности использования КГС в составе терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Применение КГС, согласно анализу литературы, имело широкое использование в доковидную эру в качестве дополнительной терапии при многих респираторных заболеваниях, сопровождающихся высоким сопротивлением дыхательных путей (астматический статус с респираторным ацидозом, хроническая обструктивная болезнь легких, круп, бронхолит, постэкстубационный стрidor, дисфункции голосовых связок) [7, 10, 12, 15]. Использование гелия при данных патологиях со стороны дыхательной системы обусловлено прежде всего биофизиологическими эффектами инертного газа [1, 10, 17]. Обладая низкой плотностью, гелий с потоком газов через дыхательные пути превращает их из турбулентного в ламинарный поток, особенно в дистальных отделах, что приводит к снижению общего сопротивления дыхательных путей. Ингаляции подогретой КГС в свою очередь приводят к увеличению скорости движения смеси, возбуждению терморецепторов с последующей дилатацией гладкой мускулатуры бронхов, увеличению кровоснабжения легких, диффузии углекислого газа и, как результат, улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения [1, 10, 17]. Эффективное использование КГС клинически будет проявляться следующим образом: снижение пикового давления вдоха, уменьшение тахипноэ, регресс парадоксального дыхания [1]. Так, например, С. J. Beurskens et al. в экспериментальной работе на животной модели при использовании КГС продемонстрировали снижение ЧД и минутного объема во время протек-

тивной искусственной вентиляции легких с сохранением нормального кислотно-щелочного баланса. Выводом данной работы являлась необходимость использования КГС при повреждении легочной ткани с риском развития тяжелого респираторного ацидоза вследствие ограниченного дыхательного объема [11]. Использование КГС нашло широкое применение при лечении дыхательной недостаточности и в педиатрической практике, в частности при поражении респираторно-синтициальным вирусом и синдроме аспирации молока [14, 16].

Начиная с 6-й версии Временных методических рекомендаций от 28.04.2020 г. с целью дополнительного компонента лечения коронавирусной инфекции рекомендовано использование КГС [2, 6, 8]. Проведенный анализ исследований показал положительное влияние КГС на течение заболевания у пациентов с COVID-19 [6, 7, 8]. Так, С. С. Петриков и др. продемонстрировали у пациентов, в терапии которых использовали КГС, повышение индекса оксигенации на 3-и сут и стойкое увеличение сатурации уже после 1-го сеанса ингаляции, вследствие чего удавалось снижать потребность в проведении респираторной поддержки на 3–7-е сут [6]. Более быстрый регресс дыхательной недостаточности, снижение кислородозависимости и нормализация лабораторных показателей были получены О. П. Соколовой и др. при использовании КГС у пациентов с COVID-19 [8].

Результатом исследования стало выявление различий в интенсивности кашля в исследуемых группах, что, возможно, связано с проводимой терапией. Однако в группе пациентов, где использовали ингаляцию КГС, изменение характера кашля отмечено уже с 3-х сут. Более того, обращает на себя внимание, что снижение ЧД в группе, где применяли КГС, зафиксировано уже со 2-х сут в сравнении с группой, где использовали только стандартную оксигенотерапию, в которой ЧД не изменялась на протяжении всего времени наблюдения. Схожие результаты получены и в исследовании А. Л. Красновского (2013), который использовал КГС у пациентов с внебольничной пневмонией. В данном исследовании кашель при использовании КГС купировали на 6–7-е сут, а в группе со стандартными методами лечения – только на 10–12-е сут [5].

В ходе анализа литературы выявлены и побочные эффекты при использовании КГС. Так, в исследовании О. П. Соколовой и др. описаны у 5 пациентов, которым в терапии применяли КГС, повышение артериального давления, появление интенсивной головной боли, что требовало прекращения процедуры ингаляции КГС [8]. В работе С. С. Петрикова и др. описан отказ 2 пациентов от ингаляции вследствие плохой переносимости высокой температуры КГС при дыхании [6]. В проведенном исследовании на пробном этапе ингаляции КГС у одного из пациентов развился приступ кашля с эпизодом десатурации, что потребовало его исключения из дальнейшего исследования.

В целом, несмотря на ряд опубликованных результатов исследований применения КГС у пациентов с коронавирусной инфекцией, оценка влияния КГС на течение заболевания требует дальнейшего изучения, что подтверждают выводы многих исследователей [5–8].

Ограничением данного исследования можно считать одноцентровый характер исследования с небольшой выборкой пациентов и отсутствием ослепления. В исследовании не принимали участие пациенты в отделении реанимации и интенсивной терапии, требующие высокопоточной оксигеноте-

рапии или инвазивной вентиляции легких по причине выраженной дыхательной недостаточности и нарушения газообмена. Хотя возможно именно данная категория пациентов представляет интерес вследствие тяжелого течения заболевания, что будет являться предметом дальнейшего исследования.

В данной работе в целом продемонстрировано снижение выраженности кашля и ЧД у пациентов с COVID-19 при использовании КГС.

Вывод: применение ингаляции КГС позволяет снизить интенсивность кашля и частоту дыхания у пациентов с коронавирусной инфекцией.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г., Белевский А. С. Протокол лечения термическим гелиоксом ($t\text{-He/O}_2$) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности. – 2018. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 2021. URL: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> [Дата обращения 28 ноября 2021 г.].
3. Зайцев А. А., Оковитый С. В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 12. – С. 85–91. doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
4. Коронавирус в России. Статистика заражений коронавирусом в России на сегодня. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> [Дата обращения 28 ноября 2021 г.].
5. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Алехин А. И. и др. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 38–41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-podogrevaemoy-kislorodno-gelievoy-smesi-v-kompleksnom-lechenii-patsientov-s-vnebolnichnoy-pnevmoniei> [Дата обращения 26 октября 2021 г.].
6. Петриков С. С., Журавель С. В., Шогенова Л. В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 5S. – С. 353–362. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1412/>
7. Смирнова М. И., Антипушина Д. Н., Драпкина О. М. Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19 // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 7. – С. 78–84. doi: 10.17116/profmed20202307178.
8. Соколова О. П., Макарова А. В., Серезвин И. С. и др. Опыт применения гелиокса в лечении вирусной пневмонии при COVID-19 // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 8–14. doi: 10.36422/23076348-2021-9-2-8-14.
9. Atzrodt C., Maknojia I., McCarthy R. et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 2020. doi: 10.1111/febs.15375.
10. Berganza C., Zhang J. The role of helium gas in medicine // Med. Gas Res. – 2013. – Vol. 4, № 18. – P. 8. doi: 10.1186/2045-9912-3-18.
11. Beurskens C. J., Aslami H., Beer F. M. et al. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury // PLoS. One. – 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0078159.
12. Gluck E. H., Onorato D. J., Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis // Chest. – 1990. – Vol. 98, № 3. – P. 693–698. doi: 10.1378/chest.98.3.693.
13. Hsu J. V., Stone R. V., Logan-Sinclair R. B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough; assessment using a 24 hour ambulatory recorder // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol. 7. – P. 246–253. doi: 10.1183/09031936.94.07071246.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S. *Protokol lecheniya termicheskim gelioksomom ($t\text{-He/O}_2$) bolnykh s sindromom ostroy i obostreniyem khronicheskoy dykhatelnoy nedostatochnosti*. [Protocol for treatment with thermal heliox ($t\text{-He/O}_2$) of patients with acute and exacerbation of chronic respiratory failure]. 2018. Available: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
2. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. 2021. Available: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (Accessed 28.11.2021).
3. Zaytsev A.A., Okovityi S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2014, vol. 86, no. 12, pp. 85–91. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
4. *Koronavirus v Rossii. Statistika zarazheniy koronavirusom v Rossii na segodnya*. [Coronavirus in Russia. Statistics of coronavirus infections in Russia today]. Available: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> (Accessed 28.11.2021).
5. Krasnovskiy A.L., Grigoriev S.P., Alekhin A.I. et al. Application of heated oxygen-helium mixture for combined treatment of community acquired pneumonia. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, vol. 91, no. 5, pp. 38–41. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-podogrevaemoy-kislorodno-gelievoy-smesi-v-kompleksnom-lechenii-patsientov-s-vnebolnichnoy-pnevmoniei> (Accessed 26.10.2021).
6. Petrikov S.S., Zhuravel S.V., Shogenova L.V. et al. The thermal helium-oxygen mixture as part of a treatment protocol for patients with COVID-19. *Vestnik RAMN*, 2020, vol. 75, no. 5S, pp. 353–362. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1412/>
7. Smirnova M.I., Antipushina D.N., Drapkina O.M. Possible options for the use of helium-oxygen mixture in acute respiratory pathology and in the context of the COVID-19 pandemic. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2020, vol. 23, no. 7, pp. 78–84. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20202307178.
8. Sokolova O.P., Makarova A.V., Serezvin I.S. et al. Experience of using heliox in the treatment of viral pneumonia in COVID-19. *Meditsinsky Alyans*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 8–14. (In Russ.) doi: 10.36422/23076348-2021-9-2-8-14.
9. Atzrodt C., Maknojia I., McCarthy R. et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 2020. doi: 10.1111/febs.15375.
10. Berganza C., Zhang J. The role of helium gas in medicine. *Med. Gas Res.*, 2013, vol. 4, no. 18, pp. 8. doi: 10.1186/2045-9912-3-18.
11. Beurskens C.J., Aslami H., Beer F.M. et al. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury. *PLoS. One*, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0078159.
12. Gluck E.H., Onorato D.J., Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*, 1990, vol. 98, no. 3, pp. 693–698. doi: 10.1378/chest.98.3.693.
13. Hsu J.V., Stone R.V., Logan-Sinclair R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough; assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.*, 1994, vol. 7, pp. 246–253. doi: 10.1183/09031936.94.07071246.

14. Kneyber M. C., Heerde M., Twisk J. W. et al. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 71. doi: 10.1186/cc7880.
15. Shiue S. T., Gluck E. H. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis // *J. Asthma.* – 1989. – Vol. 26, № 3. – P. 177–180. doi: 10.3109/02770908909070987.
16. Szczapa T., Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome // *Neonatology.* – 2011. – Vol. 100, № 3. – P. 265–270. doi: 10.1159/000327531.
17. Watremez C., Liistro G., deKock M. et al. Effects of helium-oxygen on respiratory mechanics, gas exchange, and ventilation-perfusion relationships in a porcine model of stable methacholine-induced bronchospasm // *Intens. Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 9. – P. 1560–1566. doi: 10.1007/s00134-003-1779-y.
14. Kneyber M.C., Heerde M., Twisk J.W. et al. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure. *Crit. Care.* 2009, vol. 13, no. 3, P. 71. doi: 10.1186/cc7880.
15. Shiue S.T., Gluck E.H. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J. Asthma*, 1989, vol. 26, no. 3, pp. 177–180. doi: 10.3109/02770908909070987.
16. Szczapa T., Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome. *Neonatology*, 2011, vol. 100, no. 3, pp. 265–270. doi: 10.1159/000327531.
17. Watremez C., Liistro G., deKock M. et al. Effects of helium-oxygen on respiratory mechanics, gas exchange, and ventilation-perfusion relationships in a porcine model of stable methacholine-induced bronchospasm. *Intens. Care Med.*, 2003, vol. 29, no. 9, pp. 1560–1566. doi: 10.1007/s00134-003-1779-y.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Цыганков Кирилл Алексеевич

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

Лакхин Роман Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры военной
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6819-9691>

Щеголев Алексей Валерианович

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

Жданов Анатолий Дмитриевич

аспирант кафедры военной анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: dr.zhdan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1459-501X>

Климов Алексей Григорьевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры военной
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: alexklim1957@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Kirill A. Tsygankov

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

Roman E. Lakhin

Doctor of Medical Sciences, Professor of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: doctor-lahin@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6819-9691>

Aleksey V. Shchegolev

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

Anatoliy D. Zhdanov

Assistant of Military Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: dr.zhdan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1459-501X>

Aleksey G. Klimov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: alexklim1957@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>



COVID-19-ассоциированный бивентрикулярный синдром Такоцубо, осложнившийся кардиогенным шоком (клиническое наблюдение)

Е. М. ЗЕЛТЫНЬ-АБРАМОВ^{1,2}, Н. И. БЕЛАВИНА¹, Н. Н. КЛОЧКОВА^{1,2}, Р. Т. ИСХАКОВ¹, О. Ю. ЕВСЮКОВ^{1,2}, Л. Ю. АРТЮХИНА¹,
А. М. СВАНАДЗЕ^{1,2}, М. А. ЛЫСЕНКО^{1,2}

¹Городская клиническая больница № 52, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Среди внелегочных проявлений COVID-19 важное место занимает острая миокардиальная дисфункция. Одной из причин ее развития является синдром Такоцубо (СТ). Частота встречаемости СТ у пациентов с COVID-19 неизвестна. Представлено клиническое наблюдение пожилой пациентки с тяжелым течением COVID-19, получавшей лечение программным гемодиализом. В ходе сеанса терапевтического плазмообмена развился эпизод фибрилляции желудочков с формированием клинко-инструментальной картины кардиогенного шока, сопровождавшейся инфарктоподобными изменениями ЭКГ. По данным Эхо-КГ выявлен типичный паттерн бивентрикулярного СТ с выраженным снижением систолической функции обоих желудочков. По результатам экстренной коронароангиографии обструктивного поражения коронарного русла не выявлено. В течение последующей недели лечения отмечались полное восстановление систолической функции обоих желудочков, регресс инфарктоподобных изменений ЭКГ и разрешение кардиогенного шока. Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, приведших к летальному исходу. По данным аутопсии коронарогенное и вирусное поражение миокарда были исключены.

Представленный случай демонстрирует развитие жизнеугрожающего варианта СТ у пациентки с COVID-19. В качестве вероятного триггера следует рассматривать процедуру терапевтического плазмообмена.

Ключевые слова: COVID-19, синдром Такоцубо, терапевтический плазмообмен, кардиогенный шок

Для цитирования: Зельтень-Абрамов Е. М., Белавина Н. И., Клочкова Н. Н., Исхаков Р. Т., Евсюков О. Ю., Артюхина Л. Ю., Сванадзе А. М., Лысенко М. А. COVID-19-ассоциированный бивентрикулярный синдром Такоцубо, осложнившийся кардиогенным шоком (клиническое наблюдение) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 25-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-25-31

COVID-19-Associated Biventricular Takotsubo Syndrome Complicated with Cardiogenic Shock (Clinical Case)

Е. М. ZELTYN-ABRAMOV^{1,2}, N. I. BELAVINA¹, N. N. KLOCHKOVA^{1,2}, R. T. ISKHAKOV¹, O. YU. EVSYUKOV^{1,2}, L. YU. ARTYUKHINA¹,
A. M. SVANADZE^{1,2}, M. A. LYSENKO^{1,2}

¹City Clinical Hospital no. 52, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Acute myocardial dysfunction (AMD) remains prominent among extrapulmonary manifestations of COVID-19. Takotsubo syndrome (TS) is one of the causes of AMD development. TS incidence in patients with COVID-19 is currently unknown. The report presents a clinical case of an elderly female patient on maintenance hemodialysis with severe COVID-19. During the session of therapeutic plasma exchange (TPE), the patient had an episode of ventricular fibrillation followed by cardiogenic shock development and ECG changes, similar to myocardial infarction. Echocardiographic (Echo) data showed a distinctive pattern of biventricular TS with a significant systolic function decrease in both ventricles. Emergency CT angiography ruled out obstructive lesions of coronary arteries. Full recovery of both ventricles systolic function, regression of ECG changes, and complete resolution of cardiogenic shock were observed within the next week. The subsequent course of the disease was complicated by sepsis and multiple organ failure which determined the lethal outcome. The autopsy findings excluded coronarogenic and viral myocardial damage. The presented case demonstrates a life-threatening TS pattern in patients with severe COVID-19. TPE procedure should be treated as a possible trigger of TS.

Key words: COVID-19, Takotsubo syndrome, therapeutic plasma exchange, cardiogenic shock

For citations: Zeltyn-Abramov E.M., Belavina N.I., Klochko N.N., Iskhakov R.T., Evsyukov O.Yu., Artyukhina L.Yu., Svanadze A.M., Lysenko M.A. COVID-19-associated biventricular Takotsubo syndrome complicated with cardiogenic shock (clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 25-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-25-31

Для корреспонденции:

Зельтень-Абрамов Евгений Мартинович
E-mail: ezeltyn@mail.ru

Correspondence:

Evgeny M. Zeltyn-Abramov
Email: ezeltyn@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция стала серьезным вызовом медицинскому сообществу XXI в. В настоящее время продолжается изучение внелегочных проявлений COVID-19, среди которых прогностически важным является развитие COVID-ассоциированной острой миокардиальной дисфункции [5, 14]. Острая миокардиальная дисфункция у пациентов с COVID-19 может сопровождаться клиникой острой сердечной недостаточности в диапазоне от отека легких до кардиогенного

шока, а также манифестацией фатальных аритмий [5, 14]. Причины острой миокардиальной дисфункции: вирусное поражение миокарда, различные типы инфарктов миокарда вследствие COVID-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, токсические эффекты медикаментозной терапии и развитие синдрома Такоцубо (СТ) [14]. СТ представляет собой острую миокардиальную дисфункцию, клинически трудно отличимую от острого коронарного синдрома, включая типичный ангинозный приступ

и повышение концентрации маркеров повреждения миокарда [9, 16]. Особенностью СТ являются специфические эхокардиографические (Эхо-КГ) паттерны нарушения локальной сократимости миокарда, инфарктоподобные изменения ЭКГ в виде появления глубоких отрицательных зубцов Т и девиации ST-сегмента выше/ниже изолинии [1, 9, 11]. Окончательная диагностика СТ базируется на результатах коронароангиографии, которые подтверждают интактность коронарного русла [9, 16]. Несмотря на то что в большинстве случаев для СТ характерна полная обратимость клинических и инструментальных данных, летальность от него колеблется от 1–2 до 5%, основные причины неблагоприятных исходов – кардиогенный шок, фатальные желудочковые аритмии и разрыв миокарда левого желудочка [9].

Современные представления о патогенезе СТ базируются на концепции катехоламинового шторма. Избыточный выброс катехоламинов может привести к тяжелому избирательному регионарному оглушению миокарда с развитием острой миокардиальной дисфункции. Ее тяжесть и Эхо-КГ-паттерны при СТ, в отличие от острого коронарного синдрома, определяются не критическим дефицитом коронарного кровотока, а концентрацией $\beta 1$ -адренорецепторов, реагирующих на избыток катехоламинов в миокарде конкретного пациента [9, 16]. С точки зрения коронарной анатомии нарушения локальной сократимости при СТ экстерриториальны и не соответствуют бассейну кровоснабжения той или иной коронарной артерии. Триггерами катехоламинового шторма традиционно считаются различные психоэмоциональные или медицинские события (гипоксемия, влияние медикаментов, различные хирургические или диагностические вмешательства и др.). Приблизительно в 30% случаев окончательная причина развития СТ остается неопределенной [9, 16]. Частота встречаемости данной патологии у пациентов с COVID-19 до конца не ясна. Целью представленного наблюдения является ознакомление врачей-интенсивистов со случаем СТ, который явился причиной развития тяжелой миокардиальной дисфункции у пациентки с COVID-19.

Клиническое наблюдение. Пациентка 72 лет поступила на 3-и сут заболевания с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до $39,0^{\circ}\text{C}$, частый жидкий стул. Диагноз COVID-19 подтвержден положительным ПЦР-тестом на амбулаторном этапе. В анамнезе: терминальная почечная недостаточность в исходе поликистозной болезни почек, артериальная гипертензия, лечение программным гемодиализом в течение 8 лет. Объективно состояние было расценено как тяжелое: температура тела $38,7^{\circ}\text{C}$, одышка в покое до 20 в мин, SpO_2 92% при дыхании атмосферным воздухом, аускультативно – жесткое дыхание, рассеянные трескучие хрипы. Частота сердечных сокращений 90 уд/мин, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. На ЭКГ: синусовый ритм, без

признаков очаговых изменений, ST изоэлектричен, $\text{QT}_\text{C} = 404$ мс. Компьютерная томография органов грудной клетки: картина двустороннего поражения легких, типичная для COVID-19 (КТ-3).

При поступлении, по данным лабораторных исследований, обращали на себя внимание высокие показатели С-реактивного белка (80 мг/мл, норма 0–6 мг/мл) и лактатдегидрогеназы (400 Ед/л, норма 0–248 Ед/л), лимфопения ($0,6 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($45 \times 10^9/\text{л}$). С учетом выраженного интоксикационного синдрома и иммуновоспалительного ответа инициировали терапию блокатором интерлейкина-6 (левилимаб 324 мг), начали респираторную поддержку инсuffляцией кислорода через лицевую маску (8–10 л/мин). Несмотря на проводимую терапию, отмечалось усиление дыхательной недостаточности, нарастали концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок 120 мг/мл), прогрессировала тромбоцитопения ($30 \times 10^9/\text{л}$) на фоне снижения уровня гемоглобина (60 г/л) и увеличения показателей лактатдегидрогеназы (600 Ед/л). С целью купирования цитокинового шторма и вторичной тромботической микроангиопатии (COVID-ассоциированного ТМА-подобного синдрома) было принято решение о проведении терапевтического плазмообмена. Сеанс терапевтического плазмообмена проводился по стандартной методике в условиях респираторной поддержки и поверхностной медикаментозной седации в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В конце процедуры терапевтического плазмообмена у пациентки развился эпизод фибрилляции желудочков с полной остановкой кровообращения. Начаты реанимационные мероприятия, пациентка интубирована и переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проведена дефибрилляция, со второй попытки восстановлен синусовый ритм. Показатели гемодинамики стабилизированы линейным введением норадреналина. На ЭКГ: синусовый ритм, элевация сегмента ST с формированием глубоких отрицательных зубцов Т, $\text{QT}_\text{C} = 500$ мс (рис. 1). Тропонин I – 170 нг/л (норма до 23 нг/л).

Эхо-КГ-исследование выявило значительное снижение систолической функции обоих желудочков (фракция выброса левого желудочка по Симпсону) – около 20% (норма $> 55\%$), FAC RV (Fractional area change) – 25% (норма $> 35\%$), циркулярный акинез области верхушки и средних сегментов обоих желудочков, гиперкинез базальных сегментов обоих желудочков (рис. 2). Умеренное расширение левых отделов сердца (индекс конечно-диастолического объема левого желудочка 80 мл/м^2 (норма до 61 мл/м^2), индекс объема левого предсердия 36 мл/м^2 (норма до 34 мл/м^2), размеры правых отделов сердца не увеличены, умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт. ст., норма до 30 мм рт. ст.), умеренная митральная и трикуспидальная регургитация.

Для исключения острого коронарного синдрома как причины эпизода остановки кровообращения

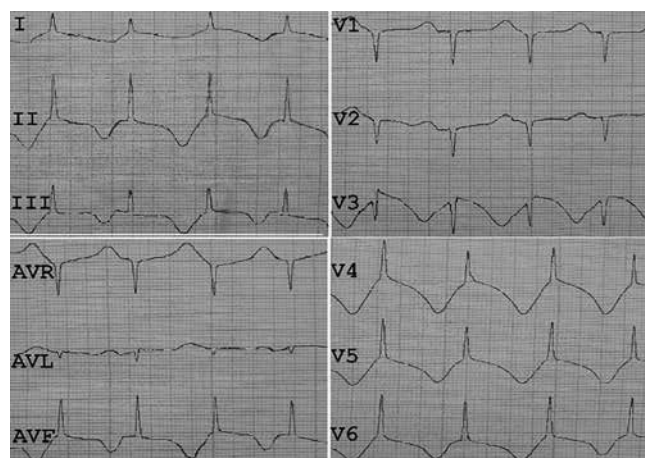


Рис. 1. ЭКГ после эпизода фибрилляции желудочков
Fig. 1. ECG after a ventricular fibrillation episode

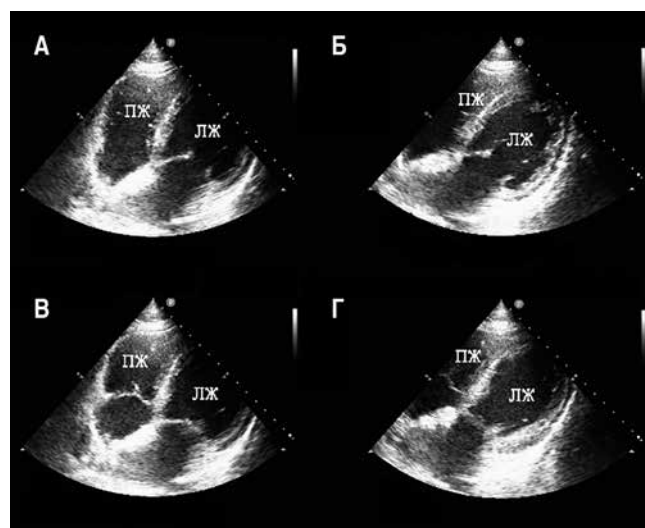


Рис. 2. Эхо-КГ-исследование, субкостальный доступ. А – диастола желудочков, акцент на правый желудочек (ПЖ); Б – диастола желудочков, акцент на левый желудочек (ЛЖ); В – систола желудочков, акцент на ПЖ; Г – систола желудочков, акцент на ЛЖ

Fig. 2. Echo-CG, subcostal access. А – ventricular diastole, emphasis on the right ventricle (RV); Б – ventricular diastole, emphasis on the left ventricle (LV); В – ventricular systole, emphasis on the RV; Г – ventricular systole, emphasis on the LV

и развития кардиогенного шока выполнена экстренная коронароангиография, которая не выявила стенотического поражения коронарных артерий (рис. 3).

Таким образом, с учетом характерного Эхо-КГ-паттерна апикального баллонирования обоих желудочков и данных коронароангиографии установлен диагноз бивентрикулярного СТ, осложнившегося фибрилляцией желудочков с последующим развитием кардиогенного шока. К лечению добавлены левосимендан и небольшие дозы β -блокаторов. Состояние пациентки оставалось тяжелым, продолжали ИВЛ, параметры гемодинамики под-

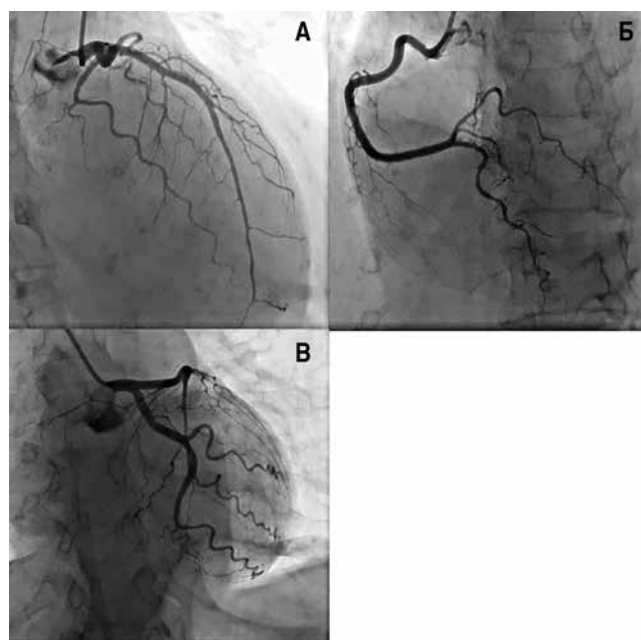


Рис. 3. Коронароангиография. А – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (ЛКА); Б – правая коронарная артерия; В – огибающая ветвь ЛКА

Fig. 3. Coronary angiography. А – anterior interventricular branch of the left coronary artery (LCA); Б – right coronary artery; В – circumflex branch of the LCA

держивали введением норадреналина. Проведена серия Эхо-КГ-исследований, выявлена последовательная положительная динамика. Через неделю после эпизода фибрилляции желудочков: систолическая функция обоих желудочков восстановилась (фракция выброса левого желудочка 55%, TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) 1,9 см, норма > 1,7 см), зоны нарушения локальной сократимости не определялись. Сохранялась умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт. ст.). На ЭКГ отмечался регресс очаговых изменений миокарда – ST изоэлектричен, зубец Т положительный в грудных отведениях, QT_c – 410 мс (рис. 4).

Пациентку отлучили от ИВЛ, экстубировали, гемодинамика стабильна, без прессорной поддержки. В дальнейшем течение заболевания осложнилось прогрессированием COVID-ассоциированного поражения легких с присоединением вторичной бактериальной инфекции (в посевах из бронхоальвеолярного лаважа выделены полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*), развитием сепсиса. Непосредственной причиной смерти стало прогрессирование полиорганной недостаточности.

По результатам аутопсии диагноз новой коронавирусной инфекции, осложненной полиорганной недостаточностью и сепсисом, был подтвержден. Данных за наличие гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий сердца не получено. Проведенное прицельное изу-

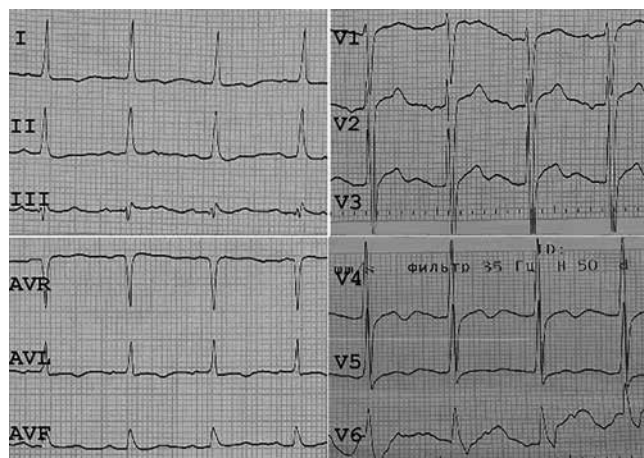


Рис. 4. ЭКГ-динамика через неделю

Fig. 4. ECG changes after one week

чение коронарного русла и гистологическое исследование миокарда позволили исключить воспалительный и коронарогенный генез повреждения кардиомиоцитов. Результаты гистологического исследования миокарда представлены на рис. 5.

Обсуждение

На фоне высокого уровня психоэмоционального напряжения в обществе, связанного с пандемией новой коронавирусной инфекции, отмечается значительное увеличение частоты встречаемости СТ среди пациентов без верифицированного диагноза COVID-19 [15]. По состоянию на ноябрь 2021 г. опубликовано небольшое количество клинических наблюдений СТ у пациентов с подтвержденным COVID-19 [3, 5–7, 10, 13–15, 17–18, 21, 22]. Примечательно, что данные о частоте встречаемости СТ среди пациентов ОРИТ отсутствуют, несмотря на то что примерно у 22% реанимационных пациентов имеются клиничко-инструментальные признаки острой миокардиальной дисфункции [23]. За период 04.2020 г. – 10.2021 г. среди 1 244 пациентов, наблюдавшихся в ОРИТ нефрологического профиля ГБУЗ ГКБ № 52, было проведено 9 экстренных коронароангиографий в связи с подозрением на острый коронарный синдром: в 5 случаях этот диагноз подтвержден, в 4 – коронарное русло оказалось интактным. За этот же период времени диагноз СТ был установлен дважды: у молодой пациентки с фульминантным течением COVID-19 без предшествующей кардиальной патологии в раннем периоде после аллотрансплантации трупной почки [3] и в описываемом клиническом наблюдении. Для пациентов с COVID-19, получающих лечение программным гемодиализом, характерны высокая частота развития фатальных кардиоваскулярных событий и актуализация коморбидной патологии [4], однако в процессе пандемии развитие СТ, по-видимому, встречается не так часто.

Пациенты ОРИТ подвергаются большому количеству медикаментозных и инструментальных

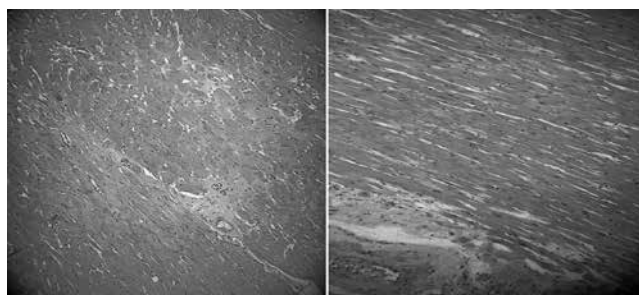


Рис. 5. Гистологическое исследование миокарда.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$.

Кардиомиоциты умеренно увеличены в поперечных размерах, на отдельных участках – извитого вида, имеет место неравномерно выраженная стертость поперечной исчерченности (что может свидетельствовать о контрактурных нарушениях миофибрилл), очаги плазмолиза и фрагментации мышечных волокон. В цитоплазме многих кардиомиоцитов видны отложения рыхлых эозинофильных депозитов. Ядра с диффузной гиперхромией, округлой и овальной формы, расположены в центральных и периферических отделах цитоплазмы миоцитов. В строме миокарда на фоне отека и базофилии определяются умеренно дилатированные капилляры с эритростазами, а также мелкие артерии и артериолы с утолщением стенок, частоклообразным расположением эндотелиальных клеток, эритростазами

Fig. 5. Histological examination of the myocardium. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$. Transverse sizes of cardiomyocytes are moderately enlarged, in some areas - tortuous form, there is unevenly expressed erasure of transverse striation (which may indicate contractural disorders of myofibrils), foci of plasmolysis and fragmentation of muscle fibers. The cytoplasm of many cardiomyocytes shows deposits of loose eosinophilic deposits. Nuclei with diffuse hyperchromia, rounded and oval, are located in the central and peripheral parts of myocyte cytoplasm. In myocardial stroma, against edema and basophilia, moderately dilated capillaries with erythrostates are detected, as well as small arteries and arterioles with thickened walls, often spike-like arrangement of endothelial cells, erythrostates.

вмешательств, которые теоретически могут стать триггерами развития СТ даже в условиях медикаментозной седации, исключающей психоэмоциональный фактор. Весьма вероятным триггером развития СТ в данном клиническом наблюдении представляется процедура терапевтического плазмаобмена, рекомендуемая рядом исследователей для купирования избыточного системного воспалительного ответа [20]. Окончательно подтвердить или опровергнуть данное предположение не представляется возможным из-за крайне малого количества публикаций на эту тему. В доступной авторам литературе имеется единичное описание развития типичного СТ в ходе процедуры плазмафереза у пациента без COVID-19 [8]. В то же время описан случай полного разрешения клиничко-инструментальной картины СТ у пациента с COVID-19 после 5 последовательных сеансов терапевтического плазмаобмена [12]. По состоянию на ноябрь 2021 г.

в ОРИТ для пациентов нефрологического профиля ГБУЗ ГКБ № 52 было проведено 1 236 процедур терапевтического плазмообмена, и только в описываемом наблюдении развился СТ. Тем не менее стремительное развитие СТ у пациентки со стабильным исходным кардиальным статусом, находившейся в состоянии медикаментозной седации, позволяет с высокой долей вероятности рассматривать данный случай как перипроцедуральное осложнение терапевтического плазмообмена. Бивентрикулярный фенотип является прогностически неблагоприятным вариантом течения СТ независимо от сопутствующих заболеваний и непосредственных триггеров его развития [1, 4, 10, 11]. Кроме того, систолическая дисфункция ПЖ – самостоятельный фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19 [2], что в сочетании с бивентрикулярным СТ приводит к тяжелым гемодинамическим последствиям. В представленном клиническом наблюдении не проводили прижизненную диагностику COVID-ассоциированного миокардита из-за объективной недоступности ключевых диагностических модальностей (эндомиокардиальная биопсия миокарда и

МРТ сердца с парамагнитным контрастированием) в условиях пандемии. Данное наблюдение демонстрирует исчерпывающий набор диагностических методик, включая гистологическое исследование миокарда post mortem, подтверждающих наличие СТ у пациентки с новой коронавирусной инфекцией.

Заключение

Впервые представлен случай бивентрикулярного СТ, осложнившегося развитием фибрилляции желудочков и кардиогенного шока у пациентки с COVID-19. В реальной клинической практике необходимо: 1) включать СТ в дифференциально-диагностический поиск причин острой миокардиальной дисфункции при COVID-19; 2) Эхо-КТ рассматривать в качестве основной диагностической модальности в режиме «bedside» для выявления СТ; 3) у пожилых коморбидных пациентов проводить коронароангиографию для окончательного исключения острого коронарного синдрома как причины острой миокардиальной дисфункции.

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. Алехин М. Н. Синдром Такоцубо: значение эхокардиографии // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 7. – С. 80–89. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10009>.
2. Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 16–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1303>.
3. Зельтун-Абрамов Е. М., Белафина Н. И., Фролова Н. Ф. и др. Стресс-индуцированная кардиомиопатия у пациентки с fulminantным течением COVID-19 в ранние сроки после аллотрансплантации почки (наблюдение из практики и краткий обзор литературы) // Клиническая нефрология. – 2020. – № 2. – С. 10–15. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.10-15>.
4. Зельтун-Абрамов Е. М., Белафина Н. И., Фролова Н. Ф. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность. Опыт одного центра // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 9–56. https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20.
5. Козлов И. А., Тюрин И. Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 14–22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>.
6. Устинова Е. С., Яковлев А. А., Марзаева Е. В. и др. Сложности дифференциальной диагностики синдрома Такоцубо и острого инфаркта миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 59–64. doi: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-59-64>.
7. Almas T., Khedro T., Haadi A. et al. COVID-19-induced Takotsubo cardiomyopathy: Venturing beyond the obvious // Ann. Med. Surg. (Lond). – 2021. – Vol. 65. – P. 102291. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102291. PMID: 33981423; PMCID: PMC8082200.
8. Arai M., Ukigai H., Miyata H. A case of transient left ventricular ballooning ("Takotsubo"-shaped cardiomyopathy) developed during plasmapheresis for treatment of myasthenic crisis // Rinsho Shinkeigaku. – 2004. – Vol. 44, № 3. – P. 207–210. Japanese. PMID: 15233276.
9. Cammann V. L., Würdinger M., Ghadri J. R. et al. Takotsubo syndrome: uncovering myths and misconceptions // Curr. Atheroscler. Rep. – 2021. – Vol. 3, № 9. – P. 53. Published 2021 Jul 16. doi:10.1007/s11883-021-00946-z.
1. Alekhin M.N. Takotsubo syndrome: the meaning of echocardiography. *Kardiologia*, 2017, vol. 57, no. 7, pp. 80–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10009>.
2. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M. et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologia*, 2020, vol. 60, no. 11, pp. 16–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1303>.
3. Zeltyn-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. et al. Stress-induced cardiomyopathy in a patient with a fulminant course of COVID-19 early after a kidney allotransplantation. *Klinicheskaya Nefrologiya*, 2020, no. 2, pp. 10–15. (In Russ.) doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.10-15>.
4. Zeltyn-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. et al. Risk factors of adverse outcome of COVID-19 and experience of Tocilizumab administration in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease. *Nefrologiya i Dializ*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 9–56. (In Russ.) https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20.
5. Kozlov I.A., Tyurin I.N. Cardiovascular complications of COVID-19 *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>.
6. Ustinova E.S., Yakovlev A.A., Marzaeva E.V. et al. Differential diagnostics of Takotsubo syndrome and acute myocardial infarction against the background of a new COVID-19 coronavirus infection. *Kardiologiya Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 59–64. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-59-64>.
7. Almas T., Khedro T., Haadi A. et al. COVID-19-induced Takotsubo cardiomyopathy: Venturing beyond the obvious. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2021, vol. 65, pp. 102291. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102291. PMID: 33981423; PMCID: PMC8082200.
8. Arai M., Ukigai H., Miyata H. A case of transient left ventricular ballooning ("Takotsubo"-shaped cardiomyopathy) developed during plasmapheresis for treatment of myasthenic crisis. *Rinsho Shinkeigaku*, 2004, vol. 44, no. 3, pp. 207–210. Japanese. PMID: 15233276.
9. Cammann V.L., Würdinger M., Ghadri J.R. et al. Takotsubo syndrome: uncovering myths and misconceptions. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2021, vol. 3, no. 9, pp. 53. Published 2021 Jul 16. doi:10.1007/s11883-021-00946-z.

10. Citro R., Bossone E., Parodi G. et al. Independent impact of RV involvement on in-hospital outcome of patients with Takotsubo syndrome // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2016. – Vol. 9, № 7. – P. 894–895. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.005.
11. Citro R., Lyon A. R., Meimoun P. et al. Standard and advanced echocardiography in Takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 57–74. doi:10.1016/j.echo.2014.08.020.
12. Faqih F., Alharthy A., Alshaya R. et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy in fulminant COVID-19 associated with cytokine release syndrome and resolution following therapeutic plasma exchange: a case-report // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020. – Vol. 20, № 1 – P. 389. doi: 10.1186/s12872-020-01665-0. PMID: 32842957; PMCID: PMC7447602.
13. Fujisaki T., Kassim F., Kassim G. et al. Biventricular takotsubo syndrome with COVID-19 in an Asian male // *J. Cardiol. Cases*. – 2021. – Vol. 24, № 1 – P. 6–9. doi: 10.1016/j.jccase.2020.11.017. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33262862; PMCID: PMC7690273.
14. Gupta A., Madhavan M. V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 1017–1032. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3.
15. Jabri A., Kalra A., Kumar A. et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. e2014780. Published 2020 Jul 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
16. Kato K., Lyon A. R., Ghadri J. R. et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment // *Heart*. – 2017. – Vol. 103, № 18 – P. 1461–1469. doi:10.1136/heartjnl-2016-309783.
17. Okura H. Update of Takotsubo syndrome in the era of COVID-19 // *J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 4 – P. 361–369. doi:10.1016/j.jcc.2020.10.004.
18. Shojaei F., Habibi Z., Goudarzi S. et al. COVID-19: A double threat to takotsubo cardiomyopathy and spontaneous coronary artery dissection? // *Med. Hypotheses*. – 2021. – Vol. 146. – P. 110410. doi:10.1016/j.mehy.2020.110410.
19. Singh S., Desai R., Gandhi Z. et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases [published online ahead of print, 2020 Oct 6] // *SN Compr. Clin. Med.* – 2020. – P. 1–7. doi:10.1007/s42399-020-00557-w.
20. 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.
21. Torabi A. J., Villegas-Galaviz J., Guglin M. et al. Cardiogenic shock following cardiac tamponade and Takotsubo in COVID-19 // *Future Cardiol.* – 2021. – Vol. 17, № 4 – P. 631–635. doi: 10.2217/fca-2020-0115. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33078963; PMCID: PMC7574646.
22. van Osch D., Asselbergs F. W., Teske A. J. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19: a case report. Haemodynamic and therapeutic considerations // *Eur. Heart J. Case Rep.* – 2020. – Vol. 27, № 4 (F11) – P. 1–6. doi: 10.1093/ehjcr/yt271. PMID: 33437922; PMCID: PMC7528942.
23. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA* 2021 Mar 16;325(11):1113] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
10. Citro R., Bossone E., Parodi G. et al. Independent impact of RV involvement on in-hospital outcome of patients with Takotsubo syndrome. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2016, vol. 9, no. 7, pp. 894–895. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.005.
11. Citro R., Lyon A.R., Meimoun P. et al. Standard and advanced echocardiography in Takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 57–74. doi:10.1016/j.echo.2014.08.020.
12. Faqih F., Alharthy A., Alshaya R. et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy in fulminant COVID-19 associated with cytokine release syndrome and resolution following therapeutic plasma exchange: a case-report. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 389. doi: 10.1186/s12872-020-01665-0. PMID: 32842957; PMCID: PMC7447602.
13. Fujisaki T., Kassim F., Kassim G. et al. Biventricular takotsubo syndrome with COVID-19 in an Asian male. *J. Cardiol. Cases*, 2021, vol. 24, no. 1, pp. 6–9. doi: 10.1016/j.jccase.2020.11.017. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33262862; PMCID: PMC7690273.
14. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 7, pp. 1017–1032. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3.
15. Jabri A., Kalra A., Kumar A. et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*, 2020, vol. 3, no. 7, pp. e2014780. Published 2020 Jul 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
16. Kato K., Lyon A.R., Ghadri J.R. et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*, 2017, vol. 103, no. 18, pp. 1461–1469. doi:10.1136/heartjnl-2016-309783.
17. Okura H. Update of Takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *J. Cardiol.*, 2021, vol. 77, no. 4, pp. 361–369. doi:10.1016/j.jcc.2020.10.004.
18. Shojaei F., Habibi Z., Goudarzi S. et al. COVID-19: A double threat to takotsubo cardiomyopathy and spontaneous coronary artery dissection? *Med. Hypotheses*, 2021, vol. 146, pp. 110410. doi:10.1016/j.mehy.2020.110410.
19. Singh S., Desai R., Gandhi Z. et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases [published online ahead of print, 2020 Oct 6]. *SN Compr. Clin. Med.*, 2020, pp. 1–7. doi:10.1007/s42399-020-00557-w.
20. 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.
21. Torabi A.J., Villegas-Galaviz J., Guglin M. et al. Cardiogenic shock following cardiac tamponade and Takotsubo in COVID-19. *Future Cardiol.*, 2021, vol. 17, no. 4, pp. 631–635. doi: 10.2217/fca-2020-0115. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33078963; PMCID: PMC7574646.
22. van Osch D., Asselbergs F.W., Teske A.J. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19: a case report. Haemodynamic and therapeutic considerations. *Eur. Heart J. Case Rep.*, 2020, vol. 27, no. 4(F11), pp. 1–6. doi: 10.1093/ehjcr/yt271. PMID: 33437922; PMCID: PMC7528942.
23. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA* 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»,
123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2.
Тел./факс: +7 (499) 196–10–12.

Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович
доктор медицинских наук, врач-кардиолог.
E-mail: ezelty@mail.ru

Белавина Наталья Ивановна
кандидат медицинских наук, врач отделения
ультразвуковой и функциональной диагностики.
E-mail: natbelavina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Clinical Hospital no. 52, Moscow Health Department,
3/2, Pekhotnaya St., Moscow, 123182.
Phone/Fax: +7 (499) 196-10-12.

Evgeny M. Zeltyn-Abramov
Doctor of Medical Sciences, Cardiologist.
Email: ezelty@mail.ru

Natalya I. Belavina
Candidate of Medical Sciences, Physician of Ultrasound
and Functional Diagnostics Department.
Email: natbelavina@mail.ru

Клочкова Наталья Николаевна

врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики.

E-mail: natalidoc@yandex.ru

Исхаков Рустам Тимурович

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии больных нефрологического профиля.

E-mail: stamius@yandex.ru

Евсюков Олег Юрьевич

кандидат медицинских наук,
врач патологоанатомического отделения.

E-mail: evs-ol@mail.ru

Артюхина Людмила Юрьевна

кандидат медицинских наук, заведующая нефрологическим отделением № 1 (патологии трансплантированной почки).

E-mail: arlyu-1404@yandex.ru

Сванадзе Анна Мурадовна

кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики.

E-mail: asvanadze@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна

доктор медицинских наук, главный врач.

E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Natalia N. Klochkova

Physician of Ultrasound and Functional Diagnostics Department.

Email: natalidoc@yandex.ru

Rustam T. Iskhakov

Head of Nephrology Intensive Care Unit.

Email: stamius@yandex.ru

Oleg Yu. Evsyukov

Candidate of Medical Sciences,
Physician of Pathology Department.

Email: evs-ol@mail.ru

Lyudmila Yu. Artyukhina

Candidate of Medical Sciences, Head of Nephrology Department no. 1 (Transplanted Kidney Pathology).

Email: arlyu-1404@yandex.ru

Anna M. Svanadze

Candidate of Medical Sciences, Physician of Ultrasound and Functional Diagnostics Department.

Email: asvanadze@mail.ru

Maryana A. Lysenko

Doctor of Medical Sciences, Head Physician.

Email: gkb52@zdrav.mos.ru



Влияние севофлурана на активацию нейтрофилов человека в моделях *ex vivo*

Д. О. СТАРОСТИН, А. Н. КУЗОВЛЕВ, О. А. ГРЕБЕНЧИКОВ, В. Т. ДОЛГИХ

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние различных концентраций севофлурана на активацию нейтрофилов человека в модели *ex vivo*.

Материалы и методы. Исследование проведено на клеточной культуре нейтрофилов венозной крови 5 здоровых мужчин. Активацию нейтрофилов под действием липополисахарида (ЛПС) и пептид хемотаксиса N-формил-метионин-лейцин-фенилаланин (fMLP) в качестве стимуляторов оценивали по уровню экспрессии CD11b и CD66b, IL-1 β , IL-6 и IL-8, уровню фосфорилирования гликоген-синтаза-киназы-3 β (GSK-3 β). Для оценки апоптоза использовали аннексин V и йодистый пропидий. Проводили экспозицию нейтрофилов с 0,5, 1 и 1,5 МАК севофлурана для оценки влияния препарата на их активацию.

Результаты. Инкубация нейтрофилов с ЛПС и fMLP статистически значимо повышала экспрессию данных молекул: при обработке ЛПС в дозе 200 нг/мл экспрессия CD11b и CD66b увеличилась в 2,3 и 2,2 раза ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно), а при обработке fMLP в дозе 100 нМ – в 1,7 и 2,0 раза ($p = 0,025$ и $p = 0,03$ соответственно).

При инкубации нейтрофилов с такой же концентрацией ЛПС после экспозиции севофлурана в дозе 1,5 МАК уровень экспрессии CD11b и CD66b увеличился по сравнению с интактными нейтрофилами. Изменение экспрессии CD11b в данном эксперименте было статистически незначимым ($p = 0,055$), изменение экспрессии CD66b – статистически значимым ($p = 0,007$). Таким образом, экспозиция севофлурана в дозе 1,5 МАК снижает провоспалительную активацию нейтрофилов под действием ЛПС.

Заключение. Стимуляция нейтрофилов ЛПС сопровождалась дефосфорилированием GSK-3 β , а экспозиция с 1,5 МАК севофлурана – фосфорилированием. Таким образом, фосфорилирование GSK-3 β в нейтрофилах под действием севофлурана снижает экспрессию CD11b и CD66b.

Ключевые слова: воспаление, нейтрофилы, севофлуран

Для цитирования: Старостин Д. О., Кузовлев А. Н., Гребенчиков О. А., Долгих В. Т. Влияние севофлурана на активацию нейтрофилов человека в моделях *ex vivo* // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 32-39. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-32-39

Effect of Sevoflurane on Activation of Human Neutrophils in *Ex Vivo* Models

D. O. STAROSTIN, A. N. KUZOVLEV, O. A. GREBENCHIKOV, V. T. DOLGIKH

V. A. Negovsky National Research Institute of General Reanimatology, Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective is to study the effect of different concentrations of sevoflurane on activation of human neutrophils in an *ex vivo* model.

Subjects and Methods. The cell culture of venous blood neutrophils of 5 healthy men was used in this study. Neutrophil activation by lipopolysaccharide (LPS) and chemotaxis peptide N-formyl-methionine-leucine-phenylalanine (fMLP) as stimulants, was assessed by the expression level of CD11b and CD66b, IL-1 β , IL-6 and IL-8, the level of phosphorylation of glycogen synthase β -kinase-3 β (GSK-3 β). Annexin V and propidium iodide were used to assess apoptosis. Neutrophils were exposed to 0.5, 1 and 1.5 MAC of sevoflurane to assess the effect of the drug on their activation.

Results. Incubation of neutrophils with LPS and fMLP statistically significantly increased the expression of these molecules: treatment with LPS at the dose of 200 ng/ml increased CD11b and CD66b expression by 2.3 and 2.2 times ($p = 0.002$ and $p = 0.001$, respectively), while treatment with fMLP at 100 nM increased expression by 1.7 and 2.0 times ($p = 0.025$ and $p = 0.03$, respectively).

When neutrophils were incubated with the same concentration of LPS after exposure to sevoflurane at a dose of 1.5 MAC, the level of CD11b and CD66b expression increased versus intact neutrophils. In this experiment, the change in CD11b expression was statistically insignificant ($p = 0.055$), the change in CD66b expression was statistically significant ($p = 0.007$). Thus, sevoflurane exposure at a dose of 1.5 MAC reduces proinflammatory activation of neutrophils induced by LPS.

Conclusion. Stimulation of neutrophils by LPS was accompanied by dephosphorylation of GSK-3 β , and exposure to 1.5 MAC of sevoflurane resulted in its phosphorylation. Thus, phosphorylation of GSK-3 β in neutrophils by sevoflurane reduces the expression of CD11b and CD66b.

Key words: inflammation, neutrophils, sevoflurane

For citations: Starostin D.O., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Dolgikh V.T. Effect of sevoflurane on activation of human neutrophils in *ex vivo* models. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 32-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-32-39

Для корреспонденции:

Старостин Даниил Олегович
E-mail: starostin_daniil@mail.ru

Correspondence:

Daniil O. Starostin
Email: starostin_daniil@mail.ru

Воспаление представляет собой типовой патологический процесс, направленный на защиту организма от инфекции [10]. Тем не менее у пациентов в критическом состоянии воспаление может быть также ключевым патогенетическим фактором повреждения тканей и прогрессирования мультиорганной дисфункции [2]. Нейтрофилы являются

одними из основных участников воспалительного процесса, в связи с чем их дисфункция может иметь большое значение в патогенезе критических состояний [18]. Так, в ряде исследований была продемонстрирована роль нейтрофилов в прогрессировании за счет дополнительного повреждения тканей при сепсисе [30], остром респираторном дистресс-син-

дроме [13], коагулопатиях [9, 12] и других патологических процессах и состояниях. Таким образом, терапия, направленная на нормализацию функции нейтрофилов, может быть целесообразной у таких пациентов. Ввиду важной роли нейтрофилов в регуляции воспаления при инфекционных и неинфекционных заболеваниях актуальным вопросом является поиск оптимальных методов определения активации нейтрофилов. В качестве маркеров активации нейтрофилов были предложены белки CD11b и CD66b [1]. Они представляют собой интегрины, которые быстро экспрессируются на цитоплазматической мембране нейтрофилов при их активации, что продемонстрировано в ряде исследований [20, 25, 27, 28]. Среди других маркеров активации нейтрофилов можно отметить фосфорилированную киназу гликогенсинтазы-3 β (фосфо-ГСК-3 β). ГСК-3 представляет собой сериновую протеазу, которая участвует в регуляции различных клеточных процессов, причем данный фермент регулирует не только синтез гликогена, но также продемонстрирована его роль в регуляции клеточного цикла (и деления клеток) и большом количестве различных сигнальных путей. Обе изоформы данного фермента – ГСК-3 α и ГСК-3 β – обнаружены в нейтрофилах, однако их функции в данных клетках недостаточно изучены. Тем не менее показано, что фосфорилирование обоих изоферментов является важным регуляторным механизмом нейтрофилов. Таким образом, количество фосфо-ГСК-3 β в нейтрофилах может отражать их активность [3, 7].

В настоящее время открыто большое количество нейтрофильных факторов, влияющих на возбудителей инфекции, компоненты иммунной системы, ткани организма. Предложен ряд терапевтических методов, воздействующих на те или иные звенья функционирования нейтрофилов: воздействие на образование нейтрофилов, их выход из костного мозга, рекрутинг и миграцию, хемотаксис, активацию [5, 29], а также на основные ферменты нейтрофилов. Тем не менее большая часть таргетных препаратов характеризуется теми или иными недостатками: недостаточная избирательность действия, нейтропения и иммуносупрессия ввиду избыточного подавления функции нейтрофилов [15, 26]. Некоторые препараты показали свою эффективность в лечении аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [5, 29], однако они не рекомендованы к применению у пациентов в критических состояниях с целью коррекции воспалительного процесса.

Севофлуран представляет собой ингаляционный анестетик, положительное влияние которого на функцию нейтрофилов в критических состояниях продемонстрировано в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo* [6, 17, 23]. Также показано снижение выраженности воспалительного процесса и оксидативного стресса у пациентов после оперативных вмешательств при использовании севофлурана в качестве средства для анестезии [11, 24]. Тем не ме-

нее в настоящее время отсутствуют исследования по применению севофлурана с целью коррекции воспалительного процесса у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Потенциальная эффективность этого анестетика диктует необходимость таких исследований.

Цель исследования: изучить влияние различных концентраций севофлурана на активацию нейтрофилов человека в модели *ex vivo*.

Материалы и методы

Исследование проведено на клеточной культуре нейтрофилов, выделенных из венозной крови 5 здоровых мужчин в возрасте 25–34 лет. В гепаринизированной венозной крови осаждали эритроциты, а плазму наслаивали на фиколл (ПанЭко, Россия) с плотностью 1,077 г/мл и центрифугировали при 400 g 30 мин при комнатной температуре. Затем удаляли супернатант и все дальнейшие процедуры проводили на льду с использованием охлажденных растворов. Примесные эритроциты удаляли с помощью ресуспендирования осадка в 2 мл деионизированной стерильной воды в течение 45 с, а далее добавляли 2 мл 2-кратного PBS для восстановления тоничности, затем центрифугировали при 200 g в течение 10 мин при температуре +4°C. Осажденные нейтрофилы промывали PBS и ресуспендировали в культуральной среде (RPMI 1640 + 10% FBS) [14]. Затем выделенные нейтрофилы на 30 мин помещали в инкубатор, куда подавали воздушную смесь, содержащую различные концентрации севофлурана: 0,5 МАК (1 об. %), 1,0 МАК (2,0 об. %), 1,5 МАК (3,0 об. %).

После этого клетки помещали в увлажненный CO₂-инкубатор (37°C, 5% CO₂) на 30 мин, затем проводили дальнейшие манипуляции. После инкубации с активатором (LPS) нейтрофилы в концентрации 5 млн/мл лизировали в горячем буфере (62,5 mM Tris-HCl, pH 6,8; 2% SDS; 10% глицерина; 50 mM ДТТ, 0,01% бромфенолового синего) в течение 4 мин при 94°C. Белки разделяли в 12%-ном полиакриламидном геле и переносили на PVDF-мембраны (Amersham, США). Далее 5%-ным БСА в буфере ТБСТ (25 mM Tris pH 7,4, 0,15 M NaCl, 0,1% Tween20) блокировали сайты неспецифического связывания. Затем мембраны инкубировали в течение ночи при температуре 4°C с антителами в 5%-ном растворе БСА в ТБСТ (антитела против фосфо-p38 (T180/Y182), Cell Signaling, США). Со вторыми антителами (против мышиных иммуноглобулинов, конъюгированных с пероксидазой хрена и разведенных в 5%-ном растворе БСА/ТБСТ) мембраны инкубировали в течение 1 ч. Визуализацию проводили набором SuperSignal West Pico (ThermoFisher, США) с помощью геле-документирующей системы Bio-Rad ChemiDoc™ Touch.

Апоптоз нейтрофилов оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии. Нейтрофилы инкубировали с липополисахаридами (ЛПС) и fMLP

в течение 22 ч при 37°C в увлажненном CO₂-инкубаторе. Затем клетки центрифугировали при 400 g в течение 5 мин и ресуспендировали осадок в 70 мкл буфера (10 mM HEPES, 120 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, pH = 7,4). К каждой пробе добавляли 2,5 мкл аннексина V, конъюгированного с флюоресцентным красителем FITC (ThermoFisher, США), и оставляли на 25 мин при 37°C. Далее добавляли PI до конечной концентрации 10 мкг/мл, инкубировали еще 5 мин, после чего анализировали 50 тыс. клеток с помощью проточного цитофлуориметра Beckman Coulter CytoFLEX. Апоптотическими считали аннексин V-положительные и PI-отрицательные клетки.

Иммуноферментный анализ осуществляли с помощью реагентов для иммуноферментного определения концентрации анализируемых цитокинов в среде культивации нейтрофилов (Вектор-Бест, Россия) согласно протоколу производителя. Образцы сывороток крови, содержавшие осадок, очищали центрифугированием при 400 g в течение 5 мин при комнатной температуре. Для проведения анализа во все лунки стрипов используемых планшетов вносили по 100 мкл раствора для разведения образцов. Далее вносили в соответствующие лунки в дублях по 100 мкл каждого калибровочного образца и по 100 мкл контрольного образца, а в остальные лунки вносили в дублях по 100 мкл анализируемых образцов сывороток крови. Планшеты заклеивали пленкой и инкубировали 2 ч при встряхивании на шейкере при 37°C и 700 об/мин. После удаления пленки для промывки и удаления остатков жидкости во все лунки вносили по 100 мкл конъюгата № 1. После повторной инкубации и промывки во все лунки вносили по 100 мкл конъюгата № 2. После третьей инкубации и промывки во все лунки вносили по 100 мкл ТМБ и инкубировали в защищенном от света месте в течение 25 мин при комнатной температуре, после чего во все лунки внесли по 100 мкл стоп-реагента.

Оптическую плотность растворов в лунках стрипов измеряли на спектрофотометре вертикального сканирования «BioRad iMark» при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620–655 нм. Для каждой пары лунок вычисляли среднее арифметическое значение оптической плотности, после чего в линейных координатах строили калибровочный график зависимости среднего арифметического значения оптической плотности от концентрации цитокина в калибровочных образцах (нг/мл). Далее по калибровочному графику определяли концентрацию цитокинов в контрольных и анализируемых образцах.

Для определения уровня активации нейтрофилов оценивали их дегрануляцию по увеличению на поверхности клеток молекул CD11b (компонент мембран специфических, желатинозных и четвертичных гранул) и CD66b (компонент мембран специфических гранул) с помощью проточной цитофлуориметрии. Образцы клеток инкубировали с LPS в течение 30 мин при 37°C, затем добавля-

ли 2,5 мкл антител к CD11b, конъюгированных с флюоресцентным красителем FITC (ThermoFisher, США), и 0,5 мкл антител к CD66b, конъюгированных с флюоресцентным красителем AlexaFluor647 (ThermoFisher, США), и 30 мин инкубировали на льду. Затем анализировали 50 тыс. клеток с помощью проточного цитофлуориметра Beckman Coulter CytoFLEX.

Для статистического анализа использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). Результаты представлены медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивали при помощи теста для связанных выборок «W-критерий Вилкоксона» и принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При изучении провоспалительной активации нейтрофилов установлено, что уровни экспрессии CD11b и CD66b на поверхности интактных нейтрофилов составляли 3 898,0 [3 340,0–4 200,0] и 8 786,0 [8 112,0–10 100,0] условных единиц флюоресценции соответственно. Инкубация нейтрофилов с ЛПС и fMLP статистически значимо повышала экспрессию данных молекул:

- при обработке ЛПС в дозе 200 нг/мл экспрессия CD11b и CD66b увеличилась в 2,3 и 2,2 раза ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно);
- при обработке fMLP в дозе 100 нМ экспрессия CD11b и CD66b увеличилась в 1,7 и 2,0 раза ($p = 0,025$ и $p = 0,03$ соответственно).

Эти результаты согласуются с данными литературы о повышении экспрессии CD11b и CD66b при активации нейтрофилов под воздействием различных факторов, инициирующих воспаление [19–21, 25, 27, 28].

При инкубации нейтрофилов с такой же концентрацией ЛПС после экспозиции севовфурана в дозе 0,5 МАК (1 об. %) и 1,0 МАК уровень экспрессии CD11b также значимо увеличился по сравнению с интактными нейтрофилами (табл. 1). Таким образом, экспозиция севовфурана в дозе 0,5–1,0 МАК в условиях *ex vivo* не влияла на провоспалительную активацию нейтрофилов.

При инкубации нейтрофилов с такой же концентрацией ЛПС после экспозиции севовфурана в дозе 1,5 МАК уровень экспрессии CD11b и CD66b увеличился по сравнению с интактными нейтрофилами. Изменение экспрессии CD11b в данном эксперименте было статистически незначимым ($p = 0,055$), изменение экспрессии CD66b – статистически значимым ($p = 0,007$). Таким образом, экспозиция севовфурана в дозе 1,5 МАК снижает провоспалительную активацию нейтрофилов под действием ЛПС.

Аналогичные данные получили при инкубации нейтрофилов с fMLP и экспозиции с севовфураном: применение севовфурана в дозе 0,5 и 1 МАК

Таблица 1. Влияние различных концентраций севофлурана на провоспалительную активацию CD11b и CD66b нейтрофилов, вызванную ЛПС и fMLP

Table 1. Effect of different concentrations of sevoflurane on proinflammatory activation of CD11b and CD66b neutrophils induced by LPS and fMLP

Серии исследования	Маркеры	ЛПС 200 нг/мл		fMLP 100 нМ	
Без севофлурана	CD11b	В 2,3 раза	$p = 0,002^*$	В 1,7 раза	$p = 0,025$
	CD66b	В 2,2 раза	$p = 0,001$	В 2,0 раза	$p = 0,03$
0,5 МАК	CD11b	В 2,3 раза	$p = 0,002$	В 1,7 раза	$p = 0,004$
	CD66b	В 1,8 раза	$p = 0,001$	В 1,75 раза	$p = 0,04$
1,0 МАК	CD11b	В 2,2 раза	$p = 0,008$	В 1,5 раза	$p = 0,03$
	CD66b	В 1,9 раза	$p = 0,01$	В 1,65 раза	$p = 0,04$
1,5 МАК	CD11b	В 1,3 раза	$p = 0,055$	В 1,2 раза	$p = 0,08$
	CD66b	В 1,5 раза	$p = 0,007$	В 1,4 раза	$p = 0,06$

Примечание: * – здесь и далее указано, во сколько раз увеличивается экспрессия маркеров CD11b и CD66b под действием ЛПС и fMLP и значение p , рассчитанное по критерию Вилкоксона, при сравнении интактных нейтрофилов и нейтрофилов, обработанных ЛПС/fMLP

не влияло на провоспалительную активацию нейтрофилов. Увеличение экспрессии CD11b и CD66b под действием fMLP было статистически значимым и существенно не отличалось от такового без экспозиции севофлурана. При инкубации нейтрофилов с такой же концентрацией fMLP после экспозиции севофлурана в дозе 1,5 МАК уровень экспрессии CD11b и CD66b увеличился по сравнению с интактными нейтрофилами в 1,2 и 1,4 раза. Изменение экспрессии CD11b и CD66b в данном эксперименте было статистически незначимым. Таким образом, снижение провоспалительной активации нейтрофилов под воздействием севофлурана в концентрации 1,5 МАК отмечалось также при активации, вызванной fMLP в дозе 100 нМ.

Выявленное снижение экспрессии CD11b и CD66b при экспозиции севофлураном в дозе 1,5 МАК подтвердило возможность подавления избыточной активации нейтрофилов под действием этого анестетика.

Для изучения влияния севофлурана на уровень апоптоза и некроза нейтрофилов человека через 22 ч после их выделения использовали аннексин V и йодистый пропидий. Установили, что уровень спонтанного некроза и апоптоза нейтрофилов через 22 ч инкубации составил 57,0 [56,8–57,9] %, а экспозиции севофлурана 0,5 и 1,5 МАК не влияли на способность нейтрофилов к спонтанному апоптозу: уровень апоптоза составил 52,9 [50,1–54,5] % ($p > 0,05$) для 0,5 МАК; 53 [51,5–54,7] % ($p > 0,05$) для 1,0 МАК и 57,3 [53,0–58,8] % ($p > 0,05$) для 1,5 МАК. Следовательно, севофлуран не влиял на уровень апоптоза нейтрофилов.

Большой интерес представляла оценка влияния севофлурана на изменение экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 нейтрофилами под действием ЛПС и fMLP. В интактных нейтрофилах определялся уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 (табл. 2). Экспозиция севофлурана 0,5 и 1,0 МАК на интактные нейтрофилы не повлияла на уровень экспрессии данных цитокинов. При экспозиции сево-

флурана 1,5 МАК отмечали тенденцию к снижению уровня экспрессии данных цитокинов интактными нейтрофилами (табл. 2), что заслуживает более углубленного изучения влияния севофлурана на экспрессию провоспалительных цитокинов интактными нейтрофилами. Возможно, при увеличении числа добровольцев можно получить статистически значимые различия при экспозиции севофлурана 1,5 МАК.

Добавление в среду инкубации ЛПС в дозе (200 нг/мл) статистически значимо увеличивало уровень провоспалительных цитокинов в нейтрофилах. Аналогично, добавление в среду инкубации fMLP в дозе 100 нМ также статистически значимо увеличивало уровень провоспалительных цитокинов в нейтрофилах.

Экспозиция 0,5 и 1,0 МАК севофлурана не влияла на изменение экспрессии цитокинов под воздействием ЛПС. При этом добавление в среду инкубации ЛПС в дозе 200 нг/мл к нейтрофилам, которые в течение 30 мин находились в инкубаторе с воздушной смесью, после экспозиции 1,5 МАК севофлурана значимо увеличивало уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в нейтрофилах и не влияло на уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 (табл. 2).

В аналогичном эксперименте, проведенном с активацией нейтрофилов 100 нМ fMLP, экспозиция севофлурана 0,5–1 МАК также не препятствовала увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов. При экспозиции 1,5 МАК севофлурана добавление в среду инкубации fMLP в дозе 100 нМ значимо увеличивало уровень экспрессии ИЛ-6 нейтрофилами, активированными ЛПС или fMLP и экспрессии ИЛ-8 нейтрофилами, активированными ЛПС.

Таким образом, экспозиция 1,5 МАК севофлурана препятствовала увеличению экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Заключительным этапом исследования стало изучение влияния экспозиции севофлурана на уровень фосфорилирования ГСК-3 β в нейтрофилах после

Таблица 2. Влияние различных концентраций севофлурана на экспрессию цитокинов нейтрофилами, активированными ЛПС и fMLP

Table 2. Effect of different concentrations of sevoflurane on cytokine expression by neutrophils activated by LPS and fMLP

Серии исследований	Интерлейкины	Интактные нейтрофилы	ЛПС 200 нг/мл	fMLP 100 нМ
Без севофлурана	ИЛ-1β*	0	25,8 [20,2–28,8] $p = 0,001$	21,4 [20,2–25,5] $p = 0,002$
	ИЛ-6	4,1 [2,3–5,5]**	128,1 [114,4–135,7] $p = 0,001$	101,4 [95,9–107,3] $p = 0,002$
	ИЛ-8	15,2 [12,3–17,2]	88,9 [87,0–98,5] $p = 0,0001$	86,8 [84,5–95,7] $p = 0,002$
0,5 МАК	ИЛ-1β	0	22,7 [12,6–20,5] $p = 0,001$	18,6 [17,3–19,7] $p < 0,05$
	ИЛ-6	4,1 [4,0–5,8] $p = 0,8***$	110,5 [100,7–112,9] $p = 0,001$	81,9 [80,7–90,4] $p < 0,05$
	ИЛ-8	12,1 [10,2–12,5] $p = 0,9$	62,9 [58,7–68,8] $p = 0,001$	67,7 [58,7–68,9] $p < 0,05$
1,0 МАК	ИЛ-1β	0	15,5 [12,7–18,7] $p < 0,05$	10,5 [8,7–13,7] $p < 0,05$
	ИЛ-6	4,9 [4,5–6,4] $p = 0,7$	25,4 [33,5–41,5] $p < 0,05$	31,0 [25,4–34,4] $p < 0,05$
	ИЛ-8	11,0 [10,9–11,9] $p = 0,9$	32,9 [21,8–42,5] $p < 0,05$	38,5 [32,9–42,1] $p < 0,05$
1,5 МАК	ИЛ-1β	0	10,5 [9,5–128,7] $p < 0,05$	10,5 [8,3–12,7] $p < 0,05$
	ИЛ-6	3,9 [3,4–4,4] $p = 0,07$	5,2 [4,7–6,4] $p > 0,05$	5,1 [3,8–7,0] $p > 0,05$
	ИЛ-8	11,9 [9,3–13,5] $p = 0,08$	14,8 [18,9–21,3] $p > 0,05$	30,5 [22,9–35,3] $p < 0,05$

Примечание: * – указаны концентрации в пг/мл; ** – медиана [межквартильный интервал]

воздействия ЛПС. Оказалось, что стимуляция ЛПС приводит к дефосфорилированию киназы GSK-3β в нейтрофилах, статистически значимо снижая уровень фосфорилированной формы по сравнению с базальным. Ингаляция 0,5 МАК севофлурана не влияла на уровень фосфорилирования GSK-3β в стимулированных нейтрофилах. При ингаляции 1,0 МАК севофлурана отмечали тенденцию к увеличению уровня фосфорилирования GSK-3β в стимулированных нейтрофилах. При этом ингаляция 1,5 МАК севофлурана статистически значимо увеличивала уровень фосфорилирования GSK-3β в стимулированных нейтрофилах (табл. 3).

Полученные результаты позволяют констатировать влияние севофлурана в дозе 1,5 МАК на фосфорилирование GSK-3β в нейтрофилах, стимулированных ЛПС.

Обсуждение

В данном исследовании продемонстрировано влияние севофлурана на активацию нейтрофилов человека при воспалении. Возможность подавления гипервоспаления севофлураном установлена в ряде экспериментальных исследований на животных [6, 17]. Тем не менее молекулярные меха-

низмы данного воздействия недостаточно изучены. Кроме того, результаты исследований по влиянию севофлурана на воспаление у человека остаются противоречивыми [4, 8, 16].

Выявленное нами снижение активации нейтрофилов под действием ЛПС и fMLP, выразившееся в уровне экспрессии CD11b и CD66b, при экспозиции севофлураном в дозе 1,5 МАК подтверждает возможность подавления избыточной активации нейтрофилов человека при воспалении под действием севофлурана.

Кроме того, отмечено также снижение уровня секреции провоспалительных цитокинов нейтрофилами под воздействием севофлурана. Снижение уровня провоспалительных цитокинов под воздействием севофлурана также было выявлено в ряде экспериментальных исследований на модели сепсиса у животных [6, 23].

Данное исследование также подтверждает, что аналогичный эффект наблюдается при воздействии на нейтрофилы человека. При этом в данном исследовании не обнаружено влияния севофлурана на уровень апоптоза нейтрофилов человека. Тем не менее в исследовании S. Koutsogiannaki et al. показано, что воздействие севофлурана может ингибировать апоптоз нейтрофилов за счет нарушения взаимо-

Таблица 3. Влияние различных концентраций севофлурана на уровень фосфорилирования киназы GSK-3β в нейтрофилах, активированных ЛПС

Table 3. Effect of different concentrations of sevoflurane on the level of phosphorylation of GSK-3β kinase in LPS-activated neutrophils

Серии исследований	Уровень фосфорилированной GSK-3β, у. е. л.	Значение p^*
Интактные нейтрофилы	899 557 [821 555–931 223]	$p = 0,001$
Стимуляция ЛПС	494 700 [412 786–599 000]	$p = 0,001$
ЛПС + севофлуран 0,5 МАК	550 790 [398 344–678 444]	$p = 0,09$
ЛПС + севофлуран 1,0 МАК	671 105 [505 300–777 300]	$p = 0,06$
ЛПС + севофлуран 1,5 МАК	6 788 575 [687 556–890 121]	$p = 0,008$

Примечание: * – по сравнению с интактными нейтрофилами, уровень значимости $p < 0,05$

действия домена смерти Fas (FDD) и Fas-ассоциированным DD (FADD) [17]. Таким образом, вопрос возможности подавления апоптоза нейтрофилов севофлураном требует дальнейшего изучения, возможно, с увеличением числа добровольцев.

Актуальным вопросом является изучение механизмов подавления активации нейтрофилов под действием севофлурана. Предполагалось, что севофлуран дозозависимо модулирует воспалительную активацию нейтрофилов под действием бактериального агента ЛПС через фосфорилирование ГСК-3 β в нейтрофилах, поскольку значимость ГСК-3 β в регуляции функционирования нейтрофилов подтверждается рядом исследований [22].

Выполненное исследование позволило установить, что одним из возможных путей реализации противовоспалительных свойств севофлурана на нейтрофилы при воздействии ЛПС может быть фосфорилирование GSK-3 β в них, что приводит к снижению экспрессии на поверхности нейтрофилов маркеров дегрануляции CD11b и CD66b.

Полученные результаты показывают перспективы применения севофлурана для коррекции гиперергического воспаления при бактериальном сепсисе,

однако эти обнадеживающие данные требуют подтверждения в моделях *in vivo*.

Полученные результаты раскрывают молекулярные механизмы реализации противовоспалительных эффектов севофлурана и предполагают перспективы его применения для лечения избыточного воспаления как при инфекционном, так и при асептическом воспалении, однако полученные данные требуют подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях для изучения его органопротекторных и противовоспалительных свойств.

Выводы

1. Севофлуран обладает выраженным противовоспалительным действием, обусловленным подавлением гиперактивации нейтрофилов, что в данном исследовании продемонстрировано на нейтрофилах человека.

2. Одним из возможных механизмов влияния севофлурана на функцию нейтрофилов является фосфорилирование GSK-3 β в них, что приводит к снижению экспрессии на поверхности нейтрофилов маркеров дегрануляции CD11b и CD66b.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Гребенчиков О. А., Касаткина И. С., Каданцева К. К. и др. Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 45–55. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-45-55>.
- Образцов И. В., Годков М. А., Кулабухов В. В. и др. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе // *Общая реаниматология*. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 40–51. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-2-40-51>.
- Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Павлеева Е. Е. и др. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 109–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>.
- Alleva R. Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia // *Mutagenesis*. – 2003. – Vol. 18, № 5. – P. 423–428. doi:10.1093/mutage/geg013.
- Bartaula-Brevik S., Lindstad Brattas M. K. et al. Splenic tyrosine kinase (SYK) inhibitors and their possible use in acute myeloid leukemia // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 377–387. doi:10.1080/13543784.2018.1459562.
- Beck-Schimmer B., Baumann L., Restin T. et al. Sevoflurane attenuates systemic inflammation compared with propofol, but does not modulate neuro-inflammation: A laboratory rat study // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 34, № 11. – P. 764–775. doi:10.1097/EJA.0000000000000668.
- Borgquist J. D., Quinn M. T., Swain S. D. Adhesion to extracellular matrix proteins modulates bovine neutrophil responses to inflammatory mediators // *J. Leukoc. Biol.* – 2002. – Vol. 71, № 5. – P. 764–774.
- Braz M. G., Braz L. G., Barbosa B. S. et al. DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia // *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2011. – Vol. 726, № 2. – P. 251–254. doi:10.1016/j.mrgentox.2011.09.007.
- Brill A., Fuchs T. A., Savchenko A. S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice: NETs promote deep vein thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 136–144. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.

REFERENCES

- Grebenchikov O.A., Kasatkina I.S., Kadantseva K.K. et al. The effect of lithium chloride on neutrophil activation on exposure to serum of patients with septic shock. *Obschaya Reanimatologiya*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. 45–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-45-55>.
- Obraztsov I.V., Godkov M.A., Kulabukhov V.V. et al. Functional activity of neutrophils in burn sepsis. *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 40–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-2-40-51>.
- Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Bezopasnost i Risk Farmakoterapii*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 109–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>.
- Alleva R. Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia. *Mutagenesis*, 2003, vol. 18, no. 5, pp. 423–428. doi:10.1093/mutage/geg013.
- Bartaula-Brevik S., Lindstad Brattas M.K. et al. Splenic tyrosine kinase (SYK) inhibitors and their possible use in acute myeloid leukemia. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 377–387. doi:10.1080/13543784.2018.1459562.
- Beck-Schimmer B., Baumann L., Restin T. et al. Sevoflurane attenuates systemic inflammation compared with propofol, but does not modulate neuro-inflammation: A laboratory rat study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2017, vol. 34, no. 11, pp. 764–775. doi:10.1097/EJA.0000000000000668.
- Borgquist J.D., Quinn M.T., Swain S.D. Adhesion to extracellular matrix proteins modulates bovine neutrophil responses to inflammatory mediators. *J. Leukoc. Biol.*, 2002, vol. 71, no. 5, pp. 764–774.
- Braz M.G., Braz L.G., Barbosa B.S. et al. DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2011, vol. 726, no. 2, pp. 251–254. doi:10.1016/j.mrgentox.2011.09.007.
- Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice: NETs promote deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 136–144. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.

10. Butterfield T. A., Best T. M., Merrick M. A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair // *J. Athl. Train.* - 2006. - Vol. 41, № 4. - P. 457-465. PMID: 17273473PMCID: PMC1748424.
11. De Conno E., Steurer M. P., Wittlinger M. et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation // *Anesthesiology*. - 2009. - Vol. 110, № 6. - P. 1316-1326. doi:10.1097/ALN.0b013e3181a10731.
12. Fuchs T. A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 2010. - Vol. 107, № 36. - P. 15880-15885. doi:10.1073/pnas.1005743107.
13. Grommes J., Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury // *Mol. Med.* - 2011. - Vol. 17, № 3-4. - P. 293-307. doi:10.2119/molmed.2010.00138.
14. Hayes J. K., Havaleshko D. M., Plachinta R. V. et al. Isoflurane pretreatment supports hemodynamics and leukocyte rolling velocities in rat mesentery during lipopolysaccharide-induced inflammation // *Anesth. Analg.* - 2004. - Vol. 98, № 4. - P. 999-1006. doi:10.1213/01.ANE.0000104584.91385.1D.
15. Jonsson H., Allen P., Peng S. L. Inflammatory arthritis requires Foxo3a to prevent Fas ligand-induced neutrophil apoptosis // *Nat. Med.* - 2005. - Vol. 11, № 6. - P. 666-671. doi:10.1038/nm1248.
16. Karabiyik L., Şardaş S., Polat U. et al. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay // *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* - 2001. - Vol. 492, № 1-2. - P. 99-107. doi:10.1016/S1383-5718(01)00159-0.
17. Koutsogiannaki S., Hou L., Babazada H. et al. The volatile anesthetic sevoflurane reduces neutrophil apoptosis via Fas death domain-Fas-associated death domain interaction // *FASEB J.* - 2019. - Vol. 33, № 11. - P. 12668-12679. doi:10.1096/fj.201901360R.
18. Mortaz E., Alipoor S. D., Adcock I. M. et al. Update on neutrophil function in severe inflammation // *Front. Immunol.* - 2018. - Vol. 9. - P. 2171. doi:10.3389/fimmu.2018.02171.
19. Moss R. B., Mistry S. J., Konstan M. W. et al. Safety and early treatment effects of the CXCR2 antagonist SB-656933 in patients with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* - 2013. - Vol. 12, № 3. - P. 241-248. doi:10.1016/j.jcf.2012.08.016.
20. Nicholson G. C., Tennant R. C., Carpenter D. C. et al. A novel flow cytometric assay of human whole blood neutrophil and monocyte CD11b levels: Upregulation by chemokines is related to receptor expression, comparison with neutrophil shape change, and effects of a chemokine receptor (CXCR2) antagonist // *Pulm. Pharmacol. Ther.* - 2007. - Vol. 20, № 1. - P. 52-59. doi:10.1016/j.pupt.2005.11.009.
21. O'Byrne P. M., Metev H., Puu M. et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet. Respir. Med.* - 2016. - Vol. 4, № 10. - P. 797-806. doi:10.1016/S2213-2600(16)30227-2.
22. Park D. W., Jiang S., Liu Y. et al. GSK3 β -dependent inhibition of AMPK potentiates activation of neutrophils and macrophages and enhances severity of acute lung injury // *Am. J. Physiol.-Lung Cell Mol. Physiol.* - 2014. - Vol. 307, № 10. - P. 735-745. doi:10.1152/ajplung.00165.2014.
23. Rodríguez-González R., Baluja A., Veiras Del Río S. et al. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS // *J. Transl. Med.* - 2013. - Vol. 11, № 1. - P. 87. doi:10.1186/1479-5876-11-87.
24. Schilling T., Kozian A., Senturk M. et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients // *Anesthesiology*. - 2011. - Vol. 115, № 1. - P. 65-74. doi:10.1097/ALN.0b013e3181214b9de.
25. Schmidt T., Brodesser A., Schnitzler N. et al. CD66b overexpression and loss of C5a receptors as surface markers for staphylococcus aureus-induced neutrophil dysfunction // *PLOS ONE*. - 2015. - Vol. 10, № 7. - P. e0132703. doi:10.1371/journal.pone.0132703.
26. Serhan C. N., Levy B. D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators // *J. Clin. Invest.* - 2018. - Vol. 128, № 7. - P. 2657-2669. doi:10.1172/JCI97943.
27. Siddiqi M., Garcia Z. C., Stein D. S. et al. Relationship between oxidative burst activity and CD11b expression in neutrophils and monocytes from healthy individuals: Effects of race and gender // *Cytometry*. - 2001. - Vol. 46, № 4. - P. 243-246. doi:10.1002/cyto.1134.
28. Therrien A., Chapuy L., Bsat M. et al. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease: Activated neutrophils in Crohn's Disease // *Clin. Exp. Immunol.* - 2019. - Vol. 195, № 2. - P. 251-264. doi:10.1111/cei.13226.
29. Westhovens R., Taylor P. C., Alten R. et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate
10. Butterfield T.A., Best T.M., Merrick M.A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J. Athl. Train.*, 2006, vol. 41, no. 4, pp. 457- 465. PMID: 17273473PMCID: PMC1748424.
11. De Conno E., Steurer M.P., Wittlinger M. et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, no. 6, pp. 1316-1326. doi:10.1097/ALN.0b013e3181a10731.
12. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2010, vol. 107, no. 36, pp. 15880-15885. doi:10.1073/pnas.1005743107.
13. Grommes J., Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol. Med.*, 2011, vol. 17, no. 3- 4, pp. 293-307. doi:10.2119/molmed.2010.00138.
14. Hayes J.K., Havaleshko D.M., Plachinta R.V. et al. Isoflurane pretreatment supports hemodynamics and leukocyte rolling velocities in rat mesentery during lipopolysaccharide-induced inflammation. *Anesth. Analg.*, 2004, vol. 98, no. 4, pp. 999-1006. doi:10.1213/01.ANE.0000104584.91385.1D.
15. Jonsson H., Allen P., Peng S.L. Inflammatory arthritis requires Foxo3a to prevent Fas ligand-induced neutrophil apoptosis. *Nat. Med.*, 2005, vol. 11, no. 6, pp. 666-671. doi:10.1038/nm1248.
16. Karabiyik L., Şardaş S., Polat U. et al. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2001, vol. 492, no. 1- 2, pp. 99-107. doi:10.1016/S1383-5718(01)00159-0.
17. Koutsogiannaki S., Hou L., Babazada H. et al. The volatile anesthetic sevoflurane reduces neutrophil apoptosis via Fas death domain-Fas-associated death domain interaction. *FASEB J.*, 2019, vol. 33, no. 11, pp. 12668-12679. doi:10.1096/fj.201901360R.
18. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M. et al. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 2171. doi:10.3389/fimmu.2018.02171.
19. Moss R.B., Mistry S.J., Konstan M.W. et al. Safety and early treatment effects of the CXCR2 antagonist SB-656933 in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 241-248. doi:10.1016/j.jcf.2012.08.016.
20. Nicholson G.C., Tennant R.C., Carpenter D.C. et al. A novel flow cytometric assay of human whole blood neutrophil and monocyte CD11b levels: Upregulation by chemokines is related to receptor expression, comparison with neutrophil shape change, and effects of a chemokine receptor (CXCR2) antagonist. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 52-59. doi:10.1016/j.pupt.2005.11.009.
21. O'Byrne P.M., Metev H., Puu M. et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 10, pp. 797-806. doi:10.1016/S2213-2600(16)30227-2.
22. Park D.W., Jiang S., Liu Y. et al. GSK3 β -dependent inhibition of AMPK potentiates activation of neutrophils and macrophages and enhances severity of acute lung injury. *Am. J. Physiol.-Lung Cell Mol. Physiol.*, 2014, vol. 307, no. 10, pp. 735-745. doi:10.1152/ajplung.00165.2014.
23. Rodríguez-González R., Baluja A., Veiras Del Río S. et al. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS. *J. Transl. Med.*, 2013, vol. 11, no. 1, pp. 87. doi:10.1186/1479-5876-11-87.
24. Schilling T., Kozian A., Senturk M. et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*, 2011, vol. 115, no. 1, pp. 65-74. doi:10.1097/ALN.0b013e3181214b9de.
25. Schmidt T., Brodesser A., Schnitzler N. et al. CD66b overexpression and loss of C5a receptors as surface markers for staphylococcus aureus-induced neutrophil dysfunction. *PLOS ONE*, 2015, vol. 10, no. 7, pp. e0132703. doi:10.1371/journal.pone.0132703.
26. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.*, 2018, vol. 128, no. 7, pp. 2657-2669. doi:10.1172/JCI97943.
27. Siddiqi M., Garcia Z.C., Stein D.S. et al. Relationship between oxidative burst activity and CD11b expression in neutrophils and monocytes from healthy individuals: Effects of race and gender. *Cytometry*, 2001, vol. 46, no. 4, pp. 243-246. doi:10.1002/cyto.1134.
28. Therrien A., Chapuy L., Bsat M. et al. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease: Activated neutrophils in Crohn's Disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2019, vol. 195, no. 2, pp. 251-264. doi:10.1111/cei.13226.
29. Westhovens R., Taylor P.C., Alten R. et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with

- (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1) // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 6. – P. 998–1008. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210104.
30. Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 1318–1321. doi:10.1038/nm.2053.
- methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, vol. 76, no. 6, pp. 998–1008. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210104.
30. Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 11, pp. 1318–1321. doi:10.1038/nm.2053.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
107031, Москва,
ул. Петровка д. 25, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 694–27–08.*

Старостин Даниил Олегович

*ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института высшего и дополнительного
профессионального образования.
E-mail: starostin_daniil@mail.ru*

Кузовлев Артем Николаевич

*доктор медицинских наук, доцент,
заместитель директора – руководитель.
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru*

Гребенчиков Олег Александрович

*доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru*

Долгих Владимир Терентьевич

*доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник, заслуженный деятель науки РФ.
E-mail: prof_dolgih@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*V.A. Negovsky National Research Institute of General
Reanimatology, Federal Research Clinical Center of
Reanimatology and Rehabilitation,
25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.
Phone: +7 (495) 694–27–08.*

Daniil O. Starostin

*Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care of the Institute of Higher Education and Post Graduate
Training.
Email: starostin_daniil@mail.ru*

Artem N. Kuzovlev

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Deputy Director.
Email: artem_kuzovlev@mail.ru*

Oleg A. Grebenchikov

*Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
Email: oleg.grebenchikov@yandex.ru*

Vladimir T. Dolgikh

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher,
Honored Researcher of Russia.
Email: prof_dolgih@mail.ru*



Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического preconditionирования при кардиохирургических вмешательствах

А. М. РАДОВСКИЙ, А. Е. БАУТИН, Л. И. КАРПОВА, А. О. МАРИЧЕВ, И. Ю. ИВАНОВ, В. Л. ЭТИН, Е. Ю. ВАСИЛЬЕВА, М. Л. ИВАНОВА, Е. В. БАТАЛИНА, В. К. ГРЕБЕННИК, Д. А. ЛАЛЕТИН

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повысить эффективность интраоперационной кардиопротекции при аортокоронарном шунтировании (АКШ) за счет применения модифицированной методики дистантного ишемического preconditionирования (ДИП).

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включено 119 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, которым предстояло АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Сформированы 5 групп: 1-я группа «Контроль севофлуран» (КонтрСево) – ДИП не применяли, анестезия на основе севофлурана ($n = 24$); 2-я группа «ДИП1 севофлуран» (ДИП1Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией одной нижней конечности, анестезия на основе севофлурана ($n = 26$); 3-я группа «ДИП2 севофлуран» (ДИП2Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, анестезия на основе севофлурана ($n = 23$); 4-я группа «Контроль пропофол» (КонтрПроп) – ДИП не применяли, анестезия на основе пропофола ($n = 22$); 5-я группа «ДИП2 пропофол» (ДИП2Проп) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, анестезия на основе пропофола ($n = 24$). Уровень тропонина I (TnI) оценивали до индукции анестезии, через 30 мин, 12, 24, 36 и 48 ч после прекращения ИК. Также оценивали гемодинамику и показатели клинического течения послеоперационного периода АКШ. Оценку влияния объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время протокола ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП проводили путем сравнения групп КонтрСево, ДИП1Сево, ДИП2Сево. Для оценки влияния пропофола на кардиопротективные эффекты ДИП сравнивали группы КонтрПроп и ДИП2Проп.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия в концентрации TnI между группами КонтрСево и ДИП2Сево в точках 12, 24 и 36 ч: КонтрСево 1,83 (1,3; 2,24) нг/мл, ДИП2Сево 1,28 (0,75; 1,63) нг/мл через 12 ч ($p = 0,02$), КонтрСево 1,44 (0,98; 2,26) нг/мл, ДИП2Сево 1,17 (0,55; 1,66) нг/мл через 24 ч ($p = 0,046$), КонтрСево 1,26 (0,86; 1,72) нг/мл, ДИП2Сево 0,81 (0,47; 1,24) нг/мл через 36 ч ($p = 0,035$). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево, ДИП1Сево и ДИП2Сево различий в концентрации TnI не обнаружено ни на одном из этапов исследования. При сравнении показателей гемодинамики статистически значимых различий между группами не выявлено. В группе ДИП2Сево значимо реже возникали нарушения ритма, требующие ЭИТ или медикаментозной терапии, по сравнению с группой КонтрСево (1 случай против 6) ($p = 0,047$). Других значимых различий в показателях клинического течения послеоперационного периода не выявлено. При сравнении групп КонтрПроп и ДИП2Проп значимых различий в концентрации TnI, показателях гемодинамики, а также в клиническом течении послеоперационного периода не обнаружено.

Выводы. Большой объем тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при выполнении ДИП, сопровождается более выраженным кардиопротективным действием. Модифицированный протокол выполнения ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, выполняемый на фоне анестезии севофлураном, обладает кардиопротективным эффектом при АКШ в условиях ИК. Модифицированный протокол ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, выполняемый на фоне анестезии севофлураном, снижает риск возникновения нарушений ритма, требующих ЭИТ или медикаментозной терапии. Пропофол угнетает кардиопротективные эффекты ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей.

Ключевые слова: дистантное ишемическое preconditionирование, кардиохирургия, кардиопротекция, аортокоронарное шунтирование

Для цитирования: Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И., Маричев А. О., Иванов И. Ю., Этин В. Л., Васильева Е. Ю., Иванова М. Л., Баталина Е. В., Гребенник В. К., Лалетин Д. А. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического preconditionирования при кардиохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 40-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51

Increase of Cardioprotective Effectiveness of Remote Ischemic Preconditioning during Cardiac Surgery

A. M. RADOVSKIY, A. E. BAUTIN, L. I. KARPOVA, A. O. MARICHEV, I. YU. IVANOV, V. L. ETIN, E. YU. VASILYEVA, M. L. IVANOVA, E. V. BATALINA, V. K. GREBENNIK, D. A. LALETIN

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective. To increase the effectiveness of cardioprotection during coronary artery bypass grafting (CABG) by using a modified technique of remote ischemic preconditioning (RIPC).

Subjects and Methods. A prospective randomized study included 119 patients (aged 18 to 75 years) undergoing on-pump CABG. Patients were divided in 5 groups: Group 1 – Sevoflurane control (ContrSevo), RIPC was not used, sevoflurane anesthesia ($n = 24$); Group 2 – RIPC1 sevoflurane (RIP1Sevo), RIPC with ischemia-reperfusion of one lower limb, sevoflurane anesthesia ($n = 26$); Group 3 – RIPC2 sevoflurane (RIP2Sevo), RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs, anesthesia sevoflurane ($n = 23$); Group 4 – Propofol control (ContrProp), RIPC was not used, propofol anesthesia ($n = 22$); Group 5 – RIPC2 propofol (RIP2Prop), RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs, propofol anesthesia ($n = 24$). The serum troponin I concentration (cTnI) (baseline, and 30 minutes, 12, 24, 36 and 48 hours after CPB weaning). Hemodynamic parameters and indicators of the clinical postoperative course also were evaluated. The impact ischemic-reperfused tissue mass of RIPC on the cardioprotection was assessed by comparing the groups of ContrSevo, RIPC1Sevo, and RIPC2Sevo. To assess the impact of propofol on the RIPC-induced cardioprotection, the groups of ContrProp and RIPC2Prop were compared.

Results. Statistically significant differences in cTnI were found between the ContrSevo and the RIPC2Sevo at points of 12, 24 and 36 hours: ContrSevo 1.83 (1.3; 2.24) ng/ml, RIP2Sevo 1.28 (0.75; 1.63) ng/ml after 12 hours ($p = 0.02$), ContrSevo 1.44 (0.98; 2.26) ng/ml, RIPC2Sevo 1.17 (0.55; 1.66) ng/ml after 24 hours ($p = 0.046$), ContrSevo 1.26 (0.86; 1.72) ng/ml, and RIPC2Sevo 0.81 (0.47; 1.24) ng/ml after 36 hours ($p = 0.035$). No differences in the cTnI were found between the groups of ContrSevo and RIPC1Sevo, RIPC1Sevo and RIPC2Sevo at any stage

of the study. There were no statistically significant differences between the groups when comparing hemodynamic parameters. In the RIPC2Sevo Group, arrhythmias requiring cardioversion or drug therapy were significantly less frequent compared to ContrSevo (1 vs. 6) ($p = 0.047$). There were no other significant differences in the postoperative clinical course. When comparing the groups of ContrProp and RIPC2Prop, no significant differences were found in cTnI and hemodynamic parameters as well as in the postoperative clinical course.

Conclusions. A greater mass of ischemic-reperfused peripheral tissue is accompanied by greater RIPC-induced cardioprotection. A modified protocol for RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs with sevoflurane anesthesia enhances cardioprotection during on-pump CABG. The modified RIPC protocol with ischemia-reperfusion of two lower limbs with sevoflurane anesthesia reduces the risk of arrhythmias requiring cardioversion or drug therapy. Propofol inhibits the RIPC-induced cardioprotection with ischemia-reperfusion of two lower limbs.

Key words: remote ischemic preconditioning, cardiac surgery, cardioprotection, coronary artery bypass grafting

For citations: Radovskiy A.M., Bautin A.E., Karpova L.I., Marichev A.O., Ivanov I.Yu., Etin V.L., Vasilyeva E.Yu., Ivanova M.L., Batalina E.V., Grebennik V.K., Laletin D.A. Increase of cardioprotective effectiveness of remote ischemic preconditioning during cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 40-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51

Для корреспонденции:
Баутин Андрей Евгеньевич
E-mail: abautin@mail.ru

Correspondence:
Andrey E. Bautin
Email: abautin@mail.ru

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является основным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) – одной из главных причин смертности в развитых странах [16]. Интраоперационное повреждение миокарда во время АКШ, выполняемого в условиях искусственного кровообращения (ИК), является следствием взаимодействия сложных патофизиологических механизмов, таких как перекисное окисление липидов, образование активных форм кислорода, внутриклеточная перегрузка ионами кальция и др. [9, 15]. Кроме того, негативный вклад вносит запускаемая ИК системная воспалительная реакция, которая также способствует развитию оксидативного стресса, повреждению эндотелия и формированию контрактуры миокарда [5]. Несмотря на то что подобные патофизиологические процессы не всегда сопровождаются клиническими проявлениями и могут быть обнаружены лишь на лабораторном уровне, последствия интраоперационного повреждения миокарда, встречающегося с частотой до 30% [19], оказывают значительное влияние на здоровье пациента. В исследовании, включившем 18 908 пациентов, было показано, что повышение уровня тропонина и креатинфосфокиназы в первые 24 ч после АКШ сопровождалось увеличением среднего и долгосрочного риска смерти [8]. Таким образом, поиск, разработка и оптимизация методов кардиопротекции – актуальная задача, требующая внимания кардиоанестезиологов.

Дистантное ишемическое preconditionирование (ДИП) является одним из методов кардиопротекции, уже доказавших свою эффективность в достаточном количестве исследований [2, 6, 7, 18]. Под термином ДИП обычно предполагают феномен повышения устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению путем выполнения нескольких предварительных коротких эпизодов ишемии-реперфузии тканей, расположенных удаленно от защищаемого органа, перед длительной ишемией последнего [1]. Механизмы реализации ДИП до конца не ясны и до сих пор остаются предметом изучения, тем не менее сформировалась четкая концепция, характеризующая последовательность событий, приводящих к ре-

ализации кардиопротективных эффектов ДИП [10]. В соответствии с современными представлениями, во время эпизодов ишемии-реперфузии удаленного органа в нем происходят накопление и высвобождение молекул-триггеров (аутокоиды, нейrogормоны, цитокины и хемокины). Эти вещества действуют на рецепторы, расположенные на мембране кардиомиоцитов, таким образом запуская внутриклеточную фазу ДИП, во время которой под действием различных киназ (протеинкиназа А, В, С, гликоген-синтетаза-киназа-3 β и др.) происходит активация АТФ-зависимых калиевых каналов в фазу ишемии, а также закрытие неспецифических митохондриальных пор в фазу реперфузии [10, 12, 15, 17]. Результатом активации данных структур являются умеренный протекторный отек матрикса митохондрий, уменьшение образования активных форм кислорода, а также снижение тока ионов кальция, что предотвращает развитие фатальных повреждений для кардиомиоцита [12, 15, 17].

В период с 2006 по 2021 гг., по данным медико-биологической библиографической базы PubMed, выполнено 46 рандомизированных контролируемых исследований эффективности ДИП в кардиохирургии, в которые включено почти 9 000 пациентов. Возможность снижения периоперационного уровня маркеров повреждения миокарда путем применения методики ДИП продемонстрирована в 26 работах, однако улучшение клинического течения раннего послеоперационного периода показано лишь в 7 исследованиях. Стоит отметить, что причиной отрицательных результатов эффективности ДИП могло стать наличие методологических недостатков в большинстве исследований, а именно: гетерогенность исследуемых групп, отсутствие учета факторов, угнетающих кардиопротективные эффекты ДИП, а также применение однотипного протокола ДИП (ишемия-реперфузия одной верхней конечности) [4].

Учитывая вышеизложенное, сегодня, несмотря на многолетнее изучение феномена ДИП, остается ряд нерешенных вопросов. До конца не изучены механизмы реализации органопротективных эффектов ДИП, четко не определены группы пациентов, у ко-

торых кардиопротективные эффекты были бы наиболее выражены. Наконец, необходима разработка оптимального протокола ДИП с учетом факторов, угнетающих эффекты данного феномена, а также факторов, усиливающих кардиопротективные свойства методики.

Цель исследования: повышение эффективности интраоперационной кардиопротекции при АКШ, выполненной в условиях ИК, за счет применения модифицированной методики ДИП.

Гипотезы исследования

1. Увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, повышает кардиопротективную эффективность ДИП.

2. Общая комбинированная анестезия на основе пропофола снижает кардиопротективные эффекты ДИП.

Материал и методы исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование повышения эффективности ДИП как метода кардиопротекции при АКШ выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Для включения в исследование рассматривались все пациенты, которым планировалось изолированное АКШ в условиях ИК. Определены следующие критерии включения: 1) наличие подписанного пациентом добровольного информированного согласия; 2) возраст от 18 до 75 лет; 3) изолированное АКШ в условиях ИК. Критерии невключения должны были исключить факторы, угнетающие кардиопротективные эффекты ДИП, а также исключить обстоятельства, затрудняющие интерпретацию полученных данных в отношении эффективности изучаемого феномена. Сформированы следующие критерии невключения: 1) хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; 2) фракция выброса левого желудочка менее 40%; 3) инфекционный эндокардит; 4) сепсис; 5) сахарный диабет 1-го и 2-го типов; 6) нарушение артериального кровоснабжения нижних конечностей выше I ст. (по А. В. Покровскому, 1978); 7) перенесенный до операции тромбоз глубоких вен нижних конечностей с формированием посттромбофлебитического синдрома; 8) пароксизмальная или постоянная форма фибрилляции предсердий.

В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование включено 130 больных. Предполагалось формирование 5 групп по 26 пациентов в каждой. Рандомизацию проводили методом конвертов в день оперативного вмешательства. В ходе операций у 11 пациентов возникли критерии исключения: необходимость выполнения пластики митрального клапана ($n = 6$), отказ от использования ИК ($n = 4$), невозможность выполнения протокола ДИП вследствие экстренного начала операции ($n = 1$).

Таким образом, в 5 сформированных групп включено 119 пациентов: 1-я группа «Контроль севофлуран» (КонтрСево) – ДИП не выполняли, использовали анестезию на основе севофлурана ($n = 24$); 2-я группа «ДИП1 севофлуран» (ДИП1Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией одной нижней конечности, после выполнения протокола ишемического прекондиционирования проводили анестезию на основе севофлурана ($n = 26$); 3-я группа «ДИП2 севофлуран» (ДИП2Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, после выполнения протокола ишемического прекондиционирования проводили анестезию на основе севофлурана ($n = 23$); 4-я группа «Контроль пропофол» (КонтрПроп) – ДИП не выполняли, использовали анестезию на основе пропофола ($n = 22$); 5-я группа «ДИП2 пропофол» (ДИП2Проп) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, после выполнения протокола ишемического прекондиционирования проводили анестезию на основе пропофола ($n = 24$).

Протокол ДИП. После индукции анестезии пациентам из групп ДИП2Сево и ДИП2Проп выполняли ДИП по следующему протоколу: на две нижние конечности в область средней трети бедра накладывали манжеты для неинвазивного измерения артериального давления (АД). Далее в манжеты нагнетался воздух до давления, превышающего систолическое АД на 40 мм рт. ст. Период ишемии длился 5 мин, затем следовал 5-минутный интервал реперфузии. Подобный цикл повторялся трижды. Пациентам из групп контроля (КонтрСево, КонтрПроп) манжеты на нижние конечности накладывали, но воздух не нагнетали, эпизоды ишемии-реперфузии не выполнялись. Пациентам из группы ДИП1Сево манжеты на нижние конечности накладывали, но воздух нагнетался лишь в одну манжету, производили эпизоды ишемии-реперфузии одной нижней конечности.

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Интраоперационный мониторинг включал в себя ЭКГ в 7 отведениях с анализом сегмента ST, инвазивное измерение АД, пульсоксиметрию, измерение назальной и ректальной температур, а также измерение центрального венозного давления, давления в легочной артерии, температуры крови и показателей центральной гемодинамики методом репульмональной термодилуции с помощью катетера Свана – Ганца. Контроль указанных показателей проводили с использованием систем «Philips intellivue MX800» (Philips, Нидерланды), «Datex Ohmeda S/5» (GE Healthcare, Финляндия). Во всех случаях осуществляли общую комбинированную анестезию с инвазивной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). ИВЛ и ингаляционную анестезию проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата «Dräger Zeus Infinity Empowered» (Dräger, Германия), «Datex Ohmeda ADU CarestationS/5» (GE Healthcare, США). Индукцию проводили путем медленной инфузии пропофола в дозе 1,5 мг/кг

в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромидом (0,8 мг/кг). Для поддержания анестезии использовали ингаляцию севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,5–2,5% либо инфузии пропофола в дозе $6 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Во время ИК севофлуран подавался в оксигенатор в концентрации 2,0%. Анальгетический компонент обеспечивался за счет введения фентанила в дозе $4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ на фоне анестезии севофлураном или $6 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ – на фоне анестезии пропофолом. Поддержание миорелаксации в течение оперативного вмешательства осуществляли путем инфузии пипекурония бромидом в дозе $20 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. После отключения от аппарата ИК продолжали комбинированную анестезию севофлураном и фентанилом или пропофолом и фентанилом в зависимости от групповой принадлежности.

Перфузиологическое обеспечение проводили в соответствии с протоколом, принятым в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. ИК проводили с применением аппаратов «Maquet HL 20» (Maquet AG, Германия), а также «Stockert SV» (Sorin Group, Германия), с которыми использовали мембранные оксигенаторы «Maquet» (Германия), «Dideco» (Италия), «Terumo» (Япония). Перфузию осуществляли в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры $36 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Объемная скорость перфузии составляла $2,4\text{--}2,6 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Адекватность ИК оценивали по уровню среднего АД (60–80 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния.

Характеристика хирургического этапа. После обеспечения хирургического доступа посредством срединной стернотомии и выделения *arteria thoracica interna* вводили гепарин в дозировке 300 ед/кг. Канюляцию аорты и правого предсердия двухступенчатой венозной канюлей производили при достижении целевого активированного времени свертывания (ACT) > 480 с. Зажим на аорту накладывали выше места отхождения коронарных артерий. Проксимальнее зажима в корень аорты устанавливали катетер для антеградной кардиоплегии и дренажа левых камер сердца, в коронарный синус – катетер для выполнения ретроградной кардиоплегии. После пережатия аорты проводили кровяную тепловую антеретроградную кардиоплегию с использованием раствора, содержащего 20 ммоль/л KCl. Далее каждые 15 мин следовал сеанс ретроградной кардиоплегии с мониторингом давления в коронарном синусе с использованием раствора, содержащего 8 ммоль/л KCl. После формирования дистальных анастомозов проводили реперфузию в соответствии с длительностью пережатия аорты. Далее снимали зажим с аорты с последующим формированием проксимальных анастомозов. По окончании основного этапа оперативного вмешательства производили отлучение от ИК.

Оценка кардиопротективной эффективности ДИП. С целью оценки кардиопротективной эффек-

тивности ДИП в течение двух послеоперационных суток проводили оценку динамики концентрации тропонина I (TnI). Концентрацию TnI определяли перед индукцией анестезии, через 30 мин, 12, 24, 36 и 48 ч после завершения ИК, кроме того, производили вычисление площади под кривой динамики концентрации TnI (AUC). Измерение показателей центральной гемодинамики выполняли с помощью катетера Свана – Ганца (метод препульмональной термодилуции). Также проводили оценку основных параметров клинического течения: характер восстановления сердечной деятельности, наличие аритмий в послеоперационном периоде, длительность послеоперационной респираторной поддержки, потребность в инотропной терапии, длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), наличие осложнений, а также длительность госпитализации и летальность.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения выполняли с помощью теста Шапиро – Уилка, сравнение количественных показателей с применением параметрического (критерий Стьюдента) или непараметрического (Манна – Уитни U-тест) методов. Для многогруппового сравнения использовали тест Ньюмана – Кейсла. Для сравнения качественных показателей использовали критерий хи-квадрат. Данные с нормальным распределением представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае ненормального распределения данные представлены в виде: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты исследования

Исходная характеристика пациентов и основные показатели течения периоперационного периода в исследуемых группах. Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами ДИП и контрольными группами в показателях исходного состояния пациентов (табл. 1).

Анализ основных показателей интраоперационного течения АКШ также не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 2).

По всем представленным показателям между группами статистически значимых различий не обнаружено.

Отсутствие статистически значимых различий между группами в исходных характеристиках пациентов, а также при сравнении основных показателей интраоперационного течения позволило продолжить исследование.

Первый этап работы предполагал оценку влияния объема ткани, подвергаемого ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП. Для выполнения этой задачи производили сравнение групп КонтрСево, ДИП1Сево и ДИП2Сево. Целью второго этапа исследования был

Таблица 1. Показатели исходного состояния пациентов в исследуемых группах, $n = 119$ **Table 1. Baseline parameters of patients in the study groups, $n = 119$**

Показатель		КонтрСево ($n = 24$)	ДИП1Сево ($n = 26$)	ДИП2Сево ($n = 23$)	КонтрПроп ($n = 22$)	ДИП2Проп ($n = 24$)
Возраст		62,7 ± 6,5	61,9 ± 7,5	62,8 ± 6,8	60,0 ± 7,6	64,5 ± 7,0
Пол	мужчины, абс. (%)	17 (70,8%)	20 (70,0%)	19 (74,0%)	17 (77,3%)	17 (70,9%)
	женщины, абс. (%)	7 (29,2%)	6 (30,0%)	6 (26,0%)	5 (22,7%)	7 (29,1%)
ППТ		1,97 ± 0,21	1,97 ± 0,16	1,96 ± 0,17	1,97 ± 0,17	1,94 ± 0,20
Гипертоническая болезнь, абс. (%)		24 (100%)	26 (100%)	23 (100%)	21 (95,5%)	24 (100%)
ИМ в анамнезе, абс. (%)		15 (62,5%)	17 (65,3%)	15 (65,2%)	15 (68,1%)	16 (66,6%)
СН, абс. (%)		22 (91,6%)	24 (92,3%)	22 (95,6%)	21 (95,4%)	24 (100%)
ФВ ЛЖ, %		63 (58; 71,5)	60 (57; 68)	62 (55; 68)	59 (53; 70)	60 (51; 72)

Примечание: по всем представленным показателям между группами статистически значимых различий не обнаружено.

ППТ – площадь поверхности тела; ИМ – инфаркт миокарда; СН – стенокардия напряжения; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Таблица 2. Основные показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах, $n = 119$ **Table 2. Main parameters of intraoperative course of CABG in the studied groups, $n = 119$**

Показатель	КонтрСево ($n = 24$)	ДИП1Сево ($n = 26$)	ДИП2Сево ($n = 23$)	КонтрПроп ($n = 22$)	ДИП2Проп ($n = 24$)
Время ИК, мин	95,3 ± 23,4	92,5 ± 31,08	95,6 ± 32,7	92,9 ± 22,7	89,6 ± 24,5
Время пережатия аорты, мин	58,1 ± 10,3	53,0 ± 20,1	55,3 ± 18,4	53,2 ± 13,1	50,1 ± 15,1
Число шунтов	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	3,5 (3; 4)

Примечание: по всем представленным показателям между группами статистически значимых различий не обнаружено;

ИК – искусственное кровообращение

анализ влияния пропофола на кардиопротективные эффекты методики ДИП с использованием эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей. Таким образом, на втором этапе работы выполняли сравнение групп КонтрПроп и ДИП2Проп.

Исследование влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП

При анализе динамики концентрации ТnI с использованием теста Ньюмана – Кейсла для многогруппового сравнения получены следующие данные: в группе ДИП2Сево уровень активности маркера повреждения миокарда был значимо ниже в точках 12, 24 и 36 ч при сравнении с группой КонтрСево (табл. 3). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево, а также группами ДИП1Сево и

Таблица 3. Концентрация ТnI (нг/мл) при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 73$ **Table 3. TnI concentration (ng/ml) using different RIPC methods against sevoflurane anesthesia, median (25th; 75th percentile), $n = 73$**

Этап	КонтрСево ($n = 24$)	ДИП1Сево ($n = 26$)	ДИП2Сево ($n = 23$)	Тест Ньюмана – Кейсла
Исходно	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	$p_{1-2} = 0,97$ $p_{1-3} = 0,98$ $p_{2-3} = 1$
30 мин	0,66 (0,33; 1,43)	0,60 (0,36; 0,84)	0,67 (0,29; 0,98)	$p_{1-2} = 0,138$ $p_{1-3} = 0,153$ $p_{2-3} = 0,628$
12 ч	1,83 (1,3; 2,24)	1,55 (0,94; 2,06)	1,28 (0,75; 1,63)	$p_{1-2} = 0,067$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,374$
24 ч	1,44 (0,98; 2,26)	1,21 (0,83; 1,65)	1,17 (0,55; 1,66)	$p_{1-2} = 0,227$ $p_{1-3} = 0,046$ $p_{2-3} = 0,231$
36 ч	1,26 (0,86; 1,72)	0,94 (0,64; 1,33)	0,81 (0,47; 1,24)	$p_{1-2} = 0,283$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,15$
48 ч	0,92 (0,55; 1,3)	0,67 (0,43; 0,92)	0,51 (0,32; 0,77)	$p_{1-2} = 0,963$ $p_{1-3} = 0,291$ $p_{2-3} = 0,147$

ДИП2Сево статистически значимых различий не выявлено.

В табл. 4 представлены данные о максимальных значениях TnI, отмеченных у пациентов на этапах исследования (TnIпик.). Обнаружена тенденция к меньшим значениям TnIпик. в группе ДИП с использованием ишемии-реперфузии двух конечностей (ДИП2Сево), однако различия не получили статистического подтверждения.

Анализ значений показателя площади под кривой динамики концентрации TnI за 48 ч (AUC TnI) выявил статистически значимые различия между группами КонтрСево и ДИП2Сево, свидетельствующие о наличии кардиопротективного воздействия при использовании эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей (табл. 4, рис. 1). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево статистически значимых различий не выявлено, что указывало на недостаточное кардиопротективное воздействие при применении эпизодов ишемии-реперфузии только одной нижней конечности.

метры гемодинамики. При многогрупповом сравнении групп КонтрСево, ДИП1Сево и ДИП2Сево статистически значимых различий не обнаружено (табл. 5).

Во всех группах наблюдались закономерное увеличение сердечного индекса и снижение индекса общего периферического сопротивления (тенденция к вазоплегии) после отключения от ИК, что, по всей видимости, обусловлено реваскуляризацией миокарда, а также активацией системного воспалительного ответа.

Влияние ДИП на клиническое течение раннего послеоперационного периода. При сравнении показателей клинического течения раннего послеоперационного периода при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном отмечена тенденция к меньшей длительности нахождения в ОРИТ пациентов из группы ДИП2Сево с использованием ишемии-реперфузии двух нижних конечностей (табл. 6). Кроме того, в этой группе обнаружено статистически значимое различие

Таблица 4. Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования, и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль), *n* = 73

Показатель	КонтрСево (<i>n</i> = 24)	ДИП1Сево (<i>n</i> = 26)	ДИП2Сево (<i>n</i> = 23)	Тест Ньюмана – Кейсла
TnIпик., нг/мл	1,84 (1,26; 2,46)	1,70 (1,00; 2,34)	1,33 (0,88; 1,71)	$p_{1-2} = 0,48$ $p_{1-3} = 0,118$ $p_{2-3} = 0,199$
AUC TnI, нг/мл/48 ч	64,8 (45,6; 93,2)	51,8 (33,6; 74,0)	44,1 (27,1; 65,3)	$p_{1-2} = 0,133$ $p_{1-3} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,228$

Примечание: TnIпик. – максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUC – площадь под кривой динамики концентрации TnI

Таблица 5. Показатели гемодинамики большого круга кровообращения при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль), *n* = 73

Table 5. Hemodynamic parameters of the large circulatory system using different RIPC methods against the background of sevoflurane anesthesia, medians (25th; 75th percentiles), *n* = 73

Показатель		Исходно	30 мин после ИК	12 ч после ИК
СИ, л/(мин × м ²)	КонтрСево	2,11 (1,98; 2,54)	2,90 (2,73; 3,50)	2,79 (2,56; 3,26)
	ДИП1Сево	2,04 (1,80; 2,30)	2,50 (2,20; 2,99)	2,60 (2,30; 2,90)
	ДИП2Сево	2,00 (1,80; 2,40)	2,65 (2,10; 3,27)	2,66 (2,20; 3,10)
ИУО, мл/м ²	КонтрСево	33,4 (29,6; 36,7)	37,7 (34,1; 46,8)	34,8 (28,5; 39,9)
	ДИП1Сево	34,7 (30,1; 40,5)	34,02 (28,8; 37,5)	32,7 (28,7; 36,6)
	ДИП2Сево	34,0 (29,8; 43,4)	36,1 (32,5; 39,1)	32,3 (30,7; 38,7)
ИОПСС, дин/с × см ⁻⁵ × м ²	КонтрСево	2 769 (2 489; 2 993)	1 540 (1 336; 2 077)	1 694 (1 274; 2 314)
	ДИП1Сево	2 626 (2 150; 3 215)	1 924 (1 436; 2 463)	2 091 (1 681; 2 465)
	ДИП2Сево	3 096 (2 284; 3 426)	1747 (1494; 2196)	2 110 (1 709; 2 393)
АДср., мм рт. ст.	КонтрСево	82 ± 16	74 ± 10	79 ± 12
	ДИП1Сево	80 ± 12	69 ± 11	78 ± 11
	ДИП2Сево	81 ± 13	69 ± 10	81 ± 12

Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния двух изученных методик ДИП на пара- с группой КонтрСево в частоте развития нарушений ритма сердца, требовавших электроимпульсной

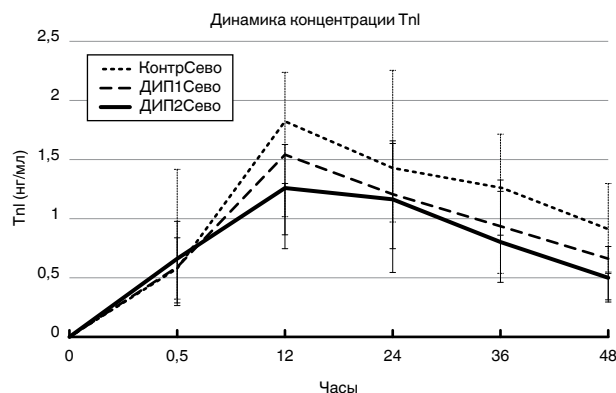


Рис. 1. Динамика концентрации TnI при использовании различных методик дистантного ишемического preconditioning на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Fig. 1. Changes of TnI concentration using different techniques of remote ischemic preconditioning against the background of sevoflurane anesthesia, median (25th; 75th percentile)

терапии или медикаментозного лечения (1 случай против 6, $p = 0,047$).

Исследование влияния пропофола на кардиопротективные эффекты ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей

Проведенный анализ динамики концентрации TnI при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом не выявил статисти-

чески значимых различий в сравнении с контрольными наблюдениями (табл. 7).

При сравнении площади под кривой динамики концентраций TnI статистически значимых различий между группами контроля и методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей при использовании анестезии пропофолом не выявлено (табл. 8, рис. 2). Не обнаружено статистически значимых различий в максимальных значениях TnI, отмеченных у пациентов на этапах исследования (TnIпик.).

Таким образом, использование увеличенного объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, не приводило к значимому росту кардиопротективного воздействия ДИП в случаях, когда методика применялась на фоне анестезии пропофолом. Следовательно, для увеличения кардиопротективного воздействия ДИП при АКШ должно выполняться на фоне анестезии севофлураном.

Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния ДИП, выполненного на фоне анестезии пропофолом, на параметры гемодинамики. При сравнении групп КонтрПроп и ДИП2Проп статистически значимых различий не обнаружено (табл. 9).

При сравнении показателей клинического течения раннего послеоперационного периода статистически значимых различий между группами КонтрПроп и ДИП2Проп не выявлено (табл. 10).

Учитывая данные, полученные в настоящем исследовании, можно утверждать, что для достижения

Таблица 6. Основные показатели клинического течения раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 73$

Table 6. Main parameters of the clinical course of the early postoperative period in patients of the study groups, median (25th; 75th percentile), $n = 73$

Показатель	КонтрСево ($n = 24$)	ДИП1Сево ($n = 26$)	ДИП2Сево ($n = 23$)
Продолжительность ИВЛ, ч	14 ± 5	16 ± 6	16 ± 5
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	21 (18; 22)	22 (19; 24)	17 (9,5; 23)
ФЖ в операционной после ИК, абс.	3	2	1
ФП, абс.	2	2	0
Нарушения ритма сердца, требующие ЭИТ или медикаментозной коррекции, абс.	6	4	1*
Инотропная терапия, ИИ > 5, абс.	0	2	1
Вазопрессорная терапия, ВИ > 5, абс.	11	11	9
ОНМК, абс.	1	0	0
Делирий, абс.	0	0	1
Дыхательная недостаточность, абс.	0	0	2
ЗПТ, абс.	0	0	0
Кровотечение, абс.	0	0	0
Инфекции, абс.	1	1	2
Летальные исходы, абс.	0	0	0
Продолжительность госпитализации, сут	16 (13,5; 19)	16 (14; 20)	19 (14; 22)

Примечание.* – $p < 0,05$ при сравнении с группой КонтрСево; ФЖ – фибрилляция желудочков; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ФП – фибрилляция предсердий; ИИ – инотропный индекс; ВИ – вазоактивный индекс; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ЭИТ – электроимпульсная терапия

Таблица 7. Концентрация TnI (нг/мл) при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й;75-й процентиль), *n* = 46

Table 7. TnI concentration (ng/ml) using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two lower extremities against the background of propofol anesthesia, median (25th;75th percentile), *n* = 46

Этап	КонтрПроп (<i>n</i> = 22)	ДИП2Проп (<i>n</i> = 24)	Манна – Уитни U-тест
Исходно	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,01; 0,01)	<i>p</i> = 0,72
30 мин	0,54 (0,40; 0,79)	0,67 (0,30; 1,37)	<i>p</i> = 0,49
12 ч	1,79 (1,31; 2,10)	1,42 (0,99; 1,90)	<i>p</i> = 0,20
24 ч	1,49 (0,93; 2,35)	1,06 (0,74; 1,63)	<i>p</i> = 0,08
36 ч	1,14 (0,68; 2,10)	0,79 (0,50; 1,18)	<i>p</i> = 0,13
48 ч	0,87 (0,39; 1,64)	0,60 (0,33; 1,10)	<i>p</i> = 0,26

Таблица 8. Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль), *n* = 46

Table 8. Maximum TnI values observed in patients at the stages of the study and area under the curve of TnI concentration changes using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two lower limbs against the background of propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile), *n* = 46

Этап	КонтрПроп (<i>n</i> = 22)	ДИП2Проп (<i>n</i> = 24)	Манна – Уитни U-тест
TnIпик., нг/мл	2,11 (1,32; 2,89)	1,51 (0,99; 1,90)	<i>p</i> = 0,09
AUCTnI, нг/мл/48 ч	60,6 (45,4; 99,6)	44,3 (34,4; 71,8)	<i>p</i> = 0,09

Примечание: TnIпик. – максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUC– площадь под кривой динамики концентрации TnI

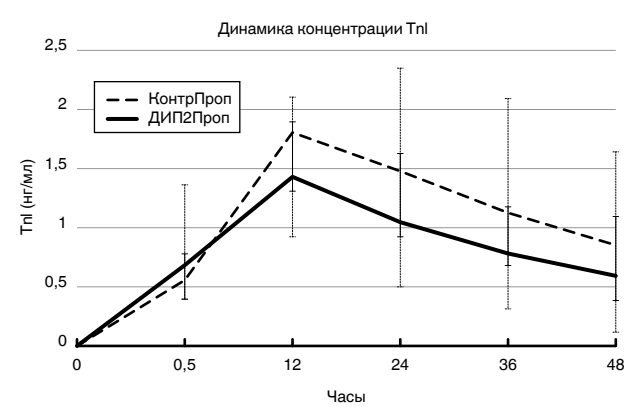


Рис. 2. Динамика концентрации TnI при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Fig. 2. Changes of TnI concentration using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two lower extremities against the background of propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile)

наибольшего кардиопротективного воздействия ДИП перед АКШ должно включать эпизоды ишемии-реперфузии двух нижних конечностей и выполняться на фоне анестезии севофлураном.

Заключение

Разработка модифицированного протокола ДИП с повышенной кардиопротективной эффективностью предполагала не только исключение факторов,

угнетающих органопротективные эффекты данного феномена, но и внесение изменений в алгоритм выполнения протокола ДИП.

До сих пор оценка влияния объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность ДИП проводилась лишь на экспериментальном уровне. В экспериментальном исследовании, выполненном под руководством J. Johnsen, получены результаты, свидетельствующие об отсутствии влияния объема тканей на кардиопротективную эффективность методики [11]. Однако в другой экспериментальной работе на крысах, опубликованной в 2019 г., показано, что увеличение массива тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, повышает эффективность preconditionирования [14]. Эти данные подтверждены в нашем исследовании уже на клиническом уровне. Стоит отметить, что абсолютно все работы, посвященные эффективности ДИП при АКШ, предполагали выполнение методики с использованием ишемии-реперфузии одной верхней конечности. В нашем исследовании для выполнения ДИП использовался объем тканей двух нижних конечностей, который приблизительно в 4 раза превосходит объем тканей одной верхней конечности. Возможно, именно это обстоятельство и послужило причиной полученных положительных результатов.

Изучение влияния анестетиков на процессы кондиционирования уже было описано в ряде исследований [3]. Так, ингибирующее влияние

Таблица 9. Показатели гемодинамики большого круга кровообращения при использовании ДИП на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль), *n* = 46

Table 9. Hemodynamic parameters of the large circulatory circle using RIPC against propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile), *n* = 46

Показатель		Исходно	30 мин после ИК	12 ч после ИК
СИ, л/(мин × м ²)	КонтрПроп	1,98 (1,73; 2,27)	2,65 (2,18; 3,27)	2,80 (2,51; 3,29)
	ДИП2Проп	2,25 (1,93; 2,39)	3,04 (2,77; 3,49)	2,9 (2,69; 3,37)
ИУО, мл/м ²	КонтрПроп	29,5 (27,8; 37,7)	34,8; (25,9; 44,6)	34,4 (31,5; 37,2)
	ДИП2Про	30,7 (27,2; 36,8)	37,1 (31,6; 46,6)	32,7 (30,8; 40,7)
ИОПСС, дин/с×см ⁻⁵ ×м ²	КонтрПроп	3 054 (2 609; 3 569)	1 891 (1 512; 2 329)	1 976 (1 682; 2 182)
	ДИП2Проп	2 732 (2 538; 3 313)	1 745 (1 461; 1 999)	1 922 (1 824; 2 323)
АД _{ср.} , мм рт. ст.	КонтрПроп	84 ± 17	72 ± 7	82 ± 9
		83 ± 16	75 ± 7	82 ± 9

Примечание: СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АД_{ср.} – среднее артериальное давление

Таблица 10. Основные показатели клинического течения раннего послеоперационного периода при использовании ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль), *n* = 46

Table 10. Main parameters of the early postoperative course using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two limbs against the background of propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile), *n* = 46

Показатель	КонтрПроп (<i>n</i> = 22)	ДИП2Проп (<i>n</i> = 24)
Продолжительность ИВЛ, ч	14 ± 6	13 ± 8
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	19 (15; 21)	21 (17; 22)
ФЖ в операционной после ИК, абс.	3	2
ФП, абс.	2	0
Нарушения ритма сердца, требующие ЭИТ или медикаментозной коррекции, абс.	5	2
Инотропная терапия, ИИ > 5, абс.	0	0
Вазопрессорная терапия, ВИ > 5, абс.	9	8
ОНМК, абс.	0	0
Делирий, абс.	0	0
Дыхательная недостаточность, абс.	0	1
ЗПТ, абс.	0	0
Кровотечение, абс.	1	0
Инфекции, абс.	1	0
Летальные исходы, абс.	0	0
Продолжительность госпитализации, сут	20 (15; 22)	20 (17; 22)

пропофола на эффективность ДИП подтверждено на клиническом уровне в работе, посвященной изучению эффективности ДИП при АКШ: снижение уровня маркеров повреждения миокарда наблюдалось на фоне анестезии изофлураном, но не пропофолом [13]. Однако исследований, посвященных влиянию пропофола на эффективность ДИП с использованием ишемии-реперфузии двух нижних конечностей, не выполнено. В нашей работе впервые показано, что пропофол оказывает угнетающее действие на кардиопротективные эффекты ДИП, даже несмотря на использование большого объема ткани, подвергаемого эпизодам ишемии-реперфузии, что не позволяет рекомендовать использование этого анестетика у пациентов, которым планируется ДИП.

Таким образом, учитывая доказанные в настоящем исследовании кардиопротективные свойства ДИП, для дополнительной защиты миокарда при АКШ, выполненного в условиях ИК, рекомендуется применять модифицированную методику ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей с использованием анестезии на основе севофлурана.

Выводы

- 1. ДИП обладает кардиопротективными эффектами при АКШ, выполненном в условиях ИК.
- 2. Использование большого объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при выполнении ДИП, сопровождается более выраженным кардиопротективным действием.

3. При АКШ, выполненном в условиях ИК, кардиопротективное действие ДИП значимо проявляется в случае анестезии на основе севофлурана и менее выражено при анестезии на основе пропофола.

4. Для усиления кардиопротективного воздействия ДИП при АКШ необходимо увеличить объем тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, и использовать анестезию на основе севофлурана.

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. Баутин А. Е., Карпова Л. И., Маричев А. О. и др. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация // Трансляционная медицина. – 2016. – № 1. – С. 50–62. doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62.
2. Дашенко С. В., Баутин А. Е., Ташханов Д. М. и др. Кардиопротективный эффект дистантного ишемического прекодиционирования у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – № 1–С. 35–42. doi:10.24884/1682-6655-2014-13-1-35-42.
3. Лихванцев В. В., Тимошин С. С., Гребенчиков О. А. и др. Анестетическое прекодиционирование миокарда в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 4–10.
4. Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И. и др. Отрицательные результаты рандомизированных исследований дистантного ишемического прекодиционирования – неэффективность методики или несовершенство дизайна? // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 103–107.
5. Baehner T., Boehm O., Probst C. et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery // *Der Anaesthesist*. – 2012. – Vol. 61, № 10. – P. 846–856. doi:10.1007/s00101-012-2050-0.
6. Candilio L., Malik A., Ariti C. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomized controlled clinical trial // *Heart*. – 2015. – № 3. – P. 185–192. doi:10.1056/NEJMoa1413534.
7. Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 11. – P. 2277–2282. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.066.
8. Domanski M. J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery // *J. Am. Med. Association*. – 2011. – Vol. 305, № 6. – P. 585–591. doi:10.1001/jama.2011.99.
9. Fudulu D., Angelini G. Oxidative stress after surgery on the immature heart // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. PMID:27123154; PMCID: PMC4830738. doi:10.1155/2016/1971452.
10. Heusch G., Botker H., Przyklenk K. et al. Remote ischemic conditioning // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 177–195. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.
11. Johnsen J., Pryds K., Salman R. et al. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection // *Basic research in cardiology*. – 2016. – Vol. 111, № 2. – P. 10–20. doi: 10.1007/s00395-016-0529-6.
12. Juhaszova M., Zorro D., Kim S. et al. Glycogen synthetase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore // *J. Clin. Investig.* – 2004. – Vol. 113, № 11. – P. 1535–1549. doi: 10.1172/JCI19906.
13. Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane, but not propofol – a clinical trial // *Acta Anaesthesiol. Scandinav.* – 2012. – № 1. – P. 30–38. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02585.x.
14. Lieder H., Irmert A., Kalmer M. et al. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning // *Physiological Reports*. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. e14146. doi: 10.14814/phy2.14146.
15. Murphy E., Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection // *Annual Review of Physiology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 51–67. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.163645.
16. Nowbar A. N., Gitto M., Howard J. P. et al. Mortality from ischemic heart disease // *Circulation. Cardiovascular Quality Outcomes*. – 2019. – Vol. 12, № 6. – P. e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.

REFERENCES

1. Bautin A.E., Karpova L.I., Marichev A.O. et al. Cardioprotective effects of ischemic conditioning. Up-to-date information in physiology, experimental evidences and clinical applications. *Translyatsionnaya Meditsina*, 2016, no. 1, pp. 50–62. (In Russ.) doi:10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62.
2. Datsenko S.V., Bautin A.E., Tashkhanov D.M. et al. Cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning (RIPC) in patients undergoing aortic valve replacement. *Regionarnoe Krovoobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya*, 2014, no. 1, pp. 35–42. (In Russ.) doi:10.24884/1682-6655-2014-13-1-35-42.
3. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A. et al. Anesthetic myocardial preconditioning in noncardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2011, vol. 8, no. 6, pp. 4–10. (In Russ.)
4. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Karpova L.I. et al. Negative randomized clinical trials of remote ischemic pre-conditioning: method failure or failure of design? *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra Im. N.I. Pirogova*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 103–107. (In Russ.)
5. Baehner T., Boehm O., Probst C. et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Der Anaesthesist*, 2012, vol. 61, no. 10, pp. 846–856. doi:10.1007/s00101-012-2050-0.
6. Candilio L., Malik A., Ariti C. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomized controlled clinical trial. *Heart*, 2015, no. 3, pp. 185–192. doi:10.1056/NEJMoa1413534.
7. Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, no. 11, pp. 2277–2282. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.066.
8. Domanski M.J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Med. Association*, 2011, vol. 305, no. 6, pp. 585–591. doi:10.1001/jama.2011.99.
9. Fudulu D., Angelini G. Oxidative stress after surgery on the immature heart. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016. PMID:27123154; PMCID: PMC4830738. doi:10.1155/2016/1971452.
10. Heusch G., Botker H., Przyklenk K. et al. Remote ischemic conditioning. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 177–195. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.
11. Johnsen J., Pryds K., Salman R. et al. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Research in Cardiology*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 10–20. doi: 10.1007/s00395-016-0529-6.
12. Juhaszova M., Zorro D., Kim S. et al. Glycogen synthetase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Investig.*, 2004, vol. 113, no. 11, pp. 1535–1549. doi: 10.1172/JCI19906.
13. Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane, but not propofol – a clinical trial. *Acta Anaesthesiol. Scandinav.*, 2012, no. 1, pp. 30–38. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02585.x.
14. Lieder H., Irmert A., Kalmer M. et al. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning. *Physiological Reports*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. e14146. doi: 10.14814/phy2.14146.
15. Murphy E., Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection. *Annual Review of Physiology*, 2007, vol. 69, pp. 51–67. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.163645.
16. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P. et al. Mortality from ischemic heart disease. *Circulation. Cardiovascular Quality Outcomes*, 2019, vol. 12, no. 6, pp. e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.

17. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship // *Cardiovasc. Research*. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 157–159. doi: 10.1093/cvr/cvs177.
18. Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – № 9892. – P. 597–604. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6.
19. Yau J. M., Alexander J. H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting [from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection (PREVENT) IV] // *Am. J. Cardiol*. – 2008. – Vol. 102, № 5. – P. 546–551. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.
17. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship. *Cardiovasc. Research*, 2012, vol. 96, no. 2, pp. 157–159. doi: 10.1093/cvr/cvs177.
18. Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2013, vol. 382, no. 9892, pp. 597–604. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6.
19. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting [from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection (PREVENT) IV]. *Am. J. Cardiol*, 2008, vol. 102, no. 5, pp. 546–551. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Радовский Алексей Максимович

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: svetLbii@mail.ru

Баутин Андрей Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: abautin@mail.ru

Карпова Людмила Игоревна

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: karpovali17@mail.ru

Маричев Александр Олегович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реаниматологии № 7.
E-mail: marichevalexandr@gmail.com

Иванов Иван Юрьевич

научный сотрудник НИЛ анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: xeruvimu@mail.ru

Этин Владимир Львович

научный сотрудник НИЛ анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: e1972tin@mail.ru

Васильева Елена Юрьевна

заведующая центральной клинико-диагностической
лабораторией.
E-mail: Elena-almazlab@yandex.ru

Иванова Мария Леонидовна

врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: Marleok@mail.ru

Баталина Евгения Васильевна

врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: zhenechka.smozhe@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Aleksey M. Radovskiy

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: svetLbii@mail.ru

Andrey E. Bautin

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head
of Anesthesiology and Intensive Care Research Laboratory.
Email: abautin@mail.ru

Lyudmila I. Karpova

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: karpovali17@mail.ru

Aleksandr O. Marichev

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 7.
Email: marichevalexandr@gmail.com

Ivan Yu. Ivanov

Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Research
Laboratory.
Email: xeruvimu@mail.ru

Vladimir L. Etin

Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Research
Laboratory.
Email: e1972tin@mail.ru

Elena Yu. Vasilyeva

Head of Central Clinical
Diagnostic Laboratory.
Email: Elena-almazlab@yandex.ru

Maria L. Ivanova

Physician of Clinical Diagnostics Laboratory.
Email: Marleok@mail.ru

Engeniya V. Batalina

Physician of Clinical Diagnostics Laboratory.
Email: zhenechka.smozhe@gmail.com

Гребенник Вадим Константинович

заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3.

E-mail: vadikdoc@mail.ru

Vadim K. Grebennik

Head of Cardiovascular Surgery Department no. 3.

Email: vadikdoc@mail.ru

Лалетин Денис Андреевич

кандидат медицинских наук,

врач – анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: denis_mail5@inbox.ru

Denis A. Laletin

Candidate of Medical Sciences,

Anesthesiologist and Emergency Physician.

Email: denis_mail5@inbox.ru



Оценка *in vitro* адсорбционных свойств различных устройств для селективной гемосорбции липополисахарида (экспериментальное исследование)

А. В. МАРУХОВ¹, М. В. ЗАХАРОВ¹, Н. В. ЧУБЧЕНКО¹, С. Г. ЩЕРБАК²

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

²Городская больница № 40, г. Сестрорецк, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить *in vitro* адсорбционные возможности различных устройств для селективной гемосорбции липополисахарида (ЛПС).

Методы. Использовали методики циркуляции раствора эндотоксина в бычьей сыворотке в замкнутом контуре. Сыворотка перфузировалась через устройство для ЛПС-сорбции в течение 240 мин. Образцы сыворотки собирали до начала перфузии, через 30, 60, 120, 150 и 240 мин после начала циркуляции. Концентрации ЛПС измеряли турбидиметрическим методом. Изучали одну колонку для проведения полимиксиновой гемоперфузии и трех устройств для выполнения селективной адсорбции ЛПС.

Результаты: при применении колонки для проведения полимиксиновой гемоперфузии степень снижения концентрации эндотоксина в бычьей сыворотке в течение 120 мин составила 61%, через 120 мин после дополнительного введения эндотоксина – 57%. При использовании остальных трех устройств данные показатели составили 9 и 6%, 10 и 8%, 5 и 10% соответственно.

Вывод. Исследование *in vitro* по определению не может предусмотреть сложный комплекс патофизиологических реакций, протекающих в организме при сепсисе, что обуславливает ограничения в экстраполяции полученных результатов на клиническую практику.

Ключевые слова: гемоперфузия, селективная адсорбция липополисахарида, эндотоксин

Для цитирования: Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В., Щербак С. Г. Оценка *in vitro* адсорбционных свойств различных устройств для селективной гемосорбции липополисахарида (экспериментальное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 52-57. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-52-57

In Vitro Evaluation of Adsorption Properties of Various Devices for Selective Lipopolysaccharide Hemoperfusion (Experimental Study)

A. V. MARUKHOV¹, M. V. ZAKHAROV¹, N. V. CHUBCHENKO¹, S. G. SHCHERBAK²

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

²City Hospital no. 40, Sestroretsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study *in vitro* adsorption properties of various devices for selective lipopolysaccharide (LPS) adsorption.

Subjects and Methods: Various methods of closed circuit circulating bovine serum endotoxin solutions were used. The serum was perfused using an LPS sorption device for 240 min. Serum samples were collected before the start of perfusion, and 30, 60, 120, 150, and 240 minutes after the start of circulation. LPS concentrations were measured by the turbidimetric method. One column for polymyxin hemoperfusion and three devices for selective adsorption of lipopolysaccharides were assessed.

Results: When using the device for polymyxin hemoperfusion, the concentration of endotoxin in bovine serum decreased by 61% during 120 minutes, and in 120 minutes after additional administration of endotoxin, it went down by 57%. When using the other three devices, these parameters made 9% and 6%, 10% and 8%, 5% and 10%, respectively.

Conclusion. By definition, an *in vitro* study cannot provide for complex pathophysiological reactions occurring in the body during sepsis. This fact leads to limitations in extrapolating the results obtained to clinical practice.

Key words: hemoperfusion, selective lipopolysaccharide adsorption, endotoxin

For citations: Marukhov A.V., Zakharov M.V., Chubchenko N.V., Shcherbak S.G. *In vitro* evaluation of adsorption properties of various devices for selective lipopolysaccharide hemoperfusion (experimental study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 52-57. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-52-57

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Natalia V. Chubchenko
Email: nchubchenko@mail.ru

Несмотря на постоянное развитие медицинских технологий и разработку инновационных подходов к диагностике и лечению, отвечающих основополагающим принципам доказательной медицины, сепсис остается серьезной проблемой для мирового медицинского сообщества. Летальность от сепсиса на протяжении последних двадцати лет демонстрирует тенденцию к некоторому снижению, но, тем не менее, в настоящее время составляет более 30% [7]. Одним из наиболее опасных патофизиологических

и клинических проявлений сепсиса является септический шок, выживаемость при котором не превышает 50% даже при проведении исчерпывающей интенсивной терапии [8, 9]. В подавляющем большинстве случаев септический шок осложняется развитием полиорганной недостаточности, что ведет к повышению летальности до уровня, превышающего 60% [10, 11].

Один из перспективных путей совершенствования интенсивной терапии и снижения летальности

при септическом шоке связан с применением современных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). К настоящему времени разработан ряд методик ЭКД, призванных повысить эффективность лечения сепсиса и септического шока путем воздействия на патогенетические факторы системного инфекционно-воспалительного процесса [2, 4]. Суть применения данных методик состоит в удалении из системного кровотока различных эндогенных токсических субстанций, к наиболее значимым из которых на раннем этапе течения сепсиса относятся липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Метод элиминации из системного кровотока ЛПС получил название селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС-сорбция). Применение данной методики ЭКД в настоящее время имеет достаточно широкое распространение в мире и в России при лечении грамотрицательного сепсиса и септического шока [1, 3–6, 13].

В настоящее время на рынке представлены несколько устройств для проведения ЛПС-сорбции. Некоторые из подобных устройств зарегистрированы и применяются в Российской Федерации. Наиболее распространенными из них в нашей стране в настоящее время являются: колонка «Toxamuxin PMX-20R» (Торэй Индастриз, Инк., Япония), «Alteco®» (Алтеко Медикал, Швеция), а также устройства отечественного производства: «Токсипак» (Покард, Россия) и «Эфферон ЛПС» (Эфферон, Россия).

Цель исследования: изучение *in vitro* адсорбционных возможностей различных устройств для селективной гемосорбции ЛПС.

Материалы и методы исследования

Для оценки адсорбции эндотоксина использованы методики циркуляции раствора эндотоксина в бычьей сыворотке в замкнутом контуре [12]. Каждая колонка промывалась физиологическим раствором с помощью роликового насоса в соответствии с инструкциями производителя.

В стеклянную колбу, содержащую 1 500 мл фетальной бычьей сыворотки (Sigma Aldrich, США), вносили 1-ю дозу ЛПС в количестве 25 мкг (*E. coli* O111: B4, Sigma Aldrich, США). Далее сыворотка перфузировалась через устройство для ЛПС-сорбции в течение 240 мин, как показано на рис. 1. Скорость перфузии соответствовала рекомендованной производителем каждого устройства (100–150 мл/мин). Температура сыворотки в колбе поддерживалась на уровне 37°C с использованием водяной бани в течение всего времени циркуляции.

На 120-й мин в сыворотку добавляли 2-ю дозу ЛПС также в количестве 25 мкг.

Образцы сыворотки собирали до начала перфузии (0 мин), а также через 30, 60, 120 (перед внесением 2-й дозы), 150 и 240 мин после начала циркуляции. Образцы хранили при температуре 2–8°C для дальнейшего измерения в них уровня ЛПС.

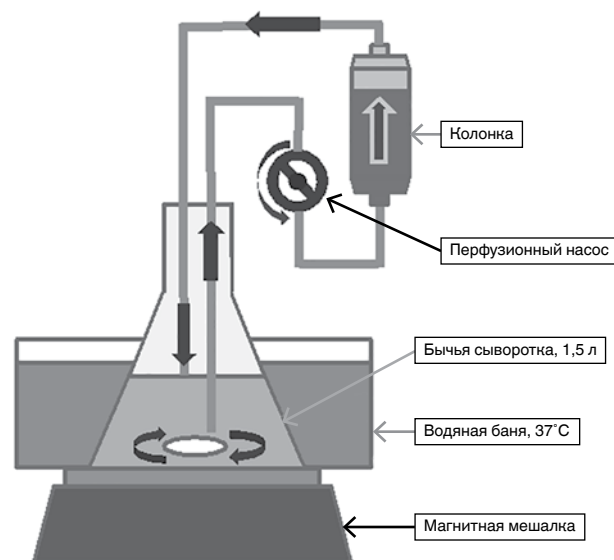


Рис. 1. Схема перфузионного контура

Fig. 1. Perfusion circuit flow chart

Каждый подготовленный образец сыворотки для измерения смешивался с ЛАЛ-реагентом (Limulus amoebocyte lysate – LAL) (Pyrostar, Fujifilm Wako Chemical, Япония) в соотношении 1 : 1 в измерительной пробирке. Концентрации ЛПС измеряли турбидиметрическим методом с использованием прибора «Toxinometer ET-6000» (Pyrostar, Fujifilm Wako Chemical, Япония). Каждый образец был измерен дважды.

Содержание ЛПС в колбе в каждый момент времени выражали в %, вычисляя следующим образом:

$$\text{ЛПС (\%), оставшийся в растворе на момент взятия пробы}} = \frac{\text{содержание ЛПС (мкг) в момент взятия пробы}}{\text{содержание ЛПС (мкг) на 0 мин}} \times 100\%$$

Краткая характеристика исследуемых устройств для ЛПС-сорбции:

1. Колонка «Toxamuxin PMX-20R» является картриджем для ЭКД и предназначена для селективного удаления эндотоксина из циркулирующей крови посредством прямой гемоперфузии. Картридж содержит волокна, изготовленные из производных полистирола. Полимиксин-В иммобилизован на поверхности этих волокон. Фиксированный таким образом полимиксин-В адсорбирует эндотоксин и удаляет его из циркулирующей крови пациента. При этом иммобилизация эндотоксина осуществляется за счет наличия у полимиксина-В выраженной способности связывать А-липидный компонент ЛПС с помощью ионных взаимодействий и гидрофобных связей.

2. «Alteco®» (Алтеко Медикал, Швеция) представляет собой устройство для экстракорпорального лечения, состоящее из корпуса, заполненного пластинами пористого полиэтилена. На поверхности пористых пластин зафиксирован специальный пептид с высокой способностью связывания ЛПС, который захватывает и таким образом удаляет эн-

дотоксин из системного кровотока во время проведения операции ЭКД.

3. «Токсипак» (Покард, Россия) – колонка для проведения ЛПС-сорбции, содержащая гемосорбент, представленный гранулами размером 150–250 мкм на основе сшитой агарозы, с которой ковалентно связаны синтетические лиганды, обладающие способностью селективно связывать эндотоксин.

4. «Эфферон ЛПС» (Эфферон, Россия) является устройством для проведения ЭКД, содержащим ЛПС-селективный полимерный сорбент, представляющий собой стирол-дивинилбензольный сополимер с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом.

Таблица 1. Динамика концентрации ЛПС во время проведения перфузии

Table 1. Changes in lipopolysaccharide concentration during perfusion

Устройство	Время отбора пробы (в мин), липополисахарид (методом ЛАЛ-теста) в мкг						
	средние данные по двум образцам						
	0	30	60	120	120 (болюс)	150	240
Toraymixin PMX-20R	25,50	12,30	11,33	10,01	35,01	22,03	20,51
Эфферон	23,91	21,92	22,94	21,51	46,51	44,80	44,80
Токсипак	25,28	25,27	24,95	24,04	49,04	49,04	46,42
Alteco LPS Adsorber	24,68	23,97	23,61	22,53	47,53	46,78	46,21

Таблица 2. Динамика концентрации ЛПС во время проведения перфузии

Table 2. Changes in lipopolysaccharide concentration during perfusion

Исследуемый образец	Время отбора пробы (в мин), липополисахарид (методом ЛАЛ-теста) в % от начального количества						
	средние данные по двум образцам						
	0	30	60	120	120 (болюс)	150	240
Toraymixin PMX-20R	100	48	44	39	137	86	80
Эфферон	100	92	96	90	195	187	187
Токсипак	100	100	99	95	194	194	184
Alteco LPS Adsorber	100	97	96	91	193	190	187

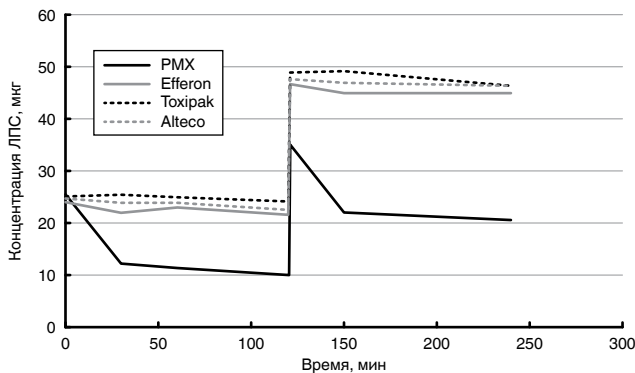


Рис. 2. Динамика концентрации ЛПС во время проведения перфузии

Fig. 2. Changes in lipopolysaccharide concentration during perfusion

ведения ЛПС-сорбции, чем в большинстве стран мира. Данное обстоятельство обусловлено тем, что на российском рынке представлены как зарубежные, так и отечественные разработки в данной области. При этом разные устройства обладают принципами

Результаты

В табл. 1 и на рис. 2 указана динамика средних значений концентрации ЛПС для каждого устройства во время проведения перфузии.

В табл. 2 и на рис. 3 представлена динамика концентрации ЛПС для каждого устройства во время проведения перфузии в процентном выражении от исходной.

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время практикующие врачи в России имеют более широкий выбор устройств для про-

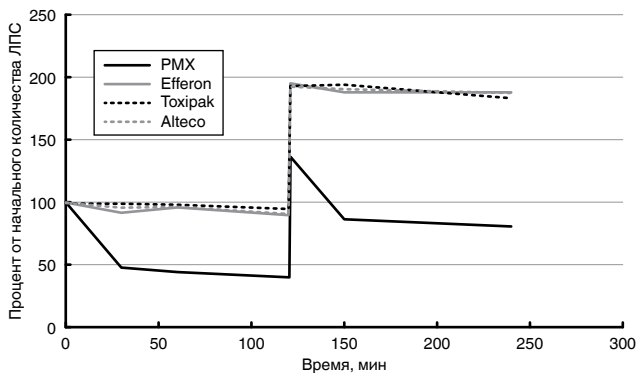


Рис. 3. Процент от начального количества ЛПС во время проведения перфузии

Fig. 3. Percent of the initial level of LPS during perfusion

альными различиями, к которым в числе прочих относят механизм связывания эндотоксина и заявленную производителем сорбционную емкость. Таким образом, возникает закономерный вопрос об эффективности устройств для ЛПС-сорбции и со-

поставлении их по данному параметру. Решающим фактором, во многом определяющим клиническую эффективность селективной гемосорбции ЛПС, является адсорбционная способность устройства. Поэтому именно это свойство наиболее часто становится предметом интереса современных исследователей.

Коллектив авторов под руководством Д. Л. Шукевич (2020) описал результаты исследования *in vitro*, направленного на сравнение адсорбционных возможностей 4 различных устройств для ЛПС-сорбции, среди которых «Toxaymixin PMX-20R» (Торэй Индастриз, Инк., Япония), «Alteco®» (Алтеко Медикал, Швеция), «Токсипак» (Покард, Россия) и «Десепта» (Биотех-М, Россия) (Shukevich D. L. et al., 2020) [14]. Техника данного исследования схожа с таковой, примененной в нашей работе. Среди принципиальных отличий можно выделить то, что в описанном нами эксперименте перфузия крови длилась 240 мин (вместо 120 мин), при этом дозу эндотоксина вводили не только перед началом перфузии, но и через 120 мин ее проведения. Помимо этого, вместо не получившего широкого клинического применения устройства «Десепта» проведено изучение более современной отечественной колонки «Эфферон ЛПС». Повторное введение эндотоксина в систему циркуляции имеет определенный патофизиологический смысл при экстраполировании результатов экспериментального исследования на клинические условия. В известной степени подобные условия моделируют повторное высвобождение в системный кровоток эндотоксина на фоне купирования септического шока при проведении ЛПС-сорбции, регрессирования централизации кровообращения и развития реперфузии.

В целом результаты нашей работы соответствуют данным, полученным другими исследователями. Так, значительно более высокая, по сравнению с другими устройствами, адсорбция эндотоксина на-

блюдалась при применении колонки «Toxaymixin PMX-20R», в том числе при повторном введении ЛПС. Кроме того, стоит отметить практически идентичные адсорбционные возможности устройств «Alteco®» и «Эфферон ЛПС». Одним из ограничений данного исследования является осуществление перфузии лишь на одной колонке каждого из производителей, что обусловлено крайне высокой стоимостью устройств для ЛПС-сорбции. Авторы убеждены, что данное обстоятельство не оказало существенного влияния на результаты исследования, учитывая в целом их соответствие результатам других подобных работ [14].

При выполнении данного исследования мы постарались учесть опыт предыдущих работ подобной направленности при реализации эксперимента таким образом, чтобы условия его проведения были максимально приближены к клиническим. При этом необходимо понимать, что исследование *in vitro* по определению не может предусмотреть сложный комплекс патофизиологических реакций, протекающих в организме при сепсисе. Данное обстоятельство обуславливает ограничения в экстраполировании полученных результатов на клиническую практику, что указывает на необходимость проведения клинических исследований, направленных на изучение и сопоставление эффективности современных устройств для ЛПС-сорбции.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что при использовании «Toxaymixin PMX-20R» степень снижения концентрации эндотоксина в бычьей сыворотке в течение 120 мин составила 61%, а через 120 мин после дополнительного введения эндотоксина – 57%. Для устройств «Alteco®», «Эфферон ЛПС» и «Токсипак» данные показатели составили 9 и 6%, 10 и 8%, 5 и 10% соответственно.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Гендель Л. Л., Соколов А. А., Губанова С. Н. и др. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» для лечения больных с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 42–50. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50>.
- Ким Т. Г., Магомедов М. А., Проценко Д. Н. и др. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80–89. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89>.
- Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. и др. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические наблюдения) // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – Т. 3, № 53. – С. 50–57. <http://www.sovstrat.ru/journals/medicina-celevye-proekty/articles/st-med22-18.html>.
- Полушин Ю. С., Древал Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжитель-

REFERENCES

- Gendel L.L., Sokolov A.A., Gubanova S.N. et al. First clinical experience of using column for LPS-adsorption of toxipak in treatment of sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50>.
- Kim T.G., Magomedov M.A., Protsenko D.N. et al. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 80–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89>.
- Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. The experience of selective lipopolysaccharide adsorption in combined therapy for meningococcal sepsis in children (clinical observations). *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy*, 2015, vol. 3, no. 53, pp. 50–57. (In Russ.) <http://www.sovstrat.ru/journals/medicina-celevye-proekty/articles/st-med22-18.html>.
- Polushin Yu.S., Dreval R.O., Zabolina A.N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods

- ными комбинированными методами заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-2>.
5. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J. et al. Endotoxin elimination in patients with septic shock: An observation study // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 475–483. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>.
 6. De Rosa S., Villa G., Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis // Artif. Organs. – 2020. – Vol. 44, № 2. – P. 184–186. <https://doi.org/10.1111/aor.13550>.
 7. Driessen R.G.H., Heijnen N.F.L., Hulsewe R.P.M.G. 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. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1821912>.
 8. Esposito S., De Simone G., Boccia G. et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2017. – Vol. 10. – P. 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>.
 9. Fujii T., Ganeko R., Kataoka Y. et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [published correction appears in Intensive Care Med. 2018 Jan 16] // Intens. Care Med. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 167–178. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5004-9>.
 10. 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. Published 2018 Jun 15. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2067-0>.
 11. Kellum J. A., Chawla L. S., Keener C. et al. The Effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 281–287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0995OC>.
 12. Romaschin A. D., Obiezu-Forster C. V., Shoji H. et al. Novel insights into the direct removal of endotoxin by polymyxin B hemoperfusion // Blood Purif. – 2017. – Vol. 44, № 3. – P. 193–197. <https://doi.org/10.1159/000475982>.
 13. Shimizu T., Miyake T., Kitamura N. et al. Endotoxin adsorption: Direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) // Transfus. Apher. Sci. – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.015>.
 14. Shukevich D. L., Ponassenko A., Grigoryev E. In vitro comparison of the endotoxin adsorption by blood purification devices // Ther. Apher. Dial. – 2020. – Vol. 10. – <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13605>.
 - of renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 7–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-2>.
 5. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J. et al. Endotoxin elimination in patients with septic shock: An observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2015, vol. 63, no. 6, pp. 475–483. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>.
 6. De Rosa S., Villa G., Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artif. Organs*, 2020, vol. 44, no. 2, pp. 184–186. <https://doi.org/10.1111/aor.13550>.
 7. Driessen R.G.H., Heijnen N.F.L., Hulsewe R.P.M.G. 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. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1821912>.
 8. Esposito S., De Simone G., Boccia G. et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2017, vol. 10, pp. 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>.
 9. Fujii T., Ganeko R., Kataoka Y. et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [published correction appears in Intensive Care Med. 2018 Jan 16]. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 167–178. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5004-9>.
 10. 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. Published 2018 Jun 15. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2067-0>.
 11. Kellum J.A., Chawla L.S., Keener C. et al. The Effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 3, pp. 281–287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0995OC>.
 12. Romaschin A.D., Obiezu-Forster C.V., Shoji H. et al. Novel insights into the direct removal of endotoxin by polymyxin B hemoperfusion. *Blood Purif.*, 2017, vol. 44, no. 3, pp. 193–197. <https://doi.org/10.1159/000475982>.
 13. Shimizu T., Miyake T., Kitamura N. et al. Endotoxin adsorption: Direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX). *Transfus. Apher. Sci.*, 2017, vol. 56, no. 5, pp. 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.015>.
 14. Shukevich D.L., Ponassenko A., Grigoryev E. In vitro comparison of the endotoxin adsorption by blood purification devices. *Ther. Apher. Dial.*, 2020, vol. 10, – <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13605>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МЗ РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Марухов Артем Владимирович

кандидат медицинских наук, начальник отделения
реанимации и интенсивной терапии № 1 клиники
нефрологии и эфферентной терапии.
E-mail: maruxov84@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

Захаров Михаил Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент,
заместитель начальника кафедры нефрологии
и эфферентной терапии.
E-mail: zamiylad@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

Чубченко Наталья Валерьевна

заведующая отделением реанимации и интенсивной
терапии № 2, врач – анестезиолог-реаниматолог клиники
нефрологии и эфферентной терапии.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.

Artem V. Marukhov

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 1 of Nephrology and
Extracorporeal Blood Purification Therapy Clinic.
Email: maruxov84@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

Mikhail V. Zakharov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy
Head of Nephrology and Extracorporeal Blood Purification
Therapy Department.
Email: zamiylad@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

Natalia V. Chubchenko

Head of Intensive Care Department no. 2, Anesthesiologist
and Emergency Physician of Nephrology and Extracorporeal
Blood Purification Therapy Department.

E-mail: nchubchenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

Щербак Сергей Григорьевич

*СПбГБУЗ «Городская больница № 40»,
доктор медицинских наук, профессор, главный врач.
197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.
E-mail: sgsherbak@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-50361259>*

Email: nchubchenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

Sergey G. Shcherbak

*City Hospital no. 40,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician.
9, Borisova St., Sestoretsk, St. Petersburg, 197706.
Email: sgsherbak@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-50361259>*



Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек

С. В. МАСОЛИТИН¹, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{2,3}, И. Н. ТЮРИН², О. А. МАМОНТОВА³, М. А. МАГОМЕДОВ^{1,3}, Т. Г. КИМ¹, А. В. ЯРАЛЯН¹

¹Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова», Москва, РФ

²Городская клиническая больница № 40, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек (ОПП), путем применения селективной гемоперфузии (СГ).

Материалы и методы. В исследование включены 45 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом «токсический рабдомиолиз, осложненный ОПП». Пациенты разделены на 2 группы: в 1-й группе проводили стандартную консервативную терапию; во 2-й группе в течение 1-х сут лечения применяли СГ с целью предупреждения прогрессирования ОПП. Выполняли сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей рабдомиолиза и почечного повреждения, а также исходов лечения между группами.

Результаты. Выявлена достоверно лучшая динамика снижения уровня миоглобина в крови во 2-й группе с 1-х по 7-е сут лечения. В 1-й и 2-й группах данные показатели составили 26,3 и 52,1% соответственно. Применение СГ позволило снизить концентрацию КИМ-1 (молекулы повреждения почек) в моче к 3-м сут лечения во 2-й группе до 16,9%, в 1-й группе отмечался рост концентрации КИМ-1 в моче на 15,5%. Частота потребности в заместительной почечной терапии по неотложным показаниям при применении СГ снизилась с 75 до 52,9%, что привело к уменьшению сроков стационарного лечения с 19,5 (14; 22) до 16,5 (13; 19) сут, а также периода пребывания ОРИТ с 11 (9; 15) до 8 (6; 11) сут.

Выводы. Раннее применение СГ в составе комплексной интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного развитием ОПП, сопровождается более ранним и существенным снижением уровней лабораторных маркеров рабдомиолиза и частоты ОПП по сравнению со стандартным лечением, а также более короткими сроками лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре.

Ключевые слова: токсический рабдомиолиз, селективная гемоперфузия, острое повреждение почек, заместительная почечная терапия

Для цитирования: Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Мамонтова О. А., Магомедов М. А., Ким Т. Г., Яралян А. В. Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 58-66. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66

The Use of Selective Hemoperfusion in Treatment of Toxic Rhabdomyolysis Complicated by Acute Kidney Injury

S. V. MASOLITIN¹, D. N. PROTSENKO^{2,3}, I. N. TYURIN², O. A. MAMONTOVA³, M. A. MAGOMEDOV^{1,3}, T. G. KIM¹, A. V. YARALYAN¹

¹N. I. Pirogov City Clinical Hospital no. 1, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Moscow, Russia

³Pirogov Russian State National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to improve treatment results in patients with toxic rhabdomyolysis (RM) complicated by acute kidney injury (AKI) through using selective hemoperfusion (HP).

Subjects and Methods. The study included 45 patients aged 18 to 55 years diagnosed with toxic RM complicated by AKI. The patients were divided into two groups. Group 1 received standard conservative therapy. In Group 2, during the first day of treatment, HP was used to prevent AKI progression. Changes in clinical and laboratory parameters of RM and renal damage as well as treatment outcomes between the groups were analyzed and compared.

Results. Significantly better decrease in myoglobin blood level was revealed in Group 2 from day 1 to day 7 of treatment. In Groups 1 and 2, these parameters made 26.3% and 52.1%, respectively. The use of HP allowed reducing the urine concentration of KIM-1 by day 3 of treatment in Group 2 by 16.9%, in Group 1, the urine concentration of KIM-1 increased by 15.5%. The frequency of RRT initiation for urgent indications decreased from 75% to 52.9% when using HP, as a result, duration of inpatient treatment decreased from 19.5 (14; 22) to 16.5 (13; 19) days, as well as the period of ICU stay from 11 (9; 15) to 8 (6; 11) days.

Conclusions. The early use of HP as part of the complex intensive therapy of toxic RM complicated by the development of AKI is accompanied by an earlier and significant decrease in laboratory markers of RM and AKI compared to standard treatment, as well as shorter ICU and hospital stay.

Key words: toxic rhabdomyolysis, selective hemoperfusion, acute kidney injury, renal replacement therapy

For citations: Masolit S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A., Kim T.G., Yarlyan A.V. The use of selective hemoperfusion in treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 58-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66

Для корреспонденции:
Масолитин Сергей Викторович
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Correspondence:
Sergey V. Masolit
Email: ser.kot.2010@mail.ru

Рабдомиолиз представляет собой клинко-лабораторный синдром, развивающийся в результате повреждения и деструкции миоцитов поперечно-полосатой мышечной ткани, сопровождающийся высвобождением продуктов миолиза, попаданием их в системный кровоток и формированием токсемии различной степени выраженности [1, 5]. Уровень заболеваемости рабдомиолизом остается неопределенным, что обусловлено трудностями в диагностике, отсутствием четких унифицированных критериев определения данного синдрома, вовлеченностью врачей разных специальностей в процесс лечения рабдомиолиза. Самым опасным и наиболее частым осложнением рабдомиолиза является острое повреждение почек (ОПП), частота развития которого колеблется в диапазоне от 10 до 55% [6, 20]. В 5–25% всех случаев причиной ОПП является рабдомиолиз [16]. При этом летальность среди пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, достигает 10% [11, 17]. В 60% случаев причиной развития рабдомиолиза являются острые отравления (алкоголь и наркотические средства) [9, 14].

Существенное значение в патогенезе ОПП при рабдомиолизе играет миоглобин, который обуславливает развитие эндогенной интоксикации. Включение различных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) в состав комплексной интенсивной терапии рабдомиолиза, осложненного ОПП, осуществляется с целью удаления из системного кровотока миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации. Эффективность применения различных методик ЭКД в комплексном лечении рабдомиолиза на сегодняшний день по-прежнему остается спорной и неоднозначной. Исходя из данных литературы, наиболее эффективными в отношении снижения гиперазотемии и элиминации миоглобина являются такие режимы заместительной почечной терапии (ЗПТ), как гемодиализ, гемофильтрация, гемофильтрация и гемодиализ с использованием сверхвысокопроницаемой мембраны [17]. Создание новых сорбционных устройств, способных селективно удалять из системного кровотока определенный спектр веществ, побуждает к дальнейшему изучению их возможного эффективного изолированного или комбинированного с другими методиками ЭКД применения при лечении рабдомиолиза, осложненного ОПП.

Материалы и методы

В проспективное моноцентровое рандомизированное исследование включены 45 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова с 2017 по 2020 г. с диагнозом «токсический рабдомиолиз, осложненный ОПП». В ходе обследования пациентов применяли общепринятые принципы диагностики острого отравления и рабдомиолиза.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) подтвержденный факт острого экзогенного отравления (по данным анамнеза, клинического и химико-токсикологического исследований);

2) развитие рабдомиолиза с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови более 1 000 ед/л;

3) наличие признаков ОПП.

Критерии исключения больных из исследования:

1) токсический рабдомиолиз, не осложнившийся развитием ОПП;

2) КФК крови менее 1 000 ед/л;

3) хронические заболевания мышц (воспалительные миопатии, мышечные дистрофии и др.);

4) противопоказания к проведению ЭКД (продолжающееся кровотечение, агональное состояние);

5) возраст менее 18 лет.

На момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и далее ежедневно оценивали тяжесть состояния больных по шкале APACHE II, а выраженность полиорганной недостаточности (ПОН) – по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Всем пациентам непрерывно осуществляли мониторинг функций витальных органов и систем – неинвазивно измеряли артериальное давление, центральное венозное давление, частоту сердечных сокращений, сатурацию кислорода в венозной (SvO₂) и артериальной (SaO₂) крови. Проводили контроль показателей газового состава артериальной и венозной крови, водно-электролитного баланса (ВЭБ) и кислотно-основного состояния (КОС). Выраженность рабдомиолиза оценивали ежедневно по уровню КФК и миоглобина в крови. В ходе выполнения статистического анализа учитывали худший показатель, зарегистрированный в течение суток.

Всем включенным в исследование пациентам реализовывали комплекс мероприятий по своевременной диагностике ОПП с определением его стадии по классификации KDIGO (инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, Kidney Disease: Improving Global Outcomes) при поступлении в ОРИТ и в порядке ежедневного динамического наблюдения. Тяжесть течения ОПП у пациентов с рабдомиолизом оценивали по часовому темпу диуреза, динамике уровня мочевины и креатинина крови. Учитывая, что при рабдомиолизе у большинства пациентов уровень креатинина крови повышен в результате распада креатина, который высвобождается при разрушении мышечных клеток, с целью более достоверной оценки скорости клубочковой фильтрации также определяли уровень цистатина С в крови и KIM-1 (kidney injury molecule) в моче.

Комплексная интенсивная терапия заключалась в проведении инфузионной, диуретической терапии, коррекции нарушений КОС и ВЭБ, нутриционной поддержки, по показаниям – инотропной и/или вазопрессорной поддержки, антидотной терапии, респираторной поддержки, профилактики тромбо-

эмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта.

В качестве маркеров неэффективности применения стартовой консервативной терапии в указанный период времени рассматривали отсутствие снижения уровня креатинина, миоглобина, цистатина С в крови и КИМ-1 в моче по сравнению с исходными показателями и/или сохранение темпа диуреза менее $0,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

В ходе проведения проспективного моноцентрового рандомизированного исследования сформированы 2 группы больных.

В 1-ю группу включили 28 пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, проведение базовой интенсивной терапии которым в течение 1-х сут после поступления в ОРИТ не сопровождалось снижением выраженности почечного повреждения. Пациентам этой группы продолжали проводить консервативную интенсивную терапию до купирования признаков ОПП или до развития выраженной почечной недостаточности, непосредственно угрожающей жизни пациента, признаками развития которой считали:

- снижение темпа диуреза ниже $0,3 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение 24 ч и более или анурии в течение 12 ч и более;

- критическую гиперкалиемию – уровень калия крови более $6,5 \text{ ммоль/л}$ с ЭКГ-признаками гиперкалигемии;

- выраженную уремию с повышением уровня мочевины крови более 40 ммоль/л ;

- тяжелый метаболический ацидоз (рН менее 7,15), не купирующийся при проведении инфузионной терапии, направленной на коррекцию КОС.

При условии появления вышеуказанных признаков проводили ЗПТ в режиме гемодиализа. Из 28 пациентов 1-й группы проведение ЗПТ потребовалось в 21 случае. Медиана времени от момента поступления пациентов 1-й группы в ОРИТ до начала проведения гемодиализа составила 49 ч.

Гемодиализ проводили в режиме постдиализа с помощью гемопротектора 5008S (Fresenius Medical Care, ФРГ). В качестве массообменного устройства использовали высокопроницаемые гемодиффузоры FX800HDF или FX1000HDF (B.Braun Avitum AG, ФРГ). Площадь поверхности мембраны составляла 1,8 или $2,0 \text{ м}^2$. Во время проведения гемодиализа применяли следующие параметры: скорость кровотока $250\text{--}300 \text{ мл/мин}$, поток диализата $500\text{--}600 \text{ мл/мин}$, скорость ультрафильтрации в час определялась выраженностью гипергидратации и составляла от 100 до $1\,000 \text{ мл/ч}$. Операцию ЗПТ проводили в течение 4–6 ч ежедневно или через день до восстановления функции почек.

Во 2-ю группу включили 17 пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, проведение базовой интенсивной терапии которым в течение 1-х сут после поступления в ОРИТ не сопровождалось снижением выраженности почечного повреждения. В связи с отсутствием положитель-

ной динамики от проводимой базовой интенсивной терапии в течение 12–24 ч от момента поступления в ОРИТ пациентам этой группы с целью активной детоксикации и нефропротекции на ранних стадиях ОПП (1-я или 2-я стадия по KDIGO) в составе интенсивной терапии применяли селективную гемосорбцию (СГ). При развитии выраженной почечной недостаточности, непосредственно угрожающей жизни пациента, начинали ЗПТ в режиме гемодиализа. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ до начала проведения СГ составила 22 ч.

СГ проводили посредством аппарата Multifiltrate (Fresenius Medical Care, ФРГ) в режиме гемоперфузии. При этом применяли одно из следующих устройств: Cytosorb® (CytoSorbents, США), Эфферон ЦТ (Эфферон, Россия) с использованием стандартного картриджа «multiFiltrateCassette» (Fresenius Medical Care, ФРГ). СГ осуществляли со скоростью кровотока $100\text{--}150 \text{ мл/мин}$. Продолжительность операции составляла 4 до 8 ч. Для проведения ЭКД устанавливали двухпросветный перфузионный катетер Medcomp Duo-Flow™ ХТР (Medcomp Inc., США) или CU-25122-F (Arrow, США) в одну из центральных вен.

На момент поступления в ОРИТ по исследуемым показателям, в том числе по тяжести состояния и выраженности ПОН у пациентов, группы были сопоставимы (табл. 1).

В ходе исследования выполняли сравнительный анализ динамики клинических и лабораторных показателей групп пациентов (баллы по шкалам SOFA и APACHE II), сравнивали сроки нахождения в ОРИТ и в стационаре, а также частоту летальных исходов.

Методы статистики. Полученные в результате исследования данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й проценти-ли). С целью характеристики нормальности распределения данных использовали метод Колмогорова – Смирнова. Для проверки статистических гипотез, учитывая небольшое число наблюдений в группах, применяли непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. С целью выявления различий качественных признаков между выборками использовали точный критерий Фишера. Для определения достоверности изменений признаков при наблюдении в динамике применяли критерий Уилкоксона. В качестве критического уровня статистической значимости рассматривали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ динамики уровня миоглобина крови пациентов в 1-й и 2-й группах показал статистически значимое снижение к 7-м сут лечения в ОРИТ по сравнению с 1-ми сут данного показателя в обеих группах ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах при поступлении в ОРИТ

Table 1. Clinical characteristics of patients in the study groups when admitted to ICU

Показатель	Единицы измерения	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 17)
Возраст	годы	33 (27; 37)	32 (23; 25)
APACHE II	баллы	18 (16; 20)	19 (18; 21)
SOFA	баллы	6 (5; 7)	7 (6; 9)
Центральное венозное давление	см водн. ст.	2 (1; 3)	2 (1; 2)
Диурез почасовой	мл	49 (38; 57)	46,5 (41,5; 49)
Мочевина	ммоль/л	11,6 (9,5; 13,1)	4,9 (3,4; 8,7)
Креатинин	мкмоль/л	212 (187; 231)	193,9 (156; 250,1)
Лактат	ммоль/л	3,1 (1,6; 4,1)	4,3 (3,5; 5,5)
Калий	ммоль/л	3,5 (3,2; 3,9)	3,7 (3,1; 4,0)
Миоглобин	мкг/л	1 025,3 (859; 1 112,3)	1 185 (842; 1 297,6)
КИМ-1	пг/мл	0,62 (0,5; 0,76)	0,68 (0,56; 0,77)
Цистатин С	мг/л	15,1 (11,0; 27,4)	18,9 (15,9; 25,5)

Таблица 2. Динамика показателей концентрации миоглобина в крови с первых по 7-е сут проведения интенсивной терапии

Table 2. Changes in myoglobin blood concentration from day 1 to day 7 of intensive therapy

Группа	Миоглобин в 1-е сут, мкг/л Me (25; 75)	Миоглобин на 7-е сут, мкг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	Статистическая значимость различий (p)
1 (n = 28)	1 025,3 (859; 1 112,3)	756 (643,2; 861,2)	26,3	0,0312
2 (n = 17)	1 185 (842; 1 297,6)	568,1 (442; 678)	52,1	0,0133

Примечание: здесь и в табл. 3, 4, 5 Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля

во 2-й группе отмечено значимо большее снижение уровня миоглобина к 7-му дню лечения в ОРИТ, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Таким образом, раннее применение СГ и ЗПТ по неотложным показаниям в составе комплексной интенсивной терапии рабдомиолиза, осложненного развитием ОПП, обладает большим детоксикационным эффектом к 7-му дню лечения в отношении миоглобина, чем проведение комплексной интенсивной терапии с включением только ЗПТ.

Данные результаты находят отражение в единственном крупном исследовании немецких коллег, которые демонстрируют высокий детоксикационный потенциал сорбционного метода лечения у больных с рабдомиолизом, где уровень сывороточного миоглобина за время проведения СГ с медианным уровнем редукции данного показателя на 29% ниже от исходного уровня в течение 48 ч лечения [19].

Динамика концентрации КИМ-1 в моче в течение первых 3 сут лечения в ОРИТ в исследуемых группах представлена в табл. 3. У пациентов 1-й груп-

пы на 3-и сут лечения в ОРИТ отмечено значимое повышение концентрации КИМ-1 в моче на 15,5% относительно значения данного показателя в 1-е сут лечения в ОРИТ, а у пациентов 2-й группы этот же показатель снизился на 16,9% ($p < 0,05$) в течение данного периода лечения (табл. 3)

Таким образом, анализ динамики концентрации КИМ-1 в моче в течение 3 сут лечения в ОРИТ показал, что в 1-й группе, несмотря на проведение мероприятий стандартной комплексной интенсивной терапии, данный показатель стал статистически значимо выше к исходу указанного периода, что свидетельствовало о прогрессировании повреждения почек. У пациентов 2-й группы, в составе интенсивной терапии которых применяли СГ, отмечено снижение концентрации КИМ-1 в моче, свидетельствовавшее об уменьшении выраженности имеющегося ОПП, а также о замедлении или прекращении дальнейшего повреждения почек миоглобином. Таким образом, на фоне выбранного подхода применения методов ЭЖД у пациентов 1-й группы к 3-м сут лечения в

Таблица 3. Динамика показателей концентрации КИМ-1 в моче в течение первых 3 сут проведения интенсивной терапии

Table 3. Changes in KIM-1 urine concentration during the first 3 days of intensive therapy

Группа	КИМ-1 в 1-е сут, пг/мл Me (25; 75)	КИМ-1 на 3-и сут, пг/мл Me (25; 75)	Степень изменения, %	Статистическая значимость различий (p)
1 (n = 28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,82 (0,71; 0,91)	↑ 15,5	0,0472
2 (n = 17)	0,83 (0,55; 1,07)	0,69 (0,5; 0,87)	↓ 16,9	0,0490

Таблица 4. Динамика концентрации цистатина С с 1-х по 7-е сут проведения интенсивной терапии

Table 4. Changes in cystatin C concentration from day 1 to day 7 of intensive therapy

Группа	Цистатин С в 1-е сут, мг/л Ме (25; 75)	Цистатин С на 7-е сут, мг/л Ме (25; 75)	Степень снижения, %	Статистическая значимость различий (p)
1 (n = 28)	32,8 (21,2; 41,4)	30,3 (22; 40,9)	7,6	0,0941
2 (n = 17)	39 (27,2; 46,3)	24,1 (16,7; 33,2)	38,2	0,0430

ОРИТ отмечена отрицательная динамика в тяжести течения ОПП, в то время как у пациентов 2-й группы – положительная.

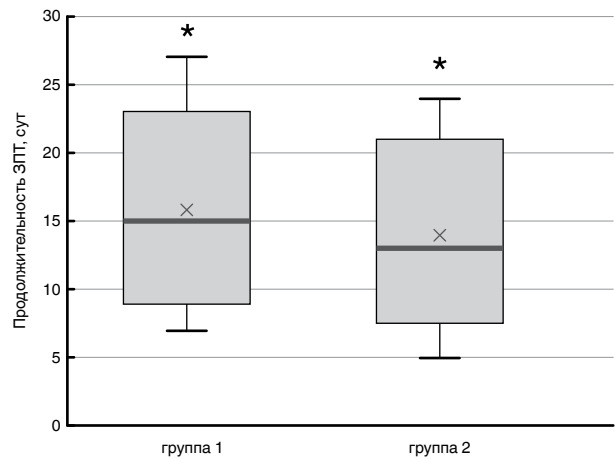
Динамика концентрации цистатина С в крови в течение 7 дней лечения в ОРИТ представлена в табл. 4. Анализ результатов исследования у пациентов обеих групп показал отсутствие статистически значимого снижения концентрации в крови цистатина С у пациентов 1-й группы ($p > 0,05$) и наличие статистически значимого снижения его концентрации в крови у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Таким образом, комплексная интенсивная терапия с ранним применением СГ и началом ЗПТ по неотложным показаниям, в отличие от проведения только комплексной интенсивной терапии и началом ЗПТ по неотложным показаниям, приводила к увеличению скорости клубочковой фильтрации, а следовательно, к восстановлению фильтрационной функции почек и регрессированию ОПП. Применение комбинированных экстракорпоральных методов лечения, по мнению европейских исследователей, может носить положительный характер не только в качестве уменьшения эндогенной интоксикации, но, по всей видимости, и улучшения исходов при ОПП [13, 18].

В 1-й группе начало ЗПТ по неотложным показаниям потребовалось 21 (75%) пациенту, а медиана времени от момента поступления в ОРИТ до начала ЗПТ в этой группе составила 49 ч. Во 2-й группе неотложные показания к проведению ЗПТ развились у 9 (52,9%) пациентов. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ до начала СГ составила 22 ч. Сравнение групп показало, что в 1-й группе статистически значимо чаще возникала потребность в начале ЗПТ по неотложным показаниям, чем во 2-й группе ($p < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа продолжительности ЗПТ в исследуемых группах представлены на рис. 1.

По продолжительности проведения ЗПТ группы между собой не различались ($p > 0,05$), хотя медиана данного показателя во 2-й группе была на 2 сут меньше, чем в 1-й группе, и составляла 13 сут. ЗПТ у всех пациентов прекращали при восстановлении функции почек, признаками которого считали одновременное увеличение темпа диуреза выше 0,5 мл/кг в 1 ч и снижение уровней мочевины и креатинина вне проведения ЗПТ. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что максимально раннее применение ЭКД приводит к редукции эндотоксикоза и, вероятно, к более раннему восстановлению функции почек, что отражается в

единичных исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [3, 7, 8, 10].

**Рис. 1.** Продолжительность ЗПТ в исследуемых группах.

Примечание: * – отсутствие статистически значимых различий (тест Манна – Уитни, $p > 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 2-й группах

Fig. 1. Duration of renal replacement therapy in the study groups

Note: * – There is no statistically significant difference (Mann-Whitney test, $p > 0.05$) between duration of renal replacement therapy in Groups 1 and 2

Динамика выраженности ПОН в течение 1-й нед. лечения в ОРИТ отражена на рис. 2: ко 2-м сут лечения в ОРИТ у пациентов обеих групп наблюдалось повышение количества баллов при оценке выраженности ПОН по шкале SOFA. В 1-е и 2-е сут лечения в ОРИТ по выраженности ПОН группы между собой не различались. Однако в последующем на фоне применения в группах разных подходов к использованию методов ЭКД в составе комплексной интенсивной терапии в 1-й группе отмечено дальнейшее увеличение баллов, а во 2-й группе, напротив, снижение, что свидетельствовало о прогрессировании ПОН в 1-й группе и об уменьшении выраженности ПОН у пациентов 2-й группы. К 4-м сут как в 1-й группе, так и во 2-й группе наблюдалось снижение количества баллов по сравнению с предыдущими сутками.

При сравнении динамики выраженности ПОН, отраженной в количестве баллов по шкале SOFA, в течение 1-й нед. лечения в ОРИТ отмечено, что на 3-и и 4-е сут лечения в ОРИТ выраженность ПОН у пациентов 2-й группы была статистически значимо меньше, чем у пациентов 1-й группы. Таким образом, раннее применение СГ и ЗПТ по неотложным пока-

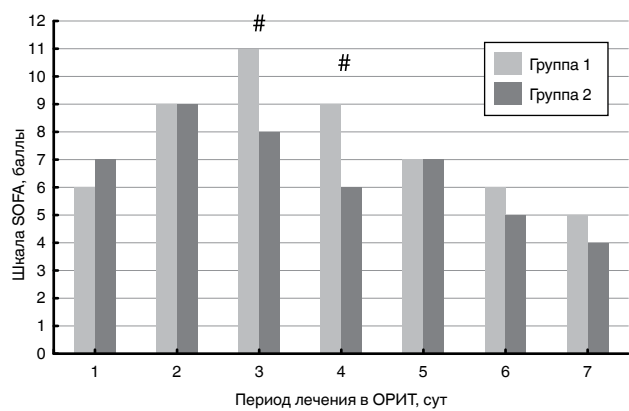


Рис. 2. Динамика выраженности ПОН в течение 1-й нед. лечения в ОРИТ.

Примечание: # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами

Fig. 2. Changes in MOSF severity during the 1st week of treatment in ICU.

Note: # – statistically significant differences (Mann-Whitney test, $p < 0.05$) between Groups 1 and 2

занятиям в составе комплексной интенсивной терапии способствует более раннему уменьшению выраженности ПОН, чем применение только ЗПТ по неотложным показаниям в составе комплексной интенсивной терапии рабдомиолиза, осложненного ОПП.

Данные, полученные при проведении анализа динамики тяжести состояния пациентов в исследуемых группах, оцененной по шкале АРАСНЕ II, в течение 1-й нед. отображены на рис. 3.

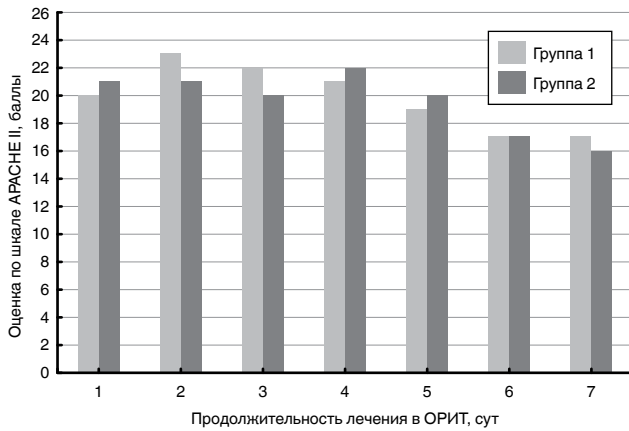


Рис. 3. Результаты сравнительного анализа динамики показателя тяжести состояния больных в исследуемых группах в течение 1-й нед. лечения в ОРИТ

Fig. 3. Results of comparative analysis of changes in the severity index of patients in the study groups during the 1st week of treatment in the intensive care unit

При анализе динамики тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II в период с 1-х по 7-е сут лечения в ОРИТ достоверных различий между 1-й и 2-й группами не выявлено, что, вероятно, связано с

относительно небольшой численностью пациентов в группах. Таким образом, применение различных подходов к использованию методов ЭКД в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, оказывает одинаковое влияние на тяжесть общего состояния пациентов.

При выполнении сравнительного анализа показателей летальности за время проведения стационарного лечения среди пациентов исследуемых групп достоверных различий при применении разных подходов к использованию методик ЭКД не выявлено. При этом число умерших больных в 1-й группе составило 4 человека, во 2-й группе – 2 человека. Отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах, по всей видимости, можно объяснить недостаточным количеством пациентов в группах.

В качестве одного из важных показателей эффективности различных подходов к применению методов ЭКД для лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом выполнено исследование сроков стационарного лечения и нахождения в ОРИТ. В табл. 5 представлены результаты анализа сроков лечения в ОРИТ и нахождения в стационаре больных в исследуемых группах.

Таблица 5. Продолжительность лечения пациентов в ОРИТ и в стационаре (медиана и интерквартильный размах)

Table 5. Duration of treatment of patients in ICU and in-patient ward (median and interquartile range)

Длительность лечения	1-я группа	2-я группа
В ОРИТ, сут	11 (9; 15)	8 (6; 11)*
В стационаре, сут	19,5 (14; 22)	16,5 (13; 19)#

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении продолжительности лечения в стационаре пациентов 1-й и 2-й групп;

– статистически значимые различия при сравнении сроков лечения в ОРИТ пациентов 1-й и 2-й групп

Как видно, более продолжительные сроки стационарного лечения и нахождения в ОРИТ наблюдались среди пациентов 1-й группы. Так, пациенты 1-й группы находились на стационарном лечении 19,5 сут, в ОРИТ – 11 сут, пациенты 2-й группы на стационарном лечении находились 16,5 сут, в ОРИТ – 8 сут. Следовательно, в 1-й группе срок нахождения на стационарном лечении был больше на 3 сут и срок нахождения в ОРИТ также был на 3 сут больше, чем у пациентов 2-й группы. Выявленные различия статистически значимы ($p < 0,05$). Следовательно, ранее применение СГ и по неотложным показаниям ЗПТ в составе комплексной интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, приводит к сокращению сроков лечения в стационаре и ОРИТ по сравнению с применением только ЗПТ по неотложным показаниям в составе комплексной интенсивной терапии. Таким образом, исследование наглядно подтвердило

патогенетическую обоснованность и клиническую эффективность применения ЭКД в лечении рабдомиолиза токсического генеза, осложненного ОПП, что было отражено ранее в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [2, 4, 7, 12, 15, 17, 18].

Заключение

Раннее применение СГ в составе комплексной интенсивной терапии токсического рабдомиолиза,

осложненного развитием ОПП, сопровождается более ранним и существенным снижением уровней лабораторных маркеров рабдомиолиза и ОПП по сравнению со стандартным лечением, а также более короткими сроками лечения в ОРИТ и в стационаре. Данный эффект отражает высокий детоксикационный потенциал СГ по отношению к факторам эндогенной интоксикации, имеющими существенное патогенетическое значение в развитии ОПП при токсическом рабдомиолизе.

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. Жарский С. Л., Слободянюк О. Н., Слободянюк С. Н. Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой у лиц молодого возраста // Клиническая медицина. – 2013. – № 3. – С. 62–65.
2. Федорова А. А., Кутепов Д. Е., Зубарев А. В. и др. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? // Крелевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 102–109.
3. Хорошилов С. Е. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 5, № 13. – С. 85–108; doi:10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.
4. Хорошилов С. Е. Патогенез, диагностика и эфферентное лечение рабдомиолиза, осложненного острой почечной недостаточностью // Тверской медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 45–51.
5. Bagley W. H., Yang H., Shah K. H. Rhabdomyolysis // Intern. Emerg. Med. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 210–218. DOI: 10.1007/s11739-007-0060-8.
6. Bosch X., Poch E., Grau J. M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, № 1. – P. 62–72. DOI: 10.1056/NEJMra0801327.
7. Chatzizisis Y. S. et al. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment // Eur. J. Intern. Med. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 568–574. DOI:10.1016/j.ejim. 200.06.037.
8. Cote D. R. et al. A “crush” course on rhabdomyolysis: risk stratification and clinical management update for the perioperative clinician // J. Anesth. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 585–598. DOI: 10.1007/s00540-020-02792-w.
9. Debelmas A., Benchetrit D., Galanaud D. et al. Case 251: nontraumatic drug-associated rhabdomyolysis of head and neck muscles // Radiology. – 2018. – Vol. 286, № 3. – P. 1088–1092. DOI: 10.1148/radiol.2018152594.
10. Donati G., Cappuccilli M., Di Filippo F. et al. The Use of supra-hemodiafiltration in traumatic rhabdomyolysis and acute kidney injury: A case report // Case Rep. Nephrol. Dial. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 26–35. DOI: 10.1159/000507424.
11. Kwiatkowska M., Chomiczka I., Malyszko J. Rhabdomyolysis – induced acute kidney injury – an underestimated problem // Wiad. Lek. – 2020. – Vol. 73, № 11. – P. 2543–2548. DOI: 10.36740/wlek202011137.
12. Lang C. N., Sommer M. J., Neukamm M. A. et al. Use of the CytoSorb adsorption device in MDMA intoxication: a first-in-man application and in vitro study // Intens. Care Med. Exp. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 21. DOI:10.1186/s40635-020-00313-3.
13. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. Nephrol Dial Transplant, 2018. 33(suppl_3): iii12–iii21, DOI: 10.1093/ndt/gfy224.
14. Oshima Y. Characteristics of drug-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug Administration // Intern. Med. – 2011. – Vol. 50, № 8. – P. 845–853. DOI:10.2169/internalmedicine.50.4484.
15. Padiyar S., Deokar A., Birajdar S. et al. Cytosorb for management of acute kidney injury due to rhabdomyolysis in a child // Indian. Pediatr. – 2019. – Vol. 56, № 11. – P. 974–976. DOI:10.1007/s13312-019-1661-9.
16. Panizo N., Rubio-Navarro A., Amaro-Villalobos J. M. et al. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury // Kidney Blood Press. Res. – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 520–532. DOI:10.1159/000368528.
1. Zharskiy S.L., Slobodyanyuk O.N., Slobodyanyuk S.N. Exercise-related rhabdomyolysis in young adults. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, no. 3, pp. 62–65. (In Russ.)
2. Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V. et al. Rhabdomyolysis: what is new in diagnosis and treatment? *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskiy Vestnik*, 2020, no. 2, pp. 102–109. (In Russ.)
3. Khoroshilov S.E. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI Century (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 5, no. 13, pp. 85–108. (In Russ.) doi:10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.
4. Khoroshilov S.E. Pathogenesis, diagnosis and efferent treatment of rhabdomyolysis complicated by acute renal failure. *Tverskoy Meditsinskiy Journal*, 2017, no. 5, pp. 45–51. (In Russ.)
5. Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Intern. Emerg. Med.*, 2017, vol. 2, no. 3, pp. 210–218. doi: 10.1007/s11739-007-0060-8.
6. Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, no. 1, pp. 62–72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
7. Chatzizisis Y.S. et al. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur. J. Intern. Med.*, 2008, vol. 19, no. 8, pp. 568–574. doi:10.1016/j.ejim. 200.06.037.
8. Cote D.R. et al. A “crush” course on rhabdomyolysis: risk stratification and clinical management update for the perioperative clinician. *J. Anesth.*, 2020, vol. 34, no. 4, pp. 585–598. doi: 10.1007/s00540-020-02792-w.
9. Debelmas A., Benchetrit D., Galanaud D. et al. Case 251: nontraumatic drug-associated rhabdomyolysis of head and neck muscles. *Radiology*, 2018, vol. 286, no. 3, pp. 1088–1092. doi: 10.1148/radiol.2018152594.
10. Donati G., Cappuccilli M., Di Filippo F. et al. The Use of supra-hemodiafiltration in traumatic rhabdomyolysis and acute kidney injury: A case report. *Case Rep. Nephrol. Dial.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 26–35. doi: 10.1159/000507424.
11. Kwiatkowska M., Chomiczka I., Malyszko J. Rhabdomyolysis – induced acute kidney injury – an underestimated problem. *Wiad. Lek.*, 2020, vol. 73, no. 11, pp. 2543–2548. doi: 10.36740/wlek202011137.
12. Lang C.N., Sommer M.J., Neukamm M.A. et al. Use of the CytoSorb adsorption device in MDMA intoxication: a first-in-man application and in vitro study. *Intens. Care Med. Exp.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 21. doi:10.1186/s40635-020-00313-3.
13. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. 33(suppl_3): iii12–iii21, doi: 10.1093/ndt/gfy224.
14. Oshima Y. Characteristics of drug-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug Administration. *Intern. Med.*, 2011, vol. 50, no. 8, pp. 845–853. doi:10.2169/internalmedicine.50.4484.
15. Padiyar S., Deokar A., Birajdar S. et al. Cytosorb for management of acute kidney injury due to rhabdomyolysis in a child. *Indian. Pediatr.*, 2019, vol. 56, no. 11, pp. 974–976. doi:10.1007/s13312-019-1661-9.
16. Panizo N., Rubio-Navarro A., Amaro-Villalobos J.M. et al. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Kidney Blood Press. Res.*, 2015, vol. 40, no. 5, pp. 520–532. doi:10.1159/000368528.

17. Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review // *Crit. Care*. 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 224. DOI:10.1186/cc13897.
18. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance // *Crit. Care*. 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 141–142. DOI: 10.1186/cc3055.
19. Scharf C., Liebchen U., Paal M. et al. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis // *Crit. Care*. – Vol. 25, № 41 (2021). DOI: 10.1186/s13054-021-03468-x.
20. Taxbro K., Kahlow H., Wolcan H., Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection // *BMJ Case Rep*. – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. 237616. DOI:10.1136/bcr-2020-237616.
17. Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 224. doi:10.1186/cc13897.
18. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit. Care*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 141–142. doi: 10.1186/cc3055.
19. Scharf C., Liebchen U., Paal M. et al. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit. Care*, vol. 25, no. 41 (2021). doi: 10.1186/s13054-021-03468-x.
20. Taxbro K., Kahlow H., Wolcan H., Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.*, 2020, vol. 13, no. 9, pp. 237616. doi:10.1136/bcr-2020-237616.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1
им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения
г. Москвы,
119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8.

Масолитин Сергей Викторович

врач – анестезиолог-реаниматолог ОПИТ № 1.
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

Магомедов Марат Адесович

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mma16@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

Ким Тимур Геннадиевич

врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий ОПИТ № 1.
E-mail: frack_@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0159-2493>

Яралян Артур Варданович

врач – анестезиолог-реаниматолог ОПИТ № 1.
E-mail: ayaralyans@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4685-7822>

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
108814, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8.

Проценко Денис Николаевич

доктор медицинских наук, главный внештатный
специалист по анестезиологии-реаниматологии,
главный врач.
E-mail: drprotsenko@me.com
<https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

Тюрин Игорь Николаевич

доктор медицинских наук, заместитель главного врача
по анестезиологии и реаниматологии.
<https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Мамонтова Ольга Алексеевна

Российский государственный национальный
исследовательский медицинский университет

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N.I. Pirogov City Clinical Hospital no. 1, Moscow Health
Department,
8, Leninskiy Ave.,
Moscow, 119049.

Sergey V. Masolitin

Anesthesiologist and Emergency Physician of ICU no. 1.
Email: ser.kot.2010@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

Marat A. Magomedov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician
in Anesthesiology and Intensive Care.
Email: mma16@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

Timur G. Kim

Anesthesiologist and Emergency Physician, Head of ICU no. 1.
Email: frack_@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0159-2493>

Artur V. Yarlyan

Anesthesiologist and Emergency Physician of ICU no. 1.
Email: ayaralyans@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4685-7822>

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

Denis N. Protsenko

Doctor of Medical Sciences,
Chief Expert in Anesthesiology and Intensive Care,
Chief Physician.
Email: drprotsenko@me.com
<https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

Igor N. Tyurin

Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician in
Anesthesiology and Intensive Care.
<https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Olga A. Mamontova

Pirogov Russian State National Research Medical University,
Candidate of Medical Sciences,

им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: afdpo@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4742-7274>

Associate Professor of
Anesthesiology and Intensive Care Department.
1, Ostrovityanova St.,
Moscow, 117997.
Email: afdpo@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4742-7274>



Изменения гемостаза при трансплантации печени у детей

Д. И. НОВИКОВ¹, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, Е. К. БЕСПАЛОВ¹, А. В. ФИЛИН¹

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику клинико-лабораторных показателей гемостаза у детей на этапах ортотопической трансплантации печени.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное пилотное исследование показателей коагуляционных тестов 20 детей в возрасте от 0 до 11 лет с гепатобластомой после курса химиотерапии PRETEX IV, которым выполнена трансплантация печени от родственного донора.

Результаты. Дети от 0 до 11 лет с гепатобластомой после химиотерапии сохраняют нормальную функциональную активность системы гемостаза на добеспеченочном этапе трансплантации: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 34,6 (34,45; 38,65) с; протромбиновый индекс (ПИ) 83,53 (74,09; 87,87) %; международное нормализованное отношение (МНО) 1,22 (1,16; 1,42) в группе 0–2 года, АЧТВ 40,45 (34,9; 41,68), ПИ 75,57 (64,41; 80,45) %; МНО 1,39 (1,36; 1,87) в группе 3–11 лет. Выраженная гипокоагуляция развивается к концу беспеченочного этапа и в первые 15 мин после пуска артериального кровотока по трансплантату: СТ и CFT со 195,0 (189,0; 228,5) с и 163,0 (129,5; 171,5) с до 537,0 (456,0; 1 651,5) с и 468,0 (324,5; 611,5) с ($p < 0,05$) соответственно в тесте INTEM. Гипокоагуляция в это время развивается из-за дефицита факторов свертывания и выделения эндогенных гликозаминогликанов из эндотелия трансплантата, на что указывает увеличение показателей СТ и CFT до 666,0 (468,5; 2 209,5) с и 254,5 (203,25; 305,75) с в INTEM, СТ до 525,0 (389,0; 2 028,0) с ($p < 0,05$) в HEPTEM у детей до возрастной группы до 2 лет. В течение 1 ч после пуска артериального кровотока сохраняются явления системного действия гепариноидов, что подтверждается динамикой показателей СТ с 360,0 (219,5; 2 116,5) с до 960,0 (560,5; 1 440,5) с ($p < 0,05$) в тесте EXTEM.

Заключение. Динамика показателей системы гемостаза в ходе оперативного вмешательства дает возможность судить о стремительно развивающихся нарушениях механизмов свертывающей и противосвертывающей систем крови детей в представленных возрастных группах. Особенности изменения коагуляционного профиля на этапах трансплантации печени у детей в возрасте до 11 лет включительно позволяют обойтись без рутинного проведения коррекции изменений системы гемостаза.

Ключевые слова: трансплантация печени, система гемостаза, коагуляционный профиль, дети

Для цитирования: Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Дубровин К. В., Беспалов Е. К., Филин А. В. Изменения гемостаза при трансплантации печени у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 67-74. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-67-74

Changes in Hemostasis during Liver Transplantation in Children

D. I. NOVIKOV¹, A. YU. ZAITSEV^{1,2}, K. V. DUBROVIN^{1,2}, E. K. BESPALOV¹, A. V. FILIN¹

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

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess changes of clinical and laboratory hemostatic parameters in children at the stages of orthotopic liver transplantation.

Subjects and Methods. A single-centre, prospective, pilot study of coagulation test scores was performed in 20 children aged 0 to 11 years with hepatoblastoma after a course of PRETEX IV chemotherapy who underwent liver transplantation from a related donor.

Results. Children from 0 to 11 years old with hepatoblastoma, after chemotherapy, retain the normal functional activity of the hemostasis system at the pre-hepatic stage of transplantation: APTT 34.6 (34.45; 38.65) s; prothrombin index (PI) 83.53 (74.09; 87.87) %; INR 1.22 (1.16; 1.42) in the 0–2 year group, APTT 40.45 (34.9; 41.68), PI 75.57 (64.41; 80.45) %, and INR 1.39 (1.36; 1.87) in the group aged 3–11 years. Severe hypocoagulation develops by the end of the hepatic stage and in the first 15 minutes after the start of arterial blood flow through the graft: CT and CFT from 195.0 (189.0; 228.5) s and 163.0 (129.5; 171.5) s to 537.0 (456.0; 1,651.5) s and 468.0 (324.5; 611.5) s ($p < 0.05$), respectively, in the INTEM test. Hypocoagulation at this time develops due to deficiency of coagulation factors and the release of endogenous glycosaminoglycans from the endothelium transplant, as indicated by an increase in CT and CFT to 666.0 (468.5; 2,209.5) s and 254.5 (203.25; 305.75) s in INTEM, CT to 525.0 (389.0; 2,028.0) s with $p < 0.05$ in HEPTEM in children under the age group of up to 2. Within 1 hour after the start of arterial blood flow, the effects of systemic heparinoid effects persist, which is confirmed by the dynamics of CT 360.0 (219.5; 2,116.5) s with up to 960.0 (560.5; 1,440.5) s with $p < 0.05$ in the EXTEM test.

Conclusion. Changes in hemostasis system parameters during surgery make it possible to judge about rapidly developing coagulation and anticoagulation disorders in children of the presented age groups. Specific changes in the coagulation profile at the stages of liver transplantation in children under the age of 11 inclusive, make it possible to do without routine correction of changes in the hemostasis system.

Key words: liver transplantation, hemostasis system, coagulation profile, children

For citations: Novikov D.I., Zaitsev A.Yu., Dubrovin K.V., Bepalov E.K., Filin A.V. Changes in hemostasis during liver transplantation in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 67-74. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-67-74

Для корреспонденции:
Новиков Денис Игоревич
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

Correspondence:
Denis I. Novikov
Email: rastapyzik@yandex.ru

Трансплантация печени прошла путь от экспериментальных вмешательств до рутинного метода лечения пациентов с терминальными стадиями хронической печеночной недостаточности [21, 23].

Однако картина происходящих изменений в системе гемостаза у детей при трансплантации печени не отражает происходящих изменений гемокоагуляции в периоперационный период. Невозможность в

полной мере экстраполировать имеющиеся данные взрослых пациентов на детей порождает различные концепции и модели для описания происходящих в организме изменений [23].

Известно, что трансплантация печени сопровождается выраженными коагулопатиями, влекущими за собой не только опасность развития острой массивной кровопотери, но и риски периоперационных тромбозов сосудистого русла трансплантата [1, 7, 11]. Все вышеперечисленное заставляет клиницистов проводить достаточно либеральную трансфузионную терапию [17, 20, 22, 27]. Однако в последнее время от либеральной стратегии начинают отказываться в пользу прецизионного воздействия на звенья системы гемостаза при помощи восполнения факторов свертывания, антифибринолитических препаратов и концентрата протромбинового комплекса [12, 23, 25, 28].

Кроме того, в диагностике нарушений гемокоагуляции за последние годы акцент значительно сместился от классических коагулологических тестов в сторону вязкоэластических методик, таких как тромбоэластография (TEG) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) [13, 14, 24, 28, 30]. Тем не менее даже немногочисленные алгоритмы, используемые у взрослых пациентов, с трудом применимы в педиатрической практике. Особенно это справедливо для интраоперационных изменений коагуляционного профиля у детей младших возрастных групп, что требует дальнейшего детального изучения и адаптации известных алгоритмов к особенностям детского организма [10].

Цель исследования: оценить динамику клинико-лабораторных показателей гемостаза у детей на этапах ортотопической трансплантации печени.

Материал и методы

Проведено проспективное открытое пилотное исследование интраоперационных показателей системы гемостаза у 20 детей в возрасте до 11 лет включительно, которым выполнена трансплантация фрагмента печени от родственного донора, посредством оценки данных коагулограммы и ROTEM. Пациенты разделены на две возрастные группы с учетом имеющихся данных об особенностях развития и функционирования системы гемостаза. Нами выделены группы детей в возрастном промежутке от 0 до 2 лет ($n = 7$) и от 3 до 11 лет ($n = 13$).

Критерии включения: 1) возраст пациентов до 11 лет включительно; 2) пациенты с очаговыми заболеваниями печени; 3) степень оценки соматического статуса пациентов по шкале ASA II–V; 4) операции трансплантации левой доли печени или левого латерального бисегмента печени от родственного донора.

Критерии исключения: 1) масса тела меньше 4 000 г; 2) наличие холестатических заболеваний печени; 3) операции ретрансплантации фрагмента печени от умершего донора.

Исследование включало четыре этапа: 1) добеспеченочный этап; 2) беспеченочный этап; 3) постбеспеченочный этап, эмпирически разделенный на два временных интервала, которые, по нашему мнению, являются критическими точками в развитии системных постреперфузионных изменений гомеостаза реципиента – это первые 15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата и 1 ч после пуска артериального кровотока трансплантата.

На всех этапах исследования оценивали показатели коагулограммы, включающей время активированного свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ) и концентрацию фибриногена.

Для оценки функциональной активности свертывающей и противосвертывающей систем крови и динамики формирования сгустка использовали 4 теста ROTEM: INTEM – для оценки факторов свертывания крови внутреннего пути гемостаза; EXTEM – чувствительный к дефициту факторов свертывания внешнего пути гемостаза; FIBTEM – для выявления дефицита фибриногена либо нарушения процессов полимеризации фибрина; НЕРТЕМ для определения специфического действия антикоагулянтов [12]. В каждом из этих тестов определяли время свертывания (СТ), время образования сгустка (CFT), амплитуду на 5-й и 10-й мин (A5, A10), максимальную плотность сгустка (MCF) и максимальный лизис (ML).

Оценку интраоперационной кровопотери проводили гравиметрическим способом, по методике М. А. Либова по формуле:

$$V_{кр.} = (V_{сальф.}/2) \times 15,$$

где $V_{кр.}$ – расчетный объем кровопотери, $V_{сальф.}$ – вес салфеток в граммах, 15% – величина погрешности при кровопотере менее 1 л, 30% – величина погрешности при кровопотере более 1 л.

Для подсчета кровопотери в % ОЦК использовали формулу Мооге:

$$кр (мл) = ОЦКд \times (Нбисх - Нб п/о) / Нбисх,$$

где $V_{кр.}$ – расчетный объем кровопотери в мл, ОЦКд – должный объем циркулирующей крови (ОЦК), Нбисх – исходный уровень гемоглобина, Нб п/о – уровень гемоглобина после операции [4, 10].

Данные о кровопотере в группах представлены в табл. 1. Статистически значимых различий в объеме интраоперационной кровопотери при сравнении данных между группами детей в возрасте от 0 до 2 лет и от 3 до 11 лет не обнаружено.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистического программного обеспечения StatPlus:mac Pro (AnalystSoft Inc. USA). Проверка гипотезы о нормальности распределения генеральной совокупности в группах проведена при помощи критерия согласия хи-квадрат Пирсона. Так как в обеих группах пациентов выявлено ненормальное распределение, для подсчета

Таблица 1. Объем интраоперационной кровопотери при трансплантации печени M (Q1; Q3)

Table 1. The volume of intraoperative blood loss during liver transplantation M (Q1; Q3)

Кровопотеря	1-я группа (1–2 года), n = 7	2-я группа (3–11 лет), n = 13
Кровопотеря мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹	6,82 (4,33; 8,33)	2,09 (1,74; 4,54)
Кровопотеря в % ОЦК	96,26 (71,3; 147,06)	57,41 (27,43; 76,39)

статистических различий использованы методы непараметрической статистики для малых групп. При сравнении двух независимых выборок применены U-критерий Манна – Уитни, критерии Ансари – Бредли и Клотца для малых групп. Количественные показатели на графиках и в таблицах представлены медианой и квартилями Q1 и Q3 [3, 16].

Результаты

На добеспеченочном этапе трансплантации печени независимо от возраста ребенка сохраняется нормальный уровень функциональной активности системы гемостаза, что подтверждается как данными коагулограммы, так и параметрами ROTEM.

В группе детей от 0 до 2 лет получены следующие данные коагулограммы: АЧТВ 36,3 (36,3; 38,6) с; ПИ 21,7 (21,0; 31,7) %; МНО 1,59 (1,54; 2,43) отн. ед.; тромбиновое время 14,9 (14,7; 15,1) с; фибриноген 1,85 (1,83; 2,93) г/л.

Во 2-й группе, куда входили дети от 3 до 11 лет, были следующие данные: АЧТВ 20,24 (20,24; 33,8) с; ПИ 65,31 (53,77; 77,86) %; МНО 1,59 (1,39; 2,47) отн. ед.; тромбиновое время 9,9 (0; 10,7) с; фибриноген 2,34 (1,96; 2,84) г/л (p > 0,05 при межгрупповом сравнении).

Данные ROTEM во время трансплантации отражены в табл. 2.

В дальнейшем изменения коагуляционного профиля при ортотопической трансплантации печени начинали происходить при выключении печени из системного кровотока на беспеченочном этапе оперативного вмешательства, что во многом обусловлено угнетением синтеза факторов свертывания крови. На коагулограмме данная клиническая ситуация отражалась увеличением значений МНО

с одновременным снижением протромбинового индекса (рис. 1 и 2).

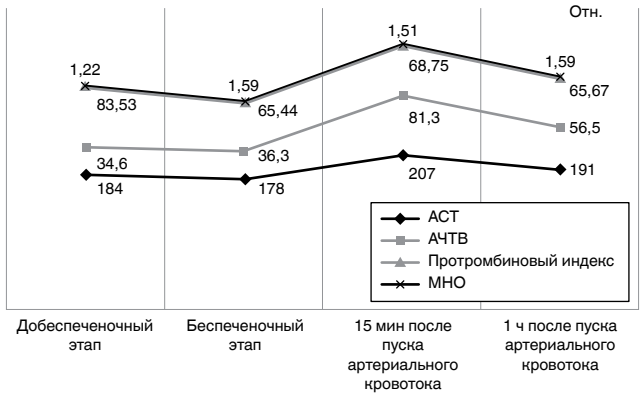


Рис. 1. Динамика параметров коагулограммы на этапах трансплантации печени у детей в возрасте до 2 лет M (Q1; Q3);

* – p < 0,05 при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов

Fig. 1. Dynamics of coagulogram parameters at the stages of liver transplantation in children under 2 years of age M (Q1; Q3);

* – p < 0.05 when comparing between the stages of the study of the same group of patients

Уже спустя час после включения трансплантата печени в системный кровоток отмечалось снижение АЧТВ с 81,3 (73,05; 84,15) с до 56,5 (55,05; 77,35) с (p < 0,05) и МНО с 1,59 (1,48; 1,76) отн. ед. до 1,51 (1,44; 1,72) отн. ед. (p < 0,05).

Однако не стоит забывать, что показатели классической коагулограммы во время критических ситуаций могут длительное время оставаться в пределах референсных значений, что не позволяет оценить изменения системы гемостаза в динамике, значительно отличающиеся не только

Таблица 2. Показатели тестов ROTEM на добеспеченочном этапе трансплантации печени M (Q1; Q3)

Table 2. ROTEM parameters at the pre-transplant stage of liver transplantation M (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа (0–2 года), n = 7		2-я группа (3–11 лет), n = 13	
	INTEM	EXTEM	INTEM	EXTEM
CT	195,0 (189,0; 228,5)	85,0 (83,0; 88,0)	291,0 (204,0; 298,0)	58,0 (43,5; 78,0)
CFT	163,0 (129,5; 171,5)	141,0 (112,5; 172,5)	153,0 (99,0; 209,5)	117,5 (53,25; 231,75)
α	61,0 (59,0; 66,0)	71,0 (63,0; 72,0)	62,0 (54,0; 70,5)	65,0 (52,0; 68,0)
A5	30,0 (28,5; 35,5)	30,0 (27,5; 37,0)	23,0 (19,0; 38,0)	35,0 (23,5; 38,0)
A10	42,0 (39,5; 46,5)	42,0 (38,0; 48,0)	34,0 (28,0; 49,0)	45,0 (34,0; 48,0)
MCF	51,0 (48,0; 54,5)	54,0 (48,0; 58,0)	40,0 (40,0; 47,0)	47,5 (43,0; 50,0)
ML	3,0 (2,5; 8,5)	13,0 (7,5; 56,5)*	0,0 (0; 4,0)	0 (0; 1,75) *

Примечание: * – p < 0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов, перенесших трансплантацию печени

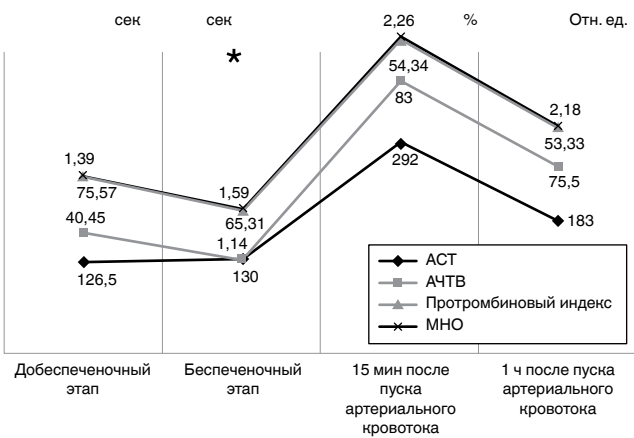


Рис. 2. Динамика параметров коагулограммы на этапах трансплантации печени у детей в возрасте от 3 до 11 лет *M* (Q1; Q3); * – $p < 0,05$ при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов

Fig. 2. Changes in coagulogram parameters at the stages of liver transplantation in children aged 3 to 11 years *M* (Q1; Q3); * – $p < 0.05$ when comparing between the stages of the study of the same group of patients

на протяжении основных этапов оперативного вмешательства, но и при критической ситуации [10]. В таком случае хорошую прогностическую значимость проявляют различные тесты на основе тромбоэластометрии.

На добеспеченочном этапе у детей обеих групп большинство показателей теста ROTEM соответствовали референсным значениям, что сопоставимо с вышепредставленными показателями классической коагулограммы.

Изменения коагуляционного профиля отчетливо прослеживаются, начиная с беспеченочного этапа трансплантации печени, и имеют схожий характер в обеих возрастных группах до конца оперативного вмешательства. Динамика происходящих изменений в различных тестах ROTEM отражена в табл. 3 и 4.

Так, на беспеченочном этапе трансплантации печени обращает на себя внимание увеличение, по сравнению с добеспеченочным этапом, показателей CT и CFT со 195,0 (189,0; 228,5) с и 163,0 (129,5; 171,5) с до 537,0 (456,0; 1651,5) с и 468,0 (324,5; 611,5) с ($p < 0,05$) соответственно в тесте INTEM [8, 28].

Также в обеих группах имело место уменьшение величины угла α с 61,0 (59,0; 66,0)° в 1-й группе и

Таблица 3. Показатели ROTEM на этапах трансплантации печени у детей от 0 до 2 лет *M* (Q1; Q3)

Table 3. ROTEM parameters at the stages of liver transplantation in children from 0 to 2 years old *M* (Q1; Q3)

Этапы	Параметры	INTEM	EXTEM	FIBTEM	HEPTEM
Добеспеченочный этап	CT	195,0* (189,0; 228,5)	85,0 (83,0; 88,0)*	86,0 (76,5; 87,5)	267,0 (220,5; 1 911,5)
	CFT	163,0 (129,5; 171,5)*	141,0 (112,5; 172,5)*	-	145,5 (120,75; 170,25)
	α	61,0 (59,0; 66,0)*	71,0 (63,0; 72,0)*	-	63,0 (59,0; 67,0)
	A5	30,0 (28,5; 35,5)	30,0 (27,5; 37,0)*	8,0 (7,5; 11,5)	32,5 (29,25; 35,75)
	A10	42,0 (39,5; 46,5)*	42,0 (38,0; 48,0)	12,0 (9,5; 14,0)	41,5 (38,25; 44,75)
	MCF	51,0 (48,0; 54,5)	54,0 (48,0; 58,0)	19,0 (13,0; 19,0)	49,5 (46,25; 52,75)
Беспеченочный этап	CT	537,0 (456,0; 1 651,5)*	77,0 (76,5; 77,5)#	93,0 (88,5; 2 600,0) #	253,0 (201,0; 332,5)
	CFT	468,0 (324,5; 611,5)*	206,0 (171,0; 631,5)	-	190,0(164,5; 566,0)
	α	44,5 (37,75; 51,25)	53,0 (40,5; 58,5)	-	55,0 (40,5; 59,0)
	A5	20,0 (16,0; 24,0)	26,0 (18,0; 29,0)	8,5 (7,75; 9,25)	28,0 (19,5; 30,5)
	A10	28,5 (23,25; 33,75)	38,0 (26,5; 39,5)	10,0 (9,0; 11,0)	39,0 (27,5; 41,0)
	MCF	39,0 (33,0; 4 5,0)	49,0 (37,0; 50,0)	11,5 (10,75; 12,25)	49,0 (37,5; 50,0)
15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата	CT	666,0 (468,5; 2 209,5)	360,0 (219,5; 2 116,5)	72,0 (66,0; 1 842,0)	525,0 (389,0; 2 028,0)
	CFT	254,5 (203,25; 305,75)	-	-	-
	α	50,0 (44,0; 56,0)	-	-	-
	A5	24,0 (21,0; 27,0)	17,0 (11,0; 22,5)	9,5 (8,75; 10,25)	16,0 (10,0; 22,0)
	A10	34,0 (30,5; 37,5)	22,5 (14,25; 30,75)	11,0 (10,0; 12,0)	22,0 (14,0; 30,0)
	MCF	45,5 (42,25; 48,75)	28,5 (17,75; 39,25)	12,0 (10,5; 13,5)	28,5 (20,25; 36,75)
1 ч после пуска артериального кровотока трансплантата	CT	650,0 (468,5; 2 209,5)*	960,0 (560,5; 1 440,5)	72,0 (66,0; 1 842,0)	525,0 (389,0; 2 028,0)
	CFT	254,5 (203,25; 305,75)*	-	-	-
	α	50,0 (44,0; 56,0)	-	-	-
	A5	24,0 (21,0; 27,0)	17,0 (11,0; 22,5)	9,5 (8,75; 10,25)	16,0 (10,0; 22,0)
	A10	34,0 (30,5; 37,5)	22,5 (14,25; 30,75)	11,0 (10,0; 12,0)	22,0 (14,0; 30,0)
	MCF	45,5 (42,25; 48,75)	28,5 (17,75; 39,25)	12,0 (10,5; 13,5)	28,5 (20,25; 36,75)

Примечание: здесь и в табл. 4 * – $p < 0,05$ при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов; # $p < 0,05$ при сравнении между группами пациентов

Таблица 4. Показатели ROTEM на этапах трансплантации печени у детей от 3 до 11 лет M (Q1; Q3)
Table 4. ROTEM parameters at the stages of liver transplantation in children from 3 to 11 years old M (Q1; Q3)

Этапы		Параметры	INTEM	EXTEM	FIBTEM	HEPTEM
Добеспеченочный этап		CT	291,0 (204,0; 298,0)*	58,0 (43,5; 78,0)	61,0 (43,75; 65,0)	204,0 (135,25; 234,5)
		CFT	153,0 (99,0; 209,5)*	117,5 (53,25; 231,75)	-	98,0 (50,0; 262,0)
		α	62,0 (54,0; 70,5)*	65,0 (52,0; 68,0)	-	72,0 (50,0; 75,0)
		A5	23,0 (19,0; 38,0)*	35,0 (23,5; 38,0)	7,0 (7,0; 8,0)	38,0 (21,0; 40,0)
		A10	34,0 (28,0; 49,0)*	45,0 (34,0; 48,0)	8,0 (7,25; 8,0)	45,0 (29,0; 45,0)
		MCF	40,0 (40,0; 47,0)*	47,5 (43,0; 50,0)	9,5 (9,0; 10,0)	54,0 (41,0; 54,0)
Беспеченочный этап		CT	350,0 (281,5; 847,0)	82,0 (67,75; 121,25) #	60,0 (42,0; 71,75) *	253,0 (201,0; 332,5)
		CFT	305,5 (149,5; 536,5)*	146,0 (120,0; 187,0)	-	190,0 (164,5; 566,0)
		α	45,0 (29,75; 68,25)*	63,5 (59,75; 72,0)	-	55,0 (40,5; 59,0)
A5	25,5 (20,0; 45,25)	30,5 (26,75; 40,0)	7,0 (6,25; 10,0)	28,0 (19,5; 30,5)	-	-
A10	29,0 (26,5; 42,75)	39,5 (36,0; 52,0)	8,0 (6,5; 12,0)	39,0 (27,5; 41,0)	-	-
MCF	40,0 (37,0; 50,0)	49,0 (47,5; 60,0)	10,0 (9,25; 16,0)	49,0 (37,5; 50,0)	-	-
15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата		CT	305,0 (289,0; 330,0)	80,0 (67,0; 82,0)	62,0 (61,0; 77,0)	307,0 (227,0; 686,5)
		CFT	300,0 (149,0; 309,0)	221,5 (163,5; 269,5)	-	272,0 (152,25; 288,25)
		α	48,0 (46,0; 64,0)	61,5 (53,25; 63,0)	-	50,0 (46,25; 61,0)
		A5	20,0 (19,0; 29,0)	30,5 (22,5; 40,0)	7,0 (7,0; 16,5)	21,0 (20,0; 29,5)
		A10	28,0 (26,25; 38,0)	41,0 (31,5; 54,0)	8,0 (7,0; 20,5)	30,0 (29,5; 39,0)
		MCF	40,0 (37,0; 50,0)	50,0 (43,75; 55,0)	9,0 (9,0; 23,0)	42,0 (41,0; 44,0)
1 ч после пуска артериального кровотока трансплантата		CT	415,0 (240,0; 293,25)	77,5 (59,25; 80,0)	66,0 (62,0; 73,0)	364,5 (227,0; 782,0)
		CFT	129,0 (110,0; 314,0)	159,0 (152,0; 269,0)	-	272,0 (127,0; 366,0)
		α	71,0 (52,0; 83,0)	63,0 (51,0; 83,0)	-	50,0 (37,0; 66,0)
		A5	34,0 (31,0; 56,0)	50,0 (30,0; 54,0)	-	21,0 (17,0; 32,0)
		A10	42,0 (41,0; 66,0)	42,0 (39,0; 62,0)	-	29,0 (28,0; 42,0)
		MCF	53,0 (52,0; 72,0)	51,0 (45,0; 72,0)	12,5 (9,0; 22,5)	41,0 (41,0; 53,0)

62,0 (54,0; 70,5)° во 2-й до 44,5 (37,75; 51,25)° и 45,0 (29,75; 68,25)°, $p < 0,05$.

Можно отметить и снижение амплитуды сгустка на 5-й и 10-й мин исследования (A5 и A10) с 30,0 (28,5; 35,5) мм и 42,0 (39,5; 46,5) мм до 20,0 (16,0; 24,0) мм и 28,5 (23,25; 33,75) мм ($p < 0,05$) у детей до 2 лет. Во 2-й группе амплитуды A5 и A10 снижались с 25,5 (20,0; 45,25) мм и 34,0 (28,0; 49,0) мм до 23,0 (19,0; 38,0) мм и 29,0 (26,5; 42,75) мм ($p < 0,05$).

Через 15 мин после пуска артериального кровотока по трансплантату печени явления гипокоагуляции в тестах ROTEM достигают пиковых значений и сопоставимы с данными коагулограммы. Это можно отметить по увеличению параметров CT и CFT до 666,0 (468,5; 2209,5) с и 254,5 (203,25; 305,75) с в INTEM; CT до 525,0 (389,0; 2 028,0) с ($p < 0,05$) в HEPTEM у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет наблюдалась аналогичная картина, однако изменения были менее выраженными.

Через 15 мин после пуска артериального кровотока по трансплантату печени явления гипокоагуляции в тестах ROTEM достигают пиковых значений и сопоставимы с данными коагулограммы. Это мож-

но отметить по увеличению параметров CT и CFT до 666,0 (468,5; 2209,5) с и 254,5 (203,25; 305,75) с в INTEM; CT до 525,0 (389,0; 2028,0) с ($p < 0,05$) в HEPTEM у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет наблюдалась аналогичная картина, однако изменения были менее выраженными.

Разницы при межгрупповом сравнении основных показателей ROTEM в 4 стандартных тестах через 15 мин и 1 ч после пуска артериального кровотока не выявлено.

Через 1 ч после пуска артериального кровотока по трансплантату отмечается значительное увеличение показателя CT с 360,0 (219,5; 2 116,5) с до 960,0 (560,5; 1 440,5) с ($p < 0,05$) в тесте EXTEM у детей 1-й группы по сравнению с аналогичными параметрами предыдущего этапа исследования.

Обсуждение

Нормальный уровень показателей системы гемостаза, сохраняющийся на добеспеченочном этапе трансплантации печени, свидетельствует не столько о сохранении достаточной функциональной активности паренхимы пораженного органа, сколько о

характерной для детского организма особенности – ребалансированном гемостазе.

Ребалансированный гемостаз – это ситуация, при которой одновременное снижение функций свертывающей и противосвертывающей систем крови приводит к образованию новой, очень тонко сбалансированной, условно нормально работающей системы [23]. Активное вмешательство в баланс такой системы может непредсказуемо склонить чашу весов в одну из сторон и привести к критической, крайне сложно исправимой ситуации [15, 19].

Необходимость активной коррекции данного состояния должна носить персонифицированный характер, и решение о ее проведении должно рассматриваться анестезиологами-реаниматологами индивидуально в каждом конкретном случае [25].

С одной стороны, после пуска кровотока по артериальным анастомозам трансплантат печени начинает синтезировать факторы свертывания здорового донора в организме реципиента, что приводит к улучшению показателей коагулограммы, с другой – такая динамика коагулограммы связана со снижением гепариноподобного эффекта и распадом гепарансульфата, что и приводит к постепенной компенсации состояния и склонности организма к нормокоагуляции [18, 31].

Таким образом, на беспеченочном этапе трансплантации печени проявляется картина, характерная для выключения печени из системного кровотока, когда прекращается синтез факторов свертывания внутреннего пути гемостаза. В свою очередь это приводит к развитию гипокоагуляции, нарастающей на протяжении всего беспеченочного этапа [2].

Стоит отметить, что, несмотря на выявление значимых различий между возрастными группами пациентов в показателях СТ и CFT тестов EXTEM и FIBTEM, их данные находились в диапазоне референсных значений, что может свидетельствовать о достаточной функциональной активности фибрина и тромбоцитарного звена гемостаза.

Заслуживает внимания и тот факт, что у детей обеих групп не наблюдалось выраженных проявлений фибринолиза, характерных для трансплантации печени у взрослых пациентов [8]. Это подтверждается нормальными показателями ML, LI45 и LI60 как в тесте с фибринолизом, так и в тестах INTEM и EXTEM. Полученные нами данные ROTEM сопоставимы с вышепредставленными показателями коагулограммы.

Анализ полученных данных СТ и CFT одновременно в тестах INTEM и HEPTEM через 15 мин после пуска артериального кровотока позволяет судить о развитии гипокоагуляции, ведущую роль в развитии которой играет дефицит факторов свертывания крови и возможное развитие гепариноподобного эффекта [9, 18, 29].

Существует мнение, что гепариноподобный эффект связан с выделением эндогенных гликозаминогликанов, в частности гепарансульфата, из поврежденного гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудистого русла трансплантата [5, 18, 31]. При этом, с одной стороны, выраженный эффект эндогенного действия гепарина может стать причиной развития массивного кровотечения, с другой – умеренная гипокоагуляция на этапе формирования сосудистых анастомозов и пуска артериального кровотока связана с меньшими рисками тромботических осложнений [6, 26].

Необходимо отметить отсутствие фибринолиза на беспеченочном и постбеспеченочном этапах трансплантации печени, даже в условиях массивной кровопотери, у всех возрастных групп пациентов, который, по данным литературы, присущ аналогичным этапам оперативного вмешательства у взрослых. Это можно заметить по стабильности показателей α , A5, A10 и ML.

Таким образом, выявленные изменения ROTEM позволяют прецизионно выявить механизм нарушения гемокоагуляции на этапах трансплантации печени у детей различных возрастных групп.

При этом четко отслеживается дефицит факторов свертывания внутреннего пути каскада коагуляции на беспеченочном этапе с последующим присоединением гепариноподобного эффекта за счет эндогенных гликозаминогликанов, выделяющихся из трансплантата [2].

Выводы

1. Проведенное исследование выявило отсутствие различий в расстройствах гемокоагуляционного профиля у детей разных возрастных групп на этапах ортотопической трансплантации печени.
2. Выраженная гипокоагуляция развивается во время беспеченочного этапа трансплантации печени, что является следствием угнетения синтеза факторов свертывания крови.
3. После пуска артериального кровотока по трансплантату гипокоагуляция достигает максимальных значений, что обусловлено присоединением к дефициту факторов свертывания эндогенных гликозаминогликанов, выделяемых из поврежденного гликокаликса эндотелия сосудистого русла трансплантата.
4. С началом функционирования трансплантата печени наблюдается постепенная нормализация работы свертывающей и противосвертывающей систем крови.
5. Применение вязкоэластических тестов позволяет более широко и полно оценивать происходящие изменения во время ортотопической трансплантации печени.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Венцловайте Н. Д., Ефремова Н. А., Горячева Л. Г. и др. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 52–56. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57.
2. Минов А. Ф., Дзядзько А. М., Руммо О. О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 2, № 12. – С. 82–91. doi: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91.
3. Носовский А. М., Пихлак А. Э., Логачев В. А. и др. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 57–60.
4. Тимербулатов Ш. В., Фаязов Р. Р., Смыр Р. А. и др. Определение объема и степени острой кровопотери // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 2, № 7. – С. 69–72.
5. Arnold K., Xu Y. E., Liao Y. et al. Synthetic anticoagulant heparan sulfate attenuates liver ischemia reperfusion injury // *Scient. Rep.* – 2020. – № 1 (10) – P. 1–10. C. 17187. doi:10.1038/s41598-020-74275-7.
6. Cleland S., Corredor C., Ye J. J. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management // *World J. Transplant.* – 2016. – № 2 (6). – P. 291–305. doi:10.5500/wjt.v6.i2.291.
7. Cuenca A. G., Kim H. B., Vakili K. Pediatric liver transplantation // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2017. – № 4 (26). – P. 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014.
8. Feltracco P., Brezzi M., Barbieri S. et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation // *World J. Hepatol.* – 2013. – № 1 (5). – P. 1–15. doi:10.4254/wjh.v5.i1.
9. Field A., Poole T., Bamber J. H. ROTEM(*) sigma reference range validity // *Anaesthesia*. – 2019. – № 8 (74). – P. 1062–1071. doi:10.1111/anae.14711.
10. Fyodorova T., Rogachevsky A., Strelnikova A. et al. Massive hemorrhages in pregnant women with placenta previa and accreta: A transfusionist's view // *Sklifosovsky J. Emerg. Med. Care.* – 2018. – № 3 (7). – P. 253–259. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-253-259.
11. Gautier S., Monakhov A., Tsirolnikova O. et al. Split liver transplantation: a single center experience // *Alman. Clin. Med.* – 2020. – № 3 (48). – P. 162–170. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-031.
12. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics // *Hospital del Nino, San Borja, Lima, Peru.* – 2018. – doi:10.13140/RG.2.2.14719.30885.
13. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management // *Korean J. anesthesiol.* – 2019. – № 4 (72). – P. 297–322. doi:10.4097/kja.19169.
14. Hartmann M., Warde C., Dirkmann D. et al. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEMTM-analyses in liver transplantation: Results from 372 procedures // *BMC Anesthesiol.* – 2019. – № 1 (19). – P. 1–11. doi: 10.1186/s12871-019-0767-x.
15. Henry Z., Northup P. G. The Rebalanced hemostasis system in end-stage liver disease and its impact on liver transplantation // *Intern. Anesthesiol. Clin.* – 2017. – № 2 (55). – P. 107–120. doi: doi:10.1097/AIA.000000000000139.
16. Kinney E. L. Primer of biostatistics. – 1987. – P. 847.
17. Kloesel B., Kovatsis P. G., Faraoni D. et al. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: A single-center retrospective analysis // *Paediat. Anaesth.* – 2017. – № 7 (27). – P. 718–725. doi:10.1111/pan.13162.
18. Li J.-P., Kusche-Gullberg M. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function // *Intern. Rev. Cell Molec. Biol.* – 2016. – Vol. 325. – P. 215–273. doi:10.1016/b.sircmb.2016.02.009.
19. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood.* – 2010. – № 6 (116). – P. 878–885. doi:10.1182/blood-2010-02-261891.
20. Malhotra S., Sibal A., Goyal N. Pediatric liver transplantation in India: 22 years and counting // *Indian Pediatr.* – 2020. – № 12 (57). – P. 1110–1113.
21. Meirelles Júnior R. F., Salvalaggio P., Rezende M. B. et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives // *Einstein (São Paulo, Brazil).* – 2015. – № 1 (13). – P. 149–152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164.
22. Metcalf R. A., Pagano M. B., Hess J. R. et al. A data-driven patient blood management strategy in liver transplantation // *Vox sanguinis.* – 2018. – № 113 (5). – P. 421–429. doi:10.1111/vox.12650.
23. Nacoti M., Corbella D., Fazzi F. et al. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation // *World J. Gastroenter.* – 2016. – № 6 (22). – P. 2005–2023. doi:10.3748/wjg.v22.i6.2005.

REFERENCES

1. Ventslovayte N.D., Efremova N.A., Goryacheva L.G. et al. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Detskiye Infektsii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 52–56. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57.
2. Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Hemostatic disorders in liver diseases. *Vestnik Transplantologii I Iskusstvennykh Organov*, 2010, vol. 2, no. 12, pp. 82–91. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91.
3. Nosovskiy A.M., Pikhak A.E., Logachev V.A. et al. Small sample statistics in medical research. *Rossiyskiy Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 6, pp. 57–60. (In Russ.)
4. Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Smyr R.A. et al. Determination of volume and degree of acute blood loss. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*, 2012, vol. 2, no. 7, pp. 69–72. (In Russ.)
5. Arnold K., Xu Y. E., Liao Y. et al. Synthetic anticoagulant heparan sulfate attenuates liver ischemia reperfusion injury. *Scient. Rep.*, 2020, no. 1 (10), pp. 1–10. C. 17187. doi:10.1038/s41598-020-74275-7.
6. Cleland S., Corredor C., Ye J.J. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J. Transplant.*, 2016, no. 2 (6), pp. 291–305. doi:10.5500/wjt.v6.i2.291.
7. Cuenca A.G., Kim H.B., Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2017, no. 4 (26), pp. 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014.
8. Feltracco P., Brezzi M., Barbieri S. et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J. Hepatol.*, 2013, no. 1 (5), pp. 1–15. doi:10.4254/wjh.v5.i1.
9. Field A., Poole T., Bamber J.H. ROTEM(*) sigma reference range validity. *Anaesthesia*, 2019, no. 8 (74), pp. 1062–1071. doi:10.1111/anae.14711.
10. Fyodorova T., Rogachevsky A., Strelnikova A. et al. Massive hemorrhages in pregnant women with placenta previa and accreta: A transfusionist's view. *Sklifosovsky J. Emerg. Med. Care*, 2018, no. 3 (7), pp. 253–259. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-253-259.
11. Gautier S., Monakhov A., Tsirolnikova O. et al. Split liver transplantation: a single center experience. *Alman. Clin. Med.*, 2020, no. 3 (48), pp. 162–170. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-031.
12. Görlinger K. ROTEM-guided Bleeding Management in complex Pediatric Surgery and Obstetrics. *Hospital del Nino, San Borja, Lima, Peru*. 2018. doi:10.13140/RG.2.2.14719.30885.
13. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J. Anesthesiol.*, 2019, no. 4 (72), pp. 297–322. doi:10.4097/kja.19169.
14. Hartmann M., Warde C., Dirkmann D. et al. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEMTM-analyses in liver transplantation: Results from 372 procedures. *BMC Anesthesiol.*, 2019, no. 1 (19), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12871-019-0767-x.
15. Henry Z., Northup P.G. The Rebalanced hemostasis system in end-stage liver disease and its impact on liver transplantation. *Intern. Anesthesiol. Clin.*, 2017, no. 2 (55), pp. 107–120. doi:10.1097/AIA.000000000000139.
16. Kinney E.L. Primer of biostatistics. 1987, pp. 847.
17. Kloesel B., Kovatsis P.G., Faraoni D. et al. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: A single-center retrospective analysis. *Paediat. Anaesth.*, 2017, no. 7 (27), pp. 718–725. doi:10.1111/pan.13162.
18. Li J.-P., Kusche-Gullberg M. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function. *Intern. Rev. Cell Molec. Biol.*, 2016, vol. 325, pp. 215–273. doi:10.1016/b.sircmb.2016.02.009.
19. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 2010, no. 6 (116), pp. 878–885. doi:10.1182/blood-2010-02-261891.
20. Malhotra S., Sibal A., Goyal N. Pediatric liver transplantation in India: 22 years and counting. *Indian Pediatr.*, 2020, no. 12 (57), pp. 1110–1113.
21. Meirelles Júnior R.F., Salvalaggio P., Rezende M.B. et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 2015, no. 1 (13), pp. 149–152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164.
22. Metcalf R.A., Pagano M.B., Hess J.R. et al. A data-driven patient blood management strategy in liver transplantation. *Vox Sanguinis*, 2018, no. 113 (5), pp. 421–429. doi:10.1111/vox.12650.
23. Nacoti M., Corbella D., Fazzi F. et al. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. *World J. Gastroenter.*, 2016, no. 6 (22), pp. 2005–2023. doi:10.3748/wjg.v22.i6.2005.

24. Schmidt A., Israel A., Refaai M. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – № 4 (152). – P. 407–422. doi:10.1093/ajcp/aqz074.
25. Schumacher C., Eismann H., Sieg L. et al. Use of rotational thromboelastometry in liver transplantation is associated with reduced transfusion requirements // *Experim. Clin. Transplant.: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* – 2019. – № 2 (17). – P. 222–230. doi:10.6002/ect.2017.0236.
26. Tan E. K., Tan B. K., Fong H. C. et al. Impact of microsurgical anastomosis of hepatic artery on arterial complications and survival outcomes after liver transplantation // *Transplant. Proc.* – 2021. – № 1 (53). – P. 65–72. doi:10.1016/j.transproceed.2020.08.017.
27. Villarreal J. A., Yoeli D., Ackah. et al. Intraoperative blood loss and transfusion during primary pediatric liver transplantation: A single-center experience // *Pediatric Transplant.* – 2019. – № 4 (23). – P. e13449. doi:10.1111/ptr.13449.
28. Vitin A. A., Tomescu D., Azamfirei L. Hemodynamic optimization strategies in anesthesia care for liver transplantation // *Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges.* – 2017. – P. 173–195. doi:10.5772/intechopen.68416.
29. Whiting D., Di Nardo J. A. TEG and ROTEM: technology and clinical applications // *Am. J. Hematol.* – 2014. – № 2 (89). – P. 228–232. doi:10.1002/ajh.23599.
30. Wikkels A., Wetterslev J., Moller A. M. et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2016. – № 8 (2016). – P. CD007871. doi:10.1002/14651858.CD007871.pub3.
31. Zulueta M. M. L., Chyan C. L., Hung S. C. Structural analysis of synthetic heparan sulfate oligosaccharides with fibroblast growth factors and heparin-binding hemagglutinin // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 126–133. doi:10.1016/j.sbi.2018.03.003.
24. Schmidt A., Israel A., Refaai M. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2019, no. 4 (152), pp. 407–422. doi:10.1093/ajcp/aqz074.
25. Schumacher C., Eismann H., Sieg L. et al. Use of rotational thromboelastometry in liver transplantation is associated with reduced transfusion requirements. *Experim. Clin. Transplant.: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 2019, no. 2 (17), pp. 222–230. doi:10.6002/ect.2017.0236.
26. Tan E.K., Tan B.K., Fong H.C. et al. Impact of microsurgical anastomosis of hepatic artery on arterial complications and survival outcomes after liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 2021, no. 1 (53), pp. 65–72. doi:10.1016/j.transproceed.2020.08.017.
27. Villarreal J.A., Yoeli D., Ackah. et al. Intraoperative blood loss and transfusion during primary pediatric liver transplantation: A single-center experience. *Pediatric Transplant.*, 2019, no. 4 (23), pp. e13449. doi:10.1111/ptr.13449.
28. Vitin A.A., Tomescu D., Azamfirei L. Hemodynamic optimization strategies in anesthesia care for liver transplantation. *Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges*, 2017, pp. 173–195. doi:10.5772/intechopen.68416.
29. Whiting D., Di Nardo J.A. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am. J. Hematol.*, 2014, no. 2 (89), pp. 228–232. doi:10.1002/ajh.23599.
30. Wikkels A., Wetterslev J., Moller A.M. et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no. 8 (2016), pp. CD007871. doi:10.1002/14651858.CD007871.pub3.
31. Zulueta M.M.L., Chyan C.L., Hung S.C. Structural analysis of synthetic heparan sulfate oligosaccharides with fibroblast growth factors and heparin-binding hemagglutinin. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2018, vol. 50, pp. 126–133. doi:10.1016/j.sbi.2018.03.003.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

Новиков Денис Игоревич

врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии
и реанимации I ГИЦ РФ.
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

Зайцев Андрей Юрьевич

доктор медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реанимации I ГИЦ РФ,
главный научный сотрудник.
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

Дубровин Кирилл Викторович

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения
анестезиологии и реанимации I ГИЦ РФ.
E-mail: cyrill81@gmail.com

Беспалов Евгений Константинович

врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии
и реанимации I ГИЦ РФ.
E-mail: evgenbepalov@yandex.ru

Филин Андрей Валерьевич

доктор медицинских наук, заведующий отделением
пересадки печени ГИЦ РФ.
E-mail: docfilin@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Denis I. Novikov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Unit no. 1 of the Russian Federation State
Research Center.
Email: rastapyzik@yandex.ru

Andrey Yu. Zaitsev

Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Unit no. 1 of the Russian Federation State
Research Center, Head Researcher
Email: rabotaz1@yandex.ru

Kirill V. Dubrovin

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of
Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 1 of the Russian
Federation State Research Center.
Email: cyrill81@gmail.com

Evgeniy K. Bepalov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Unit no. 1 of the Russian Federation State
Research Center.
Email: evgenbepalov@yandex.ru

Andrey V. Filin

Doctor of Medical Sciences, Head of Liver Transplantation
Department of the Russian Federation State Research Center.
Email: docfilin@inbox.ru



Анестезиологические возможности контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах

В. Е. ПАВЛОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН¹, Л. В. КОЛОТИЛОВ²

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

²Университет Святого Иосифа, Колледж здоровья и смежных наук Святого Иосифа, Дар-эс-Салам, Танзания

РЕЗЮМЕ

Безопасность и эффективность эндоскопических ринологических операций при лечении хронических воспалительных заболеваний, а также новообразований придаточных пазух носа во многом достигаются уменьшением кровоточивости в области операционного поля. Даже небольшое количество крови может нарушать обзор при эндоскопии полости носа и околоносовых пазух и препятствовать выполнению вмешательства, тем самым увеличивая риск осложнений.

В обзоре рассмотрены современные подходы к снижению риска развития интраоперационного кровотечения в условиях общей анестезии. Всем им присущи свои особенности, которые следует учитывать в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: функциональная эндоскопическая хирургия пазух носа (FESS), эндоскопические риносинусохирургические вмешательства, контроль интраоперационного кровотечения, общая анестезия, контролируемая гипотензия, глюкокортикостероиды, транексамовая кислота, терлипрессин

Для цитирования: Павлов В. Е., Полушин Ю. С., Колотиллов Л. В. Анестезиологические возможности контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 75-81. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81

Anesthesiological Possibilities of Intraoperative Bleeding Control During Endoscopic Rhinosinusurgical Interventions

V. E. PAVLOV¹, YU. S. POLUSHIN¹, L. V. KOLOTILOV²

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

²St. Joseph's University, St. Joseph's College of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania

ABSTRACT

The safety and effectiveness of endoscopic rhinological operations in the treatment of chronic inflammatory diseases, as well as neoplasms of the paranasal sinuses, are largely achieved by reducing bleeding in the area of the surgical field. Even a small amount of blood can disrupt the view during endoscopy and prevent the intervention from being performed, thereby increasing the risk of complications.

The review presents modern methods of reducing the risk of intraoperative bleeding under general anesthesia. Each approach has its own characteristics, therefore, the benefit-risk ratio should be assessed for each patient before choosing a specific method for controlling intraoperative bleeding.

Key words: functional endoscopic sinus surgery (FESS), endoscopic rhinosinusosurgical procedures, intraoperative bleeding control, general anesthesia, controlled hypotension, glucocorticosteroids, tranexamic acid, terlipressin

For citations: Pavlov V.E., Polushin Yu.S., Kolotilov L.V. Anesthesiological possibilities of intraoperative bleeding control during endoscopic rhinosinusurgical interventions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 75-81. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81

Для корреспонденции:

Павлов Владимир Евгеньевич
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Correspondence:

Vladimir E. Pavlov
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Функциональная эндоскопическая риносинусохирургия (functional endoscopic sinus surgery, FESS) в настоящее время является основным методом лечения хронических воспалительных заболеваний и новообразований придаточных пазух носа [24]. Эндоскопический подход в риносинусохирургии обеспечивает не только оптимальный операционный доступ с достаточным обзором операционного поля, но и позволяет сохранить функциональность зоны остиомеатального комплекса, обеспечить вентиляцию и дренаж через естественные дыхательные пути [4]. Для обеспечения безопасности и эффективности хирургического вмешательства важно свести к минимуму кровотечение в области операционного поля, так как даже небольшое количество крови может нарушать эндоскопический обзор, препятствовать выполнению процедуры, увеличивать риск осложнений [22, 36, 41].

Развитие интраоперационных кровотечений определяют несколько факторов: величина артериального давления, частота сердечных сокращений (ЧСС) и состояние системы гемостаза [41]. А. J. Knosha et al. в 2012 г. провели метаанализ 11 клинических исследований (1 148 пациентов в возрасте от 13 месяцев до 70 лет), в которых изучались различные способы обеспечения адекватного гемостаза при FESS. Авторы выделили 3 основных подхода, основанных: а) на выборе методики общей анестезии (внутривенная или комбинированная); б) назначении глюкокортикостероидов (ГКС); в) местном или системном использовании вазопрессоров [36]. При анестезиологическом обеспечении FESS на первый план выходят вопросы адекватного обезболивания, защиты верхних дыхательных путей, коррекции гемостаза, а также

профилактики послеоперационных осложнений, в том числе отсроченного кровотечения [5]. Преимущественными методами анестезии при FESS являются вариации общей анестезии [37] и использование для поддержания проходимости дыхательных путей интубации трахеи (ИТ) или ларингеальной маски (ЛМ). Последняя является альтернативой ИТ, так как за счет отсутствия прямой стимуляции гортани в меньшей степени способствует развитию рефлексорных гемодинамических и респираторных реакций [13, 42, 51]. Применение ЛМ для контроля дыхательных путей при FESS в условиях общей анестезии существенно, по сравнению с ИТ, улучшало обзор операционного поля за счет снижения интенсивности интраоперационного кровотечения на фоне отсутствия респираторных и сердечно-сосудистых реакций. Реже возникал послеоперационный кашель, сокращалось время пробуждения и время до перевода больного в палату профильного отделения [6]. В случае применения положительного давления в конце выдоха при FESS для поддержания адекватной визуализации рекомендовано поддерживать среднее давление на вдохе ниже 15 см вод. ст. [20]. Использование высокочастотной струйной вентиляции при данных операциях способствовало существенному уменьшению частоты развития интраоперационных кровотечений, что связывают со снижением венозного наполнения и интенсивности капиллярного кровообращения, которые играют ключевую роль в улучшении визуализации операционного поля [29].

Показано, что при FESS по поводу хронического синусита или полипоза носа при использовании общей анестезии были различия в интенсивности интраоперационного кровотечения в зависимости от методики и комбинации препаратов. Так, например, при использовании суфентанила и севофлурана, пропофола и ремифентанила или фентанила и изофлурана средний объем кровопотери составлял $117,83 \pm 8,03$, $100,5 \pm 5,08$ и $198,89 \pm 18,12$ мл соответственно [40].

В ряде клинических исследований доказаны преимущества внутривенной анестезии в сравнении с ингаляционной [39, 45, 50]. J. Miłowski et al. определили, что использование во время операции целевой контролируемой инфузии пропофола и ремифентанила способствовало существенно лучшему контролю управляемой гипотензии, чем при ингаляционной анестезии севофлураном в сочетании с внутривенной анестезией фентанилом или ремифентанилом. Это позволило снизить продолжительность операции, а также объем и скорость интраоперационной кровопотери [41]. Необходимо отметить, что применение суфентанила и ремифентанила в практике российских анестезиологов-реаниматологов в настоящее время невозможно, так как данные препараты не зарегистрированы в РФ. В рандомизированном клиническом исследовании M. R. Chaaban et al. не выявлено значимых различий между внутривенной (пропофол 100–200 мкг/кг в

1 мин) и ингаляционной (1–3 об. % севофлуран) анестезией по продолжительности операции, объему кровопотери, скорости кровопотери (мл/ч) и состоянию операционного поля. Среднее артериальное давление (САД) во время операции вне зависимости от вида анестезии составляло 81–88 мм рт. ст. Авторы сделали вывод о том, что вид анестезии существенно не влиял на условия проведения хирургического вмешательства [19]. В ряде клинических исследований при FESS также не выявили существенных различий между вышеуказанными анестезиологическими подходами по объему кровопотери и субъективной оценке качества эндоскопической визуализации [12, 23, 43].

Имеется длительный опыт минимизации интраоперационного кровотечения за счет инфильтрации операционного поля раствором местного анестетика с добавлением вазопрессора. Сочетанное местное использование лидокаина и эпинефрина снижало интенсивность кровотечения по сравнению с плацебо. Введение эпинефрина непосредственно в крылонебную ямку также способствовало меньшей кровотоочивости операционного поля, чем при использовании плацебо [52].

Управляемая гипотония при FESS является одним из распространенных методов снижения интраоперационных кровотечений. Использование современных точно дозируемых анестетиков вместе с определенным положением пациента [27] позволяет контролировать гемодинамические параметры во время операции [41]. Проведение FESS в положении Фовлера с подъемом головного конца операционного стола на 10–15° обладает преимуществом по снижению общего объема интраоперационного кровотечения по сравнению с горизонтальным положением пациента [31]. Однако плохо контролируемая гипотензия может привести к снижению притока крови к органам, чувствительным к колебаниям перфузионного давления (сердце, головной мозг) [41]. A. Sieńkiewicz et al. [47] определили, что интраоперационное кровотечение в значительной степени зависит от величины САД и ЧСС. Исследователи считают, что при ЧСС 60 уд/мин нет необходимости снижать САД. По мнению авторов, во время операций, проводимых в условиях управляемой гипотензии, не всегда удается обеспечить желаемое снижение интраоперационного кровотечения в связи с расширением периферических сосудов и рефлексорной тахикардией, которые в конечном итоге усиливают кровотечение.

D. H. Kim et al. (2021) провели систематический обзор данных 37 клинических исследований ($n = 1\,945$), в которых изучали эффективность применения гипотензивных средств для профилактики интраоперационных кровотечений в ринохирургии в условиях общей анестезии. Статистически значимо большее снижение интраоперационной кровопотери наблюдали при внутривенном введении в предоперационном периоде в группе дексметомидина, нитроглицерина, опиоидов, клонидина

или β -адреноблокаторов, чем в группе плацебо [37]. Эсмолол или нитроглицерин существенно снижал выраженность капиллярного кровотечения в области операционного поля [48].

У пациентов, получавших клонидин, зарегистрировали значимо более низкие показатели кровоточивости в зоне операции, чем при использовании опиоидов. Это вытекало из результатов многофакторного анализа, включавшего как исходные характеристики участников исследования, так и наличие факторов риска, связанных с интенсивностью кровотечения. Авторы отметили, что интраоперационное применение клонидина приводило к снижению САД, ЧСС и уменьшению времени операции [18].

Еще одним способом снижения кровоточивости при FESS является применение прокоагулянтов. Наиболее часто интраоперационно применяется транексамовая кислота, которая представляет собой синтетический аналог лизина [46]. Существуют убедительные доказательства того, что транексамовая кислота снижает кровопотерю при различных хирургических вмешательствах [35], в том числе при FESS [44]. У пациентов, перенесших эндоназальную операцию по поводу полипоза носа, которым за 10–15 мин до начала операции внутривенно медленно вводили транексамовую кислоту в дозе 15 мг/кг, наблюдали значимо лучший обзор операционного поля, меньший объем кровопотери и продолжительность операции по сравнению с больными, которым вводили физиологический раствор [21]. По данным метаанализа 4 клинических исследований с участием 226 пациентов, интраоперационная кровопотеря была существенно меньше, а обзор операционного поля существенно лучше, чем у больных, не получавших данный препарат. При этом на фоне действия транексамовой кислоты не наблюдали нарушений гемодинамики во время операции, тошноты и рвоты в послеоперационном периоде, а также патологических отклонений со стороны системы гемостаза [34].

Премедикация клонидином (0,2 мг перорально) или транексамовой кислотой (15 мг/кг внутривенно) имела сопоставимую эффективность в отношении профилактики интраоперационных кровотечений при FESS [28]. Объем кровотечения был значимо меньше у пациентов, у которых местно во время операции использовали раствор транексамовой кислоты (1 000 мг в 20 мл физиологического раствора), чем у больных, получавших плацебо ($174,0 \pm 10,6$ против $229,1 \pm 23,8$ мл, $p < 0,05$) [33]. В то же время в ряде клинических исследований не выявили существенного влияния транексамовой кислоты на риск развития интраоперационных кровотечений [15, 38]. Гетерогенность полученных данных, возможно, связана с различиями исследуемых популяций пациентов по исходным характеристикам, по виду и продолжительности операции, дозе, пути и моменту использования транексамовой кислоты относительно начала операции.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием 62 пациентов с хроническим риносинуситом показано, что орошение операционного поля горячим солевым раствором (49°C) каждые 10 мин при FESS приводит к значимо меньшему объему кровопотери за 1 мин, чем при использовании холодного солевого раствора (18°C) [26].

Еще одним интересным и, возможно, перспективным методом снижения кровоточивости при FESS оказалось применение лидокаина. Известно, что лидокаин представляет собой местный анестетик из группы амидов, который при внутривенном введении оказывает антиаритмическое действие. Лидокаин обладает концентрационно-зависимым эффектом на гладкомышечный слой периферических кровеносных сосудов. Учитывая особенности фармакодинамики, использование лидокаина может быть потенциально полезным в периоперационном ведении пациентов. Например, в низких концентрациях препарат является вазоконстриктором, а в высоких, напротив, способствует вазодилатации [16].

Внутривенное микроструйное введение лидокаина в дозе 1–1,5 мг/кг в течение 2–3 мин в качестве компонента общей комбинированной анестезии у пациентов с патологией полости носа и/или околоносовых пазух ($n = 34$) при FESS улучшало визуализацию операционного поля. В ходе общей анестезии после достижения целевой концентрации лидокаина в плазме выявили устойчивое снижение выраженности кровотечения. В 5 из 34 случаев в ходе операции на травматичном этапе зарегистрировали повышение капиллярного кровотечения в области операционного поля, в связи с чем была увеличена скорость инфузии лидокаина до максимально допустимых значений [8].

В нашей клинике зарегистрирован патент на способ снижения интраоперационного кровотечения при эндоскопических эндоназальных ринохирургических оперативных вмешательствах за счет сочетанного применения внутривенного (болюсно в дозе 1–1,5 мг/кг) и ингаляционного (интраназально 4%-ный раствор по 1–2 мл в каждую ноздрю) способов введения лидокаина. Данный подход обеспечивает эффективное снижение выраженности капиллярного кровотечения в зоне операции, что необходимо для создания необходимого уровня эндоскопической визуализации без превышения допустимых показателей концентрации лидокаина в плазме [7].

Стоит обратить внимание на возможность применения в эндоскопической ринохирургии терлипрессина – синтетического аналога вазопрессина, который успешно используется в акушерской практике [2, 9]. Механизм действия терлипрессина основан на снижении кровотока за счет сужения артериол, венул и вен висцеральных органов [9]. При внутривенном введении терлипрессин также способствует дозозависимому увеличению проко-

агулянтной и фибринолитической активности [3]. Терлипрессин активно используется в реализации кровосберегающих технологий в абдоминальной хирургии, а также в акушерстве и гинекологии [1, 2, 10, 11]. Имеются сообщения об эффективном применении терлипрессина для оказания медицинской помощи пациентам с носовыми кровотечениями [17, 49].

ГКС давно и часто используют при различных оториноларингологических вмешательствах благодаря их противовоспалительному и противоотечному действию. По данным метаанализа 5 клинических исследований ($n = 187$), пероральный прием ГКС до операции превосходил плацебо в отношении профилактики интраоперационных кровотечений, улучшения эндоскопической визуализации операционного поля, сокращения времени операции [32]. В нерандомизированном исследовании М. Е. Fraire et al. у пациентов ($n = 27$) с хроническим риносинуситом и назальным полипом, принимавших перорально ГКС перед FESS, интраоперационное кровотечение было значительно меньше, чем в случаях с плацебо [25]. Объем интраоперационной кровопотери и качество визуализации операционного поля после однократного перорального приема преднизолона в дозе 1 мг/кг за 24 ч до FESS и многократного приема в аналогичной дозе в течение 5 дней до операции были сопоставимыми [14]. Однако, по мнению ряда авторов, на фоне использования пероральных ГКС существует высокий риск развития серьезных нежелательных явлений, что делает использование данной группы препаратов не всегда целесообразным для применения в предоперационном периоде [30].

Заключение

В настоящее время в арсенале врачей есть различные способы контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических ринохирургических вмешательствах в условиях общей анестезии. Это могут быть как медикаментозные (метод анестезии, применение ГКС в предоперационном периоде, использование транексамовой кислоты, внутривенное введение лидокаина), так и немедикаментозные (использование ЛМ, проведение операции в положении Фовлера) методы.

При выборе конкретного способа важно оценивать соотношение польза – риск для каждого пациента с учетом вероятного развития побочных эффектов и осложнений от применяемой методики. Наиболее перспективными методам снижения интраоперационного кровотечения при эндоскопических эндоназальных риносинусохирургических вмешательствах, по нашему мнению, являются применение ЛМ, интраоперационная внутривенная инфузия лидокаина, болюсное введение терлипрессина на фоне сдержанного использования управляемой гипотензии.

При анализе существующих научных публикаций по рассматриваемой проблеме оказалось, что в настоящее время имеются противоречивые данные об использовании некоторых препаратов, отсутствуют четкие рекомендации по возможности снижения интраоперационного кровотечения при эндоскопических эндоназальных риносинусохирургических вмешательствах. Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

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., Ростовцев А. В., Кононова Е. С. и др. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 20–27. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27>.
2. Александрович Ю. С., Ростовцев А. В., Кононова Е. С. и др. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 78–84.
3. Голубева М. Г., Григорьева М. Е. Влияние нейрогипофизарных гормонов и их модифицированных форм на гемостаз // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 17–22.
4. Карпищенко С. А., Шахназаров А. Э., Беляев Я. Г. и др. Наш опыт эндоскопической ринохирургии // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 9–15.
5. Мартынов Л. А., Сотников А. В., Меркулов О. А. и др. Анестезиологическое обеспечение эндоскопических эндоназальных операций в детской онкологии // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 204–213.
6. Павлов В. Е. Сравнительный анализ применения ларингеальной маски и интубации трахеи при эндоскопической риносинусохирургии // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 60. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30542>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Rostovtsev A.V., Kononova E.S. et al. Using terlipressin aimed to reduce blood loss in cesarean section. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 15, no. 6, pp. 20-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27>.
2. Aleksandrovich Yu.S., Rostovtsev A.V., Kononova E.S. et al. Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 78-84. (In Russ.)
3. Golubeva M.G., Grigorieva M.E. Effect of neurohypophyseal hormones and their modified forms on hemostasis. *Neyrokhimia*, 2008, vol. 25, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.)
4. Karpischenko S.A., Shakhnazarov A.E., Belyaev Ya.G. et al. Our experience with endoscopic rhinosurgery. *Uchenye Zapiski SPbGMU Im. I. P. Pavlova*, 2010, vol. 17, no. 3, pp. 9-15. (In Russ.)
5. Martynov L.A., Sotnikov A.V., Merkulov O.A. et al. Anesthesiological support of endoscopic endonasal operations in pediatric oncology. *Onkopediatria*, 2017, vol. 4, no. 3, pp. 204-213. (In Russ.)
6. Pavlov V.E. Laryngeal mask and tracheal intubation in endoscopic rhinosinus surgery. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2021, no. 1, pp. 60. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30542>.

7. Павлов В. Е., Каприщенко С. А., Корячкин В. А. Способ снижения интраоперационного кровотечения при эндоскопических эндоназальных ринохирургических оперативных вмешательствах: Патент РФ на изобретение RU2752989C1 12.10.2020.
8. Павлов В. Е., Каприщенко С. А. Внутривенное применение лидокаина в составе общей комбинированной анестезии в ринохирургии // *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 1–8.
9. Пасечник И. Н., Скобелев Е. И. Кровосберегающие технологии в хирургии: новые возможности // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 12. – С. 36–40.
10. Самсонов Э. Х., Курганов И. А., Богданов Д. Ю. Современные представления о хирургических методах лечения больных с варикозно-расширенными венами пищевода и желудка // *Эндоскопическая хирургия*. – 2016. – № 5. – С. 43–48. <http://doi.org/10.17116/endoskop201622543-48>.
11. Сухомлин А. К., Кузьмин-Крутецкий М. И., Беседина Н. К. и др. Комбинированный (фармакологический и эндоскопический) гемостаз как возможная альтернатива оперативному лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных острым коронарным синдромом // *Скорая медицинская помощь*. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 54–60.
12. Ankichetty S. P., Ponniah M., Cherian V. et al. Comparison of total intravenous anesthesia using propofol and inhalational anesthesia using isoflurane for controlled hypotension in functional endoscopic sinus surgery // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 328–332. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.83675>.
13. Atef A., Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery // *Am. J. Rhinol.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 653–657. <http://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3247>.
14. Atighechi S., Azimi M. R., Mirvakili S. A. et al. Evaluation of intraoperative bleeding during an endoscopic surgery of nasal polypsis after a pre-operative single dose versus a 5-day course of corticosteroid // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 270, № 9. – P. 2451–2454. <http://doi.org/10.1007/s00405-012-2340-9>.
15. Baradaranfar M. H., Dadgarnia M. H., Mahmoudi H. et al. The effect of topical tranexamic acid on bleeding reduction during functional endoscopic sinus surgery // *Iran J. Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 29, № 91. – P. 69–74.
16. Beaussier M., Delbos A., Maurice-Szamburski A. et al. Perioperative use of intravenous lidocaine // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78, № 12. – P. 1229–1246. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>.
17. Bertrand B., Eloy P., Rombaux P. et al. Guidelines to the management of epistaxis // *B-ENT*. – 2005. – Suppl. 1. – P. 27–41; quiz 42–43.
18. Cardesin A., Pontes C., Rosell R. et al. Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus surgery: an observational study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271, № 6. – P. 1505–1511. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2700-0>.
19. Chaaban M. R., Baroody F. M., Gottlieb O. et al. Blood loss during endoscopic sinus surgery with propofol or sevoflurane: a randomized clinical trial // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139, № 5. – P. 510–514. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.2885>.
20. DeMaria S., Govindaraj S., Huang A. et al. The influence of positive end-expiratory pressure on surgical field conditions during functional endoscopic sinus surgery // *Anesthesia & Analgesia*. – 2015. – Vol. 120, № 2. – P. 305–310. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000550>.
21. Dongare V. R., Saundattikar G. Y. Comparison of intraoperative bleeding and surgical fields with and without tranexamic acid in Functional endoscopic sinus surgery // *IJCA*. – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. 233–236. <https://doi.org/10.18231/2394-4994.2018.0043>.
22. Drozdowski A., Siešiewicz A., Siemiakowski A. Reduction of intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery // *Anestezjol. Intens. Ter.* – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 45–50.
23. Eberhart L. H. J., Folz B. J., Wulf H. et al. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery // *Laryngoscope*. – 2003. – Vol. 113, № 8. – P. 1369–1373. <https://doi.org/10.1097/00005537-200308000-00019>.
24. Eliason M. J. Estimated versus actual: The accuracy of accounting for blood loss during endoscopic sinus surgery // *Am. J. Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 102342. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102342>.
25. Fraire M. E., Sanchez-Vallecillo M. V., Zernotti M. E. et al. Effect of premedication with systemic steroids on surgical field bleeding and visibility during nasosinus endoscopic surgery // *Acta Otorrinolaringol. Esp.* – 2013. – Vol. 64, № 2. – P. 133–139. <http://doi.org/10.1016/j.otorri.2012.09.009>.
7. Pavlov V.E., Kaprischenko S.A., Koryachkin V.A. *Sposob snizheniya intraoperatsionnogo krovotecheniya pri endoskopicheskikh endonazalnykh rinokhirurgicheskikh operativnykh vmeshatelstvakh*. [A method for reducing intraoperative bleeding during endoscopic endonasal rhinosurgical interventions]. RF Patent no. RU2752989C1 as of 12.10.2020.
8. Pavlov V.E., Kaprischenko S.A. Intravenous use of lidocaine as part of general combined anesthesia in rhinosurgery. *Folia Otorhinolaryngologiae Et Pathologiae Respiratoriae*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 1-8. (In Russ.)
9. Pasechnik I.N., Skobelev E.I. Blood saving technologies in surgery: new possibilities. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, no. 12, pp. 36-40. (In Russ.)
10. Samsonyan E.Kh., Kurganov I.A., Bogdanov D.Yu. Present-day views on surgical treatment of patients with esophageal and gastric varices. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*, 2016, no. 5, pp. 43-48. (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/endoskop201622543-48>.
11. Sukhomlin A.K., Kuzmin-Krutetskiy M.I., Besedina N.K. et al. Combined (pharmacological and endoscopic) hemostasis as a potential alternative to surgical treatment of gastroduodenal ulcer bleeding in patients with acute coronary syndrome. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 54-60. (In Russ.)
12. Ankichetty S.P., Ponniah M., Cherian V. et al. Comparison of total intravenous anesthesia using propofol and inhalational anesthesia using isoflurane for controlled hypotension in functional endoscopic sinus surgery. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2011, vol. 27, no. 3, pp. 328–332. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.83675>.
13. Atef A., Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol.*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 653–657. <http://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3247>.
14. Atighechi S., Azimi M.R., Mirvakili S.A. et al. Evaluation of intraoperative bleeding during an endoscopic surgery of nasal polypsis after a pre-operative single dose versus a 5-day course of corticosteroid. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2013, vol. 270, no. 9, pp. 2451–2454. <http://doi.org/10.1007/s00405-012-2340-9>.
15. Baradaranfar M.H., Dadgarnia M.H., Mahmoudi H. et al. The effect of topical tranexamic acid on bleeding reduction during functional endoscopic sinus surgery. *Iran J. Otorhinolaryngol.*, 2017, vol. 29, no. 91, pp. 69-74.
16. Beaussier M., Delbos A., Maurice-Szamburski A. et al. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs*, 2018, vol. 78, no. 12, pp. 1229–1246. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>.
17. Bertrand B., Eloy P., Rombaux P. et al. Guidelines to the management of epistaxis. *B-ENT*, 2005, suppl. 1, pp. 27–41; quiz 42–43.
18. Cardesin A., Pontes C., Rosell R. et al. Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus surgery: an observational study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2014, vol. 271, no. 6, pp. 1505–1511. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2700-0>.
19. Chaaban M.R., Baroody F.M., Gottlieb O. et al. Blood loss during endoscopic sinus surgery with propofol or sevoflurane: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2013, vol. 139, no. 5, pp. 510–514. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.2885>.
20. DeMaria S., Govindaraj S., Huang A. et al. The influence of positive end-expiratory pressure on surgical field conditions during functional endoscopic sinus surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 2015, vol. 120, no. 2, pp. 305–310. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000550>.
21. Dongare V.R., Saundattikar G.Y. Comparison of intraoperative bleeding and surgical fields with and without tranexamic acid in Functional endoscopic sinus surgery. *IJCA*, 2020, vol. 5, no. 2, pp. 233–236. <https://doi.org/10.18231/2394-4994.2018.0043>.
22. Drozdowski A., Siešiewicz A., Siemiakowski A. Reduction of intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery. *Anestezjol. Intens. Ter.*, 2011, vol. 43, no. 1, pp. 45–50.
23. Eberhart L.H.J., Folz B.J., Wulf H. et al. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 2003, vol. 113, no. 8, pp. 1369–1373. <https://doi.org/10.1097/0005537-200308000-00019>.
24. Eliason M.J. Estimated versus actual: The accuracy of accounting for blood loss during endoscopic sinus surgery. *Am. J. Otolaryngology*, 2020, vol. 41, no. 2, pp. 102342. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102342>.
25. Fraire M.E., Sanchez-Vallecillo M.V., Zernotti M.E. et al. Effect of premedication with systemic steroids on surgical field bleeding and visibility during nasosinus endoscopic surgery. *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, 2013, vol. 64, no. 2, pp. 133–139. <http://doi.org/10.1016/j.otorri.2012.09.009>.

26. Gan E. C., Alsaleh S., Manji J. et al. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. 877-884. <https://doi.org/10.1002/alar.21376>.
27. Gan E. C., Habib A.-R. R., Rajwani A. et al. Five-degree, 10-degree, and 20-degree reverse Trendelenburg position during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 61–68. <https://doi.org/10.1002/alar.21249>.
28. Ghorbani J., Arastou S., Safavi Naeini A. et al. Comparing the effect of oral clonidine and tranexamic acid on bleeding and surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery // *Iran J. Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 30, № 100. – P. 255–260.
29. Gilbey P., Kukuev Y., Samet A. et al. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery – the effect of the mode of ventilation: A randomized, prospective, double-blind study // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol. 119, № 12. – P. 2449–2453. <https://doi.org/10.1002/lary.20614>.
30. Günel C., Başak H. S., Bleier B. S. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery // *B-ENT.* – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 123–128.
31. Hathorn I. F., Habib A.-R. R., Manji J. et al. Comparing the reverse trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: A randomized controlled trial // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 148, № 2. – P. 308–313. <https://doi.org/10.1177/0194599812466529>.
32. Hwang S. H., Seo J. H., Joo Y. H. et al. Does the preoperative administration of steroids reduce intraoperative bleeding during endoscopic surgery of nasal polyps? // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – Vol. 155, № 6. – P. 949–955. <http://doi.org/10.1177/0194599816663455>.
33. Jabalameli M., Zakeri K. Evaluation of topical tranexamic acid on intraoperative bleeding in endoscopic sinus surgery // *Iran. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 31, № 4. – P. 221–223.
34. Kang H., Hwang S. H. Does topical application of tranexamic acid reduce intraoperative bleeding in sinus surgery during general anesthesia? // *Brazil. J. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 86, № 1. – P. 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.08.006>.
35. Ker K., Edwards P., Perel P. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. e3054. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3054>.
36. Khosla A. J., Pernas F. G., Maeso P. A. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – Vol. 3, № 6. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1002/alar.21126>.
37. Kim D. H., Lee J., Kim S. W. et al. The efficacy of hypotensive agents on intraoperative bleeding and recovery following general anesthesia for nasal surgery: a network meta-analysis // *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 200–209. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00584>.
38. Langille M. A., Chiarella A., Côté D. W. J. et al. Intravenous tranexamic acid and intraoperative visualization during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 315–318. <https://doi.org/10.1002/alar.21100>.
39. Lu V. M., Phan K., Oh L. J. Total intravenous versus inhalational anesthesia in endoscopic sinus surgery: A meta-analysis // *Laryngoscope.* – 2020. – Vol. 130, № 3. – P. 575–583. <https://doi.org/10.1002/lary.28046>.
40. Manola M., De Luca E., Moscillo L. et al. Using remifentanyl and sufentanil in functional endoscopic sinus surgery to improve surgical conditions // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2005. – Vol. 67, № 2. – P. 83–86. <https://doi.org/10.1159/000084576>.
41. Miłoiński J., Zielińska-Bliźniewska H., Golusiński W. et al. Effects of three different types of anaesthesia on perioperative bleeding control in functional endoscopic sinus surgery // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 270, № 7. – P. 2045–2050. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2311-1>.
42. Nekhendzy V., Ramaiah V. K., Collins J. et al. The safety and efficacy of the use of the flexible laryngeal mask airway with positive pressure ventilation in elective ENT surgery: a 15-year retrospective single-center study // *Minerva Anestesiol.* – 2017. – Vol. 83, № 9. – P. 947–955. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11403-3>.
43. Pavlin J. D., Colley P. S., Weymuller E. A. et al. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery // *Am. J. Otolaryngol.* – 1999. – Vol. 20, № 2. – P. 96–101. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(99\)90018-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(99)90018-2).
44. Pundir V., Pundir J., Georgalas C. et al. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery – a systematic review and meta-analysis // *Rhinology.* – 2013. – Vol. 51, № 4. – P. 291–297. <https://doi.org/10.4193/Rhino13.042>.
45. Ragab S. M., Hassanin M. Z. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach // *Otolaryngol.*
26. Gan E.C., Alsaleh S., Manji J. et al. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2014, vol. 4, no. 11, pp. 877-884. <https://doi.org/10.1002/alar.21376>.
27. Gan E.C., Habib A.R.R., Rajwani A. et al. Five-degree, 10-degree, and 20-degree reverse Trendelenburg position during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 61–68. <https://doi.org/10.1002/alar.21249>.
28. Ghorbani J., Arastou S., Safavi Naeini A. et al. Comparing the effect of oral clonidine and tranexamic acid on bleeding and surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery. *Iran J. Otorhinolaryngol.*, 2018, vol. 30, no. 100, pp. 255-260.
29. Gilbey P., Kukuev Y., Samet A. et al. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery – the effect of the mode of ventilation: A randomized, prospective, double-blind study. *Laryngoscope*, 2009, vol. 119, no. 12, pp. 2449–2453. <https://doi.org/10.1002/lary.20614>.
30. Günel C., Başak H.S., Bleier B.S. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery. *B-ENT*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 123-128.
31. Hathorn I.F., Habib A.R.R., Manji J. et al. Comparing the reverse trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: A randomized controlled trial. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2013, vol. 148, no. 2, pp. 308–313. <https://doi.org/10.1177/0194599812466529>.
32. Hwang S.H., Seo J.H., Joo Y.H. et al. Does the preoperative administration of steroids reduce intraoperative bleeding during endoscopic surgery of nasal polyps? *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2016, vol. 155, no. 6, pp. 949–955. <http://doi.org/10.1177/0194599816663455>.
33. Jabalameli M., Zakeri K. Evaluation of topical tranexamic acid on intraoperative bleeding in endoscopic sinus surgery. *Iran. J. Med. Sci.*, 2006, vol. 31, no. 4, pp. 221-223.
34. Kang H., Hwang S.H. Does topical application of tranexamic acid reduce intraoperative bleeding in sinus surgery during general anesthesia? *Brazil. J. Otorhinolaryngol.*, 2020, vol. 86, no. 1, pp. 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.08.006>.
35. Ker K., Edwards P., Perel P. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*, 2012, vol. 344, pp. e3054. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3054>.
36. Khosla A.J., Pernas F.G., Maeso P.A. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2013, vol. 3, no. 6, pp. 482–487. <https://doi.org/10.1002/alar.21126>.
37. Kim D.H., Lee J., Kim S.W. et al. The efficacy of hypotensive agents on intraoperative bleeding and recovery following general anesthesia for nasal surgery: a network meta-analysis. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 200–209. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00584>.
38. Langille M.A., Chiarella A., Côté D.W.J. et al. Intravenous tranexamic acid and intraoperative visualization during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 315–318. <https://doi.org/10.1002/alar.21100>.
39. Lu V.M., Phan K., Oh L.J. Total intravenous versus inhalational anesthesia in endoscopic sinus surgery: A meta-analysis. *Laryngoscope*, 2020, vol. 130, no. 3, pp. 575–583. <https://doi.org/10.1002/lary.28046>.
40. Manola M., De Luca E., Moscillo L. et al. Using remifentanyl and sufentanil in functional endoscopic sinus surgery to improve surgical conditions. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 2005, vol. 67, no. 2, pp. 83-86. <https://doi.org/10.1159/000084576>.
41. Miłoiński J., Zielińska-Bliźniewska H., Golusiński W. et al. Effects of three different types of anaesthesia on perioperative bleeding control in functional endoscopic sinus surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2013, vol. 270, no. 7, pp. 2045–2050. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2311-1>.
42. Nekhendzy V., Ramaiah V.K., Collins J. et al. The safety and efficacy of the use of the flexible laryngeal mask airway with positive pressure ventilation in elective ENT surgery: a 15-year retrospective single-center study. *Minerva Anestesiol.*, 2017, vol. 83, no. 9, pp. 947–955. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11403-3>.
43. Pavlin J.D., Colley P.S., Weymuller E.A. et al. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am. J. Otolaryngol.*, 1999, vol. 20, no. 2, pp. 96–101. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(99\)90018-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(99)90018-2).
44. Pundir V., Pundir J., Georgalas C. et al. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery – a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*, 2013, vol. 51, no. 4, pp. 291–297. <https://doi.org/10.4193/Rhino13.042>.
45. Ragab S.M., Hassanin M.Z. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach. *Otolaryngol.*

- Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 142, № 1. – P. 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.10.021>.
46. Robb P.J. Tranexamic acid – a useful drug in ENT surgery? // *J. Laryngol. Otol.* – 2014. – Vol. 128, № 7. – P. 574–579. <https://doi.org/10.1017/S0022215114001285>.
 47. Sieskiewicz A., Drozdowski A., Rogowski M. The assessment of correlation between mean arterial pressure and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery in patients with low heart rate // *Otolaryngol. Pol.* – 2010. – Vol. 64, № 4. – P. 225–228. [https://doi.org/10.1016/s0030-6657\(10\)70020-2](https://doi.org/10.1016/s0030-6657(10)70020-2).
 48. Srivastava U., Dupargude A. B., Kumar D. et al. Controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery: comparison of esmolol and nitroglycerine // *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 65, № S2. – P. 440–444. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0655-5>.
 49. Vinayak B. C., Birchall M. A., Donovan B. et al. A randomized double-blind trial of glypressin in the management of acute epistaxis // *Rhinology.* – 1993. – Vol. 31, № 3. – P. 131–134.
 50. Wormald P.J., van Renen G., Perks J. et al. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery // *Am. J. Rhinol.* – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 514–520.
 51. Xi C., Shi D., Cui X. et al. Safety, efficacy and airway complications of the flexible laryngeal mask airway in functional endoscopic sinus surgery: A retrospective study of 6661 patients // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. e0245521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245521>.
 52. Xu J.C., Hanna G., Fong B.M. et al. Ergonomics of endoscopic skull base surgery: a systematic review // *World Neurosurgery.* – 2021. – Vol. 146. – P. 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.026>.
 46. Robb P.J. Tranexamic acid – a useful drug in ENT surgery? *J. Laryngol. Otol.*, 2014, vol. 128, no. 7, pp. 574–579. <https://doi.org/10.1017/S0022215114001285>.
 47. Sieskiewicz A., Drozdowski A., Rogowski M. The assessment of correlation between mean arterial pressure and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery in patients with low heart rate. *Otolaryngol. Pol.*, 2010, vol. 64, no. 4, pp. 225–228. [https://doi.org/10.1016/s0030-6657\(10\)70020-2](https://doi.org/10.1016/s0030-6657(10)70020-2).
 48. Srivastava U., Dupargude A.B., Kumar D. et al. Controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery: comparison of esmolol and nitroglycerine. *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2013, vol. 65, no. S2, pp. 440–444. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0655-5>.
 49. Vinayak B.C., Birchall M.A., Donovan B. et al. A randomized double-blind trial of glypressin in the management of acute epistaxis. *Rhinology*, 1993, vol. 31, no. 3, pp. 131–134.
 50. Wormald P.J., van Renen G., Perks J. et al. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol.*, 2005, vol. 19, no. 5, pp. 514–520.
 51. Xi C., Shi D., Cui X. et al. Safety, efficacy and airway complications of the flexible laryngeal mask airway in functional endoscopic sinus surgery: A retrospective study of 6661 patients. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. e0245521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245521>.
 52. Xu J.C., Hanna G., Fong B.M. et al. Ergonomics of endoscopic skull base surgery: a systematic review. *World Neurosurgery*, 2021, vol. 146, pp. 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.026>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Павлов Владимир Евгеньевич

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
Тел.: +7 (812) 338–70–19.
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии, руководитель
Научно-клинического центра анестезиологии и
реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>

Колотилов Леонид Вадимович

Университет Святого Иосифа,
Колледж здоровья и смежных наук Святого Иосифа,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии.
Дар-эс-Салам, Танзания.
E-mail: leon956@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1231-8051

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vladimir E. Pavlov

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (812) 338-70-19.
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>

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
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>

Leonid V. Kolotilov

St. Joseph's University, St. Joseph's College
of Health and Allied Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Dar es Salaam, Tanzania.
Email: leon956@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1231-8051



Спектр проблемных вопросов чрескожной денервации коленного сустава

Д. А. АВЕРЬЯНОВ¹, К. А. ЦЫГАНКОВ¹, Р. Е. ЛАХИН¹, А. В. ЩЕГОЛЕВ¹, К. С. ТРУХИН²

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

²Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Выраженная боль и, как следствие, ограничение функции являются основными инвалидизирующими факторами при остеоартрите коленного сустава. В качестве одного из методов снижения интенсивности боли и повышения качества жизни пациента в таких случаях применяют чрескожную денервацию (крио- и химионевролиз, радиочастотная абляция). К сожалению, сравнительная эффективность данной малоинвазивной манипуляции через 6 мес. сильно варьирует и составляет, по данным литературы, от 10 до 63%. В статье рассмотрен спектр наиболее очевидных взаимосвязанных факторов, способных негативно повлиять на эффективность денервации. Благодаря фундаментальным работам последних лет большую ясность приобрели представления об анатомическом расположении целевых чувствительных нервов коленного сустава по отношению к костным и мягкотканым ориентирам. Такая «пересмотренная» анатомия способна в значительной степени повысить эффективность чрескожной денервации данного сустава и нуждается в валидации в клинических исследованиях.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава, радиочастотная абляция, денервация, крионевролиз, химионевролиз, малоинвазивное лечение боли

Для цитирования: Аверьянов Д. А., Цыганков К. А., Лахин Р. Е., Щеголев А. В., Трухин К. С. Спектр проблемных вопросов чрескожной денервации коленного сустава // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 82-90. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-82-90

The Range of Problematic Issues of Percutaneous Knee Denervation

D. A. AVERYANOV¹, K. A. TSYGANKOV¹, R. E. LAKHIN¹, A. V. SHCHEGOLEV¹, K. S. TRUKHIN²

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

²Saint-Petersburg State University, N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Severe pain and, as a result, limitation of function are the main disabling factors in knee osteoarthritis. In such cases, percutaneous denervation (cryo- and chemoneurolysis, radiofrequency ablation) is used as one of the methods to reduce the intensity of pain and improve the patient's quality of life. Unfortunately, the relative 6-month effectiveness of this minimally invasive manipulation varies greatly and, according to the literature, ranges from 10 to 63%. The article discusses the scope of the most obvious interrelated factors that can negatively affect the effectiveness of denervation. Thanks to the fundamental works of recent years the anatomical location of the target sensory nerves of the knee joint in relation to bone and soft tissue landmarks have become more clear. This revised anatomy can significantly increase the effectiveness of percutaneous denervation of this joint and needs to be validated in clinical trials.

Key words: knee osteoarthritis, radiofrequency ablation, denervation, cryoneurolysis, chemical neurolysis, minimally invasive pain management

For citations: Averyanov D.A., Tsygankov K.A., Lakhin R.E., Shchegolev A.V., Trukhin K.S. The range of problematic issues of percutaneous knee denervation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 82-90. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-82-90

Для корреспонденции:

Аверьянов Дмитрий Александрович
E-mail: dimonmed@mail.ru

Correspondence:

Dmitry A. Averyanov
Email: dimonmed@mail.ru

Дегенеративные поражения суставов составляют одну из наиболее серьезных проблем современного здравоохранения [6, 25]. Болевой синдром и, как следствие, ограничение подвижности страдающего сустава при таких поражениях являются основными инвалидизирующими факторами [49, 60]. Среди малоинвазивных методов снижения интенсивности боли и повышения качества жизни страдающего артрозом пациента выделяют денервацию сустава [15, 50, 58]. Последняя может быть выполнена как хирургическим методом, так и чрескожным, с применением различных технологий невролиза [15].

Наиболее изученной на данный момент методикой денервации является радиочастотный термоневролиз (абляция – РЧА) медиальных ветвей спинномозговых нервов [28]. Его применяют при рефрактерной к консервативной терапии боли в спине вследствие спондилоартроза межпозвонко-

вых суставов. Эффективность РЧА медиальных ветвей поясничных спинномозговых нервов при фасет-синдроме составляет около 12 мес. [42]. После боли в нижней части спины второй по частоте обращаемости является боль в колене, в качестве источника которой нередко выступают остеоартрит (ОА) и другие дегенеративные заболевания коленного сустава [35].

При неэффективности консервативных методов снижения интенсивности боли при ОА коленного сустава как до его протезирования, так и в постпротезном периоде может быть выполнена чрескожная денервация данного сустава [43]. К сожалению, сравнительная эффективность такой малоинвазивной манипуляции через 6 мес. сильно варьирует и составляет от 10 до 63% [34, 45, 54]. Вероятно, по этой причине, несмотря на свою перспективность, чрескожная денервация коленного сустава не получила широкого распространения.

Цель: представление и обсуждение проблем денервации коленного сустава, способных негативно влиять на ее эффективность.

Основная часть

Спектр наиболее очевидных проблемных вопросов денервации коленного сустава представлен комплексом взаимосвязанных факторов: отбор пациентов на данную манипуляцию; определение нервов-«мишеней», планируемых к невролизу; четкое представление их анатомического расположения по отношению к костным и мягкотканым ориентирам; наиболее эффективные методы навигации и невролиза [36].

Отбор пациентов

Рефрактерный к консервативному лечению умеренный и интенсивный болевой синдром вследствие конечных стадий ОА коленного сустава (присутствует сужение суставной щели, по данным рентгенологического исследования, ОА III–IV стадии по Келлгрэн – Лоуренсу), существенно ограничивающий повседневную активность пациента, является основным показанием к его протезированию [55]. При наличии таких показаний наиболее оптимальным моментом протезирования является возраст около 60 лет. Последнее обусловлено средним сроком службы импланта 10–15 лет [52] и средней (ожидаемой) продолжительностью жизни, которая, по прогнозу Росстата, в России на 2021 г. составляет 74 года [1]. Напротив, молодые и средневозрастные пациенты с умеренной и интенсивной болью на фоне II–III стадии ОА в сочетании с неэффективным консервативным лечением являются, вероятно, наиболее обоснованным контингентом пациентов для денервации, судя по представленным в научных статьях выборкам [9, 14]. Нередки также ситуации, когда выраженные сопутствующие заболевания пациента не позволяют с допустимым уровнем риска выполнить протезирование. Денервация в таких случаях может быть рассмотрена в качестве варианта выбора лечебного воздействия по уменьшению интенсивности боли.

При умеренной и интенсивной боли после протезирования коленного сустава важным условием, определяющим успешность денервации, является исключение инфекционных причин боли и эффективность попыток устранить структурные причины хирургическими и нехирургическими способами [16]. На инфекционную причину боли могут указывать продолжающаяся лихорадка, озноб, жар, возрастающее покраснение, отечность, болезненность в области послеоперационной раны, отделяемое в области раны, усиление боли в покое и ее уменьшение при нагрузке, появление маркеров воспаления в лабораторных анализах – повышение общего количества лейкоцитов с/без сдвига лейкоцитарной формулы, С-реактивного белка, прокальцитонина, повышение СОЭ. К структурным причинам, сопровождающимся болью, чаще всего относят нестабильность, проблемы связанные с механикой экстензии (надколенно-бедренная нестабильность,

мальротация большеберцового и бедренного компонентов, разрыв собственной связки надколенника, разрыв сухожилия четырехглавой мышцы), около-протезные переломы надколенника, ограничение объема движений в протезе (вплоть до анкилоза), импинджмент-синдромы (например, импинджмент сухожилия подколенной мышцы, фавеллар-импинджмент), clunk-синдром, рецидивирующий гемартроз [2, 59]. Любые варианты денервации не показаны при инфекции коленного сустава, но могут быть применены после неэффективности как хирургических, так и нехирургических способов устранения структурных постпротезных проблем.

Представляется вполне обоснованным перед денервацией выполнить так называемую прогностическую блокаду тех геникулярных нервов (ГН), которые планируют к деструкции. Снижение интенсивности боли после такой блокады должно указывать на высокую вероятность получения эффекта от невролиза. Тем не менее вопрос о прогностической значимости блокады ГН остается открытым, учитывая тот факт, что D. R. Walega и Z. McCormick в своей работе не получили данных о необходимости ее выполнения перед применением охлажденной РЧА [64]. Следует все же отметить, что во всех опубликованных позже 2018 г. статьях, посвященных отбору пациентов для денервации коленного сустава, к прогностической блокаде продолжают прибегать [13, 14]. Последнее может в немалой степени свидетельствовать о низком доверии к результатам работы D. R. Walega и Z. McCormick et al. ввиду определенных ограничений дизайна исследования.

Учитывая продемонстрированную невысокую прогностическую значимость однократной блокады ГН с 50%-ным снижением боли, одним из возможных путей снижения частоты ложноположительного ответа может быть применение повторной блокады [46]. К таким блокадам прибегают перед денервацией межпозвонковых суставов шеи и поясницы [4, 56]. Вопрос, насколько такую практику имеет смысл применять для повышения прогностической значимости блокады ГН, остается пока неясным.

Снижение интенсивности боли более чем на 50% и/или на 5 баллов по визуально-аналоговой шкале после выполнения блокады ГН считают основанием для проведения денервации [9, 14, 16, 17, 49]. Насколько такой объем уменьшения интенсивности боли является прогностически значимым для денервации, неизвестно. Учитывая тот факт, что, например, для денервации крестцово-подвздошного сустава существенным для принятия решения о ее выполнении в большинстве своем считают не 50%, а 70%, по всей видимости, целесообразно выполнение исследований по вопросу о наиболее оптимальном проценте ответа на диагностическую блокаду [8]. Попытка выполнить такое исследование была предпринята Z. McCormick et al. [45]. В качестве вторичных результатов исследования они выяснили, что снижение боли после блокады ГН более чем на

80%, наряду с длительностью существования боли в колене менее 5 лет, ассоциированы с клиническим успехом денервации коленного сустава.

Еще одним нерешенным вопросом, способным нивелировать значимость диагностической блокады, является используемый объем местного анестетика. Применяемые в большинстве опубликованных работ объемы составляют 1–2 мл [9, 14]. Вероятно, такой объем будет иметь достаточную прогностическую значимость при использовании таких невролитических методик, как охлажденная радиочастотная абляция, где форма повреждения сферическая, объемом наносимого повреждения составляет примерно 1 см³ и образуется зона деструкции перед кончиком иглы. Некоторые авторы указывают на то, что даже 0,1 мл раствора диффундирует шире, чем объем радиочастотного повреждения [22]. Уменьшение объема анестетика для повышения точности прогноза эффективности невролиза нашло свое отражение при блокадах медиальных ветвей задних ответвлений спинномозговых нервов при фасет-синдроме. Так, для прогностической блокады медиальных ветвей поясничного уровня рекомендуют 0,5 мл, а для шейного уровня 0,3 мл [10, 11, 47, 62]. По всей видимости, применение объемов 1–2 мл при блокаде ГН избыточно и способно привести к увеличению ложноположительных результатов. Проблема оптимального объема анестетика при прогностической блокаде чувствительных нервов коленного сустава, таким образом, требует дальнейшего изучения.

В литературе также нет единого мнения о том, надо ли вообще проводить диагностические блокады для отбора пациентов на денервацию и, если надо, то какое их количество необходимо выполнить, чтобы получить достаточную прогностическую значимость успеха последующего невролиза [14, 34].

Вопрос выбора планируемых для денервации нервов также остается открытым. Чаще всего в литературе встречаются стандартизированные подходы, когда вне зависимости от локализации боли невролизу подвергают три наиболее изученных нерва – верхнелатеральный, верхнемедиальный и нижнемедиальный ГН [9, 14]. Тем не менее в некоторых работах подход более индивидуальный и опирается на локализацию боли и результат поиска с помощью стимулятора нерва [33, 34].

Целевые нервы, их анатомия и отношения с костными и сосудистыми ориентирами

Полное понимание анатомии нервов, окружающих коленный сустав, является основополагающим при денервации [26, 36, 37]. В 1994 г. G. Horner, A. L. Dellon, основываясь на данных, полученных при микродиссекции 45 нижних конечностей свежезамороженных кадаверов, описали сенсорную иннервацию колена [32]. Несмотря на то что иннервация колена достаточно хорошо изучена, авторы отметили, что существуют различия в размере нервов, степени выраженности иннервации и локализации нервов [39]. Если для хирургиче-

ской денервации данные аспекты имеют меньшее значение, то для чрескожного невролиза знание степени вариативности играет основополагающую роль, прямо отражаясь на средне- и долгосрочной эффективности манипуляции.

В связи с тем что не существует общепринятого мнения по числу, происхождению, траектории ГН, в последние годы рядом авторов выполнены фундаментальные работы по изучению нервов, передающих сенсорную информацию от капсулы коленного сустава [5, 20, 24, 31, 38, 51, 59, 61]. Важным следствием их работ является пересмотр источников ГН (родительских нервов), определение наиболее постоянных по локализации ГН, их отношения к костным и сосудистым ориентирам. Так, они выяснили, что ГН, обладающие наиболее постоянными анатомическими ориентирами, являются верхнелатеральный ГН, верхнемедиальный ГН, нижнемедиальный ГН, дистальная часть нижнелатерального ГН (другое его название возвратный малоберцовый нерв) и подколенная ветвь подкожного нерва. Авторы указывают, что некоторые из ранее предложенных W. J. Choi et al. костных ориентиров неточно отражают действительное расположение ГН. В частности, это относится к верхнемедиальному и верхнелатеральному нервам. Возвратный малоберцовый же нерв и подколенную ветвь подкожного нерва вообще не рассматривали в качестве мишени для чрескожного невролиза в более ранних работах. Одно рандомизированное исследование показало, что блокада 5 ГН по пересмотренным ориентирам продемонстрировала лучшие результаты в облегчении боли в колене, чем блокада 3 нервов по предложенным ранее ориентирам [23]. Несмотря на обнадеживающие результаты последних фундаментальных и клинических исследований, вопрос наиболее оптимального количества нервов-«мишеней» и их анатомические ориентиры требует дальнейшего изучения.

Используемая навигация

Навигация является неотъемлемой частью любых интервенционных методик и определяет эффективность и безопасность манипуляций по лечению боли в любой анатомической области. Исторически сложилось так, что первоначально для чрескожного невролиза колена использовали флюорографию. Она позволяет комплексно увидеть костные анатомические структуры коленного сустава, позиционировать иглу в соответствии с представлением о траектории прохождения целевого ГН, точно перепозиционировать канюлю при необходимости множественного нанесения повреждения ГН в его проекции, сохранить полученные изображения. W. J. Choi et al. предложили в качестве костных ориентиров использовать переход тела бедренной кости в наружный и внутренний мыщелок с обеих сторон (верхнелатеральный и верхнемедиальный ГН) и тела большеберцовой кости во внутренний мыщелок (нижнемедиальный ГН). При этом на боковой проекции целевые зоны находятся на границе зад-

ней и средней трети тела бедренной кости (в некоторых источниках середине) и середины тела большеберцовой кости [9, 63]. В последние годы после проведения фундаментальных анатомических работ костные ориентиры для верхнелатерального и верхнемедиального нервов были пересмотрены [20, 61]. В качестве ориентиров для верхнемедиального ГН предложены точки над или сразу перед приводящим бугорком, для верхнелатерального – переход верхнего края латерального мышечка в тело бедренной кости (ее заднюю часть) [21].

Флюороскопия, к сожалению, обладает рядом недостатков, основными из которых являются ионизирующее излучение и отсутствие возможности визуализировать мягкие ткани. Таких недостатков лишена ультразвуковая навигация. В добавок к костным структурам она позволяет увидеть артерии, которые сопровождают нижнемедиальный ГН (нижнемедиальная геникулярная артерия), верхнемедиальный ГН (нисходящая геникулярная артерия), возвратный малоберцовый нерв (латеральная возвратная геникулярная артерия), нерв латерального ретинакулума (верхнелатеральная геникулярная артерия) [20, 40, 59]; наружный слой дистального отдела медиальной коллатеральной связки (под ней находятся нижнемедиальный ГН, артерия и вена); дистальный перекрест портняжной и внутренней широкой мышцы (над перекрестом может находиться подколенная ветвь подкожного нерва) [29] и др. К сожалению, ультразвуковая навигация не позволяет комплексно визуализировать анатомическую область интереса и требует в связи с этим множественных проекций, что приводит к увеличению времени выполнения манипуляции.

Еще одним способом навигации при денервации коленного сустава может быть электростимуляция [33, 66]. Варианты электростимуляции включают чрескожный и инвазивный методы. Чрескожный способ поиска выполняют с помощью специального стимулятора-ручки с металлическим наконечником (входит в набор стимуляторов для регионарной анестезии) и применяют для поиска подкожных ветвей чувствительных нервов [33]. Инвазивный же чаще всего используют в рамках процедуры радиочастотной денервации, когда непосредственно перед невролизом проводят сенсорную стимуляцию и получают необходимую парестезию, конкордантную с локализацией боли пациента [18]. Учитывают тот факт, что прохождение иглы в тканях с помощью данного метода не отследить, электростимуляцию не используют в качестве единственного метода навигации, а лишь как дополнение к рентген- или УЗ-навигации [41]. Она позволяет наметить (чрескожная стимуляция) или подтвердить (инвазивная стимуляция) локализацию целевого нерва в непосредственной близости к кончику иглы.

Методики денервации

Наиболее распространенными методиками денервации коленного сустава являются стандартная радиочастотная абляция, охлаждаемая радиочастот-

ная абляция и крионевролиз [30, 36, 53, 57, 64]. Учитывая сравнительно более высокую вариабельность расположения ГН по отношению к различным анатомическим структурам, критическими для каждой из приведенных методик являются прогнозируемая длина, диаметр и объем наносимого повреждения тканям, расположенным вокруг электрода. Самой доступной и, по всей видимости, в этой связи популярной методикой является стандартная радиочастотная абляция. На российском рынке данная методика представлена аппаратами MultiGen 2 (Stryker Instruments, США), RFG (Boston Scientific Neuromodulation Corporation, США) и CoATherm AK-A304 (Apro Korea Inc., Республика Корея). Ее основными преимуществами являются большой ассортимент одноразовых канюль и их сравнительная дешевизна. Особенностью данного метода невролиза является эллипсоидная форма повреждения с наибольшим радиусом сбоку от кончика канюли (до 5–6 мм в зависимости от длины и диаметра рабочей зоны канюли, длительности и температуры воздействия) и с малым радиусом (всего 1–2 мм) непосредственно перед кончиком канюли [12]. Данный факт определяет необходимость устанавливать канюлю максимально параллельно целевому нерву. Последнее плохо достижимо для нервов многих анатомических зон (например, чувствительные ветви крупных суставов, включая коленный).

Охлаждаемая радиочастотная абляция лишена вышеописанного недостатка обычного радиочастотного воздействия. Форма наносимого повреждения сферическая с практически одинаковым радиусом сбоку и перед кончиком канюли (около 5 мм для канюли 17G, активный кончик 4 мм, 60°C, 150 с) [7]. Такая особенность позволяет либеральнее подходить к позиционированию электрода относительно целевого нерва, что может играть существенную роль при денервации коленного сустава, повышая долгосрочную эффективность манипуляции [14, 45]. Прямое сравнение эффективности двух методик радиочастотной деструкции ГН, тем не менее, не проводили, и вопрос о целесообразности использования более финансово затратной технологии охлаждения требует дальнейшего изучения. На российском рынке данная методика представлена аппаратом CoATherm AK-A304 (Apro Korea Inc., Южная Корея).

Эффективность применения радиочастотного невролиза при ОА коленного сустава для облегчения боли и улучшения функции доказана несколькими рандомизированными исследованиями, что нашло отражение в последнем метаанализе, проведенном G. Li et al. [44]. Метаанализ показал, что денервация коленного сустава позволяет достоверно снизить интенсивность боли и ассоциирована с улучшением функции на срок до 24 нед. Из особенностей следует отметить, что методы радиочастотного воздействия включенных в анализ исследований различались (стандартная и охлаждаемая радиочастотная абляция), так же как и целевые нервы. Авторы мета-

анализа в том числе указывают на то, что к результатам необходимо относиться с осторожностью вследствие малых объемов выборки в исследованиях, подвергшихся анализу. Таким образом, роль радиочастотного воздействия в облегчении боли и улучшении функции коленного сустава до конца не выяснена и требует дальнейшего изучения.

Крионевролиз в качестве повреждающего физического воздействия использует не нагревание, а охлаждение. На российском рынке данная методика представлена аппаратом СЗ Cryosystem (inomed Medizintechnik GmbH, Германия). За счет применения в современных аппаратах для интервенционного лечения боли температур до -100°C достигают так называемый эффект аксонотмезиса, когда погибают участки аксонов с миелиновыми оболочками и, возможно, эндоневрий, но при этом интактными остаются соединительнотканые оболочки – периневрий и эпиневирий [19]. Последние играют основную роль в последующем беспрепятственном прорастании аксонов миелинизированных и немиелинизированных нервов по тем же соединительнотканым туннелям, в которых они находились до холодового воздействия, с полным восстановлением функции всех видов иннервации эффекторных тканей. Недостатками крионевролиза на данный момент развития технологии можно считать недостаточно большой, в сравнении с радиочастотными методами воздействия, диаметр повреждения и необходимость применения толстых проводниковых канюль. Для криозонда диаметром 2,2 мм (13G) и температурой -50°C однократное 5-минутное воздействие создает зону повреждения диаметром 6,4 мм. Применение методики повторных воздействий – 5 раз по 1 мин увеличивает эту зону до 8,1 мм [27]. Учитывая небольшую область повреждения, данный метод, скорее всего, будет играть наибольшую роль при деструкции нервов, доступных прямому визуальному обнаружению с помощью ультразвука, компьютерной томографии или при открытых операциях. Крионевролиз ГН продемонстрировал свою эффективность в ряде работ, но прямых сравнений между диаметрально разными вариантами физического воздействия на

целевые нервы не проведено, требуется дальнейшее изучение [48, 52].

Еще одним возможным вариантом невролиза ГН можно считать химионевролиз этиловым спиртом или фенолом. Эффективность и безопасность данного метода в настоящий момент изучены недостаточно и представлены описанием единичных или серии случаев [3, 13, 64]. При химионевролизе отсутствует необходимость в дорогостоящем оборудовании (радиочастотный генератор, криоаппарат), специальных канюлях (можно использовать комфортные для пациента по диаметру спинальные иглы 22G и 25G) и электродах, значительно уменьшается время выполнения манипуляции. Все это приводит к существенному снижению прямых и непрямых затрат. Несмотря на перечисленные преимущества, данный вариант деструктивного воздействия на нервы требует дальнейшего изучения, затрагивающего прежде всего вопросы безопасности применения нейrolитического агента с непрогнозируемым объемом повреждения тканей у пациентов с болью неопухолевого генеза. К сожалению, в настоящий момент в России не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата для химионевролиза.

Заключение

Чрескожная денервация является эффективным способом снижения интенсивности рефрактерной к консервативным способам лечения боли в коленном суставе. На данный момент, тем не менее, остаются до конца не решенными вопросы наиболее оптимального отбора пациентов на данную манипуляцию; выбора нервов-«мишеней», планируемых к невролизу; удобного метода навигации и долгосрочного и безопасного метода деструкции. Благодаря фундаментальным работам последних лет большую ясность приобрели представления об анатомическом расположении целевых чувствительных нервов коленного сустава по отношению к костным и мягкотканым ориентирам. Последнее, очевидно, может существенно повысить долгосрочную эффективность денервационных методик купирования боли в данном суставе.

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. Росстат: Федеральная служба государственной статистики. 2020. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/progn7.xls> (дата доступа: 28.12.2021).
2. Храмов А. Э., Макаров М. А., Макаров С. А. и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 5. – С. 549–554. doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554.
3. Ahmed A., Arora D. Ultrasound-guided neurolysis of six genicular nerves for intractable pain from knee osteoarthritis: a case series // Pain. Pract. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 16–26. doi:10.1111/papr.12710.

1. Rosstat. Federal Service of State Statistics. 2020, Available: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/progn7.xls> (Accessed: 28.12.2021).
2. Khramov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A. et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2017, vol. 55, no. 5, pp. 549–554. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554.
3. Ahmed A., Arora D. Ultrasound-guided neurolysis of six genicular nerves for intractable pain from knee osteoarthritis: a case series. *Pain, Pract.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 16–26. doi:10.1111/papr.12710.

4. Barnsley L., Lord S., Wallis B. False-positive rates of cervical zygapophysial joint blocks // *Clin. J. Pain.* – 1993. – Vol. 9, № 2. – P. 124–130. doi: 10.1097/0002508-199306000-00007.
5. Burckett-St. Laurant D., Peng P., Girón Arango L. et al. The nerves of the adductor canal and the innervation of the knee: an anatomic study // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 321–327. doi: 10.1097/AAP.0000000000000389.
6. Carr A. J., Robertsson O., Graves S. et. al. Knee replacement // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9823. – P. 1331–1340. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60752-6.
7. Cedeno D.L., Vallejo A., Kelley C. A. et al. Comparisons of lesion volumes and shapes produced by a radiofrequency system with a cooled, a protruding, or a monopolar probe // *Pain. Physician.* – 2017. – Vol. 20, № 6. – P. E915–E922.
8. Chen C.H., Weng P.W., Wu L. C. et al. Radiofrequency neurotomy in chronic lumbar and sacroiliac joint pain: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 26. – P. e16230. doi: 10.1097/MD.00000000000016230.
9. Choi W. J., Hwang S. J., Song J. G. et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: a double-blind randomized controlled trial // *Pain.* – 2011. – Vol. 152, № 3. – P. 481–487. doi:10.1016/j.pain.2010.09.029.
10. Cohen S. P., Doshi T. L., Constantinescu O. C. et al. Effectiveness of lumbar facet joint blocks and predictive value before radiofrequency denervation: the facet treatment study (facts), a randomized, controlled clinical trial. *Anesthesiology* // 2018. – Vol. 129, № 3. – P. 517–535. doi: 10.1097/ALN.0000000000002274.
11. Cohen S. P., Strassels S. A., Kurihara C. et al. Randomized study assessing the accuracy of cervical facet joint nerve (medial branch) blocks using different injectate volumes // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112. – P. 144–152. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c38a82.
12. Cosman E. R. Jr., Dolensky J. R., Hoffman R. A. Factors that affect radiofrequency heat lesion size // *Pain Med.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 2020–2036. doi: 10.1111/pme.12566.
13. Dass R. M., Kim E., Kim H. K. et al. Alcohol neurolysis of genicular nerve for chronic knee pain // *Korean. J. Pain.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 223–227. doi: 10.3344/kjp.2019.32.3.223.
14. Davis T., Loudermilk E., DePalma M. et al. prospective, multicenter, randomized, crossover clinical trial comparing the safety and effectiveness of cooled radiofrequency ablation with corticosteroid injection in the management of knee pain from osteoarthritis // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 84–91. doi: 10.1097/AAP.0000000000000690.
15. Dellon A. Joint denervation: An atlas of surgical techniques. (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-05538-7.
16. Dellon A. L., Mont M. A., Krackow K. A. et al. Partial denervation for persistent neuroma pain after total knee arthroplasty // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1995. – Vol. 316. – P. 145–150.
17. Dellon A. L., Mont M. A., Mullick T. et al. Partial denervation for persistent neuroma pain around the knee // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1996. – Vol. 329. – P. 216–222. doi: 10.1097/00003086-199608000-00027.
18. El-Hakeim E. H., Elawamy A., Kamel E. Z. et al. Fluoroscopic guided radiofrequency of genicular nerves for pain alleviation in chronic knee osteoarthritis: a single-blind randomized controlled trial // *Pain. Physician.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 169–177.
19. Evans P. J. Cryoanalgesia. The application of low temperatures to nerves to produce anaesthesia or analgesia // *Anaesthesia.* – 1981. – Vol. 36, № 1. – P. 1003–1013. doi: 10.1111/j.1365-2044.1981.tb08673.x.
20. Fonkoué L., Behets C., Kouassi J. K. et al. Distribution of sensory nerves supplying the knee joint capsule and implications for genicular blockade and radiofrequency ablation: an anatomical study // *Surg. Radiol. Anat.* – 2019. – Vol. 41, № 12. – P. 1461–1471. doi:10.1007/s00276-019-02291-y.
21. Fonkoue L., Behets C. W., Steyaert A. et al. Current versus revised anatomical targets for genicular nerve blockade and radiofrequency ablation: evidence from a cadaveric model // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2020. – Vol. 45, № 8. – P. 603–609. doi:10.1136/rapm-2020-101370.
22. Fonkoue L., Stoenoiu M. S., Behets C. W. et al. Validation of a new protocol for ultrasound-guided genicular nerve radiofrequency ablation with accurate anatomical targets: cadaveric study // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 210–216. doi:10.1136/rapm-2020-101936.
23. Fonkoue L., Steyaert A., Kouame J. E. K. et al. A comparison of genicular nerve blockade with corticosteroids using either classical anatomical targets vs revised targets for pain and function in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial // *Pain. Med.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 1116–1126. doi.org/10.1093/pm/pnab014.
24. Franco C. D., Buvanendran A., Petersohn J. D. et al. Innervation of the Anterior Capsule of the Human Knee: Implications for Radiofrequency Ablation // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2015. – Vol. 40, № 4. – P. 363–368. doi: 10.1097/AAP.0000000000000269.
4. Barnsley L., Lord S., Wallis B. False-positive rates of cervical zygapophysial joint blocks. *Clin. J. Pain*, 1993, vol. 9, no. 2, pp. 124–130. doi: 10.1097/00002508-199306000-00007.
5. Burckett-St. Laurant D., Peng P., Girón Arango L. et al. The nerves of the adductor canal and the innervation of the knee: an anatomic study. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2016, vol. 41, no. 3, pp. 321–327. doi: 10.1097/AAP.0000000000000389.
6. Carr A.J., Robertsson O., Graves S. et. al. Knee replacement. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9823, pp. 1331–1340. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60752-6.
7. Cedeno D.L., Vallejo A., Kelley C.A. et al. Comparisons of lesion volumes and shapes produced by a radiofrequency system with a cooled, a protruding, or a monopolar probe. *Pain Physician.*, 2017, vol. 20, no. 6, pp. E915–E922.
8. Chen C.H., Weng P.W., Wu L.C. et al. Radiofrequency neurotomy in chronic lumbar and sacroiliac joint pain: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 26, pp. e16230. doi: 10.1097/MD.00000000000016230.
9. Choi W.J., Hwang S.J., Song J.G. et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: a double-blind randomized controlled trial. *Pain*, 2011, vol. 152, no. 3, pp. 481–487. doi:10.1016/j.pain.2010.09.029.
10. Cohen S.P., Doshi T.L., Constantinescu O.C. et al. Effectiveness of lumbar facet joint blocks and predictive value before radiofrequency denervation: the facet treatment study (facts), a randomized, controlled clinical trial. *Anesthesiology*, 2018, vol. 129, no. 3, pp. 517–535. doi: 10.1097/ALN.0000000000002274.
11. Cohen S.P., Strassels S.A., Kurihara C. et al. Randomized study assessing the accuracy of cervical facet joint nerve (medial branch) blocks using different injectate volumes. *Anesthesiology*, 2010, vol. 112, pp. 144–152. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c38a82.
12. Cosman E.R.Jr., Dolensky J.R., Hoffman R.A. Factors that affect radiofrequency heat lesion size. *Pain Med.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 2020–2036. doi: 10.1111/pme.12566.
13. Dass R.M., Kim E., Kim H.K. et al. Alcohol neurolysis of genicular nerve for chronic knee pain. *Korean. J. Pain*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 223–227. doi: 10.3344/kjp.2019.32.3.223.
14. Davis T., Loudermilk E., DePalma M. et al. prospective, multicenter, randomized, crossover clinical trial comparing the safety and effectiveness of cooled radiofrequency ablation with corticosteroid injection in the management of knee pain from osteoarthritis. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2018, vol. 43, no. 1, pp. 84–91. doi: 10.1097/AAP.0000000000000690.
15. Dellon A. Joint denervation: An atlas of surgical techniques. (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-05538-7.
16. Dellon A.L., Mont M.A., Krackow K.A. et al. Partial denervation for persistent neuroma pain after total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1995, vol. 316, pp. 145–150.
17. Dellon A.L., Mont M.A., Mullick T. et al. Partial denervation for persistent neuroma pain around the knee. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1996, vol. 329, pp. 216–222. doi: 10.1097/00003086-199608000-00027.
18. El-Hakeim E.H., Elawamy A., Kamel E.Z. et al. Fluoroscopic guided radiofrequency of genicular nerves for pain alleviation in chronic knee osteoarthritis: a single-blind randomized controlled trial. *Pain Physician.*, 2018, vol. 21, no. 2, pp. 169–177.
19. Evans P.J. Cryoanalgesia. The application of low temperatures to nerves to produce anaesthesia or analgesia. *Anaesthesia*, 1981, vol. 36, no. 1, pp. 1003–1013. doi: 10.1111/j.1365-2044.1981.tb08673.x.
20. Fonkoué L., Behets C., Kouassi J.K. et al. Distribution of sensory nerves supplying the knee joint capsule and implications for genicular blockade and radiofrequency ablation: an anatomical study. *Surg. Radiol. Anat.*, 2019, vol. 41, no. 12, pp. 1461–1471. doi:10.1007/s00276-019-02291-y.
21. Fonkoue L., Behets C.W., Steyaert A. et al. Current versus revised anatomical targets for genicular nerve blockade and radiofrequency ablation: evidence from a cadaveric model. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2020, vol. 45, no. 8, pp. 603–609. doi:10.1136/rapm-2020-101370.
22. Fonkoue L., Stoenoiu M.S., Behets C.W. et al. Validation of a new protocol for ultrasound-guided genicular nerve radiofrequency ablation with accurate anatomical targets: cadaveric study. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2021, vol. 46, no. 3, pp. 210–216. doi:10.1136/rapm-2020-101936.
23. Fonkoue L., Steyaert A., Kouame J.E.K. et al. A comparison of genicular nerve blockade with corticosteroids using either classical anatomical targets vs revised targets for pain and function in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *Pain Med.*, 2021, vol. 22, no. 5, pp. 1116–1126. doi.org/10.1093/pm/pnab014.
24. Franco C.D., Buvanendran A., Petersohn J.D. et al. Innervation of the Anterior Capsule of the Human Knee: Implications for Radiofrequency Ablation. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2015, vol. 40, no. 4, pp. 363–368. doi: 10.1097/AAP.0000000000000269.

25. Fusco M., Skaper S. D., Coaccioli S. Degenerative joint diseases and neuroinflammation // *Pain. Pract.* – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 522–532. doi: 10.1111/papr.12551.
26. Gardner E. The innervation of the knee joint // *Anat. Rec.* – 1948. – Vol. 101, № 1. – P. 109–130. doi:10.1002/ar.1091010111.
27. Gill W., Fraser J., Carter D. C. Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery // *Nature.* – 1968. – Vol. 219, № 5152. – P. 410–413. doi: 10.1038/219410a0.
28. Golovac S. Radiofrequency neurolysis // *Neuroimaging Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 203–214. doi: 10.1016/j.nic.2010.02.007.
29. Gong W., Wang A., Fan K. A simple and novel ultrasound-guided approach for infrapatellar branch of the saphenous nerve block // *J. Clin. Anesth.* – 2019. – Vol. 57. – P. 22–23. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.02.027.
30. Gupta A., Huettner D. P., Dukewich M. Comparative effectiveness review of cooled versus pulsed radiofrequency ablation for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review // *Pain. Physician.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 155–171.
31. Hirasawa Y., Okajima S., Ohta M. et al. Nerve distribution to the human knee joint: anatomical and immunohistochemical study // *Int. Orthop.* – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 1–4. doi: 10.1007/s002640050001.
32. Horner G., Dellon A. L. Innervation of the human knee joint and implications for surgery // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1994. – Vol. 301. – P. 221–226.
33. Hu E., Preciado J., Dasa V. Development and validation of a new method for locating patella sensory nerves for the treatment of inferior and superior knee pain // *J. Exp. Orthop.* – 2015. – Vol. 2. – P. 16. doi: 10.1186/s40634-015-0032-2.
34. Ikeuchi M., Ushida T., Izumi M. et al. Percutaneous radiofrequency treatment for refractory anteromedial pain of osteoarthritic knees // *Pain. Med.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 546–551. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01086.x.
35. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. 2. Pain as a Public Health Challenge. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92516>.
36. Jamison D. E., Cohen S. P. Radiofrequency techniques to treat chronic knee pain: a comprehensive review of anatomy, effectiveness, treatment parameters, and patient selection // *J. Pain. Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1879–1888. doi: 10.2147/JPR.S144633.
37. Jeletsky A. G. On the innervation of the capsule and epiphysis of the knee joint // *Vestn. Khir.* – 1931. – Vol. 22. – P. 74–112.
38. Kalthur S. G., Sumalatha S., Nair N. et al. Anatomic study of infrapatellar branch of saphenous nerve in male cadavers // *Ir. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 184, № 1. – P. 201–206. doi: 10.1007/s11845-014-1087-2.
39. Kennedy J. C., Alexander I. J., Hayes K. C. Nerve supply of the human knee and its functional importance // *Am. J. Sports Med.* – 1982. – Vol. 10, № 6. – P. 329–335. doi: 10.1177/036354658201000601.
40. Kim J. H., Shustorovich A., Arel A. T. et al. Genicular nerve anatomy and its implication for new procedural approaches for knee joint denervation: A cadaveric study // *Pain Med.* – 2021. doi: 10.1093/pm/pnab238. Epub ahead of print.
41. Krishna Prasad B. P., Joy B., Raghavendra V. A. et al. Ultrasound-guided peripheral nerve interventions for common pain disorders // *Indian. J. Radiol. Imaging.* – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 85–92. doi: 10.4103/ijri.IJRI_108_17.
42. Lee C. H., Chung C. K., Kim C. H. The efficacy of conventional radiofrequency denervation in patients with chronic low back pain originating from the facet joints: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Spine J.* – 2017. – Vol. 17, № 11. – P. 1770–1780. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.006.
43. Lee D. W., Pritzlaff S., Jung M. J. et al. Latest evidence-based application for radiofrequency neurotomy (LEARN): Best Practice Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) // *J. Pain. Res.* – 2021. – Vol. 8, № 14. – P. 2807–2831. doi: 10.2147/JPR.S325665.
44. Li G., Zhang Y., Tian L. et al. Radiofrequency ablation reduces pain for knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Surg.* – 2021. – Vol. 91. – P. 105951. doi: 10.1016/j.jisu.2021.105951.
45. McCormick Z. L., Korn M., Reddy R. et al. Cooled radiofrequency ablation of the genicular nerves for chronic pain due to knee osteoarthritis: six-month outcomes // *Pain. Med.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 1631–1641. doi: 10.1093/pm/pnx069.
46. McCormick Z. L., Reddy R., Korn M. et al. A Prospective randomized trial of prognostic genicular nerve blocks to determine the predictive value for the outcome of cooled radiofrequency ablation for chronic knee pain due to osteoarthritis // *Pain. Med.* – 2018. – Vol. 19, P. 8. – P. 1628–1638. doi:10.1093/pm/pnx286.
25. Fusco M., Skaper S.D., Coaccioli S. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract.*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 522–532. doi: 10.1111/papr.12551.
26. Gardner E. The innervation of the knee joint. *Anat. Rec.*, 1948, vol. 101, no. 1, pp. 109–130. doi:10.1002/ar.1091010111.
27. Gill W., Fraser J., Carter D.C. Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. *Nature*, 1968, vol. 219, no. 5152, pp. 410–413. doi: 10.1038/219410a0.
28. Golovac S. Radiofrequency neurolysis. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 203–214. doi: 10.1016/j.nic.2010.02.007.
29. Gong W., Wang A., Fan K. A simple and novel ultrasound-guided approach for infrapatellar branch of the saphenous nerve block. *J. Clin. Anesth.*, 2019, vol. 57, pp. 22–23. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.02.027.
30. Gupta A., Huettner D.P., Dukewich M. Comparative effectiveness review of cooled versus pulsed radiofrequency ablation for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Pain Physician.*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 155–171.
31. Hirasawa Y., Okajima S., Ohta M. et al. Nerve distribution to the human knee joint: anatomical and immunohistochemical study. *Int. Orthop.*, 2000, vol. 24, no. 1, pp. 1–4. doi: 10.1007/s002640050001.
32. Horner G., Dellon A.L. Innervation of the human knee joint and implications for surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1994, vol. 301, pp. 221–226.
33. Hu E., Preciado J., Dasa V. Development and validation of a new method for locating patella sensory nerves for the treatment of inferior and superior knee pain. *J. Exp. Orthop.*, 2015, vol. 2, pp. 16. doi: 10.1186/s40634-015-0032-2.
34. Ikeuchi M., Ushida T., Izumi M. et al. Percutaneous radiofrequency treatment for refractory anteromedial pain of osteoarthritic knees. *Pain Med.*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 546–551. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01086.x.
35. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. 2. Pain as a Public Health Challenge. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92516>.
36. Jamison D.E., Cohen S.P. Radiofrequency techniques to treat chronic knee pain: a comprehensive review of anatomy, effectiveness, treatment parameters, and patient selection. *J. Pain Res.*, 2018, vol. 11, pp. 1879–1888. doi: 10.2147/JPR.S144633.
37. Jeletsy A.G. On the innervation of the capsule and epiphysis of the knee joint. *Vestn. Khir.*, 1931, vol. 22, pp. 74–112.
38. Kalthur S.G., Sumalatha S., Nair N. et al. Anatomic study of infrapatellar branch of saphenous nerve in male cadavers. *Ir. J. Med. Sci.*, 2015, vol. 184, no. 1, pp. 201–206. doi: 10.1007/s11845-014-1087-2.
39. Kennedy J.C., Alexander I.J., Hayes K.C. Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am. J. Sports Med.*, 1982, vol. 10, no. 6, pp. 329–335. doi: 10.1177/036354658201000601.
40. Kim J.H., Shustorovich A., Arel A.T. et al. Genicular nerve anatomy and its implication for new procedural approaches for knee joint denervation: A cadaveric study. *Pain Med.*, 2021. doi: 10.1093/pm/pnab238. Epub ahead of print.
41. Krishna Prasad B.P., Joy B., Raghavendra V.A. et al. Ultrasound-guided peripheral nerve interventions for common pain disorders. *Indian. J. Radiol. Imaging.* 2018, vol. 28, no. 1, pp. 85–92. doi: 10.4103/ijri.IJRI_108_17.
42. Lee C.H., Chung C.K., Kim C.H. The efficacy of conventional radiofrequency denervation in patients with chronic low back pain originating from the facet joints: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J.*, 2017, vol. 17, no. 11, pp. 1770–1780. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.006.
43. Lee D.W., Pritzlaff S., Jung M.J. et al. Latest evidence-based application for radiofrequency neurotomy (LEARN): Best Practice Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPN). *J. Pain Res.*, 2021, vol. 8, no. 14, pp. 2807–2831. doi: 10.2147/JPR.S325665.
44. Li G., Zhang Y., Tian L. et al. Radiofrequency ablation reduces pain for knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Surg.*, 2021, vol. 91, pp. 105951. doi: 10.1016/j.jisu.2021.105951.
45. McCormick Z.L., Korn M., Reddy R. et al. Cooled radiofrequency ablation of the genicular nerves for chronic pain due to knee osteoarthritis: six-month outcomes. *Pain Med.*, 2017, vol. 18, no. 9, pp. 1631–1641. doi: 10.1093/pm/pnx069.
46. McCormick Z.L., Reddy R., Korn M. et al. A Prospective randomized trial of prognostic genicular nerve blocks to determine the predictive value for the outcome of cooled radiofrequency ablation for chronic knee pain due to osteoarthritis. *Pain Med.*, 2018, vol. 19, pp. 8, pp. 1628–1638. doi:10.1093/pm/pnx286.

47. McCormick Z. L., Walker J., Marshall B. et al. A novel modality for facet joint denervation: Cooled radiofrequency ablation for lumbar facet syndrome. A case series // *Phys. Med. Rehabil. Int.* – 2014. – Vol. 1, № 5. – P. 5.
48. McLean B. C., Nguyen C. D., Newman D. P. Cryoablation of the infrapatellar branch of the saphenous nerve identified by non-invasive peripheral nerve stimulator for the treatment of non-surgical anterior knee pain: A case series and review of the literature // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. e8747. doi:10.7759/cureus.8747.
49. Nahabedian M. Y., Mont M. A., Hungerford D. S. Selective denervation of the knee: experience, case reports, and technical notes // *Am. J. Knee Surg.* – 1998. – Vol. 11, № 3. – P. 175–180.
50. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2013. – Vol. 21, № 9. – P. 1145–1153. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
51. Orduña Valls J. M., Vallejo R., López Pais P. Anatomic and ultrasonographic evaluation of the knee sensory innervation: a cadaveric study to determine anatomic targets in the treatment of chronic knee pain // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 90–98. doi: 10.1097/AAP.0000000000000516
52. Putman S., Argenson J.N., Bonneville P. et al. Société française de chirurgie orthopédique et traumatologie (SOFOT). Ten-year survival and complications of total knee arthroplasty for osteoarthritis secondary to trauma or surgery: A French multicentre study of 263 patients // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2018. – Vol. 104, № 2. – P. 161–164. doi: 10.1016/j.otsr.2017.11.019.
53. Radnovich R., Scott D., Patel A. T. et al. Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2017. – Vol. 25, № 8. – P. 1247–1256. doi:10.1016/j.joca.2017.03.006.
54. Santana Pineda M. M., Vanlinthout L. E., Moreno Martín A. et al. Analgesic effect and functional improvement caused by radiofrequency treatment of genicular nerves in patients with advanced osteoarthritis of the knee until 1 year following treatment // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 62–68. doi: 10.1097/AAP.0000000000000510.
55. Schmitt J., Lange T., Günther K. P. et al. indication criteria for total knee arthroplasty in patients with osteoarthritis – a multi-perspective consensus study // *Z. Orthop. Unfall.* – 2017. – Vol. 155, № 5. – P. 539–548. doi: 10.1055/s-0043-115120.
56. Schwarzer A. C., Aprill C. N., Derby R. The false-positive rate of uncontrolled diagnostic blocks of the lumbar zygapophysial joints // *Pain.* – 1994. – Vol. 58, № 2. – P. 195–200. doi: 10.1016/0304-3959(94)90199-6.
57. Shen W. S., Xu X. Q., Zhai N. N. et al. Radiofrequency Thermocoagulation in Relieving Refractory Pain of Knee Osteoarthritis // *Am. J. Ther.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. e693–e700. doi: 10.1097/MJT.0000000000000393.
58. Shi S. M., Meister D. W., Graner K. C. et al. Selective denervation for persistent knee pain after total knee arthroplasty: a report of 50 cases // *J. Arthroplasty.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 968–973. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.043.
59. Sutaria R. G., Lee S. W., Kim S. Y. et al. Localization of the Lateral Retinacular Nerve for Diagnostic and Therapeutic Nerve Block for Lateral Knee Pain: A Cadaveric Study // *PM R.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 149–153. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.06.017.
60. Toms A. D., Mandalia V., Haigh R. et al. The management of patients with painful total knee replacement // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 143–150. doi: 10.1302/0301-620X.91B2.20995.
61. Tran J., Peng P. W. H., Lam K. et al. Anatomical study of the innervation of anterior knee joint capsule: implication for image-guided intervention // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 407–414. doi:10.1097/AAP.0000000000000778.
62. Wahezi S. E., Molina J. J., Alexeev E. et al. Cervical medial branch block volume dependent dispersion patterns as a predictor for ablation success: A cadaveric study // *PM R.* – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 631–639. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.10.003
63. Walega D., McCormick Z., Manning D. et al. Radiofrequency ablation of genicular nerves prior to total knee replacement has no effect on postoperative pain outcomes: a prospective randomized sham-controlled trial with 6-month follow-up // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2019. doi: 10.1136/rapm-2018-100094. Epub ahead of print.
64. Walega D. R., McCormick Z. L. Chemical neurolysis of the genicular nerves for chronic knee pain: Reviving an old dog and an old trick // *Pain Med.* – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 1882–1884. doi: 10.1093/pm/pny023.
65. Wang H. J., Song Y. F., Yan X. et al. Using anatomic landmarks to locate schöttle's point was accurate without fluoroscopy during medial patellofemoral ligament reconstruction // *Arthroscopy*. – 2021. – Vol. 37, № 6. – P. 1902–1908. doi:10.1016/j.arthro.2021.01.041.
66. Xiao L., Shu F., Xu C. et al. Highly selective peripheral nerve radio frequency ablation for the treatment of severe knee osteoarthritis // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 3973–3977. doi: 10.3892/etm.2018.6658.
47. McCormick Z.L., Walker J., Marshall B. et al. A novel modality for facet joint denervation: Cooled radiofrequency ablation for lumbar facet syndrome. A case series. *Phys. Med. Rehabil. Int.*, 2014, vol. 1, no. 5, pp. 5.
48. McLean B.C., Nguyen C.D., Newman D.P. Cryoablation of the infrapatellar branch of the saphenous nerve identified by non-invasive peripheral nerve stimulator for the treatment of non-surgical anterior knee pain: A case series and review of the literature. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 6, pp. e8747. doi:10.7759/cureus.8747.
49. Nahabedian M.Y., Mont M.A., Hungerford D.S. Selective denervation of the knee: experience, case reports, and technical notes. *Am. J. Knee Surg.*, 1998, vol. 11, no. 3, pp. 175–180.
50. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, vol. 21, no. 9, pp. 1145–1153. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
51. Orduña Valls J.M., Vallejo R., López Pais P. Anatomic and ultrasonographic evaluation of the knee sensory innervation: a cadaveric study to determine anatomic targets in the treatment of chronic knee pain. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2017, vol. 42, no. 1, pp. 90–98. doi: 10.1097/AAP.0000000000000516.
52. Putman S., Argenson J.N., Bonneville P. et al. Société française de chirurgie orthopédique et traumatologie (SOFOT). Ten-year survival and complications of total knee arthroplasty for osteoarthritis secondary to trauma or surgery: A French multicentre study of 263 patients. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 2018, vol. 104, no. 2, pp. 161–164. doi: 10.1016/j.otsr.2017.11.019.
53. Radnovich R., Scott D., Patel A.T. et al. Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, vol. 25, no. 8, pp. 1247–1256. doi:10.1016/j.joca.2017.03.006.
54. Santana Pineda M.M., Vanlinthout L.E., Moreno Martín A. et al. Analgesic effect and functional improvement caused by radiofrequency treatment of genicular nerves in patients with advanced osteoarthritis of the knee until 1 year following treatment. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2017, vol. 42, no. 1, pp. 62–68. doi: 10.1097/AAP.0000000000000510.
55. Schmitt J., Lange T., Günther K.P. et al. indication criteria for total knee arthroplasty in patients with osteoarthritis – a multi-perspective consensus study. *Z. Orthop. Unfall.*, 2017, vol. 155, no. 5, pp. 539–548. doi: 10.1055/s-0043-115120.
56. Schwarzer A.C., Aprill C.N., Derby R. The false-positive rate of uncontrolled diagnostic blocks of the lumbar zygapophysial joints. *Pain*, 1994, vol. 58, no. 2, pp. 195–200. doi: 10.1016/0304-3959(94)90199-6.
57. Shen W.S., Xu X.Q., Zhai N.N. et al. Radiofrequency Thermocoagulation in Relieving Refractory Pain of Knee Osteoarthritis. *Am. J. Ther.*, 2017, vol. 24, no. 6, pp. e693–e700. doi: 10.1097/MJT.0000000000000393.
58. Shi S.M., Meister D.W., Graner K.C. et al. selective denervation for persistent knee pain after total knee arthroplasty: a report of 50 cases. *J. Arthroplasty*, 2017, vol. 32, no. 3, pp. 968–973. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.043.
59. Sutaria R.G., Lee S.W., Kim S.Y. et al. Localization of the Lateral Retinacular Nerve for Diagnostic and Therapeutic Nerve Block for Lateral Knee Pain: A Cadaveric Study. *PM R*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 149–153. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.06.017.
60. Toms A.D., Mandalia V., Haigh R. et al. The management of patients with painful total knee replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2009, vol. 91, no. 2, pp. 143–150. doi: 10.1302/0301-620X.91B2.20995.
61. Tran J., Peng P.W.H., Lam K. et al. Anatomical study of the innervation of anterior knee joint capsule: implication for image-guided intervention. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2018, vol. 43, no. 4, pp. 407–414. doi:10.1097/AAP.0000000000000778.
62. Wahezi S.E., Molina J.J., Alexeev E. et al. Cervical medial branch block volume dependent dispersion patterns as a predictor for ablation success: A cadaveric study. *PM R*, 2019, vol. 11, no. 6, pp. 631–639. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.10.003.
63. Walega D., McCormick Z., Manning D. et al. Radiofrequency ablation of genicular nerves prior to total knee replacement has no effect on postoperative pain outcomes: a prospective randomized sham-controlled trial with 6-month follow-up. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2019, doi: 10.1136/rapm-2018-100094. Epub ahead of print.
64. Walega D.R., McCormick Z.L. Chemical neurolysis of the genicular nerves for chronic knee pain: Reviving an old dog and an old trick. *Pain Med.*, 2018, vol. 19, no. 9, pp. 1882–1884. doi: 10.1093/pm/pny023.
65. Wang H.J., Song Y.F., Yan X. et al. Using anatomic landmarks to locate schöttle's point was accurate without fluoroscopy during medial patellofemoral ligament reconstruction. *Arthroscopy*, 2021, vol. 37, no. 6, pp. 1902–1908. doi:10.1016/j.arthro.2021.01.041.
66. Xiao L., Shu F., Xu C. et al. Highly selective peripheral nerve radio frequency ablation for the treatment of severe knee osteoarthritis. *Exp. Ther. Med.*, 2018, vol. 16, no. 5, pp. 3973–3977. doi: 10.3892/etm.2018.6658.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Аверьянов Дмитрий Александрович

кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры
военной анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: dimonmed@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4353-4953

Цыганков Кирилл Алексеевич

кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры
военной анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: doctorcygankov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2357-0685

Лажин Роман Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры военной
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-6819-9691

Щеголев Алексей Валерианович

доктор медицинских наук, профессор, начальник
кафедры (начальник клиники) военной анестезиологии и
реаниматологии.

E-mail: alekseischegolev@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6431-439X

Трухин Константин Сергеевич

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет», Клиника высоких медицинских технологий
им. Н. И. Пирогова,

врач отделения анестезиологии и реанимации.

190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154.

E-mail: k_truhin_dok@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5410-0467

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.

Dmitry A. Averyanov

Candidate of Medical Sciences, Teacher of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: dimonmed@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4353-4953

Kirill A. Tsygankov

Candidate of Medical Sciences, Teacher of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: doctorcygankov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2357-0685

Roman E. Lakhin

Doctor of Medical Sciences, Professor of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: doctor-lahin@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-6819-9691

Aleksey V. Shchegolev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Military Anesthesiology and Intensive Care
Department (Head of the Clinic).

Email: alekseischegolev@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6431-439X

Konstantin S. Trukhin

Saint-Petersburg State University,
N.I.Pirogov Clinic of High Medical Technologies,
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.

154, Nab. Reki Fontanki,

St. Petersburg, 190103.

Email: k_truhin_dok@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5410-0467



Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста

Н. В. ПШЕНИСНОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, М. А. УДАЛЬЦОВ², Т. А. АНОХИН², В. А. КАЗИАХМЕДОВ^{1,2}, Л. М. ПОЧИНЯЕВА², В. Е. ИРОНОСОВ¹

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

²Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – крайне редкое заболевание, требующее ранней диагностики и специфического лечения.

Цель: демонстрация клинического случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста.

Проведен ретроспективный анализ особенностей течения заболевания у ребенка в возрасте 6 месяцев, потребовавшего лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Представлен алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей, особое внимание уделено критериям диагностики, отражены клинико-лабораторные отличия указанных заболеваний.

Заключение. Наличие лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и гипокоагуляции у ребенка раннего возраста на фоне стойкого фебрилитета является основанием для проведения тщательной дифференциальной диагностики с целью исключения тяжелых системных заболеваний, манифестирующих как инфекции детского возраста и сепсис.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, сепсис, дети, тромбоцитопения, интенсивная терапия

Для цитирования: Пшенисн Н. В., Александрович Ю. С., Удальцов М. А., Анохин Т. А., Казиахмедов В. А., Починяева Л. М., Иронос В. Е. Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 91-98. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98

Difficult Diagnosis: A Case of Hemophagocytic Lymphohistocytosis in an Infant

K. V. PSHENISNOV¹, YU. S. ALEKSANDROVICH¹, M. A. UDALTSOV², T. A. ANOKHIN², V. A. KAZIAKHMEDOV^{1,2}, L. M. POCHINYAEVA², V. E. IRONOSOV¹

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

²N. F. Filatov Children City Hospital no. 5, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistocytosis is an extremely rare disease requiring early diagnosis and specific treatment.

The objective: to demonstrate the clinical case of hemophagocytic lymphohistocytosis in an infant.

The course of the disease in a 6-month-old child requiring treatment in the intensive care unit was retrospectively analyzed. The article presents the procedure of differential diagnosis of sepsis and hemophagocytic lymphohistocytosis in children, special attention is paid to the diagnostic criteria, and the clinical and laboratory differences of these diseases are described.

Conclusion. The presence of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia and hypocoagulation in an infant with persistent fever is the basis for a thorough differential diagnosis in order to eliminate severe systemic diseases that manifest as childhood infections and sepsis.

Key words: hemophagocytic lymphohistocytosis, pediatric, sepsis, thrombocytopenia, intensive care

For citations: Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Udaltsov M.A., Anokhin T.A., Kaziakhmedov V.A., Pochinyaeva L.M., Ironosov V.E. Difficult diagnosis: a case of hemophagocytic lymphohistocytosis in an infant. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 91-98. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98

Для корреспонденции:

Пшенисн Н. В.
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
Email: Psh_k@mail.ru

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – крайне редкое, но потенциально смертельное заболевание, характеризующееся наличием морфологически зрелых лимфоцитов и гистиоцитов с повышенной активностью. Обычно манифестирует в раннем детском возрасте [3, 7–12]. Наиболее часто первыми клиническими проявлениями заболевания являются лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения, лимфаденопатия и экзантема, что нередко служит основанием для постановки ошибочного диагноза различных инфекционных заболеваний или сепсиса, проведения массивной антибактериальной терапии и поздней диагностики основного заболевания, что сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода.

Известно, что семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз является смертельным, если

его не лечить. Среднее время жизни после постановки диагноза, по данным различных исследований, составляет 2–6 мес., а вероятность трехлетнего выживания – менее 10% [5]. Даже при наличии адекватного лечения пятилетняя выживаемость составляет не более 21–26%. Ремиссия при данной форме заболевания всегда временная, поэтому пересадка костного мозга – единственная надежда на излечение. Наиболее часто смертельные исходы обусловлены инвазивными грибковыми инфекциями [12]. Исходы вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза весьма различны и зависят от сроков первичной диагностики. Раннее выявление основного заболевания, своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина G и стероидов являются высокоэффективными мероприятиями

первой линии и позволяют обеспечить стабилизацию состояния большинства пациентов [8]. В то же время следует отметить, что на ранних стадиях заболевание наиболее часто манифестирует в виде стойкого повышения температуры тела и появления синдрома экзантемы, что нередко является причиной ошибочной диагностики самых разных инфекций, сепсиса и неоправданного назначения антибактериальной и патогенетической терапии [4, 6, 7, 9–12].

Цель: демонстрация клинического случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста.

Клинический случай. Девочка (5 месяцев) госпитализирована в инфекционное отделение СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова». Из анамнеза болезни известно, что заболела 5 дней назад, когда отмечалось повышение температуры тела до 38,8°C, в связи с чем получала нурофен по 2,5 мл × 3 раза в день (16,8 мг/кг в сутки). На 2-й день болезни осмотрена участковым педиатром, диагностирована острая респираторная инфекция, назначены виферон и симптоматическая терапия (нурофен, аквамарис, мирамистин). В течение первых 3 дней заболевания с целью снижения температуры тела получала нурофен по 2,5 мл × 2 раза в сутки (10 мг/г), ибупрофен (8 мг/кг), эфералган (10 мг) без существенного эффекта. На 3-й день от момента появления первых симптомов обнаружены пятнисто-папулезная сыпь на коже туловища, верхних и нижних конечностях, умеренная отечность век. В клиническом анализе крови выявлены выраженная тромбоцитопения ($Tr = 19 \times 10^9/л$) и анемия легкой степени ($Hb = 105 г/л$), ребенок госпитализирован в стационар.

Из анамнеза жизни известно, что родилась от первой беременности, срочных родов с массой тела 3 400 г, рост 52 см. С рождения находилась на естественном вскармливании. В периоде новорожденности перенесла гемолитическую болезнь но-

ворожденных (конфликт по системе АВ0), получала фототерапию, урсосан. Врачами-специалистами не наблюдалась. Клинический анализ крови сдавала в 1 и 2,5 месяца, патологических изменений не выявлено. За 5 дней до болезни проведена ревакцинация вакциной «пентаксим» + ревакцинация от гепатита В.

При поступлении в стационар осмотрена педиатром, диагностирована острая респираторная инфекция, острый фарингит средней степени тяжести, вирусная экзантема, заподозрен кавасаки-подобный синдром. При лабораторном обследовании выявлены анемия легкой степени тяжести ($Hb = 101 г/л$), лейкопения ($L = 3,8 \times 10^9/л$) с лимфоцитозом, гипопальбуминемия и гипокоагуляция (табл. 1–3).

Ребенку назначена инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Учитывая длительность течения заболевания и ранний возраст ребенка, в качестве антибактериального препарата выбран цефтриаксон (100 мг/кг в сутки).

На 2-е сут лечения в стационаре отмечено распространение сыпи на лицо и туловище, с появлением небольшого цианотичного оттенка. По данным полимеразной цепной реакции наличие у ребенка и его матери новой коронавирусной инфекции исключено, результаты исследования мазков на респираторные вирусы и вирус простого герпеса отрицательные. В биохимическом анализе крови отмечено прогрессирование гипопальбуминемии (альбумин 22,1 г/л), в общем анализе мочи – протеинурия (белок 0,8 г/л), эритроцитурия. На основании клинико-анамнестических данных (длительная лихорадка, характер сыпи, явления склерита) и данных лабораторных исследований диагностирован кавасаки-подобный синдром, к терапии добавлен дексаметазон в дозе 10 мг / 1 м² поверхности тела.

В последующие дни состояние ребенка оставалось тяжелым, относительно стабильным, периодически отмечалось повышение температуры тела до 39°C, которая купировалась парацетамолом (60 мг/кг в

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови в первые 10 сут лечения в стационаре

Table 1. Parameters of the clinical blood count for the first 10 days of in-patient treatment

Показатель	Референсный интервал	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гемоглобин, г/л	110–140	101	94	93	85	71	110	121	106	87	99
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,1–4,5	3,68	3,51	3,41	3,11	2,77	3,62	4,04	3,44	2,83	3,41
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	150–350	158	55	41	28	20	18	24	20	12	13
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4–11	3,8	4,7	4,5	8,7	6,6	7,3	7,7	4,2	3,2	6,2
СОЭ, мм/ч	2–17	15	9	16	15	12	10	7	6	15	12
Лейкоцитарная формула											
Миелоциты, %	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
Метамиелоциты, %	0	0	0	0	1	4	0	3	3	1	0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,5–5,0	2	6	6	14	12	11	4	7	10	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	24–30	4	12	11	9	3	9	6	5	3	15
Лимфоциты, %	54–60	82	72	73	74	61	74	77	79	83	72
Моноциты, %	< 11	10	3	6	7	17	6	10	6	3	9

Таблица 2. Биохимический анализ крови за время лечения в стационаре
Table 2. Blood chemistry during in-patient treatment

Показатель	Норма	1	4	5	6	7	8	9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	5–60	25,6	262	213,1	177,6	133,1	87,7	66,9
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	5–84	77,9	628,6	419,3	273,7	208,8	117,3	73,8
Альбумин, г/л	38–48	29,9	34	28,8	28,4	28,6	29,7	40
Белок общий, г/л	48–76	53,2	54,2	48,2	49,6	53,1	54,4	63,8
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–2,0		29,7	24,7	38,7	37,2	41,8	53,8
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,5	9,4	6,2		3,9			
Креатинин, мкмоль/л	18–37	38,8	33,8	31,1	28,5	31,9	26,4	27,1
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1–975		986	819	867	753	739	645
Мочевина, ммоль/л	1–7	2,7	2,9	3,3	3,2	2,8	2	2
С-реактивный белок, мг/дл	0–1	9,8	3,7	–	–	–	–	–

Таблица 3. Показатели коагулограммы за время лечения в стационаре
Table 3. Coagulogram parameters during in-patient treatment

Показатель	Норма	1	4	5	6	7	8	9	10
Активность протромбина по Квику, %	70–120	61,2	29,1	33,8	40,6	49	53,4	51,3	57,5
МНО	< 1,25	1,34	2,37	2,09	1,81	1,57	1,47	1,52	1,4
АПТВ, с	26–36	36	НК*	НК	НК	33	39	38	НК
Фибриноген, г/л	2–6	2,5	0,5	0,7	0,6	1,1	1,4	1,3	0,6

Примечание: * – нет коагуляции

сутки), метамизолом (30 мг/кг в сутки) и кетоналом (2,0 мг/кг в сутки).

На рентгенограмме органов грудной клетки на 2-е сут лечения в стационаре выявлено увеличение объема легких, справа в области S1 имеет место сегментарная инфильтрация, легочной рисунок усилен с обеих сторон (рис. 1).

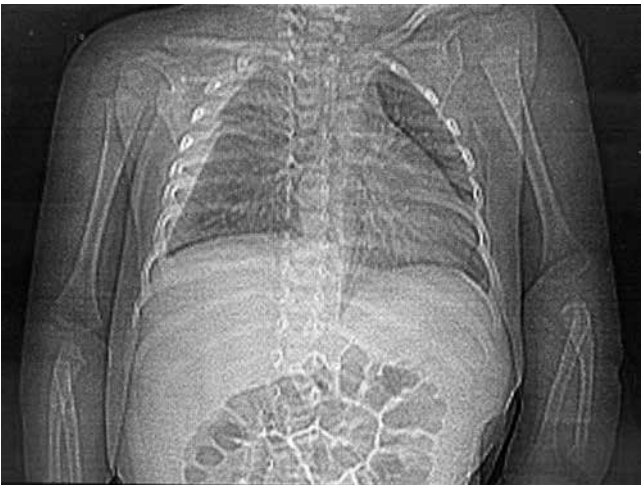


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки
Fig. 1. Chest X-ray

Лабораторно подтверждены анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, гипокоагуляция (ПТИ = 29%, МНО = 2,37, АПТВ – нет коагуляции).

Диагностирована внебольничная правосторонняя верхнедолевая S1-пневмония, среднетяжелая

форма, синдром системного воспалительного ответа. Продолжена плановая антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия. С целью коррекции гипоальбуминемии назначен 20%-ный раствор альбумина из расчета 100 мл на 24 ч.

На 5-е сут лечения в стационаре, по данным лабораторного обследования, отмечены прогрессирование тромбоцитопении, гипокоагуляции, нейтропении, увеличение ферментативной активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы.

Заподозрено токсическое поражение печени на фоне применения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку за время лечения в стационаре с целью снижения температуры тела ребенок получил ибупрофен в общей дозе 115 мг/кг в сочетании с другими препаратами (эфералган, парацетамол, 36 мг/кг, аспирин однократно).

С целью коррекции имеющихся нарушений ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении сознание ясное, острая патологическая неврологическая симптоматика отсутствует. Нарушений микроциркуляции и гемодинамики нет. Дыхание спонтанное, адекватное, частота дыхания 40 в минуту, SpO₂ = 100%, SpO₂/FiO₂ = 476. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится с двух сторон, хрипов нет. Со стороны внутренних органов брюшной полости без особенностей. Почасовой темп диуреза достаточный (1,5–2,0 мл · кг⁻¹ · ч⁻¹). Газовый состав и кислотно-основное состояние венозной крови в

пределах референсных значений, однако отмечена гиперлактатемия (4,9 ммоль/л).

В ОРИТ с целью нивелирования токсических эффектов парацетамола назначены специфическая антидотная терапия (ацетил-цистеин, 1 200 мг/сут), энтеросорбенты (энтеросгель, дюфалак); продолжена терапия кортикостероидами (дексаметазон, 2 мг/сут). В связи с подозрением на медикаментозное поражение печени доза цефтриаксона снижена до 70 мг/кг в сутки. В качестве гепатопротекторов использовали препараты, содержащие суццинаты («Цитофлавин») и метионин («Гепамерц»). В связи с наличием клинических признаков геморрагического синдрома и гипокоагуляции (по данным коагулограммы) проводили гемостатическую терапию (дицинон, викасол, свежезамороженная плазма).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось тяжелым, без существенной динамики. Однократно отмечалось увеличение концентрации глюкозы в крови до 17,6 ммоль/л, что было расценено как проявление побочного эффекта кортикостероидов, купировано путем постоянной инфузии инсулина в дозе 0,1 Ед · кг⁻¹ · ч⁻¹ в течение суток. Сохранялись анемия (Hb = 71 г/л), тромбоцитопения (20×10^9 /л), относительная лейкопения ($6,6 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм, гипоальбуминемия, гипокоагуляция (ПТИ = 33,8%) и выраженная гиперлактатемия (концентрация лактата 7,0 ммоль/л). По данным общего анализа мочи выявлена гематурия. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечено наличие выпота с увеличением его объема в динамике.

На 2-е сут лечения в ОРИТ терапия кортикостероидами отменена, вместо цефтриаксона эмпирически назначен меропенем в дозе 60 мг/кг в сутки. Продолжена антидотная, гемостатическая и гепатопротекторная терапия. С целью коррекции анемии тяжелой степени и гипокоагуляции проведена трансфузия эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы.

В последующие сутки отмечены прогрессирование явлений пареза кишечника, появление положительных симптомов раздражения брюшины, увеличение объема выпота в брюшной (300 мл) и плевральной (140 мл) полостях, в связи с чем был заподозрен острый аппендицит, принято коллегиальное решение о необходимости проведения диагностической лапароскопии. Во время операции острая хирургическая патология исключена, выполнена пластика пупочной грыжи, из брюшной полости эвакуировано 300 мл жидкости.

В послеоперационном периоде продолжена антидотная, антибактериальная и патогенетическая посиндромная терапия. С целью деконтаминации кишечника энтерально назначен гентамицин в дозе 45 мг/сут.

В 1-е сут после операции состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным. Отмечено незначительное улучшение самочувствия. По данным лабо-

раторного обследования не выявлено существенных изменений, сохранялись выраженная тромбоцитопения и гипокоагуляция, по данным ультразвукового исследования органов брюшной и плевральной полостей – объем выпота в них составил 100 мл соответственно.

На 2-е сут после операции ацетил-цистеин отменен, продолжена плановая патогенетическая терапия. В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным, без существенного улучшения. Сохранялся выпот в брюшной (250 мл) и плевральной полостях (120 мл). В связи с подозрением на аутоиммунный характер процесса (тромбоцитопения, гипокоагуляция, наличие серозного выпота в полостях) возобновлена терапия кортикостероидами (преднизолон 5 мг/кг в сутки).

В динамике отмечено улучшение состояния, ребенок стал более активным, начал охотно есть и пить, дисфункция желудочно-кишечного тракта полностью регрессировала. Нарушений гемодинамики и дыхания не отмечалось. Суточный объем мочи достаточный на фоне плановой диуретической терапии. Для дальнейшей терапии переведен в профильное отделение.

За время наблюдения в профильном отделении состояние пациентки без существенной динамики, нарушений витальных функций не отмечалось. Энтеральное питание усваивала полностью в назначенном объеме, однако, по данным лабораторно-инструментального обследования, по-прежнему, сохранялись анемия, выраженная тромбоцитопения ($Tr = 13 \times 10^9$ /л), гипокоагуляция (ПТИ = 57%; фибриноген = 0,6 г/л), наличие выпота в плевральных полостях. Заподозрено системное заболевание крови, ребенок переведен в гематологическое отделение.

В отделении гематологии продолжена плановая антибактериальная и противогрибковая терапия, завершен курс лечения кортикостероидными препаратами. На фоне антибактериальной терапии достигнута стойкая нормализация температуры тела. При магнитно-резонансной томографии патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: сохранялись гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, увеличение концентрации ферритина. В миелограмме имела место выраженная макрофагальная реакция, патологических клеток нет. На основании длительно сохраняющейся лихорадки фебрильного характера, спленомегалии, панцитопении, гипертриглицеридемии, гипофибриногенемии, увеличения концентрации ферритина, снижения активности клеток естественных киллеров и выраженного гемофагоцитоза в костном мозге диагностирован гемофагоцитарный лимфогистiocитоз, рекомендованы дальнейшее генетическое обследование и наблюдение гематологом в динамике.

Обсуждение

Обсуждение представленного клинического случая на страницах журнала, посвященного вопросам

интенсивной терапии критических состояний, обусловлено значительными трудностями диагностики и дифференциальной диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей, которая в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, нередко протекающей с клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома, имеет особое значение для клинической практики и врачей – анестезиологов-реаниматологов педиатрических ОРИТ. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз является достаточно редким, но крайне тяжелым заболеванием, которое, на первый взгляд, манифестирует как банальная инфекция детского возраста и начинается со стойкого повышения температуры тела. Наличие стойкой лихорадки, воспалительных изменений в крови (увеличения количества лейкоцитов, сдвига лейкоцитарной формулы влево) и тромбоцитопении нередко трактуется как сепсис и является основанием для назначения стартовой эмпирической антибактериальной терапии, которая, как правило, не имеет стойкого клинического эффекта, что заставляет специалистов задуматься о других причинах имеющих патологических изменений в системе крови [4, 6, 7, 9–12].

Отличительной особенностью данного случая явилось то, что основанием для перевода пациентки в ОРИТ послужило прогрессирование тромбоцитопении, гипокоагуляции, нейтропении и увеличение ферментативной активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что было расценено как медикаментозное поражение печени на фоне применения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов. В то же время следует отметить, что, несмотря на адекватную патогенетическую и специфическую терапию антидотом (N-ацетил-цистеин), выраженного терапевтического эффекта не получено. В клиническом анализе

крови и коагулограмме сохранялись выраженные патологические изменения (анемия, тромбоцитопения и гипокоагуляция), что вызвало подозрение на системное заболевание крови. Ребенок поэтому и был переведен в специализированное гематологическое отделение, где проводилась дифференциальная диагностика между системным заболеванием крови, гемофагоцитарным синдромом, заболеваниями обмена веществ, инфекционным и токсическим поражением печени, синдромом Фишера – Эванса (заболевание, характеризующееся сочетанием иммунной тромбоцитопении и кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии) и иммунной панцитопенией.

На основании проведенного дополнительного клинико-лабораторного обследования большинство указанных заболеваний было исключено и на первое место вышел диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который был установлен с учетом имеющихся международных критериев и алгоритма диагностики – рис. 2 и табл. 4 [9, 10].

Мы полагаем, что рассмотренный клинический случай указывает на необходимость тщательной дифференциальной диагностики инфекций и сепсиса у детей с целью исключения тяжелых системных заболеваний и врожденных нарушений обмена веществ, что особенно справедливо для детей раннего возраста [3–5, 8]. В частности, у новорожденных и детей первого года жизни любое подозрение на сепсис и септический шок требует исключения критических врожденных пороков сердца, метаболических нарушений и митохондриальных цитопатий, особенно при наличии стойкой необъяснимой гипогликемии [2]. При внезапном угнетении сознания на фоне имеющихся признаков дисфункции печени следует подумать о наличии гипераммониемии, особенно у ребенка, получающего продукты питания с

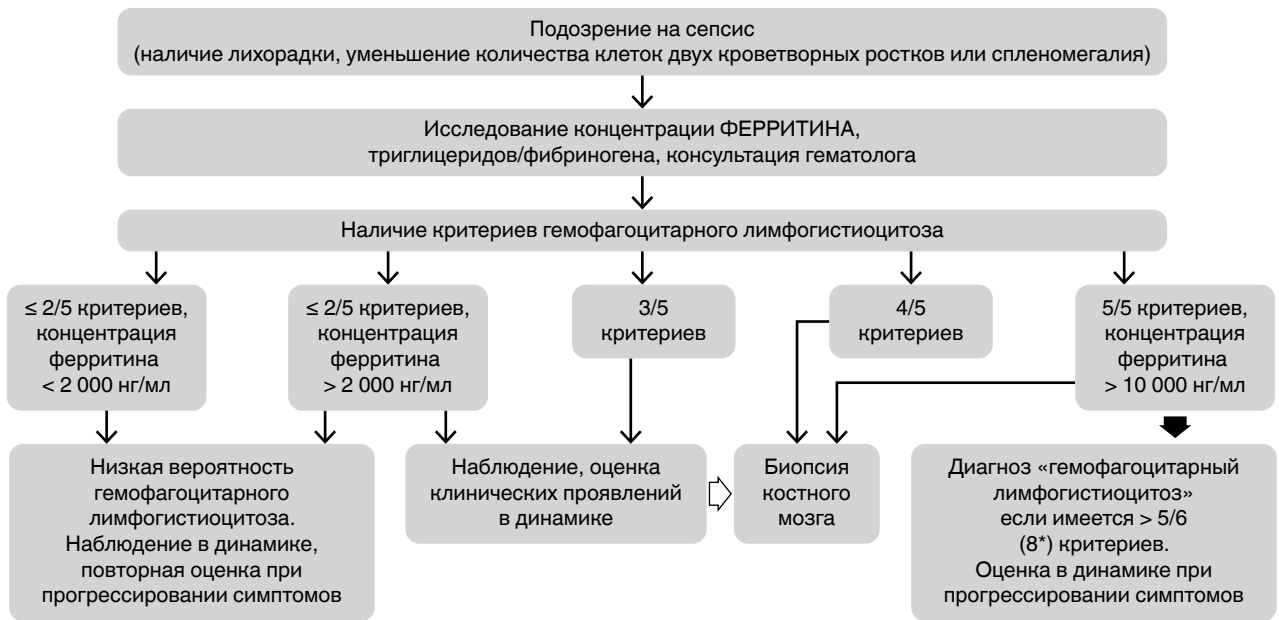


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей [10]
Fig. 2. The procedure for differential diagnosis of sepsis and hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [10]

Таблица 4. Дифференциальная диагностика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и сепсиса

Table 4. Differential diagnosis of sepsis and hemophagocytic lymphohistiocytosis

Симптомы, характерные для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза
1. Гиперферритинемия (> 2 000 нг/мл; > 7 500–10 000) 2. Спленомегалия 3. Цитопения 4. Абсолютное число нейтрофилов < 1,0 × 10 ⁹ /л (для взрослых) 5. Гемоглобин (< 90 г/л; 80 г/л) 6. Тромбоциты (без ДВС-синдрома: < 100 × 10 ⁹ /л) 7. Гипофибриногенемия (без ДВС-синдрома: < 150 мг/дл) 8. Гипертриглицеридемия (> 265 мг/дл у взрослых) 9. Генетический анализ 10. Низкая концентрация С-реактивного белка (за исключением синдрома активации макрофагов) 11. Цитокиновый профиль (концентрация интерферона-γ > 75 пг/мл, ИЛ-10 > 60 пг/мл; ИЛ-6 < 100 пг/мл)
Симптомы, характерные для сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза
1. Лихорадка 2. Гемофагоцитоз 3. Активация естественных киллеров 4. Увеличение концентрации sCD25

высоким содержанием белков [1]. После первичной скрининговой диагностики и исключения критических состояний необходимо оценить концентрацию ферритина и триглицеридов в плазме крови, особенно при наличии гипокоагуляции и низкой концентрации фибриногена, что было сделано в данном случае и позволило выявить тяжелое заболевание, требующее тщательного наблюдения и лечения [4, 9–12].

Заключение

При наличии лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и гипокоагуляции у ребенка раннего возраста на фоне стойкого фебрилитета необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с целью исключения тяжелых системных заболеваний, манифестирующих как инфекции детского возраста и сепсис.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентки на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.
The informed consent for publication. The authors have obtained written consent from the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photos.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Фелькер Е. Ю. и др. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – Т. 1. – С. 73–79.
2. Иванов Д. О., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. Особенности интенсивной терапии врожденных пороков сердца у новорожденных // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 200–207. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-200-207.
3. Лекманов А. У., Миронов П. И., Александрович Ю. С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 241–292. doi: https://doi.org/10.17816/psaic969.
4. Alvi S., Naqvi A. Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature // LymphoSign J. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–15. doi:10.14785/lymphosign-2017-0010.
5. Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society // Leukemia. – 1996. – Vol. 10, № 2. – P. 197–203.
6. Cleves D., Lotero V., Medina D. et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country // BMC Pediatr. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 411. doi: 10.1186/s12887-021-02879-7.
7. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management // J. Blood. Med. – 2014. – Vol. 5. – P. 69–86. doi:10.2147/JBM.S46255.
8. Gupta A. A., Tyrrell P., Valani R. et al. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Felker E.Yu. et al. Urea cycle defects causing acute cerebral failure in children: case report. Vestnik Intensivnoy Terapii, 2017, vol. 1, pp. 73–79. (In Russ.)
2. Ivanov D.O., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Features of intensive care of congenital heart malformations in newborns. Pediatriya, 2020, vol. 99, no. 3, C. 200–207. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-200-207.
3. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. et al. Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft). Rossiyskiy. Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 241–292. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.17816/psaic969.
4. Alvi S., Naqvi A. Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature. LymphoSign J., 2018, vol. 5, pp. 1–15. doi:10.14785/lymphosign-2017-0010.
5. Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. Leukemia, 1996, vol. 10, no. 2, pp. 197–203.
6. Cleves D., Lotero V., Medina D. et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. BMC Pediatr., 2021, vol. 21, no. 1, pp. 411. doi: 10.1186/s12887-021-02879-7.
7. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J. Blood Med., 2014, vol. 5, pp. 69–86. doi:10.2147/JBM.S46255.
8. Gupta A.A., Tyrrell P., Valani R. et al. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single

- institution // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2009. – Vol. 31, № 2. – P. 81–84. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181923cb4.
9. Henter J. I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
 10. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2017. – Vol. 114. – P. 1–12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
 11. Madkaikar M., Shabrish S., Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) // *Indian. J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 83, № 5. – P. 434–443. doi: 10.1007/s12098-016-2037-y.
 12. Sung L., King S. M., Carcao M. et al. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2002. – Vol. 24, № 7. – P. 550–554. doi: 10.1097/00043426-200210000-00011.
 - institution. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2009, vol. 31, no. 2, pp. 81–84. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181923cb4.
 9. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, vol. 48, no. 2, pp. 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
 10. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2017, vol. 114, pp. 1–12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
 11. Madkaikar M., Shabrish S., Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Indian. J. Pediatr.*, 2016, vol. 83, no. 5, pp. 434–443. doi: 10.1007/s12098-016-2037-y.
 12. Sung L., King S.M., Carcao M. et al. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2002, vol. 24, no. 7, pp. 550–554. doi: 10.1097/00043426-200210000-00011.

Вклад авторов: Пшениснов К. В. – анализ литературы, редакция статьи; Александрович Ю. С. – редактирование статьи, Удальцов М. А. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Анохин Т. А. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Починяева Л. М. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Казиахмедов В. А. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Ироносов В. Е. – редакция статьи

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Пшениснов Константин Викторович

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

E-mail: Psh_K@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1113-5296

Александрович Юрий Станиславович

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

E-mail: Jalex1963@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2131-4813

Казиахмедов Виталий Анварович

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

E-mail: vac-spb@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7243-2852

Ироносов Вячеслав Евгеньевич

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

E-mail: ironosov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2723-067X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Konstantin V. Pshenishnov

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

Email: Psh_K@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1113-5296

Yury S. Aleksandrovich

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

Email: Jalex1963@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2131-4813

Vitaliy A. Kaziakhmedov

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

Email: vac-spb@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7243-2852

Vyacheslav E. Ironosov

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

Email: ironosov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2723-067X

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

Удальцов Максим Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: udalmax@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1054-9702

Анохин Тарас Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: ubivece@bk.ru

ORCID: 0000-0002-5761-6370

Починяева Любовь Михайловна

заместитель главного врача по лечебной работе.

E-mail: pochvalub@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5972-7197

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

Maksim A. Udaltsov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: udalmax@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1054-9702

Taras A. Anokhin

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: ubivece@bk.ru

ORCID: 0000-0002-5761-6370

Lyubov M. Pochinyayeva

Deputy Head Doctor for Treatment.

Email: pochvalub@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5972-7197



Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в послеродовом периоде

А. В. ДИКОВ, А. В. ПЫРЕГОВ, В. Д. МИХАЙЛОВА, В. Г. БЫЧЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

Беременность и роды характеризуются более высоким риском цереброваскулярных нарушений, что обусловлено определенными физиологическими изменениями. Повышенный уровень эстрогена стимулирует выработку факторов свертывания крови, что увеличивает риск тромбоэмболии. Увеличение объема плазмы и общего объема крови повышает риск развития гипертензии, а повышенный уровень прогестерона в третьем триместре беременности способствует увеличению проницаемости мелких кровеносных сосудов. Риск развития цереброваскулярных осложнений остается высоким и в послеродовой период. В статье представлены два клинических наблюдения развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу после оперативного родоразрешения у молодых женщин с отягощенным соматическим анамнезом. Лечение и наблюдение этих пациенток во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии подразумевало изменение тактики ведения, включение антиагрегантной, антикоагулянтной, метаболической терапии и последующей реабилитации. Статья содержит описание комплексов лечебных мероприятий и динамики неврологической симптоматики этих пациенток, а также обсуждение наиболее вероятных этиологических факторов цереброваскулярных нарушений в данных случаях.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, преэклампсия, гипертензивные расстройства, регионарная анестезия, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, беременность, кесарево сечение

Для цитирования: Диков А. В., Пырегов А. В., Михайлова В. Д., Быченко В. Г. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в послеродовом периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 99-104. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-99-104

Acute Ischemic Stroke in the Postpartum Period

A. V. DIKOV, A. V. PYREGOV, V. D. MIKHAYLOVA, V. G. BYCHENKO

V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

During pregnancy and delivery, the risk of cerebrovascular disorders increases due to several physiological changes. The elevated level of estrogen stimulates the production of clotting factors, which deteriorates the risk of thromboembolism. Increased plasma volume and total blood volume lead to the risk of hypertension, and the high level of progesterone in the third trimester of pregnancy promotes the permeability of small blood vessels. The risk of developing cerebrovascular complications remains high in the postpartum period. The article describes two clinical cases of postpartum ischemic stroke as a complication after surgical delivery in young women with an aggravated somatic medical history. The treatment and follow-up of these patients during their stay in the intensive care unit included changes in management tactics, use of antiplatelet, anticoagulant, and metabolic therapy, and subsequent rehabilitation. This article describes the case-management interventions and changes in neurological symptoms of these patients, also it discusses the most likely etiological factors of cerebrovascular disorders in these cases.

Key words: acute cerebral circulatory disorders, stroke, preeclampsia, hypertensive disorders, regional anesthesia, combined spinal-epidural anesthesia, pregnancy, cesarean section

For citations: Dikov A.V., Pyregov A.V., Mikhaylova V.D., Bychenko V.G. Acute ischemic stroke in the postpartum period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 99-104. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-99-104

Для корреспонденции:

Пырегов Алексей Викторович
E-mail: pyregov@mail.ru

Correspondence:

Aleksey V. Pyregov
Email: pyregov@mail.ru

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) характеризуется внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической и/или общемозговой симптоматики, сохраняющейся более 24 ч или приводящей к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения [10]. ОНМК у беременных является одной из причин материнской заболеваемости и смертности. Частота встречаемости как ишемического, так и геморрагического инсульта во время беременности составляет около 30 случаев на 100 000 родов [4]. Согласно результатам исследования G. Too et al., большинство случаев повторных госпитализаций по поводу послеродового инсульта происходило в течение 10 дней после выписки из стационара [12]. Среди факторов риска ОНМК у беременных, рожениц и родильниц в 30% случаев

отмечают наличие преэклампсии и эклампсии [11]. Также в основе патогенеза ОНМК во время беременности, родов, послеродового периода лежат различные этиологические факторы: возраст, артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение, сахарный диабет, системная красная волчанка, серповидноклеточная анемия, мигрень, злоупотребление алкоголем или/и психотропными средствами, электролитные расстройства, тромбофилия, послеродовая инфекция, послеродовое кровотечение, переливание крови, HELLP-синдром [1]. Ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии чаще встречается во второй половине беременности или послеродовом периоде, при этом зачастую не удается установить источник тромбоэмболии. В настоящий момент нет утвержденных Минздравом РФ клинических рекомендаций по ве-

дению ОНМК по ишемическому типу у беременных и в послеродовом периоде. Объем обследований при подозрении на ОНМК у беременных включает выполнение эхокардиографии и нейровизуализации (компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография – МРТ). Лечение основано на применении антиагрегантной терапии и поддержании адекватной перфузии головного мозга.

В представленных двух клинических наблюдениях отражены особенности клинического течения и лечения ОНМК у пациенток в отделении анестезиологии-реанимации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Б. (36 лет) поступила 16.09.2020 г. с диагнозом «беременность 35 недель 3 дня. Тазовое предлежание. Умеренная преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии. Угрожающие преждевременные роды. Врожденные пороки развития центральной нервной системы плода: spina bifida. Синдром Арнольда – Киари II типа. Первородящая 36 лет». Сопутствующие заболевания беременной: миопия средней степени, ожирение II степени (индекс массы тела 38,2). Страдает хронической артериальной гипертензией с декабря 2019 г. В семейном анамнезе: отец умер от ОНМК в 52 года. Из вредных привычек отмечается табакокурение с 16 лет.

С момента постановки на учет в женскую консультацию по месту жительства беременность протекала следующим образом: в 25 недель, учитывая врожденный порок плода (менингомиелоцеле, синдром Арнольда – Киари II типа), находилась на стационарном лечении в Центре. Хирургическую коррекцию spina bifida у плода не проводили. В III триместре наблюдалась по месту жительства, антигипертензивную терапию прекратила самостоятельно.

В связи с излитием околоплодных вод 16.09.2020 г. выполнено экстренное кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии. Проводили профилактику аортокавальной компрессии – поворот стола на 30° влево; мониторинг неинвазивного артериального давления (АД) (каждые 3 мин), ЭКГ в трех отведениях, частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрии; контроль за температурой тела, поддержание нормотермии – термоматрас, согревание инфузионных растворов. Премедикация: атропин 0,5 мг внутривенно, антибиотикопрофилактика: амоксициллин + клавулановая кислота 1 200 мг внутривенно.

Общая инфузионная терапия сбалансированным кристаллоидным раствором составила 1 000 мл. Основная доза при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии – бупивакаин (спинал-хэви) 12 мг интратекально. Интраоперационно проводили утеротоническую терапию (окситоцин 5 МЕ в/в капельно), вазопрессорную поддержку с целью профилактики гипотензии (фенилэфрин 1% – 0,3 мг

в/в, дробно) и противосудорожную профилактику в связи с гипертензией выше 160/100 мм рт. ст. перед оперативным вмешательством, что было расценено как проявление преэклампсии тяжелой степени (Sol. MgSO₄ 25% – 4 мл/ч внутривенно в течение всего интраоперационного и послеоперационного периода). На фоне инициации регионарной анестезии АД стабилизировалось. Гемодинамических особенностей во время оперативного вмешательства и в раннем послеродовом периоде не отмечалось (рис. 1).

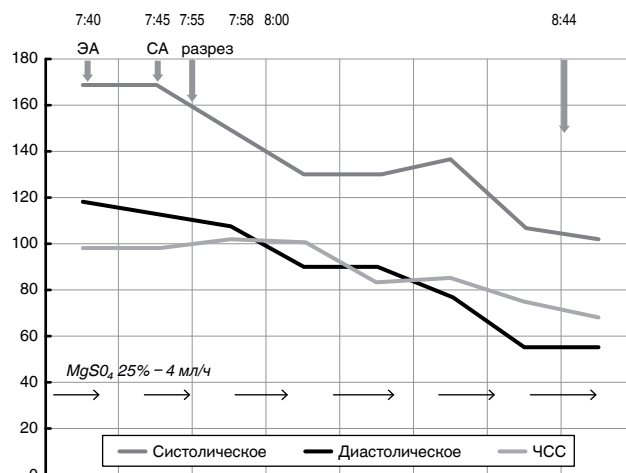


Рис. 1. Интраоперационная гемодинамика во время оперативного родоразрешения (пациентка Б)

Fig. 1. Intraoperative hemodynamics during surgical delivery (Patient B.)

Риск венозных тромбоэмболических осложнений оценен в 6 баллов, что соответствовало высокому риску, в связи с чем в послеоперационном периоде назначен низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе (эноксапарин натрия 0,4 мл) в течение 6 нед.

Также проводили антибактериальную терапию (амоксициллин + клавулановая кислота), мульти-модальную анальгетическую терапию (ропивакаин, трамадол, кетопрофен, парацетамол, тримеперидин), антигипертензивную терапию (метилдопа, нифедипин пролонгированного действия), утеротоническую терапию (окситоцин).

На 6-е сут после оперативного родоразрешения возник парциальный фокальный миоклонический приступ в левой руке с последующим развитием левостороннего гемипареза (3 балла в дистальных отделах руки, 4 балла в ноге) с нарушением чувствительности в дистальных отделах руки. Также выявлены асимметрия лицевой мускулатуры слева, обусловленная центральным парезом, и дизартрия. На МРТ выявлена зона ишемических изменений в правом полушарии головного мозга (рис. 2). Нарушений сознания, гемодинамики и дыхания не было.

В проекции стыка правой височной и теменной долей зона ишемических изменений 9 × 5 × 5,5 мм, в

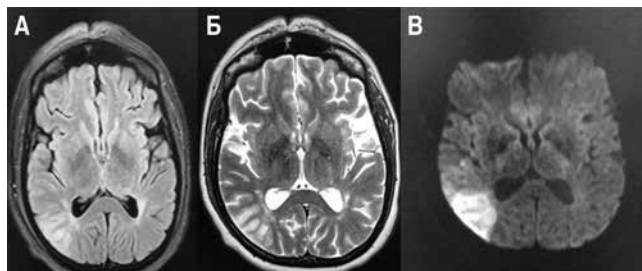


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Б., 36 лет. Аксиальная проекция, FLAIR ИП (А), T2-ВИ (Б) и DWI (В) режим

Fig. 2. Brain MRI of Patient B., 36 years old Axial view, FLAIR IP (A), T2-weighted image (B) and DWI (B) mode

правой теменной и затылочной долях определяются очаги ишемии размерами до 8 мм.

При МР-ангиографии признаков тромбоза церебральных артериальных и венозных сосудов не выявлено. При трансторакальной эхокардиографии не обнаружено признаков тромбоза, открытого овального отверстия или дефекта межпредсердной перегородки. По данным ультразвуковой доплерографии сосудов (УЗДГ) вен нижних конечностей признаков тромбообразования также не выявлено.

Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, сохранялись признаки системной воспалительной реакции (лейкоцитоз $22,27 \times 10^9/\text{л}$; сдвиг лейкоцитарной формулы влево), повышение уровня С-реактивного белка до 393,44 мг/мл, фибриногена до 8,76 г/л, обусловленные развитием флегмоны передней брюшной стенки, что потребовало выполнения релапаротомии.

В раннем послеоперационном периоде отмечено нарастание левостороннего гемипареза (до пареза в руке и 2 баллов в ноге), что сопровождалось увеличением зоны ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии (по данным МРТ). Состояние расценено как прогрессивное течение ОНМК по ишемическому типу, неуточненный патогенетический подтип по TOAST. В течение 2 нед. нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проводили антикоагулянтную терапию (надропарин кальция 0,6 мл 2 раза в день), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг), антигипертензивную терапию (эналаприл, метилдопа). С целью нейропротекции использовали цитиколин по 1 000 мг 2 раза в сутки, кортексин 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, глицин по 1 000 мг сублингвально 5 дней, далее по 100 мг 3 раза в день. Ежедневно проводили массаж, позиционирование, постепенную вертикализацию, пассивные и активные упражнения, направленные на восстановление двигательных функций в левой руке и ноге. Отмечали постепенную положительную динамику в неврологическом статусе в виде регресса левостороннего гемипареза до 4 баллов, а также купирования воспалительных осложнений на фоне проводимой антибиотикотерапии. Для дальнейшего восстановительного лечения пациентка пере-

ведена в реабилитационный стационар. На момент перевода оценка состояния по шкале Рэнкин составила 3 балла.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Г. (28 лет) поступила 05.10.2020 г. с диагнозом «беременность 38 недель. Головное предлежание. Умеренная преэклампсия. Отеки беременных. Сенсibilизация по АВО-системе. Сопутствующие заболевания: железодефицитная анемия легкой степени, ожирение I степени (индекс массы тела 32). Ангипатия I степени на фоне умеренной преэклампсии, цефалгический синдром смешанного генеза». На момент обращения пациентка жаловалась на отеки голеней и стоп, одышку и повышение АД до 150/100 мм рт. ст. При поступлении по данным клинико-лабораторных исследований – анемия легкой степени (гемоглобин (Hb) 95 г/л) и повышение маркеров преэклампсии.

С момента постановки на учет в женскую консультацию беременность протекала с особенностями. С 16-й нед. диагностирована бессимптомная бактериурия. Во II–III триместре выявлена анемия беременных. Пациентка отмечала появление отеков голеней и стоп с 36-й нед. беременности. С 37-й нед. пациентка получала внутривенные препараты железа.

Экстренное кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (эпидуральный катетер установлен в родах) выполнено 7.10.2020 г. Проводили профилактику аортокавальной компрессии и мониторинг, как и в примере № 1. Премедикация: атропин 0,5 мг внутривенно, антибиотикопрофилактика: амоксициллин + клавулановая кислота 1 200 мг внутривенно.

Выполнена спинальная анестезия, интратекально введено 11 мг бупивакаина (спинал-хэви).

Общая инфузионная терапия сбалансированным кристаллоидным раствором составила 1 000 мл внутривенно. Интраоперационно также проводили утеротоническую терапию (окситоцин 5 МЕ внутривенно капельно) и вазопрессорную поддержку (фенилэфрин 1% (дробно) 0,2 мг внутривенно) для стабилизации гемодинамических показателей (рис. 3).

Риск венозных тромбоэмболических осложнений оценен в 5 баллов (высокий риск), в связи с чем был назначен низкомолекулярный гепарин в профилактической дозировке в течение 6 нед.

В послеоперационном периоде в процессе лечения в ОРИТ пациентка получала антибактериальную терапию (амоксициллин + клавулановая кислота), мультимодальную аналгезию (ропивакаин эпидурально, трамадол, кетопрофен, парацетамол, тримеперидин), антигипертензивную терапию (метилдопа, нифедипин пролонгированного действия), утеротоническую терапию (окситоцин).

На 6-е сут после оперативного родоразрешения на фоне проводимой антибактериальной терапии отмечены эпизоды гипертермии до 38,0°C. Гемодинамических и дыхательных нарушений не было. Выявлены анемия средней степени (Hb 75 г/л), ги-

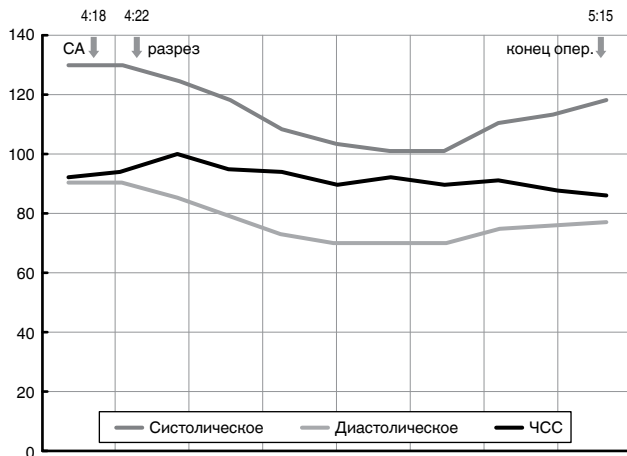


Рис. 3. Гемодинамика во время оперативного родоразрешения (пациентка Г.)

Fig. 3. Intraoperative hemodynamics during surgical delivery (Patient G.)

попротеинемия (альбумин 21,5 г/л, общий белок 54,8 г/л), повышение уровня С-реактивного белка – 294,34 мг/мл, фибриногена до 8 г/л. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки несостоятельности рубца на матке, подтвержденные на МРТ малого таза, в связи с чем выполнены лапароскопия, ревизия, санация брюшной полости, гистероскопия, дренирование полости матки и брюшной полости в условиях общей анестезии. Гемодинамика за время операции: АД 142/82–128/70 мм рт. ст., ЧСС 89–62 уд/мин. Интраоперационная кровопотеря составила 100 мл.

На 2-е сут после операции отмечено появление транзиторной неврологической симптоматики (с интервалом в 2–3 ч) в виде слабости в правой верхней конечности до 4 баллов, дизартрии, девиации языка вправо, опущения правого угла рта. Данная неврологическая симптоматика развивалась при сохранном уровне сознания, сопровождалась чувством страха, тревоги, повышением АД до 140/90 мм рт. ст.

В клинко-лабораторных и инструментальных данных отмечалось дальнейшее проявление анемического синдрома (Hb 80 г/л, RBC – $3,8 \times 10^{12}$ /л, HCT 0,289), гипопропротеинемического синдрома (общий белок – 54,7 г/л, альбумин – 27,9 г/л) и снижение показателя С-реактивного белка (151 мг/мл).

В течение следующих суток выявлен стойкий неврологический дефицит в виде умеренной дизартрии, девиации языка вправо, центрального пареза лицевой мускулатуры справа, пареза правой руки до 4 баллов. Состояние расценено как транзиторные ишемические атаки в бассейне левой средней мозговой артерии с исходом в инфаркт мозга, неуточненный патогенетический подтип по TOAST, на фоне гиперкоагуляционного синдрома.

По данным МРТ головного мозга в глубоких отделах левой гемисферы большого мозга (паравентрикулярно задним отделам тела левого бокового желудочка) определялся участок ограничения диф-

фузии с повышением интенсивности МР-сигнала на FLAIR (зона ишемии) размером 20×11 мм (рис. 4).

При проведении МР-ангиографии патологии церебральных артерий и вен не выявлено.

Значения показателей коагулограммы, инструментально-диагностические обследования (эхокардиография сердца, УЗИ, ультразвуковое дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных брахиоцефальных артерий) в пределах нормы. При генетическом исследовании выявлены дефект гена V фактора Лейдена свертывания крови, склонность к гиперагрегации тромбоцитов, обусловленная дефектом гена тромбоцитарного рецептора к

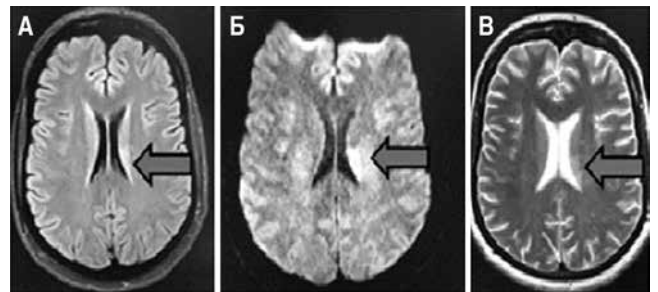


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки Г. 28 лет.

Аксиальная проекция, FLAIR ИП (А), DWI (Б) и T2-ВИ (В)

Fig. 4. Brain MRI of Patient G., 28 years old Axial view, FLAIR IP (A), DWI (B) and T2-weighted image (C)

фибриногену, что свидетельствовало о высоком риске развития тромбоэмболических состояний.

Пациентке во время пребывания в ОРИТ в течение 9 сут проводили антикоагулянтную терапию (эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки), антибактериальную терапию (пиперацillin + тазобактам, меропенем, метронидазол, линезолид), мультимодальную анальгетическую терапию (трамадол, кетопрофен, парацетамол, тримеперидин), инфузионную терапию (сбалансированные кристаллоидные растворы), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота), антигипертензивную терапию (эналаприл, метилдопа), метаболическую и нейропротективную терапию (цитиколин 1 000 мг 2 раза в сутки, глицин сублингвально по 1 000 мг в течение 5 дней, далее по 100 мг 3 раза в день), коррекцию анемического синдрома (эритроцитарная взвесь), коррекцию гипопропротеинемического синдрома и физическую реабилитацию (лечебная физическая культура).

На фоне проведенной терапии в течение 48 ч неврологический дефицит полностью регрессировал, пациентка была выписана домой для дальнейшего наблюдения врачом женской консультации по месту жительства.

Обсуждение

Приведено описание двух достаточно редких клинических наблюдений развития ОНМК по ишемиче-

скому типу в послеродовом периоде после операции кесарева сечения. Физиологические изменения кровообращения беременных и гиперкоагуляционный сдвиг гемостаза предрасполагают к ОНМК и другим тромбозмболическим осложнениям. У исследуемых пациенток выявлены схожие факторы риска, объединяющие эти два клинических случая: избыточная масса тела, преэклампсия, послеродовая инфекция, хроническая артериальная гипертензия, тромбофилия высокого риска и проведение операции кесарева сечения в условиях спинальной анестезии.

По данным многих исследований, оперативное родоразрешение может выступать в роли существенного иницирующего фактора риска ОНМК. A. G. Witlin et al., D. J. Lanska и R. J. Kryscio в своих работах статистически значимо доказали корреляцию операции кесарева сечения, гипертензивных расстройств беременности и инсульта в послеродовом периоде [6, 13]. Данное осложнение может приводить к летальности в 2–10% случаев, поэтому в интенсивной терапии на первое место выходят полный функциональный мониторинг, своевременные диагностика и лечение ОНМК.

Согласно Руководству по профилактике инсульта American Stroke Association, гипертензивные расстройства во время беременности (хроническая артериальная гипертензия, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и эклампсия) являются причинами развития как ишемического, так и геморрагического инсульта в 25–27% случаев [3, 5]. Высокое АД во время беременности связано с повышенным риском как для матери, так и для плода. Осложнения данного состояния остаются ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности [9].

Американское исследование «The Cardiovascular Health Study» доказало наличие связи между послеродовым инфекционным процессом и ишемическим инсультом [14]. Среди патогенетических механизмов выделили главный – прямое воспаление стенки сосуда, приводящее к артерииту, эндокардиту с дальнейшими осложнениями в виде септической эмболии, дегидратации и нарушений ритма сердца. Другое популяционное исследование в штате Нью-Йорк показало, что у беременных с инфекцией мочевыводящих путей в 2,5 раза и с сепсисом

в 10,4 раза выше вероятность инсульта во время госпитализации [7]. Кроме того, беременные женщины с тромбофилиями высокого риска подвергаются повышенному риску инсульта, в том числе и из-за гиперкоагуляционного сдвига во время беременности, которое может осложняться церебральным венозным тромбозом [8]. Только 2,5% инсультов в проведенных исследованиях вызваны тромбозом вен головного мозга, это позволило предположить, что протромботические состояния могут подвергать женщин риску и артериального тромбоза, и геморрагического инсульта.

Заключение

Анализируя исходные факторы риска самой беременности и послеродового периода в приведенных клинических наблюдениях, мы определили более релевантную группу предикторов ОНМК у данных пациенток. Гипертензивные расстройства беременных (умеренная преэклампсия), наличие процессов нарушения обмена веществ (ожирение) и нарушения системы гемостаза явились общими клиническими особенностями в предоперационном периоде. Также обе клинические ситуации подразумевали родоразрешение путем операции кесарева сечения в условиях спинальной анестезии.

Таким образом, частота ОНМК по ишемическому типу у беременных существенно выше по сравнению с женщинами того же репродуктивного возраста вне беременности. Выявление и своевременная коррекция факторов риска являются наиболее важным направлением борьбы с инсультом. Гипертензивные расстройства и операция кесарева сечения являются предикторами возникновения послеродового инсульта [1]. Также не до конца изучена роль иммунной системы или вероятного инфекционного процесса в возникновении ОНМК. Диагноз «преэклампсия» – это специфичный для женского пола фактор риска возможного ОНМК, который, вероятно, недооценивается. Риск будущего ишемического инсульта примерно на 80% выше у женщин с преэклампсией в анамнезе, чем у женщин без преэклампсии, что диктует необходимость тщательного мониторинга и осторожности врачей по развитию инсульта [2].

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. Арустамян Р. Р., Адамян Л. В., Шифман Е. М. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 3. – С. 295–300.
2. Васильев Ю. Д., Сидельникова Л. В., Арустамян Р. Р. Диагностика острых нарушений мозгового кровообращения у беременных, родильниц и рожениц // Проблемы репродукции. – 2016. – № 4. – С. 111–114.

REFERENCES

1. Arustamyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M. et al. Acute disorders of cerebral circulation during pregnancy, childbirth and the postpartum period. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2016, vol. 44, no. 3, pp. 295–300. (In Russ.)
2. Vasiliev Yu.D., Sidelnikova L.V., Arustamyan R.P. Diagnosis of acute cerebral circulatory disorders in pregnant, maternity and parturient women. *Problemy Reproduktsii*, 2016, no. 4, pp. 111–114. (In Russ.)

3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 125: chronic hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119. – P. 396–407.
4. Chestnut D., Wong C., Tsen L. et al. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice 6th ed. – 2020. – P. 727. ISBN: 9780323566865.
5. Ladhani N.N., Swartz R.H., Foley N. et al. Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: Acute Stroke Management during pregnancy // *Int. J. Stroke.* – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. 743–758.
6. Lanska D.J., Kryscio R.J. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, № 6. – P. 1274–1282.
7. Miller E.C., Gallo M., Kulick E.R. et al. Infections and risk of peripartum stroke during delivery admissions // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49, № 5. – P. 1129–1134. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020628.
8. Miller E.C., Gatollari H.J., Too G. et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48, № 7. – P. 1752–1759. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017374.
9. Schmiegelow M.D., Andersson C., Kober L. et al. Prepregnancy obesity and associations with stroke and myocardial infarction in women in the years after childbirth: a nationwide cohort study // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 330–337. doi: 10.1161/circulationaha.113.003142.
10. Swartz R.H., Cayley M.L., Foley N. et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Stroke.* – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. 687–697.
11. Tate J., Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women // *Womens Health (Lond Engl).* – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 363–374.
12. Too G., Wen T., Boehme A.K. et al. Timing and risk factors of postpartum stroke // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, № 1. – P. 70–78.
13. Witlin A.G., Mattar F., Sibai B.M. Postpartum stroke: a twenty-year experience // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183(1). – P. 83–88.
14. Zambrano M.D., Miller E.C. Maternal stroke: an update // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2019. – Vol. 21, № 9. – P. 33. doi: 10.1007/s11883-019-0798-2.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 125: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 119, pp. 396–407.
4. Chestnut D., Wong C., Tsen L. et al. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 6th ed. 2020, pp. 727. ISBN: 9780323566865.
5. Ladhani N.N., Swartz R.H., Foley N. et al. Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: Acute Stroke Management during pregnancy. *Int. J. Stroke*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. 743–758.
6. Lanska D.J., Kryscio R.J. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*, 2000, vol. 31, no. 6, pp. 1274–1282.
7. Miller E.C., Gallo M., Kulick E.R. et al. Infections and risk of peripartum stroke during delivery admissions. *Stroke*, 2018, vol. 49, no. 5, pp. 1129–1134. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020628.
8. Miller E.C., Gatollari H.J., Too G. et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia. *Stroke*, 2017, vol. 48, no. 7, pp. 1752–1759. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017374.
9. Schmiegelow M.D., Andersson C., Kober L. et al. Prepregnancy obesity and associations with stroke and myocardial infarction in women in the years after childbirth: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 3, pp. 330–337. doi: 10.1161/circulationaha.113.003142.
10. Swartz R.H., Cayley M.L., Foley N. et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*, 2017, vol. 12, no. 7, pp. 687–697.
11. Tate J., Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl)*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 363–374.
12. Too G., Wen T., Boehme A.K. et al. Timing and risk factors of postpartum stroke. *Obstet Gynecol.*, 2018, vol. 131, no. 1, pp. 70–78.
13. Witlin A.G., Mattar F., Sibai B.M. Postpartum stroke: a twenty-year experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, vol. 183(1), pp. 83–88.
14. Zambrano M.D., Miller E.C. Maternal stroke: an update. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2019, vol. 21, no. 9, pp. 33. doi: 10.1007/s11883-019-0798-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ,
117997, Москва,
ул. Опарина, д. 4.
Тел.: 8 (495) 438–77–77.

Диков Алексей Вадимович

врач – анестезиолог-реаниматолог института
анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии.
E-mail: dikov.08@gmail.com

Пырегов Алексей Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
директор института анестезиологии-реаниматологии
и трансфузиологии.
E-mail: pyregov@mail.ru

Михайлова Валерия Денисовна

ординатор института анестезиологии-реаниматологии и
трансфузиологии.
E-mail: Valeriamikh@ya.ru

Быченко Владимир Геннадьевич

кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог,
заведующий отделением лучевой диагностики.
Тел.: 8 (495) 438–76–47.
E-mail: v_bychenko@oparina4.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology,
4, Oparina St., Moscow, 117997.
Phone: +7 (495) 438-77-77.

Aleksey V. Dikov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology,
Intensive Care and Transfusiology Institute.
Email: dikov.08@gmail.com

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Professor of Anesthesiology,
Intensive Care and Transfusiology Institute.
Email: pyregov@mail.ru

Valeriya D. Mikhaylova

Resident Physician of Anesthesiology,
Intensive Care and Transfusiology Institute.
Email: Valeriamikh@ya.ru

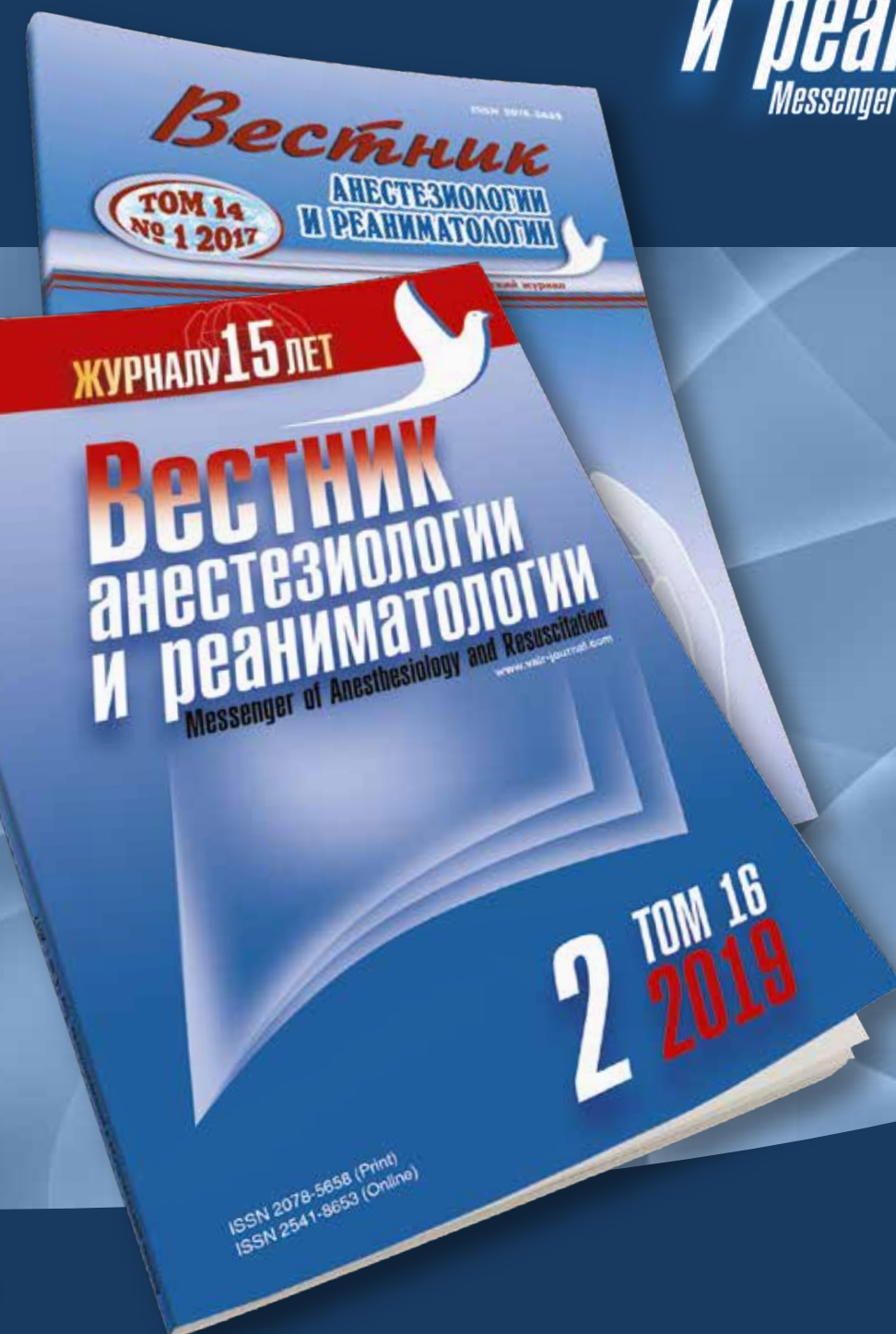
Vladimir G. Bychenko

Candidate of Medical Sciences, Roentgenologist,
Head of X-ray Diagnostics Department.
Phone: +7 (495) 438-76-47.
Email: v_bychenko@oparina4.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Научно-практический
журнал

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



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