



# **ВЕСТНИК** **анестезиологии** **и реаниматологии**

*Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*

[www.vair-journal.com](http://www.vair-journal.com)

**4** **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

**Власенко Алексей Виторович**

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., главный врач Городской клинической больницы № 40, заведующий кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии факультета ДПО РНИМУ им. В. И. Пирогова, Москва,  
Россия

**Пырегов Алексей Викторович**

директор института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий  
кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова»  
Минздрава России, д.м.н., профессор, Москва, Россия

**Риммеле Томас**

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

**Руднов Владимир Александрович**

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

**Субботин Валерий Вячеславович**

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

**Храпов Кирилл Николаевич**

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

**Шаповалов Константин Геннадьевич**

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

**Шарипова Висолат Хамзаевна**

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

**Щеголев Алексей Валерианович**

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

**Яворовский Андрей Георгиевич**

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



## RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

## NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

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

### Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

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

### Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

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

### Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

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

## Editorial Board

### Sergey N. Avdeev

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

### Yury S. Aleksandrovich

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

### 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, Altai 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, Chief Physician of City Clinical Hospital no. 40, Head  
of Anesthesiology and Intensive Care Department of Professional Development Faculty,  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Aleksey V. Pyregov

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive  
Care Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology  
and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Director of Institute  
of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, 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, № 4, 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](mailto:Julia@fiot.ru)

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: [anna@fiot.ru](mailto:anna@fiot.ru)

**Контакты с редакцией:**

**Тел.:** +7 (499) 130 23 28

**E-mail:** [vestnikanestrian@gmail.com](mailto: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:** 26 августа 2022 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [vestnikanestrian@gmail.com](mailto: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. 4, 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](mailto:Julia@fiot.ru)

**Editor**

Е. N. Kuryuchina

**Layout and Computer Design**

А. D. Fufaev

**Advertisement Service**

А. V. Kulagina

Email: [anna@fiot.ru](mailto:anna@fiot.ru)

**Editorial office contacts:**

**Phone:** +7 (499) 130 23 28

**Email:** [vestnikanestrian@gmail.com](mailto:vestnikanestrian@gmail.com)

**Printed by** Gorod Printing House

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

**Distribution through Ural-Press subscription:** index 20804.

**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

**Signed to print:** august 26, 2022

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [vestnikanestrian@gmail.com](mailto: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

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ***Пыжов В. А., Храпов К. Н., Мирошкина В. М.*

Сравнение эффективности режимов поддержки давлением и принудительной вентиляции в конце общей комбинированной анестезии. .... 6

*Журавель С. В., Иванов И. В., Талызин А. М., Клычникова Е. В., Буланов А. Ю., Попугаев К. А., Владимиров В. В., Тазина Е. В., Петриков С. С.*

Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. .... 15

*Михин В. С., Бурчуладзе Н. Ш., Попов А. С., Туровец М. И., Михин И. В., Китаева А. В.*

Прогностическая модель риска развития энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом. .... 22

*Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Козлов И. А.*

Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса. .... 31

*Никитин Е. Ю., Дроздов В. Н., Выжигина М. А., Воробьева О. А., Астаповский А. А., Халаиджева К. Н., Ших Е. В.*

Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию. .... 44

*Александрович Ю. С., Карабаев Д. И., Рязанова О. В., Незабудкин С. Н., Баракаева Ф. Р.*

Сравнение различных местных анестетиков при конверсии эпидуральной анальгезии в родах в анестезию при кесаревом сечении. .... 52

*Смолин Н. С., Храпов К. Н., Мирошкина В. М.*

Эпидуральная анальгезия в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных онкологических операциях (по результатам опроса врачей – анестезиологов-реаниматологов РФ). .... 61

*Кабанова Т. А., Дегтярев П. А., Шкердина М. И., Костиков А. П., Халимов М. Я., Терещенко Е. В., Бабаев М. А.*

Хельсинкская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт: анкетное исследование. .... 69

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ***Чураков В. О., Зайцев А. Ю., Анохин К. В., Дубровин К. В., Букин А. М., Взорин Г. Д., Нуркова В. В.*

Анестезия, седация и память – все ли настолько просто? .... 80

**СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ***Андрейченко С. А., Слепухина М. А., Бычинин М. В., Клыпа Т. В., Атаманова М. А., Ширинский В. Г., Карапетян Г. Э.*

Трудности лечения осложнений и реабилитации после COVID-19. Клинический случай. .... 89

*Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Филин А. В., Чарчян Э. Р., Метелин А. В.*

Анестезиологические особенности родственной ретрансплантации части печени ребенку: когда кажется, что невозможно (клинический случай). .... 97

*Артамонова А. А., Фомин А. М.*

Метгемоглобинемия, связанная с приемом белластезина, у пациентки с альвеококкозом. .... 103

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

*Pyzhov V. A., Khrapov K. N., Miroshkina V. M.*  
Comparison of effectiveness of pressure support and mandatory ventilation modes at the end of general combined anesthesia ..... 6

*Zhuravel S. V., Ivanov I. V., Talyzin A. M., Klychnikova E. V., Bulanov A. Yu., Popugaev K. A., Vladimirov V. V., Tazina E. V., Petrikov S. S.*  
Specific changes in hemostasis system parameters during extracorporeal membrane oxygenation in patients with a novel coronavirus infection ..... 15

*Mikhin V. S., Burchuladze N. Sh., Popov A. S., Turovets M. I., Mikhin I. V., Kitaeva A. V.*  
Predictive risk model for the development of encephalopathy in patients with nutritional pancreatic necrosis ..... 22

*Tyurin I. N., Protsenko D. N., Kozlov I. A.*  
Levosimendan hemodynamic effects depending on the outcome of sepsis ..... 31

*Nikitin E. Yu., Drozdov V. N., Vyzhigina M. A., Vorobieva O. A., Astapovskiy A. A., Khalaidzheva K. N., Shikh E. V.*  
Prospects for the use of NGAL and KIM-1 for the diagnosis of acute kidney injury in patients receiving antibacterial therapy ..... 44

*Aleksandrovich Yu. S., Karabaev D. I., Ryazanova O. V., Nezabudkin S. N., Barakaeva F. R.*  
Comparison of various local anesthetics during conversion of epidural analgesia in childbirth to anesthesia during cesarean section ..... 52

*Smolin N. S., Khrapov K. N., Miroshkina V. M.*  
Epidural analgesia as a part of combined anesthesia during abdominal oncological surgeries (results of the survey among the Russian anesthesiologists and resuscitators) ..... 61

*Kabanova T. A., Degtyarev P. A., Shkerdina M. I., Kostikov A. P., Khalimov M. Ya., Tereschenko E. V., Babaev M. A.*  
The Helsinki Declaration on Patient Safety in anesthesia – russian experience: a questionnaire survey... 69

LITERATURE REVIEW

*Churakov V. O., Zaitsev A. Yu., Anokhin K. V., Dubrovin K. V., Bukinich A. M., Vzorin G. D., Nurkova V. V.*  
Anesthesia, sedation and memory – is everything so simple? ..... 80

A CASES REPORT

*Andreichenko S. A., Slepukhina M. A., Bychinin M. V., Klypa T. V., Atamanova M. A., Shirinsky V. G., Karapetyan G. E.*  
Difficulties in the treatment of complications and rehabilitation after COVID-19. A clinical case ..... 89

*Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Filin A. V., Charchyan E. R., Metelin A. V.*  
Living-related liver retransplantation in a child: when it seems impossible (a clinical case). ..... 97

*Artamonova A. A., Fomin A. M.*  
Bellastestin-associated methemoglobinemia in a patient with liver alveococcosis ..... 103



# Сравнение эффективности режимов поддержки давлением и принудительной вентиляции в конце общей комбинированной анестезии

В. А. ПЫЖОВ, К. Н. ХРАПОВ, В. М. МИРОШКИНА

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

РЕЗЮМЕ

**Цель:** сравнить эффективность применения режимов поддержки давлением и принудительной вентиляции легких на завершающей стадии общей анестезии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 58 пациентов. Всем выполнялись лапароскопические либо открытые оперативные вмешательства в условиях общей комбинированной анестезии с применением миорелаксантов и интубации трахеи. В конце операции, после ушивания мышечного слоя, пациенты были случайно разделены на две группы в зависимости от дальнейшего режима вентиляции: группа принудительного режима с двойным управлением вплоть до экстубации ( $n = 29$ ) и группа режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением ( $n = 29$ ). Оценивали временные параметры пробуждения, выраженность постэкстубационного кашля, параметры гемодинамики и оксигенации непосредственно перед и через 5 мин после экстубации.

**Результаты.** В группах пациентов наблюдали статистически достоверное различие временных показателей пробуждения ( $252 \pm 67$  и  $426 \pm 71$  с в группах PSV и PCV-VG соответственно), экстубации ( $287 \pm 55$  и  $464 \pm 67$  с в группах PSV и PCV-VG соответственно) и перевода в отделение ( $473 \pm 60$  и  $687 \pm 77$  с в группах PSV и PCV-VG соответственно) ( $p < 0,0001$ ). Также у пациентов, получавших респираторную поддержку в режиме PSV, отмечали более высокий уровень показателей сатурации через 5 мин после экстубации ( $p < 0,0001$ ), а частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление непосредственно перед экстубацией были ниже, чем в группе принудительного режима вентиляции ( $p = 0,013$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Кроме того, в режиме самостоятельного дыхания с поддержкой давлением наблюдалась меньшая выраженность постэкстубационного кашля ( $p = 0,003$ ).

**Вывод.** Применение режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением в конце общей комбинированной анестезии имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием принудительного режима вентиляции. К ним относятся более быстрое пробуждение, экстубация и перевод пациента в отделение, меньшая выраженность постэкстубационного кашля, лучший газообмен после экстубации, а также менее выраженные гипертензия и тахикардия до нее.

**Ключевые слова:** общая анестезия, интубация трахеи, искусственная вентиляция легких, вентиляция с поддержкой давлением, экстубация

**Для цитирования:** Пыжов В. А., Храпов К. Н., Мирошкина В. М. Сравнение эффективности режимов поддержки давлением и принудительной вентиляции в конце общей комбинированной анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 6-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-6-14

## Comparison of Effectiveness of Pressure Support and Mandatory Ventilation Modes at the End of General Combined Anesthesia

V. A. PYZHOV, K. N. KHRAPOV, V. M. MIROSHKINA

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

ABSTRACT

**The objective:** to compare effectiveness of pressure support and mandatory ventilation modes at the final stage of general anesthesia.

**Subjects and Methods.** 58 patients were included in the study. All patients underwent laparoscopic or open surgery under combined general anesthesia with muscle relaxants and tracheal intubation. At the end of the operation, after suturing the muscle layer, patients were randomly divided into two groups, depending on the further mode of ventilation: the mandatory mode group with dual control until extubation ( $n = 29$ ) and the spontaneous breathing mode group with pressure support ( $n = 29$ ). The time of awakening, the severity of post-extubation cough, hemodynamic parameters and oxygenation immediately before and 5 minutes after extubation were assessed.

**Results.** In the groups of patients, statistically significant differences were observed in the time of awakening ( $252 \pm 67$  sec and  $426 \pm 71$  sec in PSV and PCV-VG Groups, respectively), extubation ( $287 \pm 55$  sec and  $464 \pm 67$  sec in the PSV and PCV-VG groups, respectively), and transfer from the operating room ( $473 \pm 60$  sec and  $687 \pm 77$  sec in the PSV and PCV-VG groups, respectively) ( $p < 0.0001$ ). Also, patients receiving PSV respiratory support had higher saturation levels 5 minutes after extubation ( $p < 0.0001$ ), and heart rate and mean arterial pressure immediately before extubation were lower than in the mandatory ventilation group ( $p = 0.013$  and  $p < 0.0001$ , respectively). In addition, in the mode of spontaneous breathing with pressure support, a lower severity of post-extubation cough was observed ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** The use of a spontaneous breathing mode with pressure support at the end of general combined anesthesia has several advantages versus mandatory ventilation mode. These advantages include faster awakening, extubation and transfer of the patient to the ward, lower severity of post-extubation cough, as well as better gas exchange after extubation, lower intensity of hypertension and tachycardia before it.

**Key words:** general anesthesia, tracheal intubation, mechanical ventilation, pressure support ventilation, extubation

**For citations:** Pyzhov V. A., Khrapov K. N., Miroshkina V. M. Comparison of effectiveness of pressure support and mandatory ventilation modes at the end of general combined anesthesia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 6-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-6-14

Для корреспонденции:  
Пыжов Василий Анатольевич  
E-mail: [vasiliy.pyzhov@yandex.ru](mailto:vasiliy.pyzhov@yandex.ru)

Correspondence:  
Vasiliy A. Pyzhov  
Email: [vasiliy.pyzhov@yandex.ru](mailto:vasiliy.pyzhov@yandex.ru)

Послеоперационные легочные осложнения являются наиболее распространенным нежелательным последствием больших хирургических вмешательств [16], оказывая значимое влияние на течение послеоперационного периода [20]. В абдоминальной и сосудистой хирургии на их долю приходится 10–40% от всех послеоперационных осложнений [8], что является довольно серьезной проблемой.

Ателектазирование легочной ткани – одно из наиболее частых дыхательных осложнений, наблюдаемых у хирургических больных в послеоперационном периоде, что наиболее выражено у пациентов, подвергшихся лапароскопическим операциям [11]. Результаты, представленные в литературе, свидетельствуют о том, что ателектазирование повышает риск гипоксемии и формирует основу для развития других послеоперационных легочных осложнений [24]. Ателектазы могут сохраняться в течение нескольких дней после операции [19], нарушая дыхательную функцию и в конечном счете увеличивая длительность госпитализации [10].

В литературе представлено много исследований, направленных на уменьшение количества послеоперационных легочных осложнений и посвященных совершенствованию методов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во время индукции и поддержания общей анестезии [17, 26], однако положительные эффекты, полученные от интраоперационной протективной вентиляции, могут нивелироваться в процессе экстубации и во время пробуждения, что показали F. X. Whalen et al. в своей работе [30]. Во многих исследованиях авторы наблюдали развитие ателектазов именно в период, когда выполняется экстубация и происходит полное пробуждение пациента [5, 27]. По данным E. Ostberg et al., в этот период ателектазы формируются у 39% пациентов [27].

В ряде работ показано, что применение режима поддержки давлением во время общей анестезии с сохранением самостоятельного дыхания может не только улучшить газообмен и уменьшить послеоперационное ателектазирование легочной ткани, но и сделать пробуждение и экстубацию более комфортными и быстрыми по сравнению с другими подходами к проведению респираторной поддержки во время анестезии [3, 6, 25, 31].

Большинство публикаций, посвященных применению режима поддержки давлением во время общей анестезии [6, 25, 31], включали пациентов, у которых во время анестезии не использовались миорелаксанты, а в качестве средства поддержания проходимости дыхательных путей применялись различные надгортанные воздуховоды. В тех работах, где режим PSV использовался в конце анестезии, самостоятельное дыхание инициировалось непосредственно перед пробуждением пациента, уже после прекращения подачи анестетика [28]. В связи с этим представляет интерес эффективность данного режима вентиляции в конце общей анестезии с интубацией трахеи и использованием

миорелаксантов. Самостоятельное дыхание в нашем исследовании инициировали после ушивания мышечного слоя, когда хирургическая техника уже не требует миорелаксации, тем самым продлевая время, когда пациент дышит самостоятельно в режиме поддержки давлением.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, относящиеся к 1–3-му классу по шкале ASA, которым выполняли лапароскопические (46/58) и открытые (12/58) абдоминальные хирургические вмешательства (табл. 1) в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи. Критериями исключения стали наличие тяжелых заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, экстренные оперативные вмешательства.

Индукция и поддержание общей анестезии были стандартными. При поступлении в операционную устанавливался периферический венозный катетер, налаживался мониторинг частоты сердечных сокращений, ЭКГ, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрия, мониторинг нервно-мышечной проводимости в режиме TOF, глубины анестезии при помощи BIS-монитора.

Всем пациентам выполняли преоксигенацию через лицевую маску с потоком свежего газа 10 л/мин

Таблица 1. Характеристика оперативных вмешательств (данные представлены в абсолютных величинах)

Table 1. Characteristics of surgical interventions (data are presented in absolute values)

| Вид оперативного вмешательства                                 | Всего пациентов | PCV-VG (всего пациентов) | PSV (всего пациентов) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------------|
| Все виды оперативных вмешательств                              | 58              | 29                       | 29                    |
| Лапароскопическая холецистэктомия                              | 17              | 10                       | 7                     |
| Лапароскопическая герниопластика eTEP                          | 11              | 6                        | 5                     |
| Открытая герниопластика сетчатым имплантом                     | 11              | 4                        | 7                     |
| Лапароскопическая фундопликация                                | 7               | 4                        | 3                     |
| Лапароскопическая продольная резекция желудка                  | 7               | 2                        | 5                     |
| Лапароскопическое гастрощунтирование                           | 2               | 1                        | 1                     |
| Лапароскопическое иссечение кист печени                        | 1               | 1                        | 0                     |
| Восстановление непрерывности кишки после 2-ствольной колостомы | 1               | 1                        | 0                     |
| Лапароскопическая герниопластика TAPP                          | 1               | 0                        | 1                     |

при  $\text{FiO}_2$  1,0 до достижения концентрации кислорода на выдохе более 90%. Индукцию общей анестезии проводили с использованием фентанила в дозе 2–4 мкг/кг, пропофола 2–3 мг/кг, миорелаксацию обеспечивали введением рокурония в дозе 0,6 мг/кг. Интубацию трахеи осуществляли трубками 7,5 (женщины), 8,0 (мужчины) при достижении полной нервно-мышечной блокады и адекватной глубины анестезии.

Для поддержания анестезии использовали десфлуран при минимальном потоке свежей газовой смеси, дозирование ингаляционного анестетика осуществляли согласно целевым показаниям BIS-монитора 40–60. Введение фентанила проводилось болюсно, средняя доза за время анестезии составила 1–3 мкг/кг в час, последнее введение осуществляли не менее чем за 40 мин до конца операции. Также во время анестезии применяли неопиоидные анальгетики и противовоспалительные средства в рамках мультимодального подхода к анальгезии: за полчаса до индукции внутривенно вводили кеторолак (60 мг), дексаметазон (8 мг), в конце операции – парацетамол (1 г).

Интраоперационно проводили ИВЛ в принудительном режиме с двойным управлением (PCV-VG). В рамках стратегии протективной вентиляции использовали малые дыхательные объемы (6–8 мл/кг в расчете на идеальную массу тела), частоту дыхания подбирали для поддержания парциального давления углекислого газа в конце выдоха на уровне 35–40 мм рт. ст., также всем устанавливали положительное давление в конце выдоха 5 см  $\text{H}_2\text{O}$ .

Введение дополнительных доз миорелаксантов проводили под контролем мониторинга нервно-мышечной проводимости.

В конце операции, после ушивания мышц и апоневроза передней брюшной стенки, проводили декураризацию до полного восстановления нервно-мышечной проводимости ( $\text{TOF} > 90\%$ ), для чего использовали прозерин в дозе 1,5–2,5 мг с предварительным введением атропина в дозе 0,5 мг. С целью профилактики послеоперационной тошноты и рвоты вводили ондансетрон в дозе 8 мг.

На данном этапе проводилась рандомизация пациентов по двум группам: группа самостоятельного дыхания (PSV) и группа управляемого дыхания (PCV-VG).

В группе PSV осуществляли перевод пациента в режим SIMV-PC с малым количеством аппаратных вдохов (4 раза в минуту), после появления устойчивых самостоятельных попыток пациента переводили в режим PSV с подбором давления поддержки до достижения целевого дыхательного объема (6–8 мл/кг идеальной массы тела).

В группе PCV-VG респираторную поддержку в принудительном режиме с двойным управлением осуществляли до экстубации. Одновременно с окончанием операции отключали подачу ингаляционного анестетика, а поток свежей смеси увеличивали до 10 л/мин ( $\text{FiO}_2$  1,0). При восстановлении сознания

и выполнении простых команд (открытие рта,жатие руки) выполняли экстубацию.

Регистрацию основных мониторируемых параметров (частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление,  $\text{SpO}_2$ ) осуществляли непосредственно перед экстубацией при потоке свежей смеси 10 л/мин с  $\text{FiO}_2$  1,0, а также через 5 мин после нее при дыхании пациента атмосферным воздухом ( $\text{FiO}_2$  0,21). Оценку временных параметров пробуждения проводили по пяти точкам: открывание глаз, рукожатие, экстубация, способность назвать имя и дату рождения, перевод из операционной. Отсчет начинали с момента отключения подачи ингаляционного анестетика и увеличения потока свежей смеси до 10 л/мин [9].

Оценку выраженности кашля после экстубации проводили с помощью шкалы, предложенной S. C. Minogue et al., включающей 4 категории: отсутствие кашля, легкий, умеренный, тяжелый кашель [23] (табл. 2).

**Таблица 2.** Градация выраженности постэкстубационного кашля

*Table 2.* Grades of severity of post-extubation cough

|            |                                                                       |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Отсутствие | Кашель отсутствует                                                    |
| Легкий     | Единичный кашель                                                      |
| Умеренный  | Более одного эпизода неустойчивого кашля продолжительностью менее 5 с |
| Тяжелый    | Устойчивый кашель продолжительностью более 5 с                        |

*Статистический анализ.* Данные представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение в случае нормального распределения либо в виде медианы с межквартильным интервалом (25; 75) в случае ненормального. Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. Межгрупповые различия показателей оценивали при помощи теста Стьюдента в случае нормального распределения данных и однородности дисперсии в группах. В случае ненормального распределения сравнение выполняли при помощи теста Манна – Уитни. Сравнение номинальных переменных (выраженность кашля, класс по шкале ASA) проводили при помощи теста  $\chi^2$  Пирсона. Уровень значимости был установлен на  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS Statistics v.23.

## Результаты

Исходные характеристики пациентов обеих групп, а также длительность оперативных вмешательств и анестезии представлены в табл. 3. Не выявлено значимых различий по возрасту, индексу массы тела, физическому статусу по шкале ASA, а также продолжительности операции и анестезии. Также отсутствовали достоверные различия между индукционными и поддерживающими дозами ане-

**Таблица 3.** Характеристики пациентов и длительности оперативных вмешательств (данные представлены в виде абсолютных чисел, либо среднее ± нормальное отклонение, либо медианы с межквартильным интервалом – 25; 75)

**Table 3.** Characteristics of patients and duration of surgical interventions (data are presented as absolute numbers, either mean ± normal deviation, or median with an interquartile interval of 25; 75)

| Показатель                       | PCV-VG (n = 29) | PSV (n = 29)   | Уровень значимости p |
|----------------------------------|-----------------|----------------|----------------------|
| Пол мужчины/женщины              | 14/15           | 11/18          | -                    |
| Возраст, лет                     | 49,8 ± 9,6      | 48,9 ± 12,5    | 0,752                |
| ИМТ, масса тела (кг) / рост (м²) | 28 (24; 32)     | 29 (26; 36)    | 0,322                |
| Класс по ASA 1/2/3               | 4/22/3          | 3/20/6         | 0,362                |
| Длительность операции, мин       | 80 (65; 115)    | 80 (70; 120)   | 0,994                |
| Длительность анестезии, мин      | 145 (135; 190)  | 150 (135; 200) | 0,564                |

стетиков и наркотических анальгетиков (табл. 4). Выполняемые оперативные вмешательства приведены в табл. 1.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в длительности операций, дозах анестетиков и опиоидов, а также значений индекса TOF перед экстубацией (табл. 4, 5), временные промежутки от отключения анестетика до пробуждения ( $252 \pm 67$  с

в случае PSV и  $426 \pm 71$  с в случае PCV-VG), экстубации ( $287 \pm 55$  с в случае PSV и  $464 \pm 67$  с в случае PCV-VG) и перевода в отделение ( $473 \pm 60$  с в случае PSV и  $687 \pm 77$  с PCV-VG ) в группе PSV был достоверно меньше, чем в группе PCV-VG ( $p < 0,0001$ ) (табл. 6).

Также выявлено, что выраженность постэкстубационного кашля была достоверно связана с ре-

**Таблица 4.** Дозы опиоидов и анестетиков во время индукции и поддержания общей анестезии (данные представлены в виде среднее ± нормальное отклонение либо медианы с межквартильным интервалом – 25; 75)

**Table 4.** Doses of opioids and anesthetics during induction and support of general anesthesia (data are presented as mean ± standard deviation or median with an interquartile range of 25; 75)

| Показатель                                                   | PCV-VG      | PSV         | Уровень значимости p |
|--------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------|
| Индукционная доза пропофола, мг/кг                           | 2,54 ± 0,45 | 2,45 ± 0,40 | 0,423                |
| Индукционная доза фентанила, мкг/кг                          | 2,56 ± 0,57 | 2,33 ± 0,62 | 0,161                |
| Доза фентанила для поддержания общей анестезии, мкг/кг в час | 1,85 ± 1,08 | 1,97 ± 1,09 | 0,555                |
| Расход десфлурана, мл/ч                                      | 20 (21; 22) | 20 (21; 22) | 0,537                |

**Таблица 5.** Показатели гемодинамики, оксигенации и нервно-мышечной проводимости (данные представлены в виде среднее ± нормальное отклонение)

**Table 5.** Hemodynamics, oxygenation and neuromuscular conduction parameters (data are presented as mean ± normal deviation)

| Показатель                                           | PCV-VG  | PSV     | Уровень значимости p |
|------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------|
| ЧСС до экстубации, уд/мин                            | 93 ± 6  | 89 ± 6  | 0,013                |
| ЧСС через 5 мин после экстубации, уд/мин             | 80 ± 5  | 79 ± 6  | 0,594                |
| АД <sub>ср</sub> до экстубации, mm Hg                | 103 ± 7 | 96 ± 5  | 0,0001               |
| АД <sub>ср</sub> через 5 мин после экстубации, mm Hg | 99 ± 7  | 95 ± 17 | 0,318                |
| SpO <sub>2</sub> до экстубации, %                    | 98 ± 1  | 99 ± 1  | 0,636                |
| SpO <sub>2</sub> через 5 мин после экстубации, %     | 94 ± 2  | 96 ± 1  | 0,0001               |
| TOF до экстубации, %                                 | 95 ± 4  | 95 ± 3  | 0,369                |

**Таблица 6.** Временные показатели пробуждения (среднее ± нормальное отклонение)

**Table 6.** Timing of awakening (mean ± standard deviation)

| Показатель                 | PCV-VG   | PSV      | Уровень значимости p |
|----------------------------|----------|----------|----------------------|
| Открытие глаз, с           | 426 ± 71 | 252 ± 67 | 0,0001               |
| Пожатие руки, с            | 453 ± 68 | 278 ± 57 | 0,0001               |
| Экстубация, с              | 464 ± 67 | 287 ± 55 | 0,0001               |
| Назвать имя, с             | 502 ± 77 | 321 ± 58 | 0,0001               |
| Назвать день рождения, с   | 534 ± 92 | 342 ± 66 | 0,0001               |
| Перевод из операционной, с | 687 ± 77 | 473 ± 60 | 0,0001               |

жимом вентиляции, используемым в конце оперативного вмешательства ( $p < 0,0001$ ). В группе самостоятельного дыхания с поддержкой давлением интенсивность кашля была наименьшей ( $p = 0,003$ ). Умеренный и сильный кашель был отмечен у 20/29 пациентов в группе PCV-VG, в то время как в группе PSV – у 8/29 пациентов (табл. 7).

В табл. 5 представлены показатели гемодинамики и оксигенации до и после экстубации. Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений перед экстубацией были достоверно ниже в группе режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,013$  соответственно), однако этот эффект был временным, поскольку через 5 мин после экстубации данные показатели уже достоверно не отличались ( $p = 0,318$ ;  $p = 0,594$  соответственно). Показатели сатурации ( $SpO_2$ ) спустя 5 мин после экстубации были достоверно выше в группе PSV по сравнению с группой PCV-VG ( $p < 0,0001$ ), однако разница средних значений составила всего 2%. Перед экстубацией подобных различий не получено.

Обсуждение

Методика проведения респираторной поддержки на завершающей стадии общей анестезии и непосредственно перед экстубацией главным образом зависит от предпочтений анестезиолога. На данный момент в различных руководствах и рекомендациях [2, 4] не содержится каких-либо конкретных указаний в этом отношении. Работы по данной тематике, представленные в научной литературе, также весьма малочисленны.

Принципиально можно выделить три способа респираторной поддержки в данном периоде: сохранение вентиляции в принудительном режиме вплоть до экстубации, перевод пациента в режим полностью самостоятельного дыхания без поддержки, а также перевод пациента в режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением (PSV) [28].

В основном в рутинной клинической практике используются первые два метода, которые, однако, не лишены определенных недостатков. Так, например, в небольшом по количеству пациентов исследовании P. Richardson et al. показали, что использование принудительного режима вентиляции до момента

экстубации связано с увеличением частоты кашля после экстубации [28]. Ряд других авторов продемонстрировали, что применение принудительных режимов по сравнению с режимами самостоятельного дыхания в течение всей анестезии увеличивает период времени до экстубации и перевода пациента в отделение [3, 6, 25]. По данным некоторых исследований, применение принудительного режима во время анестезии связано с более низкими показателями оксигенации и спирометрии в послеоперационном периоде по сравнению с режимами самостоятельного дыхания, что, вероятно, может быть связано с отсутствием работы диафрагмы и более интенсивным формированием ателектазов в зависимых областях [31].

Перевод пациента в режим полностью самостоятельного дыхания без поддержки увеличивает риск возникновения ателектазов в раннем послеоперационном периоде за счет того, что пациенту приходится прилагать дополнительные усилия для преодоления сопротивления эндотрахеальной трубки и дыхательного контура, что приводит к постепенному росту частоты дыхания, снижению объема вентиляции и усталости дыхательной мускулатуры [25].

Режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением, зарекомендовавший себя в практике интенсивной терапии, в настоящее время доступен в большинстве анестезиологических аппаратов [6]. Данный режим сочетает в себе преимущества механической и спонтанной вентиляции. Каждый самостоятельный вдох пациента поддерживается аппаратом путем достижения заданного уровня давления, тем самым снижая работу дыхания, уменьшая частоту вдохов и предотвращая усталость дыхательной мускулатуры [1]. При этом, в отличие от режимов принудительной вентиляции, сохраняется активность диафрагмы, что потенциально может снизить риск возникновения ателектазов в зависимых областях легких [12].

По данным некоторых исследователей, применение вентиляции в режиме поддержки давлением во время анестезии способствует более быстрому пробуждению, экстубации и переводу из операционной [3, 6, 25, 31]. В нашей работе применение режима поддержки давлением в конце анестезии и перед экстубацией приводило к улучшению показателей

Таблица 7. Выраженность постэкстубационного кашля (данные представлены в виде абсолютных чисел либо среднее ± нормальное отклонение)

Table 7. Severity of post-extubation cough (data are presented as absolute numbers or mean ± normal deviation)

| Показатель                        | PCV-VG      | PSV         | Уровень значимости $p$ |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------------|
| Кашель отсутствует, всего человек | 2           | 4           | 0,0001                 |
| Легкий кашель, всего человек      | 7           | 17          |                        |
| Умеренный кашель, всего человек   | 13          | 6           |                        |
| Тяжелый кашель, всего человек     | 7           | 2           |                        |
| Средний балл                      | 2,86 ± 0,88 | 2,21 ± 0,77 | 0,003                  |

оксигенации и уменьшению времени до пробуждения и экстубации, что косвенно может быть связано с меньшим риском развития послеоперационных легочных осложнений.

Причина выраженных различий во временных параметрах пробуждения не совсем понятна, достоверных различий в дозах препаратов для анестезии между группами принудительной вентиляции и самостоятельного дыхания с поддержкой давлением не выявлено. Похожие результаты получены в исследованиях, где режим PSV применялся в течение всей анестезии [6, 25]. Уменьшение времени пробуждения, экстубации и перевода в отделение в этих публикациях авторы связывали с уменьшением суммарной дозы пропофола, который использовался для поддержания анестезии. В то же время в работе В. В. Мороза и др. для поддержания анестезии использовали ингаляционные анестетики, однако были получены схожие результаты [3].

Улучшение показателей оксигенации в раннем послеоперационном периоде при интраоперационном применении режима поддержки давлением, по-видимому, связано с изменениями в механике дыхания. Во время проведения ИВЛ в управляемом режиме происходит перераспределение вентиляции в вентральные отделы с одновременным снижением вентиляции в дорсальных, близких к диафрагме участках легких [31]. Данный эффект наиболее выражен у пациентов, подвергающихся лапароскопическим оперативным вмешательствам за счет повышенного внутрибрюшного давления и краниального смещения диафрагмы, за счет чего несоответствие вентиляционно-перфузионных отношений еще больше увеличивается [11]. Считается, что сохранение самостоятельного дыхания улучшает распределение вентиляции в зависимых областях легких за счет активных сокращений диафрагмы, тем самым поддерживая вентиляционно-перфузионные отношения. При проведении ИВЛ в принудительном режиме вентиляция распределяется в большей степени в передние, независимые и менее перфузируемые области легких. Предыдущие наблюдения показали, что улучшение распределения вентиляции является основным преимуществом сохранения спонтанного дыхания [31]. Данная гипотеза подтверждена при помощи компьютерной томографии, выполненной пациентам в состоянии общей анестезии [12].

Однако не стоит забывать, что вентиляция пациента в режиме спонтанного дыхания без поддержки сама по себе может вести к возникновению послеоперационных ателектазов за счет увеличенной работы дыхания, постепенного роста частоты дыхательных движений и снижения дыхательного объема [25]. Режим поддержки давлением уменьшает работу дыхания и позволяет оптимизировать усилия пациента во время самостоятельного дыхания, поэтому именно этот режим самостоятельного дыхания мы выбрали для сравнения с режимом принудительной вентиляции.

Помимо изменения показателей, которые могут быть связаны с риском развития послеоперационных легочных осложнений, результаты проведенного исследования также показали, что режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением способен обеспечить более комфортные условия при пробуждении пациента.

В работе выявлена значимая связь между режимом вентиляции, используемым при экстубации, и тяжестью постэкстубационного кашля. В группе вентиляции с поддержкой давлением умеренный и тяжелый кашель встречались значительно реже, чем в группе принудительной вентиляции с двойным управлением.

Несмотря на то что кашель является физиологическим защитным рефлексом, однако, когда он носит затяжной и повторяющийся характер, способен доставить пациенту значительный дискомфорт и приводить к неблагоприятным последствиям, таким как повышение внутричерепного, внутриглазного и внутрибрюшного давления [13, 22].

Кроме того, сильный кашель резко повышает систолическое и диастолическое артериальное давление, а также снижает скорость коронарного кровотока [14]. Существует множество триггеров кашлевого рефлекса [21], однако периекстубационный кашель в основном связан с механическим раздражением дыхательных путей [22], которое само по себе может привести к жизнеугрожающей гипоксемии в результате развития ларинго- и бронхоспазма.

В ряде исследований были предложены различные фармакологические способы для снижения частоты и выраженности периекстубационного раздражения дыхательных путей, включая местное [23] или внутривенное [29] применение местных анестетиков, их введение в манжету интубационной трубки [7], а также применение бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов [15] или опиоидов [18]. Исходя из результатов нашего исследования, к вышеперечисленным мерам, вероятнее всего, можно отнести и режим вентиляции с поддержкой давлением, используемый перед экстубацией.

Механизм, за счет которого вентиляция с поддержкой давлением может уменьшить раздражение дыхательных путей, не совсем ясен, но тактика респираторной поддержки, предполагающая поддержку и снижение работы самостоятельного дыхания, при одновременной оптимизации пикового и среднего давлений в дыхательных путях представляется оптимальной.

Помимо прочего, в нашем исследовании выявлено, что среднее артериальное давление непосредственно перед экстубацией было несколько ниже в группе PSV, чем в группе PCV-VG, хотя этот эффект и выравнивался в течение 5 мин после экстубации. Вероятнее всего, эти различия связаны с большим комфортом пациента, находящегося в сознании и получающего поддержку своих собственных вдохов, а не полностью принудительную вентиляцию. Как

известно, преходящие изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления во время экстубации вызываются активацией симпатической нервной системы, которая еще более усугубляется при выраженном дискомфорте и рассинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ.

У большинства пациентов подобные гемодинамические явления, вероятнее всего, не имеют большого клинического значения, однако они могут быть значимы в группах риска, у пациентов с ишемической болезнью сердца или повышенным внутричерепным давлением [22].

В заключение стоит отметить, что важной особенностью проведенного исследования является то, что режим поддержки давлением использовали на заключительном этапе общей комбинированной анестезии с применением миорелаксантов и интубации трахеи от момента перед отключением ингаляционных анестетиков до экстубации. Полученные результаты показывают, что режим вентиляции, который используется в этот временной период, способен оказывать положительное влияние на параметры, связанные с развитием послеоперационных легочных осложнений (время экстубации, сатурация через 5 мин после экстубации), а также на показатели, отражающие

комфорт пробуждения пациента (выраженность постэкстубационного кашля, частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление перед экстубацией). Таким образом, перевод пациента в режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением может быть более предпочтителен по сравнению с сохранением принудительной вентиляции вплоть до экстубации.

## Выводы

1. Применение режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением в конце хирургических вмешательств, сопровождающихся проведением общей комбинированной анестезии с применением миорелаксантов и интубации трахеи, способно уменьшить время пробуждения, экстубации и перевода в отделение, снизить выраженность постэкстубационного кашля по сравнению с сохранением принудительной вентиляции с управлением по объему до конца анестезии.

2. При использовании режима PSV обеспечиваются более низкий уровень среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений до экстубации и более высокие показатели сатурации через 5 мин после нее.

**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. Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 61–78. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>.
2. Методические рекомендации. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей у взрослых пациентов в стационаре / Утв. президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 26.05.21. [Электронный ресурс]. URL: [https://faronline.ru/api/static/cms-files/ad51a5f4-0de4-4665-83e2-8e00a6334fe8/Обеспечение\\_проходимости\\_верхних\\_дыхательных\\_путей\\_у\\_взрослых.pdf](https://faronline.ru/api/static/cms-files/ad51a5f4-0de4-4665-83e2-8e00a6334fe8/Обеспечение_проходимости_верхних_дыхательных_путей_у_взрослых.pdf) (дата обращения 08.06.2022).
3. Мороз В. В., Лихванцев В. В., Федоров С. А. и др. Общая анестезия с сохранением спонтанного дыхания через интубационную трубку // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 43–48. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-43>.
4. Apfelbaum J. L., Hagberg C. A., Connis R. T. et al. American society of anesthesiologists practice guidelines for management of the difficult airway // *Anesthesiology*. – 2022. – Vol. 136, № 1. – P. 31–81. doi: 10.1097/ALN.0000000000004002.
5. Benoot Z., Wicky S., Fischer J. F. et al. The effect of increased FIO<sub>2</sub> before tracheal extubation on postoperative atelectasis // *Anesth. Analg.* – 2002. – Vol. 95, № 6. – P. 1777–1781. doi: 10.1097/00000539-200212000-00058
6. Capdevila X., Jung B., Bernard N. et al. Effects of pressure support ventilation mode on emergence time and intra-operative ventilatory function: a randomized controlled trial // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0115139.
7. Estebe J. P., Delahaye S., Le Corre P. et al. Alkalinization of intra-cuff lidocaine and use of gel lubrication protect against tracheal tube-induced emergence phenomena // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 3. – P. 361–366. doi: 10.1093/bja/ae078.

## REFERENCES

1. Vlasenko A.V., Evdokimov E.A., Rodionov E.P. Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 61–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>.
2. *Metodicheskiye rekomendatsii. Obespecheniye prokhozimosti verkhnikh dykhatelnykh putey u vzroslykh patsiyentov v statsionare. Utv. prezidiumom Obscherossiyskoy obschestvennoy organizatsii Federatsiya anesteziologov i reanimatologov* 26.05.21. [Guidelines. Provision of patency of the upper respiratory tract in adult patients in the hospital. Approved by Presidium of the All-Russian Public Organization of Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. May 26, 2021]. (Epub.). Available: [https://faronline.ru/api/static/cms-files/ad51a5f4-0de4-4665-83e2-8e00a6334fe8/Обеспечение\\_проходимости\\_верхних\\_дыхательных\\_путей\\_у\\_взрослых.pdf](https://faronline.ru/api/static/cms-files/ad51a5f4-0de4-4665-83e2-8e00a6334fe8/Обеспечение_проходимости_верхних_дыхательных_путей_у_взрослых.pdf) (Accessed 08.06.2022).
3. Moroz V.V., Likhvantsev V.V., Fedorov S.A. et al. General anesthesia with preserved spontaneous breathing through an endotracheal tube. *Obschaya Reanimatologiya*, 2010, vol. 6, no. 4, pp. 43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-43>.
4. Apfelbaum J.L., Hagberg C.A., Connis R.T. et al. American society of anesthesiologists practice guidelines for management of the difficult airway. *Anesthesiology*, 2022, vol. 136, no. 1, pp. 31–81. doi: 10.1097/ALN.0000000000004002.
5. Benoot Z., Wicky S., Fischer J.F. et al. The effect of increased FIO<sub>2</sub> before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth. Analg.*, 2002, vol. 95, no. 6, pp. 1777–1781. doi: 10.1097/00000539-200212000-00058
6. Capdevila X., Jung B., Bernard N. et al. Effects of pressure support ventilation mode on emergence time and intra-operative ventilatory function: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 12, pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0115139.
7. Estebe J.P., Delahaye S., Le Corre P. et al. Alkalinization of intra-cuff lidocaine and use of gel lubrication protect against tracheal tube-induced emergence phenomena. *Br. J. Anaesth.*, 2004, vol. 92, no. 3, pp. 361–366. doi: 10.1093/bja/ae078.

8. Gupta H., Gupta P. K., Fang X. et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure // *Chest*. – 2011. – Vol. 140, № 5. – P. 1207–1215. doi: 10.1378/chest.11-0466.
9. Heavner J. E., Kaye A. D., Lin B.-K., King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91, № 4. – P. 502–506. doi: 10.1093/bja/aeg221.
10. Hedenstierna G., Edmark L. Protective ventilation during anesthesia: Is it meaningful? // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 125, № 6. – P. 1079–1082. doi: 10.1097/ALN.0000000000001382.
11. Hedenstierna G., Rothen H. U. Respiratory function during anesthesia: Effects on gas exchange // *Compr. Physiol.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 69–96. doi: 10.1002/cphy.c080111.
12. Hedenstierna G., Tokics L., Lundquist H. et al. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis // *Anesthesiology*. – 1994. – Vol. 80, № 4. – P. 751–760. doi: 10.1097/0000542-199404000-00006.
13. Irwin R. S. Complications of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 1. – P. 54–58. doi: 10.1378/chest.129.1\_suppl.54S.
14. Kern M. J., Gudipati C., Tatineni S. et al. Effect of abruptly increased intrathoracic pressure on coronary blood flow velocity in patients // *Am. Heart J.* – 1990. – Vol. 119, № 4. – P. 863–870. doi: 10.1016/s0002-8703(05)80324-2.
15. Kovac A. L., Masiogale A. Comparison of nicardipine versus esmolol in attenuating the hemodynamic responses to anesthesia emergence and extubation // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 45–50. doi: 10.1053/j.jvca.2006.08.005.
16. Lawrence V. A., Hilsenbeck S. G., Noveck H. et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – № 162. – P. 2053–2057. doi: 10.1001/archinte.162.18.2053.
17. Lee J. H., Bae J. I., Jang Y. E. et al. Lung protective ventilation during pulmonary resection in children: A prospective, single-centre, randomised controlled trial // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, № 5. – P. 692–701. doi:10.1016/j.bja.2019.02.013.
18. Lee J. H., Koo B. N., Jeong J. J. et al. Differential effects of lidocaine and remifentanyl on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 405–410. doi: 10.1093/bja/aeq396.
19. Lindberg P., Gunnarsson L., Tokics L. et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1992. – Vol. 36, № 6. – P. 546–553. doi: 10.1111/j.1399-6576.1992.tb03516.x.
20. Manku K., Leung J. M. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. II. Long-term quality of life // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 96, № 2. – P. 590–594. doi: 10.1097/0000539-200302000-00052.
21. Mazzone S. B. An overview of the sensory receptors regulating cough // *Cough*. – 2005. – Vol. 1. – P. 2. doi: 10.1186/1745-9974-1-2.
22. Miller K. A., Harkin C. P., Bailey P. L. Postoperative tracheal extubation // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 80, № 1. – P. 149–172. doi: 10.1097/0000539-199501000-00025.
23. Minogue S. C., Ralph J., Lampa M. J. Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anaesthesia // *Anaesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99, № 4. – P. 1253–1257. doi: 10.1213/01.ANE.0000132779.27085.52.
24. Miskovic A., Lumb A. B. Postoperative pulmonary complications // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 118, № 3. – P. 317–334. doi: 10.1093/bja/aex002.
25. Moharana S., Jain D., Bhardwaj N. et al. Pressure support ventilation-pro decreases propofol consumption and improves postoperative oxygenation index compared with pressure-controlled ventilation in children undergoing ambulatory surgery: a randomized controlled trial // *Can. J. Anaesth.* – 2020. – Vol. 67, № 4. – P. 445–451. doi: 10.1007/s12630-019-01556-9.
26. Ostberg E., Thorisson A., Enlund M. et al. Positive end-expiratory pressure alone minimizes atelectasis formation in nonabdominal surgery: A randomized controlled trial // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128, № 6. – P. 1117–1124. doi: 10.1097/ALN.0000000000002134.
27. Ostberg E., Thorisson A., Enlund M. et al. Positive end-expiratory pressure and postoperative atelectasis: A randomized controlled trial // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 131, № 4. – P. 809–817. doi: 10.1097/ALN.0000000000002764.
28. Richardson P. B., Krishnan S., Janakiraman C. et al. Extubation after anaesthesia: a randomised comparison of three techniques // *Acta Clin. Croat.* – 2012. – Vol. 51, № 3. – P. 529–536. PMID: 23330427.
29. Tanaka Y., Nakayama T., Nishimori M. et al. Lidocaine for preventing postoperative sore throat // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2009. – Vol. 3. – CD004081. doi: 10.1002/14651858.CD004081.pub2.
8. Gupta H., Gupta P.K., Fang X. et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest*, 2011, vol. 140, no. 5, pp. 1207-1215. doi: 10.1378/chest.11-0466.
9. Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K., King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 2003, vol. 91, no. 4, pp. 502-506. doi: 10.1093/bja/aeg221.
10. Hedenstierna G., Edmark L. Protective ventilation during anesthesia: Is it meaningful? *Anesthesiology*, 2016, vol. 125, no. 6, pp. 1079-1082. doi: 10.1097/ALN.0000000000001382.
11. Hedenstierna G., Rothen H.U. Respiratory function during anesthesia: Effects on gas exchange. *Compr. Physiol.*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 69-96. doi: 10.1002/cphy.c080111.
12. Hedenstierna G., Tokics L., Lundquist H. et al. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology*, 1994, vol. 80, no. 4, pp. 751-760. doi: 10.1097/0000542-199404000-00006.
13. Irwin R.S. Complications of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, vol. 129, no. 1, pp. 54-58. doi: 10.1378/chest.129.1\_suppl.54S.
14. Kern M.J., Gudipati C., Tatineni S. et al. Effect of abruptly increased intrathoracic pressure on coronary blood flow velocity in patients. *Am. Heart J.*, 1990, vol. 119, no. 4, pp. 863-870. doi: 10.1016/s0002-8703(05)80324-2.
15. Kovac A.L., Masiogale A. Comparison of nicardipine versus esmolol in attenuating the hemodynamic responses to anesthesia emergence and extubation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2007, vol. 21, no. 1, pp. 45-50. doi: 10.1053/j.jvca.2006.08.005.
16. Lawrence V.A., Hilsenbeck S.G., Noveck H. et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch. Intern. Med.*, 2002, no. 162, pp. 2053-2057. doi: 10.1001/archinte.162.18.2053.
17. Lee J.H., Bae J.I., Jang Y.E. et al. Lung protective ventilation during pulmonary resection in children: A prospective, single-centre, randomised controlled trial. *Br. J. Anaesth.*, 2019, vol. 122, no. 5, pp. 692-701. doi:10.1016/j.bja.2019.02.013.
18. Lee J.H., Koo B.N., Jeong J.J. et al. Differential effects of lidocaine and remifentanyl on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 2011, vol. 106, no. 3, pp. 405-410. doi: 10.1093/bja/aeq396.
19. Lindberg P., Gunnarsson L., Tokics L. et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1992, vol. 36, no. 6, pp. 546-553. doi: 10.1111/j.1399-6576.1992.tb03516.x.
20. Manku K., Leung J.M. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. II. Long-term quality of life. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 96, no. 2, pp. 590-594. doi: 10.1097/0000539-200302000-00052.
21. Mazzone S.B. An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough*, 2005, vol. 1, pp. 2. doi: 10.1186/1745-9974-1-2.
22. Miller K.A., Harkin C.P., Bailey P.L. Postoperative tracheal extubation. *Anesth. Analg.*, 1995, vol. 80, no. 1, pp. 149-172. doi: 10.1097/0000539-199501000-00025.
23. Minogue S.C., Ralph J., Lampa M.J. Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anaesthesia. *Anaesth. Analg.*, 2004, vol. 99, no. 4, pp. 1253-1257. doi: 10.1213/01.ANE.0000132779.27085.52.
24. Miskovic A., Lumb A.B. Postoperative pulmonary complications. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 118, no. 3, pp. 317-334. doi: 10.1093/bja/aex002.
25. Moharana S., Jain D., Bhardwaj N. et al. Pressure support ventilation-pro decreases propofol consumption and improves postoperative oxygenation index compared with pressure-controlled ventilation in children undergoing ambulatory surgery: a randomized controlled trial. *Can. J. Anaesth.*, 2020, vol. 67, no. 4, pp. 445-451. doi: 10.1007/s12630-019-01556-9.
26. Ostberg E., Thorisson A., Enlund M. et al. Positive end-expiratory pressure alone minimizes atelectasis formation in nonabdominal surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, no. 6, pp. 1117-1124. doi: 10.1097/ALN.0000000000002134.
27. Ostberg E., Thorisson A., Enlund M. et al. Positive end-expiratory pressure and postoperative atelectasis: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2019, vol. 131, no. 4, pp. 809-817. doi: 10.1097/ALN.0000000000002764.
28. Richardson P.B., Krishnan S., Janakiraman C. et al. Extubation after anaesthesia: a randomised comparison of three techniques. *Acta Clin. Croat.*, 2012, vol. 51, no. 3, pp. 529-536. PMID: 23330427.
29. Tanaka Y., Nakayama T., Nishimori M. et al. Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, vol. 3, CD004081. doi: 10.1002/14651858.CD004081.pub2.

30. Whalen F. X., Gajic O., Thompson G. B. et al. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 102, № 1. – P. 298–305. doi: 10.1213/01.ane.0000183655.57275.7a.
31. Zoremба М., Kalmus G., Dette F. et al. Effect of intra-operative pressure support vs pressure controlled ventilation on oxygenation and lung function in moderately obese adults // *Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 65, № 2. – P. 124–129. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06187.x.
30. Whalen F.X., Gajic O., Thompson G.B. et al. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth. Analg.*, 2006, vol. 102, no. 1, pp. 298–305. doi: 10.1213/01.ane.0000183655.57275.7a.
31. Zoremба M., Kalmus G., Dette F. et al. Effect of intra-operative pressure support vs pressure controlled ventilation on oxygenation and lung function in moderately obese adults. *Anaesthesia*, 2010, vol. 65, no. 2, pp. 124–129. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06187.x.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.  
Тел.: 8 (812) 338–60–77.

**Пыжов Василий Анатольевич**

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии,  
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического  
центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: vasilii.pyzhov@yandex.ru

**Храпов Кирилл Николаевич**

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

**Мирошкина Валентина Михайловна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
анестезиологии и реаниматологии,  
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического  
центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: tielav\_56@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Vasilii A. Pyzhov**

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care  
Department, Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 2 of Research  
Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
Email: vasilii.pyzhov@yandex.ru

**Kirill N. Khrapov**

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

**Valentina M. Miroshkina**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Unit no. 2 of Research Clinical Center  
of Anesthesiology and Intensive Care.  
Email: tielav\_56@mail.ru



# Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

С. В. ЖУРАВЕЛЬ, И. В. ИВАНОВ, А. М. ТАЛЫЗИН, Е. В. КЛЫЧНИКОВА, А. Ю. БУЛАНОВ, К. А. ПОПУГАЕВ, В. В. ВЛАДИМИРОВ, Е. В. ТАЗИНА, С. С. ПЕТРИКОВ

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗ Москвы, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является методом, который позволяет компенсировать критические изменения, вызванные острой дыхательной недостаточностью, при неэффективности лечения жесткими режимами искусственной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Поиск оптимального состояния системы гемостаза является одной из основных задач при лечении пациентов в критическом состоянии в условиях ЭКМО.

**Цель:** изучение изменений показателей системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в условиях ЭКМО с определением необходимости их коррекции.

**Материалы и методы.** В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 100 пациентов: 72 мужчины и 28 женщин в возрасте от 26 до 75 лет, медиана 55 лет [47; 60]. Во всех наблюдениях проводили ЭКМО в вено-венозной конфигурации (ВВ-ЭКМО). Причиной развития дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ВВ-ЭКМО, являлась COVID-19-ассоциированная пневмония в 100% наблюдений.

**Результаты.** С 1-х по 7-е сут с момента подключения ЭКМО зафиксировано 49 эпизодов геморрагических и 76 эпизодов тромботических осложнений. Выявлено, что шанс развития тромбоза уменьшался в среднем на 0,3% при увеличении активности антитромбина-3 на 1%. Статистически значимая ассоциация риска тромбоза характерна также для уровня протромбина и протромбинового времени.

**Заключение.** Пациентам с COVID-19 в первые 7 дней проведения ЭКМО свойственны увеличение активированного частичного тромбопластинного времени, протромбинового времени и снижение числа тромбоцитов, активности протромбина, концентрации фибриногена. Риск тромбозов у пациентов данной группы статистически значимо снижается при увеличении активности антитромбина-3 и протромбина и повышается при возникновении необходимости увеличения дозы нефракционированного гепарина. Тактика рестриктивной антикоагулянтной терапии при использовании нефракционированного гепарина может быть принята во внимание как способ снижения риска тромбозов.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная мембранная оксигенация, коронавирус, антикоагулянтная терапия, гемостаз, нефракционированный гепарин

**Для цитирования:** Журавель С. В., Иванов И. В., Талызин А. М., Клычникова Е. В., Буланов А. Ю., Попугаев К. А., Владимиров В. В., Тазина Е. В., Петриков С. С. Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 15-21. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-15-21

## Specific Changes in Hemostasis System Parameters during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with a Novel Coronavirus Infection

S. V. ZHURAVEL, I. V. IVANOV, A. M. TALYZIN, E. V. KLYCHNIKOVA, A. YU. BULANOV, K. A. POPUGAEV, V. V. VLADIMIROV, E. V. TAZINA, S. S. PETRIKOV

N. V. Sklifosovskiy Emergency Care Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a method that makes it possible to compensate for critical changes caused by acute respiratory failure, with the ineffectiveness of treatment with rigid modes of artificial lung ventilation (ventilator) in patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units. The search for the optimal state of the hemostasis system is one of the main tasks in the treatment of critical patients in ECMO conditions.

**The objective:** to study changes in hemostatic parameters in patients with COVID-19 undergoing ECMO and determine the need for their correction.

**Subjects and Methods.** According to the inclusion and exclusion criteria, 100 patients were included in the study: 72 men and 28 women aged 26 to 75 years old, the median age made 55 years [47; 60]. VV-ECMO was performed in all observations. In 100% of cases, the cause of respiratory failure which required VV-ECMO was COVID-19-associated pneumonia.

**Results.** 49 episodes of hemorrhagic complications and 76 episodes of thrombotic complications were recorded from the 1st to the 7th day from the moment of ECMO initiation. We found that the chance of developing thrombosis decreased by an average of 0.3% with an increase in the activity of antithrombin-3 by 1%. A statistically significant association of thrombosis risk was also found for prothrombin and prothrombin time.

**Conclusion.** During the first 7 days of ECMO, patients with COVID-19 demonstrate the increase in APTT, prothrombin time and a decrease in the number of platelets, prothrombin activity, and fibrinogen concentration. The risk of thrombosis in this group of patients significantly decreases with the increasing activity of antithrombin-3 and prothrombin and increases with rising need of the higher dose of unfractionated heparin. The tactics of restrictive anticoagulant therapy when using unfractionated heparin can be taken into account as a way to reduce the risk of thrombosis and requires further research.

**Key words:** extracorporeal membrane oxygenation, coronavirus, anticoagulant therapy, hemostasis, unfractionated heparin

**For citations:** Zhuravel S. V., Ivanov I. V., Talyzin A. M., Klychnikova E. V., Bulanov A. Yu., Popugaev K. A., Vladimirov V. V., Tazina E. V., Petrikov S. S. Specific changes in hemostasis system parameters during extracorporeal membrane oxygenation in patients with a novel coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 15-21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-15-21

Для корреспонденции:  
Иванов Иван Валерьевич  
E-mail: mb4sb@mail.ru

Correspondence:  
Ivan V. Ivanov  
Email: mb4sb@mail.ru

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является методом, который позволяет компенсировать критические изменения, вызванные острой дыхательной недостаточностью, при неэффективности лечения жесткими режимами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). С началом пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, число подобных пациентов резко возросло, что повлекло за собой беспрецедентное увеличение частоты использования ЭКМО, в том числе в центрах, ранее не имевших опыта его использования. Так, на данный момент в реестре международной организации экстракорпорального жизнеобеспечения (ELSO) значится 12 987 случаев ЭКМО у пациентов с COVID-19. Отсутствие общепринятых критериев обратимости патологического процесса при COVID-19 затрудняет оценку соотношения польза – риск при принятии решения о начале проведения ЭКМО, что ведет к увеличению частоты применения методики [2, 3]. Смертность пациентов остается достаточно высокой, варьируя в пределах от 48,1 до 84,4% в разные периоды, что может быть следствием развития полиорганной недостаточности и нарушений в системе гемостаза, наблюдающихся при COVID-19 [5, 9].

Причиной развития неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 на ЭКМО являются геморагические осложнения, наиболее частые и типичные из них – кровотечение из трахеобронхального дерева, а также тромбозы различной локализации [1, 15]. В результате достижение наиболее оптимального состояния системы гемостаза является одной из основных задач при лечении пациентов в критическом состоянии в условиях ЭКМО [16].

Цель исследования: изучение изменений показателей системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в условиях ЭКМО.

## Материалы и методы

В ходе проспективного исследования скринировали 130 пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского», с применением ЭКМО.

Критерии включения пациентов в исследование: проведение ЭКМО, подтвержденный диагноз COVID-19, возраст более 18 лет.

Критерии исключения: отсутствие мониторинга параметров гемостаза, индекс SOFA на момент подключения ЭКМО > 12, индекс массы тела > 40, время подключения ЭКМО с момента начала ИВЛ > 7 сут.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 100 пациентов: 72 мужчины и 28 женщин в возрасте от 26 до 75 лет, медиана 55 лет [47; 60]. Причиной развития ды-

хательной недостаточности, потребовавшей проведения ЭКМО, в 100% наблюдений являлась COVID-19-ассоциированная пневмония.

Для проведения ЭКМО 56 (56%) пациентов были переведены из других лечебных учреждений, 44 (44%) – первично госпитализированы в инфекционный корпус COVID-19 НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

ЭКМО выполняли при тяжелой дыхательной недостаточности, рефрактерной к проводимой интенсивной терапии. Во всех случаях ЭКМО выполняли в вено-венозной конфигурации (ВВ-ЭКМО). Принцип ведения соответствовал временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальным на момент проводимого лечения. ЭКМО выполняли на аппаратах RotaFlow (Maquet, Германия), Cardiohelp (Maquet, Германия), DeltaStream (Medos, Германия) и Stockert (Sorin, США). Для проведения ВВ-ЭКМО осуществляли канюляцию правой или левой бедренной вены (использовали канюли размерами 21, 23, 25 Fr) для забора крови из бассейна нижней полой вены и правой или левой яремной вены (применяли канюли размерами 15, 17, 19, 21, 23 Fr) для возврата крови.

Пациентам проводили антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином, дозу которого подбирали под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) каждые 6–8 ч с целевыми значениями 40–60 с.

Исследования состояния системы гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре ACLTop 700 (Instrumentation laboratory, США) с помощью реагентов для автоматических коагулометров ACL (Instrumentation laboratory, США). В плазме крови больных определяли: АЧТВ, протромбин по Квику и фибриноген по Клауссу клоттинговым методом, активность антитромбина III – хромогенным методом.

Исследование продолжалось в течение первых 7 сут проведения ЭКМО или меньше, если ЭКМО прекращали раньше или наступал летальный исход.

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных проводили с помощью персонального компьютера в операционной системе Windows 10 при помощи программы Microsoft Excel 2007. Статистическую обработку данных производили с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и пакета lme4 1.1-21, а также пакета Statistica 12 (Starsoft, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Большинство данных в проведенном исследовании не соответствует нормальному распределению, для анализа количественных признаков использовали

непараметрические критерии Манна – Уитни. Количественные данные представили в виде медианы (М) и квартилей (25%; 75%). Анализ различий в группах для количественных признаков выполняли с использованием критерия  $\chi^2$ . Проверку статистических гипотез и наличие статистической значимости устанавливали при значении  $p < 0,05$ .

Результаты

За период исследования (с 1-х по 7-е сут с момента подключения ЭКМО) среди всех включенных в него пациентов ( $n = 100$ ) зафиксировали 49 эпизодов геморрагических и 76 эпизодов тромботических осложнений (табл. 1).

По результатам исследования установили (табл. 2), что АЧТВ увеличивалось на 2,37 с [-2,38; 7,11] каждый день ( $p = 0,0208$ ). Тромбоциты в среднем снижались на  $-27,00 \times 10^9$ /л клеток [-31,58; -22,42] в день. Протромбин изменялся в 0,94 [0,89; 0,98] раза каждый день. ПВ увеличивалось в 1,06 [1,02; 1,09] раза каждый день. Уровень фибриногена увеличивался в 0,91 раза [0,86; 0,96] (т. е. снижался в  $1/0,91 = 1,1$  раза) каждый день.

С использованием полученных данных оценили прогностическую значимость отдельных показателей гемостаза в отношении развития осложнений (табл. 3, 4).

Таблица 1. Распределение осложнений

Table 1. Distribution of complications

| Локализация осложнения                                   | Частота осложнений |
|----------------------------------------------------------|--------------------|
| Кровотечение из верхних дыхательных путей                | $n = 12$ (24,4%)   |
| Кровоизлияние в плевральную полость                      | $n = 9$ (18,3%)    |
| Кровотечение внутричерепное                              | $n = 7$ (14,2%)    |
| Кровотечение из области канюляции                        | $n = 6$ (12,2%)    |
| Кровотечение из трахеобронхиального дерева               | $n = 4$ (8,1%)     |
| Кровотечение диффузное                                   | $n = 4$ (8,1%)     |
| Кровотечение из желудочно-кишечного тракта               | $n = 4$ (8,1%)     |
| Кровотечение забрюшинное                                 | $n = 2$ (4%)       |
| Кровотечение внутримышечное                              | $n = 1$ (2%)       |
| Тромбоз вен нижних конечностей                           | $n = 41$ (53,9%)   |
| Тромбоз экстракорпорального контура                      | $n = 9$ (11,8%)    |
| Тромбоз эмболия легочной артерии                         | $n = 8$ (10,5%)    |
| Тромбоз внутренней яремной вены                          | $n = 5$ (6,5%)     |
| Тромбоз коронарных артерий                               | $n = 3$ (3,9%)     |
| Тромбоз артерий нижних конечностей                       | $n = 1$ (2,6%)     |
| Тромбоз вен верхних конечностей                          | $n = 1$ (1,3%)     |
| Тромбоз мезентериальный                                  | $n = 1$ (1,3%)     |
| Тромбоз внутренней яремной вены + вен нижних конечностей | $n = 3$ (3,9%)     |
| Тромбоз внутренней яремной вены + подключичной вены      | $n = 2$ (2,6%)     |
| Тромбоз артерий + вен нижних конечностей                 | $n = 1$ (1,3%)     |
| Тромбоз артерий нижних конечностей + нисходящей аорты    | $n = 1$ (1,3%)     |

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей и дозы гепарина

Table 2. Changes in laboratory parameters and doses of heparin

| Показатель                       | $\Delta$ /FC [95%-ный ДИ] | $p$      |
|----------------------------------|---------------------------|----------|
| Гепарин, МЕ/кг в час [Δ]         | 0,04 [-0,27; 0,35]        | 0,5072   |
| АЧТВ [Δ]                         | 2,37 [-2,38; 7,11]        | 0,0208*  |
| Антитромбин [Δ]                  | -2,42 [-6,12; 1,29]       | 0,3395   |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л [Δ] | -27,00 [-31,58; -22,42]   | <0,0001* |
| Протромбин [FC]                  | 0,94 [0,89; 0,98]         | 0,0132*  |
| ПВ [FC]                          | 1,06 [1,02; 1,09]         | 0,0092*  |
| Тромбин, Вр [Δ]                  | 1,26 [-6,32; 8,84]        | 0,2602   |
| Фибриноген [FC]                  | 0,91 [0,86; 0,96]         | 0,0001*  |

Примечание: Δ – среднее увеличение/уменьшение за 1 день, FC – среднее отношение, ПВ – протромбиновое время

Нами выявлено, что шанс развития тромбоза уменьшался в среднем на 0,3% при увеличении активности антитромбина на 1%.

Статистически значимую ассоциацию риска тромбоза также выявили для протромбина, ПВ, дозы нефракционированного гепарина.

Риск кровотечений статистически значимо не коррелировал с представленными показателями (табл. 4).

Для определения связи дозы гепарина с риском развития тромбозов и кровотечений произвели расчет корреляции без учета нелинейности (рис.).

Обсуждение

Пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией с абсолютными показаниями к проведению ЭКМО представляют критическую группу больных, лечение которых требует применения высокотехнологичных методов интенсивной терапии. Одной из особенностей течения COVID-19 является повышенный риск тромботических осложнений благодаря повреждению эндотелия и развивающемуся синдрому гиперкоагуляции. У пациентов с COVID-19 риск любых тромбоэмболических осложнений втрое выше, чем у больных вирусными пневмониями иной этиологии, и составляет 16% против 5% [11]. В проспективном исследовании S. Bilaloglu et al. (2002) отмечено, что среди пациентов с COVID-19 частота артериальных тромботических событий достигала 11,1% [4].

Активация воспалительной реакции при иницировании экстракорпоральной поддержки приводит к усилению механизмов свертывания. ЭКМО запускает раннюю активацию свертывания, что приводит к контактной активации каскада коагуляции – образованию тромбина и отложению фибрина на контуре ЭКМО. В лабораторных анализах регистрируются гипофибриногемия и тромбоцитопения. Усиленный протромботический ответ в начале экстракорпоральной поддержки сменяется

Таблица 3. Риск тромбоза

Table 3. The risk of thrombosis

| Показатель                                           | ОШ [95%-ный ДИ]      | p       | AUC [95%-ный ДИ]  |
|------------------------------------------------------|----------------------|---------|-------------------|
| Гепарин, МЕ/кг в час (увеличение на 1)               | 1,050 [1,008; 1,094] | 0,0183* | 0,56 [0,49; 0,63] |
| АЧТВ (увеличение на 1 с)                             | 0,998 [0,994; 1,001] | 0,3166  | 0,50 [0,42; 0,59] |
| Антитромбин (увеличение на 1%)                       | 0,997 [0,996; 0,999] | 0,0476* | 0,69 [0,56; 0,82] |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (увеличение на 1) | 0,999 [0,999; 1,000] | 0,0836  | 0,58 [0,50; 0,66] |
| Протромбин (увеличение в 2 раза)                     | 0,930 [0,852; 1,015] | 0,0191* | 0,58 [0,50; 0,66] |
| Тромбиновое время (увеличение на 1)                  | 0,997 [0,991; 1,003] | 0,2028  | 0,54 [0,46; 0,62] |
| Фибриноген (увеличение в 2 раза)                     | 0,966 [0,928; 1,007] | 0,2878  | 0,55 [0,47; 0,64] |

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой для предсказаний модели, ОШ – отношение шансов

Таблица 4. Риск кровотечения

Table 4. The risk of bleeding

| Показатель                                           | ОШ [95%-ный ДИ]      | p      | AUC [95%-ный ДИ]  |
|------------------------------------------------------|----------------------|--------|-------------------|
| Гепарин МЕ/кг в час (увеличение на 1)                | 1,048 [0,984; 1,115] | 0,1450 | 0,56 [0,47; 0,65] |
| АЧТВ (увеличение на 1)                               | 1,000 [0,997; 1,003] | 0,3450 | 0,56 [0,46; 0,66] |
| Антитромбин-3 (увеличение на 1)                      | 0,998 [0,997; 1,000] | 0,3773 | 0,68 [0,53; 0,83] |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (увеличение на 1) | 1,000 [0,999; 1,000] | 0,4466 | 0,54 [0,43; 0,64] |
| Протромбин (увеличение в 2 раза)                     | 0,990 [0,924; 1,062] | 0,5177 | 0,52 [0,42; 0,62] |
| Тромбиновое время (увеличение на 1)                  | 0,999 [0,994; 1,004] | 0,3446 | 0,59 [0,49; 0,68] |
| Фибриноген (увеличение в 2 раза)                     | 0,952 [0,916; 0,989] | 0,0822 | 0,61 [0,52; 0,70] |

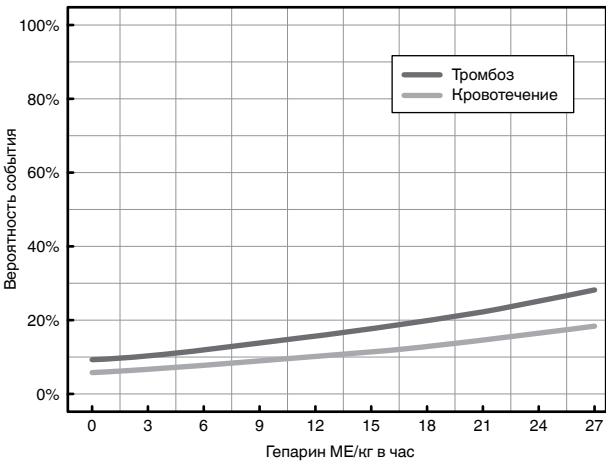


Рис. Корреляция рисков с дозой гепарина

Fig. The correlation of risk with heparin dose

быстрым переходом в гипокоагулянтное состояние, характеризующееся картиной диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гиперфибринолизом. В связи с этим, с одной стороны, возникает потенциально высокий риск геморрагических осложнений, что подтвердили результаты нашего исследования, показавшие высокую частоту кровотечений. С другой стороны, снижение активности антитромбина и протеина С может способствовать развитию тромботических осложнений. Частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 повышена несмотря на меры тромбопрофилактики [12]. Тромбоз глубоких вен, тром-

боэмболия легочной артерии, тромбозы канюли и контура ЭКМО, ишемические инсульты – все эти осложнения являются жизнеугрожающими [6].

Необходимость проводить ЭКМО продолжительно приводит к тому, что влияние антикоагулянтных факторов усиливается. Это выражается в снижении крупномолекулярного фактора Виллебранда, а также снижении адгезии тромбоцитов из-за потери гликопротеина 1b и гликопротеина VI. С течением времени происходят потребление факторов свертывания крови и снижение эффекта контактной активации по мере адсорбции белка на поверхностях контура ЭКМО, но при сохранении прокоагулянтных эффектов, из-за чего необходимость продолжения антикоагуляции не вызывает сомнения. Как показал недавний метаанализ, медиана кровотечения на ЭКМО при крайне тяжелом течении новой коронавирусной инфекции составила 11,4 сут [8,6–14,1], а медиана тромбоза регистрировалась на 7-е сут [5,9–8,2] [13].

В связи с этим достаточно сложно определить оптимальную тактику антикоагулянтной терапии для пациентов этой группы. Большинство исследователей сходятся во мнении, что стандартная доза антикоагулянтов не уступает в эффективности использованию высоких доз и снижает число геморрагических осложнений [10].

Аномальные значения показателей гемостаза в условиях ЭКМО наблюдаются достаточно часто. Недавнее ретроспективное исследование E. Yuriditski et al. (2019 г.) показало, что индекс свертывания в границах гиперкоагуляции наблю-

дался у 50% пациентов, у 31% он коррелировал с тромбоэмболическими осложнениями [14]. Незначительные изменения лабораторных показателей могут предшествовать критическим клиническим ситуациям, включая внутричерепные кровоизлияния.

COVID-19 приводит к значимой дисфункции эндотелия, вызывая протромботическое и гипофибринолитическое состояние, последнее по причине повышенной секреции ингибитора активатора плазминогена-1 [7]. ЭКМО в свою очередь усложняет картину гемостаза и может склонить баланс в сторону гиперфибринолиза. При этом признаки гиперфибринолиза могут наблюдаться даже у пациентов с референсными значениями фибриногена [8].

## Выводы

1. Для пациентов с COVID-19 в первые 7 дней проведения ЭКМО характерно увеличение АЧТВ, ПВ и снижение числа тромбоцитов, активности протромбина, концентрации фибриногена.

2. Риск тромбозов у пациентов данной группы статистически значимо снижается при увеличении активности антитромбина-3 и протромбина и повышается при увеличении дозы нефракционированного гепарина.

3. Тактика рестриктивной антикоагулянтной терапии при использовании нефракционированного гепарина может быть принята во внимание как способ снижения риска тромбозов, но это требует дальнейшего исследования.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Бахарев С. А., Попугаев К. А., Киселев К. В. и др. Механизмы развития геморрагических осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пилотное исследование // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – № 1. – С. 25–34. doi:10.17116/anaesthesiology202001125.
- Брыгин П. А., Журавель С. В., Троицкий Д. А. и др. Предикторы эффективности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при острой дыхательной недостаточности // *Трансплантология*. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 220–230. doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-220-230.
- Неймарк М. И., Эпп Д. П., Николаева М. Г. и др. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в генезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 15–24. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24.
- Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 799–801. doi: 10.1001/jama.2020.13372. PMID: 3270209.
- Friedrichson B., Kloka J. A., Neef V. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A nationwide cohort analysis of 4279 runs from Germany // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2022. – doi: 10.1097/EJA.0000000000001670.
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study // *Int. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-xT.
- Koster A., Ljajikj E., Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation // *Ann. Cardiothorac Surg.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 129–136. doi: 10.21037/acs.2018.07.03.
- Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 413, № 2. – P. 3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
- Martucci G., Słomka A., Lebowitz S. E. et al. Thoracic research centre. COVID-19 and extracorporeal membrane oxygenation // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 1353. – P. 173–195. doi: 10.1007/978-3-030-85113-2\_10.
- Sadeghipour P., Talasaz A. H., Rashidi F. et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit. INSPIRATION Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 16. – P. 1620–1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
- Smilowitz N. R., Subashchandran V., Yuriditsky E. et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19 // *Am. Heart J.* – 2021. – Vol. 231. – P. 93–95. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.075.
- Taccone F. S., Gevenois P. A., Peluso L. et al. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease

## REFERENCES

- Bakharev S.A., Popugaev K.A., Kiselev K.V. et al. Mechanisms of hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation. A pilot study. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2020, no. 1, pp. 25-34. (In Russ.) doi:10.17116/anaesthesiology202001125.
- Brygin P.A., Zhuravel S.V., Troitsky D.A. et al. Predictors of extracorporeal membrane oxygenation efficacy in patients with acute respiratory failure. *Transplantologiya*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 220-230. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-220-230.
- Neymark M.I., Epp D.P., Nikolaeva M.G. et al. The role of vascular-platelet hemostasis disturbances in the genesis of respiratory failure in patients with COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 15-24. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24.
- Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 8, pp. 799–801. doi: 10.1001/jama.2020.13372. PMID: 3270209.
- Friedrichson B., Kloka J.A., Neef V. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A nationwide cohort analysis of 4279 runs from Germany. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2022. doi: 10.1097/EJA.0000000000001670.
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Int. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-xT.
- Koster A., Ljajikj E., Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann. Cardiothorac Surg.*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 129–136. doi: 10.21037/acs.2018.07.03.
- Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.*, 2020, vol. 413, no. 2, pp. 3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
- Martucci G., Słomka A., Lebowitz S.E. et al. Thoracic research centre. COVID-19 and extracorporeal membrane oxygenation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2021, vol. 1353, pp. 173–195. doi: 10.1007/978-3-030-85113-2\_10.
- Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F. et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit. INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021, vol. 325, no. 16, pp. 1620–1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
- Smilowitz N.R., Subashchandran V., Yuriditsky E. et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *Am. Heart J.*, 2021, vol. 231, pp. 93–95. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.075.
- Taccone F.S., Gevenois P.A., Peluso L. et al. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease

- 2019 patients // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 11. – P. e1087–1090. doi: 10.1097/CCM.0000000000004548.
13. Tacquard C., Mansour A., Godon A. et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* – 2021. – Vol. 40, № 2. – 100857. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100857. PMID: 33798761.
14. Yuriditsky E., Horowitz J. M., Merchan C. et al. Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019 // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 1319–1326. doi: 10.1097/CCM.0000000000004471.
15. Yusuff H., Zochios V., Brodie D. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation // *Am. Soc. Artif. Intern. Organs. J.* – 2020. – Vol. 66, № 8. – P. 844–846. doi: 10.1097/MAT.0000000000001208.
16. Zaaqoq A., Sallam T., Merley C. et al. The interplay of inflammation and coagulation in COVID-19 patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support // *Perfusion.* – 2022. – doi: 10.1177/02676591211057506.
- 2019 patients. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 11, pp. e1087–1090. doi: 10.1097/CCM.0000000000004548.
13. Tacquard C., Mansour A., Godon A. et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesth. Crit. Care Pain Med.*, 2021, vol. 40, no. 2, 100857. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100857. PMID: 33798761.
14. Yuriditsky E., Horowitz J.M., Merchan C. et al. Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 9, pp. 1319–1326. doi: 10.1097/CCM.0000000000004471.
15. Yusuff H., Zochios V., Brodie D. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Am. Soc. Artif. Intern. Organs. J.*, 2020, vol. 66, no. 8, pp. 844–846. doi: 10.1097/MAT.0000000000001208.
16. Zaaqoq A., Sallam T., Merley C. et al. The interplay of inflammation and coagulation in COVID-19 patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Perfusion*, 2022, doi: 10.1177/02676591211057506.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского»  
ДЗ Москвы,  
129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3.  
Тел.: +7 (495) 680–41–54.

**Журавель Сергей Владимирович**

доктор медицинских наук,  
заведующий научным отделением анестезиологии.  
E-mail: sjuravel@rambler.ru

**Иванов Иван Валерьевич**

младший научный сотрудник научного отделения  
анестезиологии.  
E-mail: mb4sb@mail.ru

**Талызин Алексей Михайлович**

заведующий отделением анестезиологии № 3.  
E-mail: trip033@mail.ru

**Клычникова Елена Валерьевна**

кандидат медицинских наук, заведующая научной  
клинико-биохимической лабораторией экстренных  
методов исследования.  
E-mail: klychnikovaev@mail.ru

**Буланов Андрей Юльевич**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
отдела биотехнологий и трансфузиологии.  
E-mail: bulanovAY@sklif.mos.ru

**Попугаев Константин Александрович**

доктор медицинских наук, профессор РАН,  
заместитель директора – руководитель регионального  
сосудистого центра.  
E-mail: stan.popugaev@yahoo.com

**Владимиров Виталий Васильевич**

кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый  
хирург отделения кардиохирургии № 2.  
E-mail: vlavivas@mail.ru

**Тазина Елизавета Владимировна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N.V. Sklifosovskiy Emergency Care Research Institute,  
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq.,  
Moscow, 129090.  
Phone: +7 (495) 680–41–54.

**Sergey V. Zhuravel**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Research Anesthesiology Department.  
Email: sjuravel@rambler.ru

**Ivan V. Ivanov**

Junior Researcher  
of Research Anesthesiology Department.  
Email: mb4sb@mail.ru

**Aleksey M. Talyzin**

Head of Anesthesiology Department no. 3.  
Email: trip033@mail.ru

**Elena V. Klychnikova**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Research Clinical and Biochemical Laboratory  
of Emergency Research Methods.  
Email: klychnikovaev@mail.ru

**Andrey Yu. Bulanov**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher  
of Biotechnology and Transfusiology Department.  
Email: bulanovAY@sklif.mos.ru

**Konstantin A. Popugaev**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of RAS, Deputy Director,  
Head of Regional Vascular Center.  
Email: stan.popugaev@yahoo.com

**Vitaly V. Vladimirov**

Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon  
of Cardiovascular Surgery Department no. 2.  
Email: vlavivas@mail.ru

**Elizaveta V. Tazina**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Clinical

клинико-биохимической лаборатории экстренных методов  
исследования.

E-mail: ltazina@yandex.ru

**Петриков Сергей Сергеевич**

доктор медицинских наук, профессор РАН,  
член-корреспондент РАН, директор.

E-mail: petrikov88@sklif.mos.ru

and Biochemical Laboratory  
of Emergency Research Methods.

Email: ltazina@yandex.ru

**Sergey S. Petrikov**

Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS,  
Correspondent Member of RAS, Director.

Email: petrikov88@sklif.mos.ru



# Прогностическая модель риска развития энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом

В. С. МИХИН, Н. Ш. БУРЧУЛАДЗЕ, А. С. ПОПОВ, М. И. ТУРОВЕЦ, И. В. МИХИН, А. В. КИТАЕВА

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** разработать прогностическую модель оценки риска развития энцефалопатии (ЭП) у пациентов с алиментарным панкреонекрозом.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе клиники факультетской хирургии ВолгГМУ за период с 2010 по 2020 г. Для построения модели прогнозирования риска развития панкреатической ЭП использовали логистический регрессионный анализ.

**Результаты.** Всего в исследование включено 429 пациентов. Определено, что у большинства больных ЭП манифестировала в 1-е, 2-е или 3-и сут после госпитализации. Статистически значимая прогностическая модель зависимости риска развития ЭП от клинико-демографических переменных показала, что увеличение тяжести состояния пациентов (по шкале SOFA) на 1 балл повышало риск в 1,9 раза, а повышение уровней билирубина на 1 мкмоль/л и мочевины на 1 ммоль/л увеличивало риск ЭП на 8 и 28% соответственно. При неалкогольном панкреонекрозе, по сравнению с алкогольным генезом заболевания, и при использовании раннего (до 3 сут) энтерального питания наблюдали статистически значимое снижение риска развития ЭП на 175,5 и 137% случаев. Специфичность и чувствительность модели составили 78,7 и 82,8% соответственно.

**Выводы.** При алиментарном панкреонекрозе усугубление тяжести состояния пациента, алкогольный генез заболевания, прогрессирование признаков печеночной и почечной недостаточности статистически значимо увеличивали риск развития ЭП. В то же время раннее энтеральное питание способствовало значимому снижению риска этого осложнения. Представленная прогностическая модель рекомендуется к применению в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** алиментарный панкреонекроз, энцефалопатия панкреатическая, прогностическая модель, факторы риска панкреатической энцефалопатии

**Для цитирования:** Михин В. С., Бурчуладзе Н. Ш., Попов А. С., Туровец М. И., Михин И. В., Китаева А. В. Прогностическая модель риска развития энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 22-30. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-22-30

## Predictive Risk Model for the Development of Encephalopathy in Patients with Nutritional Pancreatic Necrosis

V. S. MIKHIN, N. SH. BURCHULADZE, A. S. POPOV, M. I. TUROVETS, I. V. MIKHIN, A. V. KITAEVA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to develop a predictive model for assessing the risk of developing encephalopathy (EP) in patients with nutritional pancreatic necrosis.

**Subjects and Methods.** A single-center prospective cohort study was conducted at Faculty Surgery Clinic of Volgograd State Medical University from 2010 to 2020. Logistic regression analysis was used to build a model for predicting the risk of developing EP.

**Results.** A total of 429 patients were included in the study. It was determined that in the majority of patients EP manifested in the first three days after hospitalization. A statistically significant predictive model of correlation of the risk to develop EP with clinical and demographic variables showed that an increase in the severity of the patient's condition (according to the SOFA scale) by 1 point increased the risk by 1.9 times, and an increase in bilirubin levels by 1  $\mu\text{mol/l}$ , and urea by 1  $\text{mmol/l}$  increased the risk of AED by 8.0% and 28.0%, respectively. In non-alcoholic pancreatic necrosis, compared with the alcoholic genesis of the disease, and when using early (before day 3) enteral nutrition, there was a significant reduction in the risk of developing EP by 175.5% and 137% of cases. The specificity and sensitivity of the model were 78.7% and 82.8%, respectively.

**Conclusions.** In nutritional pancreatic necrosis, an increase in the severity of the patient's condition, alcoholic genesis of the disease, progression of signs of liver and kidney failure significantly increased the risk of developing EP. At the same time, early enteral nutrition contributed to a significant reduction in the risk of this complication. The presented predictive model is recommended to be used in routine clinical practice.

**Key words:** nutritional pancreatic necrosis, encephalopathy, predictive model, risk factors for pancreatogenic encephalopathy

**For citations:** Mikhin V. S., Burchuladze N. Sh., Popov A. S., Turovets M. I., Mikhin I. V., Kitaeva A. V. Predictive risk model for the development of encephalopathy in patients with nutritional pancreatic necrosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 22-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-22-30

Для корреспонденции:  
Туровец Михаил Иванович  
E-mail: [turovets\\_aro@mail.ru](mailto:turovets_aro@mail.ru)

Correspondence:  
Mikhail I. Turovets  
Email: [turovets\\_aro@mail.ru](mailto:turovets_aro@mail.ru)

Энцефалопатия (ЭП) панкреатическая – грозное осложнение деструктивного панкреатита, частота встречаемости которого, по данным некоторых авторов, достигает до 35% случаев, а смертность при развитии этого состояния может возрастать до 70% [2, 6, 16]. Однако, несмотря на высокую клиническую значимость и актуальность проблемы, в настоящее время нет разработанных алгоритмов

диагностики и прогнозирования этого состояния. В 1923 г. Э. Л. Лоуэлл описал ЭП как отклонение психического статуса у пациентов с острым панкреатитом. Н. О. Ротермих в 1941 г. связывал нарушения ментального статуса, такие как пространственная дезориентация, транс, возбуждение с бредом и галлюцинации у пациента с острым панкреатитом, с присоединением панкреатической ЭП.

Ряд авторов описывают ЭП как осложнение деструктивного панкреатита, которое проявляется различными симптомами поражения центральной нервной системы как в фазу токсемии, так и на более поздних сроках, на фоне энзимемии. В патогенезе ЭП ведущую роль играют выброс в кровь активированных панкреатогенных ферментов и явления вторичной массивной цитокинемии [2, 3, 17].

Разнообразие клинической симптоматики и отсутствие достоверных лабораторно-инструментальных маркеров ЭП значительно затрудняют возможности диагностики и предупреждения развития этого грозного осложнения и в значительной степени влияют на отрицательные исходы панкреонекроза (ПН). Вместе с тем в настоящий момент в доступных источниках литературы тема раскрыта недостаточно, отсутствуют серьезные клинические исследования, а публикации в большинстве случаев представлены в виде описаний отдельных клинических примеров или испытаний на животных [11, 12, 14, 18].

Цель исследования: разработка прогностической модели оценки риска развития ЭП у пациентов с алиментарным ПН.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе клиники факультетской хирургии ВолгГМУ за период с 2010 по 2020 г. Проанализированы результаты лечения 507 пациентов от 18 до 94 лет, у которых был диагностирован ПН. У всех больных получено информированное согласие на включение их в эксперимент и публикацию полученных результатов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 031 – 2010 от 06.02.2010 г., экспертное заключение № 031/6).

Дизайн исследования представлен на рис.

Критерии включения: возраст более 18 лет, доказанные случаи алиментарного ПН. Критерии исключения: больные с ПН другой этиологии, пациенты с хронической ишемией головного мозга III степени, больные с фатальным исходом от синдрома ранней полиорганной/органной недостаточности (панкреатогенный шок), острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения в первую фазу заболевания, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Из исследования исключены 69 пациентов с признаками, соответствующими критериям исключения: у 19 больных ПН был следствием холедохолитиаза (вклинения камня в большой дуоденальный сосочек), у 29 – послеоперационный ПН, у 15 – ПН диагностирован после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, у 2 – ПН был посттравматической этиологии, у 4 пациентов выявлены клинические признаки хронической ишемии головного мозга III степени. Также из исследования исключены 9 пациентов с летальным исходом



**Рис.** Диаграмма распределения пациентов

**Fig.** Patients distribution chart

до 3-х сут после госпитализации на фоне развития ранней полиорганной/органной недостаточности.

В итоге проанализированы результаты лечения 429 больных. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от причины возникновения панкреатита: в основную группу включили пациентов с алкоголь-ассоциированным ПН (ААПН-группа,  $n = 170$ ), в контрольную группу – пациентов с неалкогольным ПН (НАПН-группа,  $n = 259$ ).

При поступлении пациентов в стационар учитывали демографические показатели: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ); сопутствующую патологию (ишемическую болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), перманентную форму фибрилляции предсердий (ФП), гипертоническую болезнь (ГБ), сахарный диабет 2-го типа (СД), хроническую обструктивную болезнь легких, ожирение, холелитиаз, желтуху). Также определяли индекс коморбидности Чарльсона [7]. Исследовали исходные лабораторные показатели: гематокрит, уровень гемоглобина, лейкоцитов, креатинина, мочевины, билирубина крови. Оценивали количество и характер выполненных оперативных вмешательств, длительность госпитализации и уровень госпитальной летальности.

Исходя из определения, любые проявления психопатологической продукции (дезориентация в месте, времени и собственной личности) у пациентов с ПН мы расценивали как ЭП.

Стратификацию в подгруппы с ЭП и без наличия этого осложнения у пациентов с делириозоподобными состояниями проводили с помощью шкалы САМ-ICU как наиболее простой в использовании и часто применяемой в отделениях интенсивной тера-

пии [8, 9]. Изменение уровня сознания пациентов, верифицированное при использовании Glasgow Coma Scale, считали проявлением ЭП только при исключении иных причин церебральных нарушений [15].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA). Все переменные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для описательной и сравнительной статистики переменных, отвечающих закону нормального распределения, применяли параметры среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ), при ином распределении – медиану с межквартильным интервалом [ $Me$  (IQR)]. При сравнении количественных переменных несвязанных групп использовали U-критерий Манна – Уитни (при отклонении от Гаусса распределения вероятностей) и t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении переменных). Для сравнительного анализа качественных данных несвязанных групп применяли точный критерий Фишера или отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ным ДИ). Достоверность изме-

нений переменных связанных групп проверяли критерием Вилкоксона. С целью обнаружения вероятности возникновения какого-то события на фоне сочетания нескольких количественных или категориальных ковариат применяли логистический регрессионный анализ. Статистически значимым различием считали значения  $p < 0,05$  или 95%-ный ДИ, не включающий в себя 1,0.

## Результаты

Клинико-демографические переменные групп исследования, характер сопутствующей патологии, лабораторные показатели на момент поступления в стационар представлены в табл. 1. В основной группе женщин было значительно меньше, чем мужчин: 19 (11,2%) против 151 (88,8%) больного (ОШ = 0,09, 95%-ный ДИ 0,05–0,16,  $p < 0,001$ ), что объясняется гендерными различиями распространения хронического алкоголизма.

Средний возраст пациентов в основной группе также был значимо ниже, чем в контрольной ( $40,5 \pm 0,92$  против  $56,60 \pm 1,06$ ,  $p < 0,001$ ). В связи с наличием в НАПН-группе более возрастных пациентов статистически значимо чаще выявляли ИБС (ОШ = 3,0,

**Таблица 1.** Клинико-демографические переменные групп исследования

**Table 1.** Clinical and demographic variables of study groups

| Переменная                                 | Основная группа, $M \pm SD$ ( $n = 170$ ) | Контрольная группа, $M \pm SD$ ( $n = 259$ ) | $p$       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|
| Женщины, $n$ (%)                           | 19 (11,2)                                 | 149 (57,5)                                   | < 0,001** |
| Мужчины, $n$ (%)                           | 151 (88,8)                                | 110 (42,5)                                   |           |
| Возраст, лет                               | $40,5 \pm 0,9$                            | $56,6 \pm 1,1$                               | < 0,001*  |
| До 40 лет, $n$ (%)                         | 90 (52,9)                                 | 43 (16,6)                                    | < 0,001** |
| 41–60 лет, $n$ (%)                         | 70 (41,2)                                 | 110 (42,5)                                   | 0,842**   |
| Более 60 лет, $n$ (%)                      | 10 (5,9)                                  | 106 (40,9)                                   | < 0,001** |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                     | $27,9 \pm 1,7$                            | $27,0 \pm 0,9$                               | 0,721*    |
| SOFA, баллы                                | $10,3 \pm 0,2$                            | $10,2 \pm 0,2$                               | 1,000*    |
| Коморбидность                              |                                           |                                              |           |
| Индекс коморбидности Чарльсона, у. е.      | $1,86 \pm 0,10$                           | $3,41 \pm 0,10$                              | < 0,001*  |
| ИБС, $n$ (%)                               | 31 (18,2)                                 | 107 (41,3)                                   | < 0,001** |
| ПИКС, $n$ (%)                              | 3 (1,8)                                   | 19 (7,3)                                     | 0,012**   |
| ФП, $n$ (%)                                | 4 (2,4)                                   | 16 (6,2)                                     | 0,099**   |
| ГБ, $n$ (%)                                | 55 (32,4)                                 | 152 (58,7)                                   | < 0,001** |
| СД, $n$ (%)                                | 10 (5,9)                                  | 25 (9,7)                                     | 0,207**   |
| ХОБЛ, $n$ (%)                              | 25 (14,7)                                 | 30 (11,6)                                    | 0,377**   |
| Хронический гепатит, $n$ (%)               | 23 (13,5)                                 | 13 (5,0)                                     | 0,002**   |
| Ожирение, $n$ (%)                          | 9 (5,3)                                   | 28 (10,8)                                    | 0,053**   |
| Холелитиаз, $n$ (%)                        | 16 (9,4)                                  | 116 (44,8)                                   | < 0,001** |
| Желтуха, $n$ (%)                           | 23 (13,5)                                 | 52 (20,1)                                    | 0,092**   |
| Лабораторные показатели при госпитализации |                                           |                                              |           |
| Гемоглобин, г/л                            | $136,60 \pm 2,67$                         | $138,20 \pm 1,57$                            | 0,751*    |
| Гематокрит, у. е.                          | $40,80 \pm 0,93$                          | $41,50 \pm 0,52$                             | 0,698*    |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л                | $11,20 \pm 0,55$                          | $12,3 \pm 0,4$                               | 0,062*    |
| Креатинин, мкмоль/л                        | $122,3 \pm 12,1$                          | $93,9 \pm 3,4$                               | 0,163*    |

Таблица 1. Окончание  
Table 1. Ending

| Переменная              | Основная группа, М ± SD (n = 170) | Контрольная группа, М ± SD (n = 259) | p       |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Мочевина, ммоль/л       | 6,5 ± 0,4                         | 6,1 ± 0,3                            | 0,372*  |
| Билирубин, мкмоль/л     | 26,5 ± 4,5                        | 27,4 ± 2,2                           | 0,383*  |
| Нойко-день, сут         | 30,1 ± 2,3                        | 28,4 ± 1,5                           | 0,791*  |
| Энцефалопатия           |                                   |                                      |         |
| Частота развития, n (%) | 54 (31,8)                         | 48 (18,5)                            | 0,003** |
| Дебют ЭП, сут           | 3,0 ± 3,1                         | 3,9 ± 5,1                            | 0,259*  |
| Длительность ЭП         | 6,5 ± 5,0                         | 9,9 ± 20,3                           | 0,240*  |
| Летальность, n (%)      | 19 (11,2)                         | 26 (10,0)                            | 0,748** |

Примечание: \* – t-критерий Стьюдента; \*\* – точный критерий Фишера; SOFA – шкала тяжести состояния; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – постоянная форма фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет 2-го типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЭП – энцефалопатия

95%-ный ДИ 1,91–4,84,  $p < 0,001$ ), ПИКС (ОШ = 4,4, 95%-ный ДИ 1,27–15,35,  $p = 0,012$ ), ГБ (ОШ = 3,0, 95%-ный ДИ 1,97–4,48,  $p < 0,001$ ) и холелитиаз (ОШ = 7,8, 95%-ный ДИ 4,39–13,91,  $p < 0,001$ ), что объясняет статистически значимо более высокий индекс коморбидности Чарльсона ( $3,41 \pm 0,12$  против  $1,86 \pm 0,13$  у. е.,  $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий в лабораторных показателях на момент поступления не было.

Диагностировали ЭП статистически значимо чаще в ААПН-группе (ОШ = 2,05, 95%-ный ДИ 1,30–3,23,  $p = 0,003$ ), при этом у всех пациентов дебют этого осложнения наблюдался на 3–4-е сут госпитализации. Длительность психопродукции в группах сравнения была соизмерима ( $p = 0,240$ ).

У 334 пациентов (из которых у 268 больных – в первые 3 сут), вошедших в исследование, было

выполнено 634 различных оперативных вмешательств: в основной группе – 272, в контрольной – 362 (табл. 2). Их проводили как в асептическую фазу болезни, так и в фазу гнойно-септических осложнений. Число и характер анестезий, а также частота применения некоторых методов интенсивной терапии также приведены в табл. 2.

Статистически значимых различий в характере оперативных манипуляций не выявлено ( $p = 0,131–0,855$ ). Вместе с тем в основной группе значимо чаще применяли методику комбинированной анестезии (в 59,2% против 49,2% случаев, ОШ = 1,5, 95%-ный ДИ 1,09–2,07,  $p = 0,012$ ), а в контрольной группе чаще использовали тотальную внутривенную анестезию (в 3,6% против 1,1% наблюдений, ОШ = 3,3, 95%-ный ДИ 0,93–12,01,  $p = 0,088$ ). В послеоперационном периоде потребность в прод-

Таблица 2. Характер оперативных вмешательств, анестезий и примененных методов интенсивной терапии в исследовательских группах

Table 2. The nature of surgical interventions and anesthesiology and resuscitation benefits in patients of study groups

| Переменная                                                 | ААПН-группа, n (%) (n = 272) | НАПН-группа, n (%) (n = 362) | p**    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Оперативные вмешательства                                  |                              |                              |        |
| Санационная лапароскопия                                   | 128 (47,1)                   | 173 (47,8)                   | 0,855  |
| ЛХС                                                        | 23 (8,5)                     | 42 (11,6)                    | 0,196  |
| ЛХЭ                                                        | 6 (2,2)                      | 13 (3,6)                     | 0,311  |
| Лапаротомия                                                | 27 (9,9)                     | 24 (6,6)                     | 0,131  |
| Лапаротомия из мини-доступа                                | 28 (10,3)                    | 44 (12,2)                    | 0,465  |
| Секвестрэктомия                                            | 60 (22,0)                    | 66 (18,2)                    | 0,232  |
| Анестезиологические и реанимационные пособия               |                              |                              |        |
| Анестезиологическое пособие (на одного пациента), Ме (IQR) | 1,6 (0,8; 3,9)               | 1,4 (0,6; 4,1)               | 0,340* |
| Комбинированная анестезия                                  | 161 (59,2)                   | 178 (49,2)                   | 0,012  |
| Тотальная внутривенная анестезия                           | 3 (1,1)                      | 13 (3,6)                     | 0,088  |
| Сочетанная анестезия                                       | 2 (0,7)                      | 4 (1,1)                      | 0,634  |
| Седация и наркотические анальгетики                        | 47 (17,3)                    | 90 (24,8)                    | 0,022  |
| Эпидуральная анальгезия                                    | 59 (21,7)                    | 77 (21,3)                    | 0,898  |
| Длительность ЭА, ч, Ме (IQR)                               | 77,3 (71,2; 84,1)            | 85,9 (79,8; 91,9)            | 0,337* |

Таблица 2. Окончание  
Table 2. Ending

| Переменная                    | ААПН-группа, n (%) (n = 272) | НАПН-группа, n (%) (n = 362) | p**    |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Продленная ИВЛ                | 22 (12,9)                    | 14 (5,4)                     | 0,007  |
| Длительность ИВЛ, ч, Ме (IQR) | 43,7 (29,1; 57,9)            | 60,0 (44,6; 76,4)            | 0,163* |

Примечание: \* – U-критерий Манна – Уитни; \*\* – точный критерий Фишера; Ме – медиана; IQR – межквартильный интервал; ЛХС – лапароскопическая холецистостомия; ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭА – эпидуральная анальгезия

ленной искусственной вентиляции легких была статистически значимо выше в ААПН-группе (в 12,9% против 5,4% случаев, ОШ = 2,2, 95%-ный ДИ 1,09–4,39,  $p = 0,007$ ). Сильнодействующие вещества (седативные препараты и наркотические анальгетики) значимо чаще применяли в группе пациентов с НАПН (у 90 (24,8%) против 47 (17,3%) больных ААПН-группы, ОШ = 1,6, 95%-ный ДИ 1,06–2,36,  $p = 0,022$ ). Факторы риска развития ЭП отражены в табл. 3.

Чаще, но статистически незначимо, ЭП диагностировали у пациентов старше 60 лет (по сравнению с больными до 40 лет, ОШ = 1,55, 95%-ный ДИ 0,87–2,76,  $p = 0,097$ ) и у женщин (ОШ = 1,05,

95%-ный ДИ 0,67–1,67,  $p = 0,817$ ). Время госпитализации от начала заболевания также не влияло на инцидентность панкреатической ЭП ( $p = 0,821$ ). На частоту развития этого осложнения не оказывало и применение ЭА до 3-х сут после поступления в стационар ( $p = 0,821$ ), но использование эпидуральной анальгезии с 1-х сут госпитализации способствовало снижению риска ЭП с 24,7 до 21,1% случаев (ОШ = 0,81, 95%-ный ДИ 0,32–2,06,  $p = 0,819$ ). Использование хирургических методов лечения в первые 3 сут пребывания в стационаре повысило риск развития ЭП с 20,5 до 25,7% случаев (ОШ = 1,34, 95%-ный ДИ 0,84–2,16,  $p = 0,242$ ), при этом характер оперативного вмешательства не

Таблица 3. Факторы риска развития энцефалопатии при панкреатите  
Table 3. Risk factors for the development of EP

| Фактор                                     | Частота развития ЭП, n/N (%) | p*                                           |
|--------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| Пациент-зависимый фактор                   |                              |                                              |
| Возраст                                    |                              |                                              |
| До 40 лет                                  | 29/133 (21,8)                |                                              |
| 41–60 лет                                  | 38/180 (21,1)                | 0,890 (с «до 40 лет»)                        |
| Более 60 лет                               | 35/116 (30,2)                | 0,147 (с «до 40 лет»); 0,097 (с «41–60 лет») |
| Пол                                        |                              |                                              |
| Женщины, n (%)                             | 41/168 (24,4)                | 0,817                                        |
| Мужчины, n (%)                             | 61/261 (23,4)                |                                              |
| Время госпитализации от начала заболевания |                              |                                              |
| До 24 ч                                    | 51/219 (23,3)                | 0,821                                        |
| Более 24 ч                                 | 51/210 (24,3)                |                                              |
| Процедурозависимый фактор (первые 3 сут)   |                              |                                              |
| Эпидуральная анальгезия                    |                              |                                              |
| Да                                         | 29/123 (23,6)                | 1,000                                        |
| Нет                                        | 73/306 (23,9)                |                                              |
| С 1-х сут                                  | 8/38 (21,1)                  | 0,819                                        |
| Со 2–3 сут                                 | 21/85 (24,7)                 |                                              |
| Энтеральное питание                        |                              |                                              |
| Да                                         | 19/211 (9,0)                 | < 0,001                                      |
| Нет                                        | 83/218 (38,1)                |                                              |
| Оперативное вмешательство                  |                              |                                              |
| Да                                         | 69/268 (25,7)                | 0,242                                        |
| Нет                                        | 33/161 (20,5)                |                                              |
| Лапароскопия                               | 65/252 (25,8)                | 1,000                                        |
| Лапаротомия                                | 4/16 (25,0)                  |                                              |

Примечание: \* – точный критерий Фишера

имел существенного значения. Доказано статистически значимое снижение риска панкреатической ЭП у больных, у которых использовали раннее (до 3-х сут) энтеральное питание: до 9,0% против 38,1% пациентов, у которых энтеральную нутритивную поддержку проводили в более поздние сроки (ОШ = 0,16, 95%-ный ДИ 0,09–0,28,  $p < 0,001$ ).

Также был проведен сравнительный анализ 3-дневной динамики лабораторных показателей (табл. 4).

Динамика большинства изученных лабораторных показателей у пациентов, у которых ПН осложнилась развитием ЭП, и больных без этого осложнения значимо не отличалась. В обеих группах до 3-х сут наблюдалось значимое снижение уровней гемоглобина, гематокрита, лейкоцитемии и общего белка ( $p < 0,05$ ).

Оценить зависимость степени риска развития ЭП по отдельным ковариатам не представлялось возможным, поэтому было решено выполнить логистический регрессионный анализ (табл. 5). Для построения прогностической модели использовали следующие параметры: пол, возраст, ИМТ, этиология ПН (алкогольный, неалкогольный), количество суток до поступления в стационар, индекс коморбидности Чарльсона, динамика лабораторных показателей за 3 сут (гематокрита, гемоглобина, лейкоцитемии, уровней креатинина, мочевины, билирубина плазмы крови), наличие холелитиаза, применение грудной эпидуральной анальгезии.

Выявлено, что риск развития ЭП значимо зависит от клинико-демографических переменных, которые можно описать уравнением:

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где } z = -6,09 - 1,75 \times X_{\text{НАПН}} + 0,08 \times X_{\text{Билирубин}} + 0,28 \times X_{\text{Мочевина}} + 0,64 \times X_{\text{SOFA}} - 1,37 \times X_{\text{РЭП}} [p - \text{вероятность развития ЭП (\%)}, X_{\text{НАПН}} - \text{неалкогольный панкреонекроз}, X_{\text{РЭП}} - \text{раннее энтеральное питание (да = 1, нет = 0)}].$$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 56,9% дисперсии вероятности развития ЭП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как уровни мочевины, билирубина и тяжесть состояния пациента, имеют прямую связь с вероятностью развития ЭП. Увеличение уровня билирубина на 1 мкмоль/л и мочевины на 1 ммоль/л повышало шансы развития ЭП на 8 и 28% соответственно, а повышение тяжести состояния больных (по шкале SOFA) – в 1,9 раза. При ПН, не связанном с алкогольным эксцессом, по сравнению с алкоголь-ассоциированным ПН, риск развития ЭП снижался на 175%. Раннее энтеральное питание также способствовало снижению этого риска на 137%. Специфичность и чувствительность модели составили 78,7 и 82,8% соответственно. Из прогностической модели исключены статистически незначимые переменные.

По полученным данным, развитие ЭП значимо не влияло на среднее время госпитализации [ $28,8 \pm 2,5$  против  $29,2 \pm 1,5$  сут – у пациентов без ЭП ( $p = 0,981$ )], но при развитии этого осложнения статистически значимо повысились длительность нахождения в палатах интенсивной терапии с  $3,5 \pm 0,3$  (у больных без ЭП) до  $5,3 \pm 0,4$  сут ( $p < 0,001$ ) и летальность с 4,3% (14/327) до 30,4%

Таблица 4. Трехдневная динамика лабораторных показателей у больных с ЭП и у пациентов без этого осложнения

Table 4. Three-day changes of laboratory parameters in patients with EP and in patients without this complication

| Группа          | Лабораторный показатель            | 1-е сут, Ме (IQR) | 3-и сут, Ме (IQR) | $p^*$     |
|-----------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Пациенты без ЭП | Гемоглобин, г/л                    | 140 (125; 152)    | 128 (116; 140)    | $< 0,001$ |
|                 | Гематокрит, %                      | 41 (37; 45)       | 38 (34; 42)       | $< 0,001$ |
|                 | Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$  | 10,4 (8,2; 14,3)  | 9,5 (6,8; 12,5)   | $< 0,001$ |
|                 | Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 197 (148; 250)    | 187 (132; 247)    | 0,260     |
|                 | АЧТВ, с                            | 32 (27; 36)       | 34 (29; 40)       | 0,068     |
|                 | Билирубин, мкмоль/л                | 17,0 (12; 33,5)   | 15,0 (10; 27,3)   | $< 0,001$ |
|                 | Креатинин, мкмоль/л                | 87,0 (70; 102)    | 89,0 (74; 107)    | 0,176     |
|                 | Мочевина, ммоль/л                  | 5,0 (4; 7)        | 5,0 (3,7; 7)      | 0,454     |
|                 | Белок, г/л                         | 69 (61; 76)       | 60 (55; 67)       | $< 0,001$ |
| Пациенты с ЭП   | Гемоглобин, г/л                    | 140 (120; 150)    | 127,5 (116; 144)  | $< 0,001$ |
|                 | Гематокрит, %                      | 42 (36; 44,5)     | 39 (32; 43)       | $< 0,001$ |
|                 | Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$  | 10,9 (8,5; 16,2)  | 9,4 (7,4; 11,8)   | 0,003     |
|                 | Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 189 (130; 287)    | 170 (120; 213)    | 0,042     |
|                 | АЧТВ, с                            | 32 (26,5; 42,5)   | 35 (31; 38)       | 0,242     |
|                 | Билирубин, мкмоль/л                | 17,5 (11,3; 17,5) | 14,5 (10; 21)     | 0,112     |
|                 | Креатинин, мкмоль/л                | 105,0 (82; 146)   | 92 (72,5; 130,5)  | 0,026     |
|                 | Мочевина, ммоль/л                  | 6,5 (5; 10,3)     | 7,0 (4,6; 11)     | 0,335     |
|                 | Белок, г/л                         | 62 (57,3; 73,5)   | 58,5 (52; 65)     | 0,008     |

Примечание: \* – критерий знаковых рангов Вилкоксона

Таблица 5. Прогностическая модель зависимости риска развития ЭП от клинико-демографических переменных (логистическая регрессия)

Table 5. The predictive model of the dependence of the risk of developing EP on clinical and demographic variables (logistic regression)

| Риск развития ЭП | Переменные в уравнении |                     |       |                 |       |                 |                        |
|------------------|------------------------|---------------------|-------|-----------------|-------|-----------------|------------------------|
|                  | Модель                 | B                   | SD    | Вальд           | p     | Exp (B)         | 95%-ный ДИ для Exp (B) |
|                  | НАПН                   | -1,750              | 0,645 | 7,350           | 0,007 | 0,174           | 0,05–0,62              |
|                  | Билирубин              | 0,080               | 0,026 | 9,164           | 0,002 | 1,083           | 1,03–1,14              |
|                  | Мочевина               | 0,278               | 0,114 | 5,947           | 0,015 | 1,320           | 1,06–1,65              |
|                  | SOFA                   | 0,644               | 0,172 | 14,095          | 0,000 | 1,905           | 1,36–2,67              |
|                  | РЭП                    | -1,370              | 0,679 | 4,077           | 0,043 | 0,254           | 0,07–0,96              |
|                  | Константа              | -6,095              | 1,857 | 10,769          | 0,001 | 0,002           |                        |
|                  | Сводка для модели      |                     |       |                 |       |                 |                        |
|                  | Модель                 | -2 Log              |       | R <sup>2a</sup> |       | R <sup>2b</sup> |                        |
|                  |                        | 66,078 <sup>b</sup> |       | 0,407           |       | 0,569           |                        |

Примечание: НАПН – неалкогольный панкреонекроз; РЭП – раннее энтеральное питание; B – коэффициент регрессии; R<sup>2a</sup> – R-квадрат Кокса и Снелла; R<sup>2b</sup> – R-квадрат Найджелкерка

(31/102) наблюдений ( $p < 0,001$ ), что имеет большое клиническое значение.

Обсуждение

К настоящему времени отсутствует четкий диагностический алгоритм для верификации ЭП. Необходимость в ранней дифференциации этого осложнения с иными состояниями, вызывающими неврологическую симптоматику (ЭП Вернике, алкогольный делирий, синдром задней обратимой ЭП – PRES-синдром, печеночная ЭП), для улучшения клинического исхода не вызывает сомнения [1, 5, 6, 13].

В доступной литературе сведений о крупных исследованиях на данную тематику нет, а публикации, посвященные ЭП, являются либо описанием клинических случаев, либо данными о результатах опытов на животных. Это вызывает определенную стагнацию в дальнейшем изучении церебральных нарушений при ПН. Вместе с тем есть ряд публикаций, в которых авторы представляют данные о поиске различных биохимических маркеров ЭП.

Группа авторов во главе с W. B. Xu (2019) сообщает о значительном повышении концентрации фибриноген-подобного белка 2 в сыворотке крови пациентов с церебральными нарушениями на фоне острого панкреатита. Чувствительность и специфичность теста были достаточно высоки – 79,6 и 66,7% соответственно [16]. В различных российских и зарубежных источниках показана роль фосфолипазы A2 (ФЛА2) как энзима, играющего главную роль в патогенезе ЭП. Активная форма этого фермента при выбросе в кровь влияет на различные звенья патогенеза панкреатогенной ЭП: нарушает высвобождение ацетилхолина и, как следствие, снижает проводимость нервных импульсов, вызывает вторичную гипоксемию посредством нарушения выработки сурфактанта в легких, активируя тромбоциты и лейкоциты, участвует в формировании

капилляростаза, имеет прямое повреждающее действие на миелин, вызывает повреждение гематоэнцефалического барьера и отек мозга [4, 10].

Цитокиновый каскад, развивающийся при ПН, вызывает повреждение миелина и вторичный отек головного мозга. При этом основными провоспалительными цитокинами являются ФНО-α и ИЛ-1β. Причем ФНО-α, помимо прямого повреждающего действия на гематоэнцефалический барьер, вызывает активацию ФЛА2, тем самым дополнительно усугубляя патогенез ЭП [3, 4, 17].

Вместе с тем представленные в приведенных публикациях возможные маркеры и предикторы развития ЭП не всегда доступны для лабораторной оценки в общеклинической практике ввиду высокой стоимости или невозможности проведения рутинного лабораторного скрининга из-за отсутствия необходимого оборудования. Поэтому в нашем исследовании мы предприняли попытку сделать акцент на доступных повсеместно клинических показателях и разработали модель расчета риска развития панкреатогенных церебральных расстройств, которую могут применять в практике клиницисты.

В связи с этим, по результатам проведенного исследования, для предупреждения развития панкреатогенных церебральных нарушений у пациентов высокого риска мы рекомендуем начинать энтеральное питание как можно раньше, а также рассмотреть возможность применения эпидуральной анальгезии с 1-х сут после госпитализации в стационар.

Вместе с тем это исследование имеет свои ограничения. Во-первых, в него были включены пациенты только с алиментарным ПН. У больных с ПН другой этиологии (послеоперационный, посттравматический или билиарный) может быть смещение прогностических критериев риска развития ЭП. Во-вторых, эта работа основана на анализе данных одной лечебной базы. Для подтверждения полученных результатов и повышения уровня доказа-

тельности необходимо провести многоцентровое рандомизированное исследование.

## Выводы

Риск развития ЭП возрастает при алкогольном генезе ПН, увеличении показателей билирубина и мочевины, а также повышении тяжести состояния

пациентов по интегральной балльной шкале SOFA в течение 3 сут после госпитализации.

Применение раннего энтерального питания в комплексной терапии ПН значительно снижает риск развития ЭП.

Представленная прогностическая модель рекомендуется к применению в рутинной клинической практике.

**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. Белых Л. С., Никитина Е. В., Страх О. П. и др. Верификация и коррекция печеночной энцефалопатии у больных с острым панкреатитом // *World Science*. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 38–43.
2. Дамулин И. В., Струценко А. А., Огурцов П. П. и др. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты // *Вестник Клуба панкреатологов*. – 2017. – Т. 37, № 4. – С. 33–39. doi.org/10.33149/vkp.2017.04.05.
3. Agarwal N., Dabria T. Intracerebral hemorrhage in the setting of acute pancreatitis // *J. Adv. Med. Dent. Sci. Res.* – 2019. – Vol. 12, № 7. – P. 64–65.
4. Akwe J. A., Westney G. E., Fongeh T. S. Pancreatic encephalopathy // *Am. J. Case Rep.* – 2008. – № 9. – P. 399–403.
5. Bouchaala K., Bahloul M., Bradii S. et al. Acute pancreatitis induced by diabetic ketoacidosis with major hypertriglyceridemia: report of four cases // *Case Rep. Crit. Care*. – 2020. – № 2020. – 7653730. https://doi.org/10.1155/2020/7653730.
6. Butt I., Ulloa N., Surapaneni B. K. et al. Refeeding syndrome and non-alcoholic wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: a clinical challenge // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. e5156. doi.org/10.7759/cureus.5156.
7. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron Dis* – 1987. – № 40. – P. 373–383.
8. Dong Z., Song J., Ge M. et al. Effectiveness of a multidisciplinary comprehensive intervention model based on the Hospital Elderly Life Program to prevent delirium in patients with severe acute pancreatitis // *Ann. Palliat. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 2221–2228. doi.org/10.21037/apm-20-913.
9. Ely E. W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1370–1379.
10. Gill D., Sheikh N., Shah A. et al. Diffuse cerebral edema from acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130, № 5. – P. e211–e212. doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.047.
11. Karademir M., Gonul Y., Simsek N. et al. The neuroprotective effects of 2-APB in rats with experimentally-induced severe acute pancreatitis // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2018. – Vol. 119, № 12. – P. 752–756. doi.org/10.4149/BLL\_2018\_137.
12. Lin R., Li M., Luo M. et al. Mesenchymal stem cells decrease blood-brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2019. – № 24. – P. 43. doi.org/10.1186/s11658-019-0167-8.
13. Luo J., Zhan Y. J., Hu Z. P. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with pancreatitis // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2019. – Vol. 132, № 18. – P. 2265–2267. doi.org/10.1097/CM9.0000000000000431.
14. Minhas P., Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with several acute pancreatitis // *Chest*. – 2020. – № 158 (4 Suppl.). – P. A758. doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.707.
15. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2, № 7872. – P. 81–84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
16. Xu W. B., Hu Q. H., Wu C. N. et al. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis // *Brain. Behav.* – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. e01261. doi.org/10.1002/brb3.1261.

## REFERENCES

1. Belykh L.S., Nikitina E.V., Strakh O.P. et al. Verification and management of hepatic encephalopathy in patients with acute pancreatitis. *World Science*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 38–43. (In Russ.)
2. Damulin I.V., Strutsenko A.A., Ogurtsov P.P. et al. Pancreatic encephalopathy: clinical, pathogenetic and diagnostic aspects. *Vestnik Kluba Pankreatologov*, 2017, vol. 37, no. 4, pp. 33–39. (In Russ.) doi.org/10.33149/vkp.2017.04.05.
3. Agarwal N., Dabria T. Intracerebral hemorrhage in the setting of acute pancreatitis. *J. Adv. Med. Dent. Sci. Res.*, 2019, vol. 12, no. 7, pp. 64–65.
4. Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy. *Am. J. Case Rep.*, 2008, no. 9, pp. 399–403.
5. Bouchaala K., Bahloul M., Bradii S. et al. Acute pancreatitis induced by diabetic ketoacidosis with major hypertriglyceridemia: report of four cases. *Case Rep. Crit. Care*, 2020, no. 2020, 7653730. https://doi.org/10.1155/2020/7653730.
6. Butt I., Ulloa N., Surapaneni B.K. et al. Refeeding syndrome and non-alcoholic wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: a clinical challenge. *Cureus*, 2019, vol. 11, no. 7, pp. e5156. doi.org/10.7759/cureus.5156.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, no. 40, pp. 373–383.
8. Dong Z., Song J., Ge M. et al. Effectiveness of a multidisciplinary comprehensive intervention model based on the Hospital Elderly Life Program to prevent delirium in patients with severe acute pancreatitis. *Ann. Palliat. Med.*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 2221–2228. doi.org/10.21037/apm-20-913.
9. Ely E.W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.*, 2001, vol. 29, no. 7, pp. 1370–1379.
10. Gill D., Sheikh N., Shah A. et al. Diffuse cerebral edema from acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia. *Am. J. Med.*, 2017, vol. 130, no. 5, pp. e211–e212. doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.047.
11. Karademir M., Gonul Y., Simsek N. et al. The neuroprotective effects of 2-APB in rats with experimentally-induced severe acute pancreatitis. *Bratisl. Lek. Listy*, 2018, vol. 119, no. 12, pp. 752–756. doi.org/10.4149/BLL\_2018\_137.
12. Lin R., Li M., Luo M. et al. Mesenchymal stem cells decrease blood-brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2019, no. 24, pp. 43. doi.org/10.1186/s11658-019-0167-8.
13. Luo J., Zhan Y.J., Hu Z.P. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with pancreatitis. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2019, vol. 132, no. 18, pp. 2265–2267. doi.org/10.1097/CM9.0000000000000431.
14. Minhas P., Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with several acute pancreatitis. *Chest*, 2020, no. 158 (suppl. 4), pp. A758. doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.707.
15. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974, vol. 2, no. 7872, pp. 81–84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
16. Xu W.B., Hu Q.H., Wu C.N. et al. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis. *Brain. Behav.*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. e01261. doi.org/10.1002/brb3.1261.

17. Zhang X. P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 134–140.
18. Zhong X., Gong S. Fatal cerebral hemorrhage associated with acute pancreatitis: A case report // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 50. – P. e8984. doi.org/10.1097/MD.00000000000008984.
17. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2007, vol. 6, no. 2, pp. 134-140.
18. Zhong X., Gong S. Fatal cerebral hemorrhage associated with acute pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 50, pp. e8984. doi.org/10.1097/MD.00000000000008984.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.  
Тел.: +7 (8442) 38–50–05.

**Михин Виктор Сергеевич**

соискатель кафедры факультетской хирургии.  
E-mail: mvs310386@yandex.ru

**Бурчуладзе Нато Шакроевна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры факультетской хирургии.  
E-mail: bur-nato@mail.ru

**Попов Александр Сергеевич**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,  
трансфузиологии и скорой медицинской помощи  
Института НМФО.  
Тел.: +7 (8442) 58–30–50.  
E-mail: airvma@yandex.ru

**Туровец Михаил Иванович**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,  
трансфузиологии и скорой медицинской помощи  
Института НМФО.  
Тел.: +7 (8442) 58–30–50.  
E-mail: turovets\_aro@mail.ru

**Михин Игорь Викторович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой факультетской хирургии.  
E-mail: docmikh@mail.ru

**Китаева Анастасия Владимировна**

специалист по учебно-методической работе кафедры  
факультетской хирургии.  
E-mail: a-kitaeva-72-77@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volgograd State Medical University,  
1, Pavshikh Bortsov Sq.,  
Volgograd, 400131.  
Phone: +7 (8442) 38–50–05.

**Viktor S. Mikhin**

Competitor of Faculty Surgery Department.  
Email: mvs310386@yandex.ru

**Nato Sh. Burchuladze**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Faculty Surgery Department.  
Email: bur-nato@mail.ru

**Aleksandr S. Popov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of  
Department of Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology  
and Emergency Medicine, Institute for Continuing Medical and  
Pharmaceutical Education.  
Phone: +7 (8442) 58–30–50.  
Email: airvma@yandex.ru

**Mikhail I. Turovets**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of  
Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology and Emergency  
Medicine, Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical  
Education.  
Phone: +7 (8442) 58–30–50.  
Email: turovets\_aro@mail.ru

**Igor V. Mikhin**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Faculty Surgery  
Department.  
Email: docmikh@mail.ru

**Anastasia V. Kitaeva**

Specialist in Educational and Methodical Activities of Faculty  
Surgery Department.  
E-mail: a-kitaeva-72-77@mail.ru



# Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса

И. Н. ТЮРИН<sup>1,2</sup>, Д. Н. ПРОЦЕНКО<sup>1,2</sup>, И. А. КОЗЛОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Номмунарна» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить гемодинамические и клинические эффекты левосимендана при нарушении насосной функции сердца у больных с сепсисом в зависимости от клинического исхода.

**Материал и методы:** ретроспективно проанализировали данные обследования 31 больного в возрасте  $52,7 \pm 2,8$  года с сепсисом или септическим шоком, которые получали на 1–4-е сут интенсивного лечения левосименданом в дозе  $0,16 [0,15–0,17]$  мг/кг ( $0,11 [0,10–0,12]$  мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>). Выделили группы: 1-я – выжившие ( $n = 19$ ), 2-я – умершие ( $n = 12$ ). Центральную гемодинамику оценивали с помощью транспульмональной термодилуции. Отличия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** До введения левосимендана большинство показателей кровообращения и дозировки симпатомиметических препаратов не имели межгрупповых отличий. После введения препарата межгрупповых отличий в величине сердечного индекса не было ( $3,8 \pm 0,3$  и  $3,5 \pm 0,3$  л/(мин · м<sup>2</sup>);  $p = 0,479$ ), однако в 1-й группе становились ниже, чем во 2-й, центральное венозное давление ( $7,0 \pm 0,7$  и  $11 \pm 1$  мм рт. ст.;  $p = 0,005$ ), лактаемия ( $1 [0,9–1,8]$  и  $2,4 [2,2–3,3]$  ммоль/л;  $p = 0,04$ ), дозировки норэпинефрина ( $0,2 [0,15–0,35]$  и  $0,5 [0,4–0,6]$  нг/кг в 1 мин;  $p = 0,023$ ), индекс глобального конечно-диастолического объема ( $693 [688–28]$  и  $870 [779–961]$  мл/м<sup>2</sup>;  $p = 0,0009$ ) и уровень NT-proBNP ( $1\,590 [1\,080–3\,160]$  и  $35\,000 [21\,400–35\,000]$  пг/мл;  $p = 0,0001$ ), выше – глобальная фракция изгнания сердца ( $23 [21–27]$  и  $15 [12–20]\%$ ;  $p = 0,015$ ) и индекс функции сердца ( $6 [5–8]$  и  $3 [3–4]$  мин<sup>-1</sup>;  $p = 0,003$ ). Независимыми предикторами летального исхода у больных, получивших левосимендан, являются исходные оценка по шкале APACHE II  $> 19$  баллов: площадь под ROC-кривой (ППК)  $0,906$  ( $p < 0,0001$ ); шкала SOFA  $> 9$  баллов: ППК  $0,805$  ( $p = 0,0002$ ); частота сердечных сокращений  $> 114$  мин<sup>-1</sup>: ППК  $0,755$  ( $p = 0,0095$ ); уровень индекса общего периферического сосудистого сопротивления  $\leq 1\,700$  дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>2</sup>: ППК  $0,806$  ( $p = 0,001$ ).

**Заключение:** у больных с неблагоприятным исходом сепсиса до введения левосимендана была значимо выше оценка по шкалам APACHE II и SOFA, больше частота сердечных сокращений и ниже индекс общего периферического сосудистого сопротивления. У выживших больных инфузия левосимендана в стандартной дозе приводила к значимому улучшению общей насосной функции сердца на фоне увеличения глобальной фракции изгнания сердца и индекса функции сердца, что сопровождалось снижением уровня NT-proBNP. У умерших больных таких благоприятных изменений центральной гемодинамики не происходило, хотя сердечный индекс после введения инодилатора увеличивался. Целесообразны дальнейшие целенаправленные исследования по эффективности левосимендана у больных с сепсисом различной тяжести, а также уточнение показаний и противопоказаний к назначению этого препарата.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, септическая кардиомиопатия, левосимендан, инотропные препараты

Для цитирования: Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Козлов И. А. Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 31–43. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-31-43

## Levosimendan Hemodynamic Effects Depending on the Outcome of Sepsis

I. N. TYURIN<sup>1,2</sup>, D. N. PROTSENKO<sup>1,2</sup>, I. A. KOZLOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study hemodynamic and clinical effects of levosimendan depending on the clinical outcome in patients with sepsis and impaired cardiac pumping function.

**Subjects and Methods.** the retrospective study involved 31 patients of  $52.7 \pm 2.8$  years old with sepsis or septic shock which were treated with levosimendan at the dose of  $0.16 [0.15–0.17]$  mg/kg ( $0.11 [0.1–0.12]$  µg × kg<sup>-1</sup> × min<sup>-1</sup>) on days 1–4 of ICU stay. The patients were divided into the following groups: Group 1 – survivors ( $n = 19$ ) and Group 2 – non-survivors ( $n = 12$ ). Central hemodynamics was assessed through transpulmonary thermodilution. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Most of the hemodynamic parameters and vasopressors and inotropes doses had no differences between the groups before levosimendan administration. There were no differences in the cardiac index ( $3.8 \pm 0.3$  vs  $3.5 \pm 0.3$  L/min/m<sup>2</sup>;  $p = 0.479$ ) between the groups following levosimendan administration, however, Group 1 demonstrated the following parameters to be lower versus Group 2: central venous pressure ( $7 \pm 0.7$  vs  $11 \pm 1$  mm Hg;  $p = 0.005$ ), blood lactate ( $1 [0.9–1.8]$  vs  $2.4 [2.2–3.3]$  mmol/L;  $p = 0.04$ ), norepinephrine dosages ( $0.2 [0.15–0.35]$  and  $0.5 [0.4–0.6]$  ng/kg/min;  $p = 0.023$ ), global end-diastolic volume index ( $693 [688–28]$  vs  $870 [779–961]$  mL/m<sup>2</sup>;  $p = 0.0009$ ) and the level of NT-proBNP ( $1,590 [1,080–3,160]$  vs  $35,000 [21,400–35,000]$  pg/mL;  $p = 0.0001$ ). Global heart ejection fraction ( $23 [21–27]$  vs  $15 [12–20]\%$ ;  $p = 0.015$ ) and heart function index ( $6 [5–8]$  vs  $3 [3–4]$  min<sup>-1</sup>;  $p = 0.003$ ) were higher in Group 1 versus Group 2. APACHE II  $> 19$  (AUC  $0.906$ ;  $p < 0.0001$ ), SOFA  $> 9$  (AUC  $0.805$ ;  $p = 0.0002$ ); heart rate  $> 114$  min<sup>-1</sup> (AUC  $0.755$ ;  $p = 0.0095$ ), and index of total peripheral vascular resistance  $< 1,700$  dyn × s × cm<sup>-5</sup> × m<sup>2</sup> (AUC  $0.806$ ;  $p = 0.001$ ) before levosimendan administration were the independent predictors of death in patients treated with levosimendan.

**Conclusion:** non-survivors patients with sepsis had significantly higher APACHE II and SOFA scores, higher heart rate and lower index of total peripheral vascular resistance before levosimendan infusion.

In survivors levosimendan infusion at a standard dose led to a significant improvement in the heart pumping function accompanying by global heart ejection fraction and heart function index increasing and NT-proBNP decreasing. In non-survivors such favorable central hemodynamics changes did not occur, although the cardiac index increased after inodilator administration.

Further studies of levosimendan efficacy in patients with sepsis of varying severity are advisable. It is necessary to specify the indications and contraindications for levosimendan administration to patients with sepsis.

*Key words:* sepsis, septic shock, septic cardiomyopathy, levosimendan, inotropic drugs

For citations: Tyurin I. N., Protsenko D. N., Kozlov I. A. Levosimendan hemodynamic effects depending on the outcome of sepsis. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 31-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-31-43

*Для корреспонденции:*

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

*Correspondence:*

Igor A. Kozlov  
Email: iakozlov@mail.ru

Оптимизация мер интенсивной терапии при сепсисе постоянно привлекает внимание клиницистов [15]. Одним из наиболее спорных аспектов в этой клинической ситуации остается применение лекарственных средств, стимулирующих сократимость миокарда. Ранее указывали на повышение летальности у больных с сепсисом, получающих кардиотоники [39], затем были опубликованы мета-анализы, результаты которых показали, что назначение инотропных лекарственных препаратов может улучшать выживаемость [7, 8]. Однако наиболее современные данные вновь выявили ассоциированность терапии добутамином и адреналином с повышением летальности при септическом шоке [32]. Дискуссионным стало и назначение левосимендана. Период начального увлечения инотропными и полезными плейотропными эффектами этого кальциевого сенситайзера [4, 24, 28, 29, 36, 40] сменился сначала очень осторожным умеренным скепсисом [31], а затем категорической рекомендацией не назначать левосимендан при сепсисе [15]. Одной из возможных причин продолжающейся дискуссии о целесообразности использования кардиотонических препаратов при лечении сепсиса является не вполне четкая формулировка показаний к их назначению, на что нередко указывают в тематических публикациях [25, 32, 34].

Важным аспектом уточнения показаний к назначению лекарственных средств в рамках оптимизации фармакотерапии является анализ возможных причин неэффективности той или иной лечебной меры, в том числе неспособности предотвратить летальный исход [33]. Полагаем, это в полной мере относится к применению левосимендана при сепсисе и септическом шоке.

Цель исследования: изучить гемодинамические и клинические эффекты левосимендана при нарушении насосной функции сердца у больных с сепсисом в зависимости от клинического исхода.

## Материал и методы

В соответствии с разрешением локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова № 212 (2021) выполнили одноцентровое простое наблюдательное исследование на основе ретроспективного анализа данных медицинских карт больных, получивших в рамках комплексной интенсивной терапии сепсиса левосимендан.

Критерии включения в ретроспективное исследование:

- возраст от 18 до 85 лет;

- наличие сепсиса или септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3» [35];

- наличие в медицинской карте данных инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (ЦГД) с помощью транспульмональной термодилуции (ТПТД) до, во время введения левосимендана и в течение 2 сут после инфузии;

- снижение перед назначением левосимендана насосной функции сердца с уменьшением показателя «производительность сердца, обусловленная нагрузкой» (ПСОП) до уровня 80% и менее [2, 38], несмотря на инфузионную терапию и использование симпатомиметиков;

- наличие письменного информированного согласия больного на использование инвазивных мер наблюдения и лечения.

Критерии невключения:

- отсутствие данных ТПТД о снижении перед назначением левосимендана показателей насосной функции сердца;

- сопутствующие клапанные заболевания сердца и осложненные формы ишемической болезни сердца, хроническая недостаточность кровообращения в анамнезе;

- терминальная стадия онкологического заболевания;

- тяжелые заболевания эндокринной системы, черепно-мозговая или сочетанная травма, терминальная стадия хронических легочных заболеваний;

- беременность;

- летальный исход, не связанный с сепсисом;

- перевод больного в другое отделение или стационар.

Первично отобрали 55 медицинских карт больных, получивших во время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) левосимендан. После оценки критериев не включили в исследование 14 больных по следующим причинам: отсутствие в медицинской карте данных ТПТД и/или данных о снижении перед назначением левосимендана показателей насосной функции сердца – 10 наблюдений; данные о сопутствующих клапанных заболеваниях сердца и/или осложненных формах ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения – 6; сопутствующие заболевания, соответствующие критериям невключения, – 5; летальный исход, не связанный с сепсисом, – 2 (субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва артериальной аневризмы – 1; рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – 1; перевод в другое отделение или стационар – 1.

Проанализировали данные обследования и лечения 31 больного (25 мужчин и 6 женщин) в возрасте 22–80 ( $52,7 \pm 2,8$ ) лет с сепсисом или септическим шоком, установленными в соответствии с критериями «Сепсис-3» [34]. У больных диагностировали: острый деструктивный панкреатит ( $n = 6$ ), острый аппендицит ( $n = 1$ ), перфоративную язву желудка или двенадцатиперстной кишки ( $n = 4$ ), перфорацию кишечника ( $n = 1$ ), внебольничную пневмонию ( $n = 19$ ). При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния больных по шкале APACHE II колебалась в диапазоне 9–28 ( $17,8 \pm 0,9$ ) баллов, по шкале SOFA – 3–13 ( $9,3 \pm 0,5$ ) баллов, уровень прокальцитонина (ПКТ) составлял 1,1–198,0 ( $6,9 [2,33–35,30]$ ) пг/мл. Летальный исход на 7–16-е ( $10,20 \pm 0,75$ ) сут нахождения в ОРИТ наступил у 12 (38,7%) больных, 14-суточная летальность составила 35,5%, 28-суточная – 38,7%.

Ретроспективно выделили группы: 1-ю – выжившие больные ( $n = 19$ ) и 2-ю – умершие ( $n = 12$ ). Группы не различались по половому составу (15/4 и 10/2;  $p = 0,869$ ) и возрасту (50,5 [33,0–65,0] и 59,5 [47,0–67,5] года;  $p = 0,138$ ). Оценка тяжести состояния по шкале APACHE II при поступлении в ОРИТ у больных 1-й группы была меньше: 16,0 [14,2–18,0] и 21,0 [20,0–23,7] балла ( $p = 0,0003$ ).

Больные получали стандартное интенсивное лечение, включавшее инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, стартовую деэскалационную антибиотикотерапию с дальнейшей сменой препаратов согласно результатам бактериологических посевов биологических сред и другие лечебные меры. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [35]. К моменту начала инфузии левосимендана всем больным проводили искусственную вентиляцию легких и седацию пропофолом.

Введение левосимендана начинали на 1–4-е (1,0 [1,0–2,0]) сут от поступления в ОРИТ путем непрерывной инфузии с постоянной скоростью. Нагрузочную дозу препарата не вводили. Скорость инфузии препарата составляла 0,07–0,16 (0,11 [0,10–0,12])  $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , общая доза – 0,10–0,24 (0,16 [0,15–0,17])  $\text{мг/кг}$ .

Всем больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма Pulsion Medical Systems), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторинговой системы Dräger. Определение сердечного выброса (СВ) осуществляли с помощью ТПТД по стандартной методике [3].

Регистрировали и анализировали: среднее артериальное давление ( $\text{АД}_{\text{ср}}$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД), СВ, сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индексы удар-

ного объема (ИУО), ОПСС (ИОПСС), глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС =  $\text{СИ/ИГКДО}$ ), уровень лактатемии, оценку по шкале SOFA и дозировку норадреналина (НЭ).

Рассчитывали и анализировали:

- ПСОП – по формуле [38]:

$\text{ПСОП (\%)} = \text{измеренный СВ} / \text{расчетный СВ} \times 100\%$ , где

расчетный СВ =  $394,07 \times \text{ОПСС}^{-0,64}$ ;

- индекс мощности сердца (ИМС) – по формуле:

$\text{ИМС (Вт/м}^2\text{)} = \text{СИ} \times \text{АД}_{\text{ср}}/451$ ;

- вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) [1] – по формуле:

$\text{ВИИ (у. е.)} = \text{доза НЭ (мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}\text{)} \times 100 + \text{доза допамина (мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}\text{)} + \text{доза добу-тамина (мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}\text{)} + \text{доза эпинефрина (мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}\text{)} \times 100$ ;

- отношение  $\text{АД}_{\text{ср}}/\text{доза НЭ (у. е.)}$ .

У всех больных клинические, стандартные гемодинамические показатели и параметры ЦГД анализировали на этапах: 1-й – до начала инфузии левосимендана; 2-й – через 12 ч от начала инфузии; 3-й – при окончании инфузии и 4-й – через 1 сут после окончания инфузии.

Уровень ПКТ определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора miniVIDAS (BioMérieux, Франция). Лактатемию на этапах исследования регистрировали стандартным лабораторным методом. Перед началом инфузии левосимендана и через 48 ч после ее окончания определяли содержание в венозной крови неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) фотометрическим методом с помощью автоматического анализатора Dimension Xpand Plus (Siemens, США).

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Учитывая ограниченный объем выборки, характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро – Уилка, Шапиро – Франка и Д'Агостино – Пирсона. Все данные представили в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей (P25 – P75), а данные, имевшие нормальное распределение, дополнительно в виде средних величин (M) и ошибок средних (m). Частоту признаков представили в виде средней частоты (P). Отличия данных несвязанных выборок (межгрупповые сравнения) при распределении данных, отличном от нормального, оценивали по критерию Манна – Уитни, при нормальном распределении – по t-критерию Стьюдента; внутригрупповые поэтапные отличия в связанных выборках оценивали с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Для установления прогностической значимости показателей изучили влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно

(1 – есть признак, 0 – нет признака), с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния ( $p$ ). Для оценки разделительной способности независимых переменных (разграничение больных с наличием и отсутствием признака) выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые продемонстрировали предикторную значимость по данным логистической регрессии.

Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ ППК и статистической значимости ( $p$ ) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК  $> 0,9$  – отличным,  $0,80–0,89$  – очень хорошим,  $0,70–0,79$  – хорошим,  $0,60–0,69$  – средним,  $0,50–0,59$  – неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсечения, точка «cut-off»), т. е. значение переменной, указывающее на риск наличия признака, определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (миним

альная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Отличия и выявленные закономерности считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Переносимость инфузии левосимендана в 19 из 31 (61,3%) наблюдения была полностью удовлетворительной. У 5 (16,1%) больных потребовалось снижение скорости введения препарата, показаний к прекращению инфузии не было. В 10 (32,3%) наблюдениях в связи со снижением АД<sub>ср</sub> увеличивали дозы НЭ с  $0,2 [0,200–0,225]$  до  $0,6 [0,35–0,79]$  мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>; в 11 (35,5%) – в первые часы инфузии зарегистрировали увеличение ЧСС с  $90,8 \pm 5,5$  до  $106,3 \pm 4,6$  мин<sup>-1</sup> ( $p = 0,004$ ). На фоне введения инодилатора минимальное АД<sub>ср</sub> составило 51 мм рт. ст., максимальный уровень тахикардии – 142 мин<sup>-1</sup>. Общая частота побочных эффектов достигла 38,7%.

До начала инфузии левосимендана межгрупповые отличия клинических и стандартных гемодинамических показателей (табл. 1) были мини-

**Таблица 1. Стандартные гемодинамические и клинические показатели у выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) больных с сепсисом, получивших левосимендан**

**Table 1. Standard hemodynamic and clinical parameters in survivors (Group 1) and non-survivors (Group 2) with sepsis treated with levosimendan**

| Показатели                                          | Группы | Значения показателей на этапах исследования |                                   |                                    |                                   |
|-----------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                     |        | до инфузии (1)                              | 12 ч инфузии (2)                  | конец инфузии (3)                  | сутки после инфузии (4)           |
| АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.                       | 1-я    | 73,0 [54,0–88,0]                            | 88,7 [75,0–94,4]                  | 89,1 $\pm$ 3,2 (88,4 [80,0–92,0])  | 87,7 [84,5–90,0]                  |
|                                                     | 2-я    | 68,0 [61,5–78,5]                            | 73,0 [71,0–86,5]                  | 79,9 $\pm$ 2,7 (80,0 [72,3–86,6])  | 83,6 [73,0–89,8]                  |
|                                                     | $p$    | 0,814                                       | 0,151                             | 0,056                              | 0,292                             |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>                              | 1-я    | 105 [85–110] (98,7 $\pm$ 4,0)               | 100 [91–110] (101,0 $\pm$ 4,0)    | 100 [91–110]                       | 104 [89–115] (102,9 $\pm$ 3,8)    |
|                                                     | 2-я    | 117 [104–120] (112,5 $\pm$ 4,0)             | 101 [93–123] (107,3 $\pm$ 5,5)    | 99 [90–116] (103,7 $\pm$ 5,4)      | 101 [87–112] (100,0 $\pm$ 4,7)    |
|                                                     | $p$    | 0,021                                       | 0,479                             | 0,965                              | 0,595                             |
| ЦВД, мм рт. ст.                                     | 1-я    | 8,0 [6,3–11,8] (8,9 $\pm$ 0,8)              | 8,0 [5,0–10,0] (8,00 $\pm$ 0,97)  | 7,0 [5,2–8,7] (7,20 $\pm$ 0,73)    | 8,0 [6,5–9,5] (8,0 $\pm$ 0,58)    |
|                                                     | 2-я    | 10,0 [9,0–10,8] (9,9 $\pm$ 0,8)             | 10,0 [9,0–10,5] (9,9 $\pm$ 0,76)  | 11,5 [9,5–12,0] (11,10 $\pm$ 1,04) | 12,5 [9,0–14,0] (12,7 $\pm$ 1,5)  |
|                                                     | $p$    | 0,356                                       | 0,145                             | 0,005                              | 0,0025                            |
| Доза НЭ, мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> | 1-я    | 0,2 [0,2–0,4]                               | 0,2 [0,19–0,40]                   | 0,2 [0,15–0,35]                    | 0,2 [0,10–0,27]                   |
|                                                     | 2-я    | 0,3 [0,20–1,18]                             | 0,4 [0,2–0,83]                    | 0,5 [0,45–0,60]                    | 0,5 [0,4–0,6]                     |
|                                                     | $p$    | 0,159                                       | 0,203                             | 0,023                              | 0,007                             |
| ВИИ, у. е.                                          | 1-я    | 22,0 [20,5–38,3]                            | 25,0 [12,3–41,1]                  | 20,0 [9,7–29,5]                    | 22,0 [12,0–28,5]                  |
|                                                     | 2-я    | 30,0 [30,0–128,4]                           | 30,0 [20,0–65,0]                  | 57,5 [46,2–61,5]                   | 55,9 [47,5–80,0]                  |
|                                                     | $p$    | 0,140                                       | 0,395                             | 0,006                              | 0,005                             |
| АД <sub>ср</sub> /доза НЭ, у. е.                    | 1-я    | 265,0 [233,3–476,2]                         | 311,6 [181,2–376,4]               | 418,2 [207,4–568,4]                | 442,4 [300,0–850,0]               |
|                                                     | 2-я    | 270,0 [47,3–342,4]                          | 201,2 [85,3–432,4]                | 145,2 [129,0–227,5]                | 146,0 [122,3–217,8]               |
|                                                     | $p$    | 0,606                                       | 0,208                             | 0,007                              | 0,007                             |
| Лактацемия, моль/л                                  | 1-я    | 1,5 [1,2–1,9]                               | 1,4 [1,2–1,6]                     | 1,1 [0,9–1,8]                      | 1,1 [0,9–1,2]                     |
|                                                     | 2-я    | 1,9 [1,3–2,4]                               | 1,95 [1,8–2,9]                    | 2,4 [2,2–3,3]                      | 2,4 [1,9–2,7]                     |
|                                                     | $p$    | 0,415                                       | 0,123                             | 0,040                              | 0,018                             |
| SOFA, баллы                                         | 1-я    | 9,0 [8,0–10,0] (8,3 $\pm$ 0,6)              | 8,0 [8,0–10,5] (8,9 $\pm$ 0,56)   | 7,0 [6,0–9,0] (7,4 $\pm$ 0,4)      | 6,0 [6,0–8,0] (6,8 $\pm$ 0,4)     |
|                                                     | 2-я    | 11,0 [9,5–12,0] (10,8 $\pm$ 0,5)            | 11,0 [10,0–12,0] (11,0 $\pm$ 0,4) | 11,0 [10,0–11,8] (10,8 $\pm$ 0,5)  | 11,5 [10,0–13,0] (11,4 $\pm$ 0,7) |
|                                                     | $p$    | 0,006                                       | 0,01                              | $< 0,0001$                         | $< 0,0001$                        |

мальны: в 1-й группе были ниже ЧСС и оценка по SOFA. На II этапе сохранялось только отличие в уровне SOFA. После окончания инфузии инодилатора (этапы III и IV) у больных 1-й группы становились ниже ЦВД, доза НЭ, ВИИ, отношение АД<sub>ср</sub>/доза НЭ и лактатемия. Сохранялось отличие в оценке по SOFA. Значимых поэтапных изменений всех изученных показателей в обеих группах не было ( $p > 0,05$  при всех сравнениях).

Перед введением инодилатора у больных 1-й группы регистрировали более высокое ИОПСС (табл. 2), кроме того, прослеживалась выраженная тенденция к меньшим значениям ПСОП. Отличий в значениях других параметров ЦГД не было. На последующих этапах не было межгрупповых отличий в интегральных показателях насосной функции сердца (СИ, ПСОП, ИМС), а также в уровне ИУО и ИОПСС. На II и III этапах регистрировали отличия в значениях ИГКДО. Вместе с тем после введения левосимендана (этапы III и IV) в 1-й группе становились значимо выше ГФИС и ИФС.

Дополнительный анализ показал, что прирост СИ к IV этапу в 1-й группе составил 82,0% по отношению к I этапу ( $p < 0,0001$ ), а во 2-й – 48,8% ( $p = 0,003$ ). При статистически не различавшейся в группах ( $p = 0,13$ ) степени прироста СИ динамика показателей, характеризующих эффективность работы сердца (ГФИС и ИФС), имела отчетливые отличия (рис. 1). У больных 1-й группы значимо возрастали: ГФИС – начиная с III этапа, ИФС – начиная со II этапа. Во 2-й группе значимых поэтапных изменений обоих показателей не было.

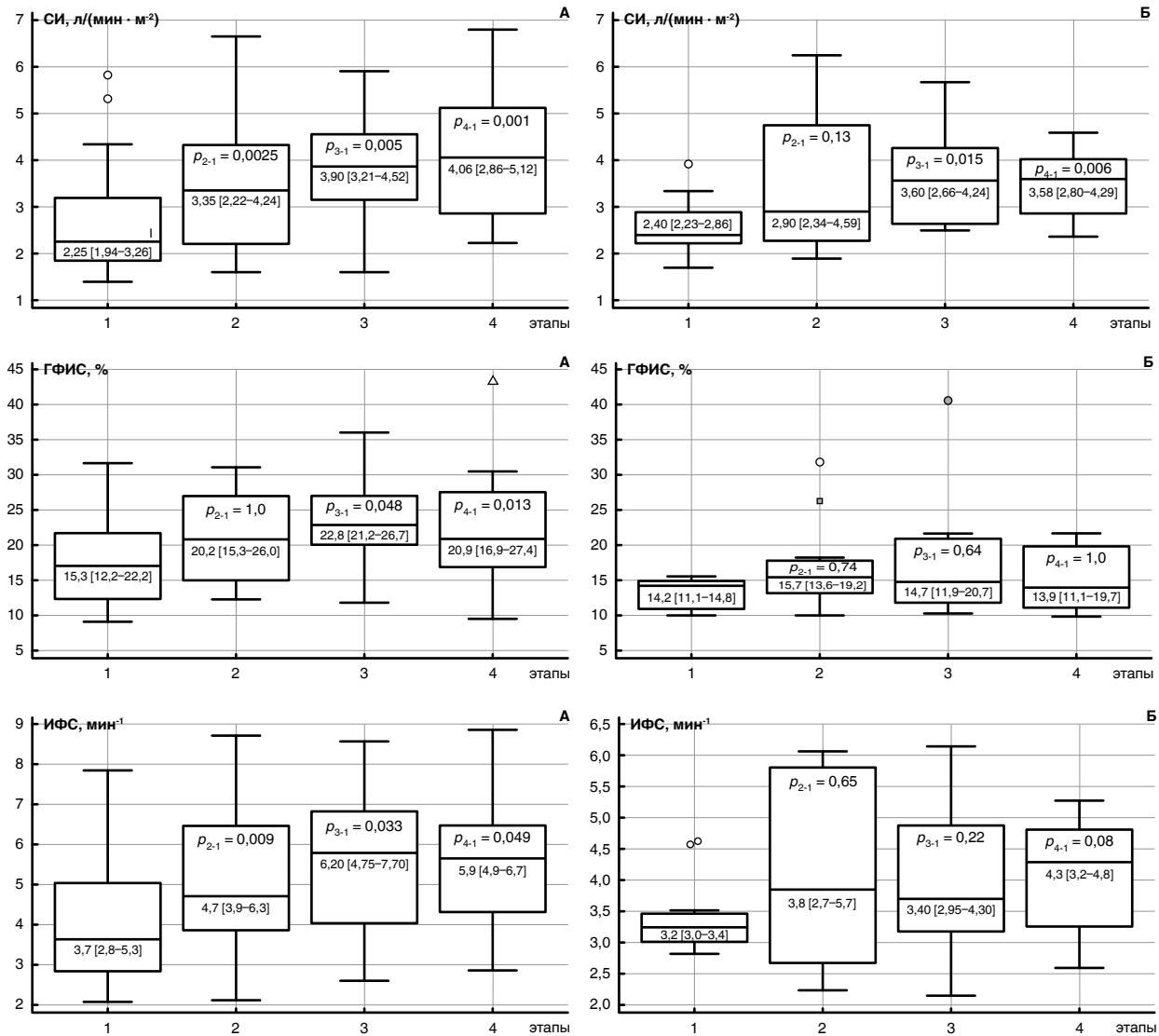
Уровень NT-proBNP до введения левосимендана в обеих группах был резко повышен и значимо не отличался, хотя и прослеживалась тенденция к большему уровню во 2-й группе (рис. 2). После инфузии инодилатора динамика маркера напряжения миокарда была разнонаправленной: в 1-й группе он значимо снижался, а во 2-й повышался, достигая крайне высоких значений.

Предикторами летального исхода (табл. 3) у больных, получивших левосимендан, были оценка

Таблица 2. Показатели ЦГД у выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) больных с сепсисом, получивших левосимендан

Table 2. CHD indices in survivors (Group 1) and non-survivors (Group 2) with sepsis treated with levosimendan

| Показатели                                         | Группы | Значения показателей на этапах исследования |                                     |                                     |                                     |
|----------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                    |        | до инфузии (1)                              | 12 ч инфузии (2)                    | конец инфузии (3)                   | сутки после инфузии (4)             |
| СИ, л/(мин · м <sup>2</sup> )                      | 1-я    | 2,25 [1,94–3,26]                            | 3,35 [2,22–4,24] (3,50 ± 0,33)      | 3,9 [3,21–4,52] (3,85 ± 0,28)       | 4,06 [2,86–5,12]                    |
|                                                    | 2-я    | 2,4 [2,23–2,86]                             | 2,9 [2,34–4,59] (3,60 ± 0,45)       | 3,6 [2,66–4,24] (3,55 ± 0,31)       | 3,6 [2,8–4,29]                      |
|                                                    | $p$    | 0,678                                       | 0,991                               | 0,479                               | 0,246                               |
| ПСОП, %                                            | 1-я    | 48,1 [43,3–58,2] (50,5 ± 4,1)               | 82,3 [62,5–96,6] (81,5 ± 6,5)       | 75,8 [73,0–81,8] (77,8 ± 4,4)       | 81,0 [73,0–91,9] (83,3 ± 5,0)       |
|                                                    | 2-я    | 70,1 [53,2–77,8] (66,0 ± 4,5)               | 68,8 [62,0–80,0] (69,1 ± 3,8)       | 77,5 [58,0–103,7] (82,7 ± 8,2)      | 72,1 [65,7–90,1] (79,1 ± 5,8)       |
|                                                    | $p$    | 0,058                                       | 0,592                               | 0,918                               | 0,484                               |
| ИМС, Вт/м <sup>2</sup>                             | 1-я    | 0,337 [0,258–0,492] (0,390 ± 0,04)          | 0,718 [0,506–0,875] (0,747 ± 0,073) | 0,720 [0,553–0,899] (0,696 ± 0,056) | 0,767 [0,536–0,952] (0,788 ± 0,064) |
|                                                    | 2-я    | 0,369 [0,274–0,513] (0,387 ± 0,040)         | 0,629 [0,400–0,746] (0,651 ± 0,092) | 0,513 [0,423–0,751] (0,593 ± 0,074) | 0,716 [0,448–0,760] (0,624 ± 0,059) |
|                                                    | $p$    | 0,960                                       | 0,421                               | 0,273                               | 0,164                               |
| ИУО, мл/м <sup>2</sup>                             | 1-я    | 21,0 [20,1–38,0]                            | 31,0 [25,4–42,0] (35,3 ± 3,4)       | 38,0 [29,5–43,0]                    | 37,5 [29,0–45,0]                    |
|                                                    | 2-я    | 25,6 [21,1–30,9]                            | 32,9 [29,2–45,5] (36,3 ± 3,8)       | 37,0 [27,5–43,9]                    | 30,8 [24,0–43,4]                    |
|                                                    | $p$    | 0,856                                       | 0,853                               | 0,925                               | 0,155                               |
| ИОПСС, дин · с · см <sup>-5</sup> · м <sup>2</sup> | 1-я    | 1 950 [1 684–2 509] (1 950 ± 219)           | 1 850 [1 433–2 271] (1 907 ± 184)   | 1 671 [1 419–2 038] (1 754 ± 131)   | 1 750 [1 458–2 170] (1 889 ± 178)   |
|                                                    | 2-я    | 1 500 [1 465–1 700] (1 577 ± 44)            | 1 600 [1 469–1 906] (1 714 ± 106)   | 1 556 [1 221–1 959] (1 751 ± 158)   | 1 642 [1 537–1 868]                 |
|                                                    | $p$    | 0,006                                       | 0,521                               | 0,690                               | 0,723                               |
| ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>                           | 1-я    | 686 [618–800] (675 ± 39)                    | 701 [629–785] (686 ± 32)            | 693 [613–740] (688 ± 28)            | 717,0 [657,0–978,5]                 |
|                                                    | 2-я    | 745 [690–800] (740 ± 29)                    | 850 [773–912] (855 ± 61)            | 870 [779–961] (905 ± 58)            | 854,5 [815,0–900,0]                 |
|                                                    | $p$    | 0,258                                       | 0,012                               | 0,0009                              | 0,155                               |
| ГФИС, %                                            | 1-я    | 15,3 [12,2–22,2]                            | 20,2 [15,3–26,0] (20,5 ± 1,7)       | 22,8 [21,2–26,7]                    | 20,9 [16,9–27,4] (22,2 ± 2,1)       |
|                                                    | 2-я    | 14,2 [11,1–14,8]                            | 15,7 [13,6–19,2] (13,6 ± 1,5)       | 14,7 [11,9–20,7]                    | 13,9 [11,1–19,7] (14,9 ± 1,4)       |
|                                                    | $p$    | 0,139                                       | 0,169                               | 0,015                               | 0,019                               |
| ИФС, мин <sup>-1</sup>                             | 1-я    | 3,7 [2,8–5,3]                               | 4,7 [3,9–6,3] (5,10 ± 0,46)         | 6,2 [4,75–7,70]                     | 5,9 [4,9–6,7] (5,90 ± 0,48)         |
|                                                    | 2-я    | 3,2 [3,0–3,4]                               | 3,8 [2,7–5,7] (4,10 ± 0,47)         | 3,4 [2,95–4,30]                     | 4,3 [3,2–4,8] (4,00 ± 0,29)         |
|                                                    | $p$    | 0,337                                       | 0,142                               | 0,003                               | 0,009                               |



**Рис. 1.** Поэтапная динамика СИ, ГФИС и ИФВ в 1-й (А) и 2-й (Б) группах.

Примечание:  $p$  – значимость поэтапных отличий по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони

**Fig. 1.** Stepwise changes of CI, GHEF and CFI in Group 1 (A) and Group 2 (B).

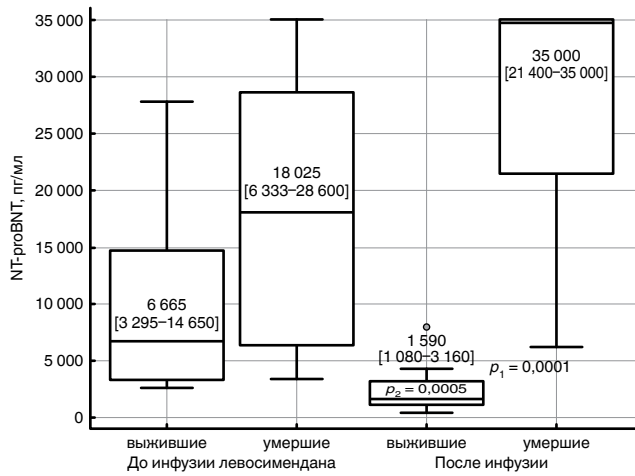
Note:  $p$  – the significance of the stepwise differences according to the Wilcoxon test with the Bonferroni correction

по шкалам АРАСНЕ II и SOFA, ЧСС и ИОПСС до начала инфузии кальциевого сенситайзера. Ни один другой параметр не указывал на высокий риск летальности. Дискриминационная способность оценки по АРАСНЕ II соответствовала модели отличного качества (рис. 3): ППК 0,906 (95%-ный ДИ 0,735–0,983;  $p < 0,0001$ ). На риск летальности указывало ПЗ АРАСНЕ II  $> 19$  баллов с чувствительностью 90,9% и специфичностью 94,1%. ППК оценки по SOFA (рис. 4) составила 0,805 (95%-ный ДИ 0,612–0,929;  $p = 0,0002$ ) и указывала на очень хорошее качество модели. ПЗ  $> 9$  баллов дискриминировало наблюдения с летальным исходом с чувствительностью 72,7% и специфичностью 70,6%. Дискриминационная способность ЧСС соответствовала модели хорошего качества (рис. 5): ППК 0,755 (95%-ный ДИ 0,561–0,894;  $p = 0,0095$ ). На риск летальности указывало ПЗ ЧСС  $> 114$  мин<sup>-1</sup> с чувствительностью 58,3% и специфичностью 88,2%. ПЗ с более высокой чувствительностью,

а также с лучшим балансом чувствительности и специфичности не было. ИОПСС обеспечивала модель очень хорошего качества (рис. 6): ППК 0,806 (95%-ный ДИ 0,618–0,929;  $p = 0,001$ ). На риск летальности указывало ПЗ ИОПСС  $\leq 1700$  дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>2</sup> с достаточно сбалансированными удовлетворительными чувствительностью и специфичностью – 82,3 и 75,0%.

## Обсуждение

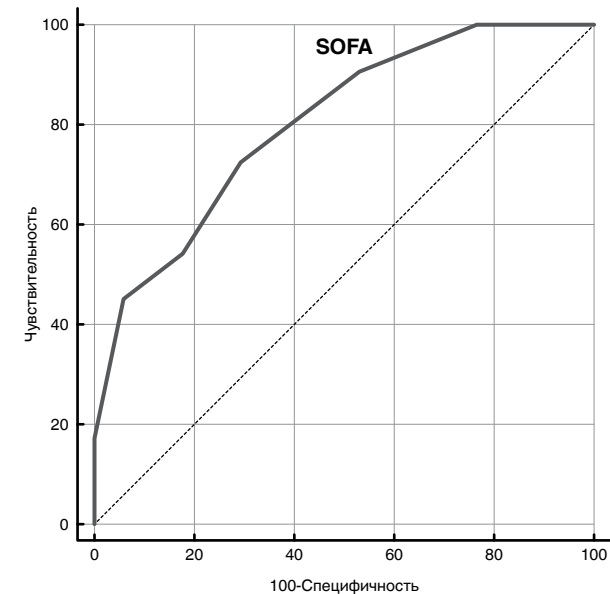
Прежде всего отметим, что до настоящего времени общепринятые показания к назначению левосимендана при сепсисе не актуализированы. Препарат используют у больных с варьирующей фракцией изгнания левого желудочка (ЛЖ) и различным уровнем СИ, от нормального до критически сниженного ( $< 2,2$  л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup>) [11, 18]. Вместе с тем миокардиальная дисфункция при сепсисе может



**Рис. 2.** Динамика NT-proBNP у выживших и умерших больных, получивших левосимендан. Примечание:  $p_1$  – значимость межгрупповых отличий по критерию Манна – Уитни;  $p_2$  – значимость поэтапных отличий по критерию Вилкоксона

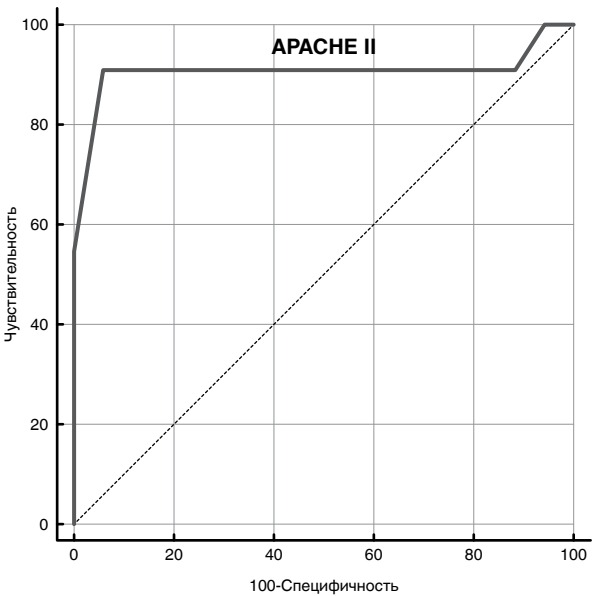
**Fig. 2.** Changes in NT-proBNP level in survivors and non-survivors treated with levosimendan. Note:  $p_1$  – significance of intergroup differences according to the Mann-Whitney test;  $p_2$  – significance of stepwise differences according to the Wilcoxon test

«маскироваться» за счет снижения постнагрузки [20, 30]. Это усложняет оценку реального соотношения дистрибутивных и кардиогенных механизмов нарушений ЦГД и, соответственно, корректное определение показаний к использованию инодилатора.



**Рис. 4.** ROC-кривая, отражающая разделятельную способность оценки по шкале SOFA в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

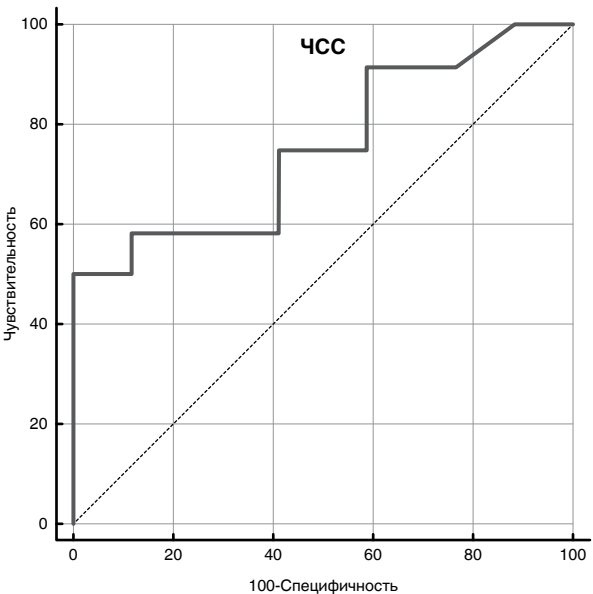
**Fig. 4.** ROC-curve reflecting the separating power of the score on the SOFA scale in relation to mortality in patients treated with levosimendan



**Рис. 3.** ROC-кривая, отражающая разделятельную способность оценки по шкале APACHE II в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

**Fig. 3.** ROC-curve reflecting the separation power of the APACHE II score for mortality in patients treated with levosimendan

Трудности в оценке функции миокарда при сниженной постнагрузке обусловили интерес исследователей к показателю ПСОП, значения которого  $\leq 80\%$ , по их мнению, указывают на латентные нарушения сократимости [38]. Выполненное в дальнейшем исследование подтвердило, что ПСОП  $\leq 80\%$  является ранним предиктором



**Рис. 5.** ROC-кривая, отражающая разделятельную способность ЧСС в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

**Fig. 5.** ROC-curve reflecting the separation power of heart rate in relation to mortality in patients treated with levosimendan

Таблица 3. Потенциальные независимые предикторы неблагоприятного исхода сепсиса у больных, получивших левосимендан

Table 3. Potential independent predictors of the unfavorable outcome of sepsis, In patients treated with levosimendan

| Показатели                | ОШ     | 95%-ный ДИ     | p     |
|---------------------------|--------|----------------|-------|
| Пол                       | 3,1429 | 0,3060–32,2795 | 0,335 |
| Возраст                   | 1,0484 | 0,9912–1,1090  | 0,099 |
| APACHE II                 | 1,6104 | 1,1034–2,3506  | 0,013 |
| SOFA                      | 1,9555 | 1,1215–3,4096  | 0,018 |
| ПКТ                       | 0,9690 | 0,9229–1,0173  | 0,205 |
| АД <sub>ср</sub>          | 1,0060 | 0,9649–1,0489  | 0,778 |
| ЧСС                       | 1,0702 | 1,0023–1,1426  | 0,043 |
| ЦВД                       | 1,0873 | 0,8132–1,4539  | 0,572 |
| АД <sub>ср</sub> /доза НА | 0,9988 | 0,9937–1,0040  | 0,653 |
| Лактатемия                | 0,8061 | 0,3725–1,7446  | 0,566 |
| SOFA                      | 1,1389 | 0,8174–1,5876  | 0,442 |
| ПКТ                       | 0,9690 | 0,9229–1,0173  | 0,205 |
| СИ                        | 1,4537 | 0,6783–3,1155  | 0,336 |
| ПСОП                      | 1,0578 | 0,9990–1,1200  | 0,059 |
| ИМС                       | 0,994  | 0,9924–1,0065  | 0,875 |
| ИУО                       | 1,0397 | 0,9680–1,1167  | 0,286 |
| ИОПСС                     | 0,9969 | 0,9940–0,9998  | 0,035 |
| ИГКДО                     | 1,0045 | 0,9976–1,0114  | 0,201 |
| ГФИС                      | 1,0317 | 0,9092–1,1706  | 0,629 |
| ИФС                       | 1,0540 | 0,6468–1,7176  | 0,833 |
| NT-proBNP                 | 1,0001 | 1,0000–1,0002  | 0,101 |

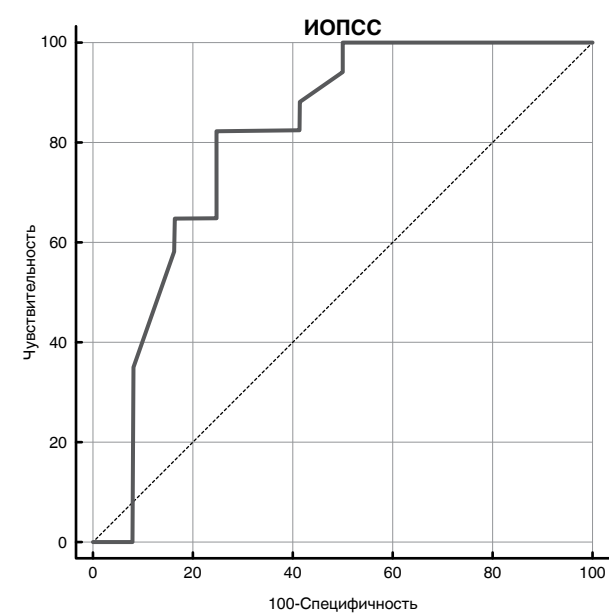


Рис. 6. ROC-кривая, отражающая разделительную способность ИОПСС в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

Fig. 6. ROC-curve reflecting the separating power of total peripheral vascular resistance index in relation to lethality in patients treated with levosimendan

летального исхода сепсиса, в том числе у больных со значениями СИ, находящимися в пределах физиологической нормы [2]. Исходя из этих сообра-

жений, посчитали возможным оценить гемодинамические и клинические эффекты левосимендана в группах выживших и умерших больных со сниженным ПСОП.

Частота артериальной гипотензии и тахикардии, а также собственно тахикардии у обследованных нами больных с сепсисом, получавших левосимендан, оказалась выше, чем общая частота этих побочных эффектов (13,5%) в исследовании LeoPARDS [18]. Вместе с тем авторы сообщают, что частота тахикардии при использовании левосимендана в практике ОРИТ может достигать 21%, а при сочетанном назначении инодилатора и вазопрессора (НЭ) – 41% [13], что вполне соответствует нашим данным.

Развитие артериальной гипотензии является хорошо известным побочным эффектом левосимендана [17, 26, 33]. Вазодилатирующий эффект препарата имеет сложный комплексный механизм, в значимой степени обусловленный влиянием на калиевые каналы (K<sup>+</sup>-каналы) сарколеммы гладкомышечных клеток сосудистой стенки с развитием их гиперполяризации и миорелаксации [26, 27]. Наиболее изучена активация под влиянием левосимендана АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов, показана также роль активации потенциал-зависимых K<sup>+</sup>-каналов и кальций-регулируемых K<sup>+</sup>-каналов большого тока [10, 17]. Обсуждают ряд других механизмов. Инодилатор может влиять на вазодилатацию, обусловленную оксид азота-зависимыми процессами

с участием циклического гуанозин-монофосфата и протеинкиназы G, а также повышением активности протеинкиназы A за счет ингибирования фосфодиэстеразы III [17]. Значимый вклад в развитие артериальной гипотензии при введении левосимендана может вносить выраженная венодилатация, снижающая приток крови к сердцу [10].

Механизм тахикардии, осложняющий в ряде наблюдений введение левосимендана, также может быть обусловлен влиянием на активность ионных каналов. Усиление ионных токов через АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы и потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа изменяют электрофизиологические процессы в миокарде – укорачивают рефрактерный период и продолжительность потенциала действия [16]. На возможный положительный хронотропный эффект инодилатора указывают многие исследователи [12, 17, 26, 27]. Очевидно, вполне обоснован интерес клиницистов к совместному применению левосимендана и бета-адреноблокаторов, в том числе у больных с сердечной недостаточностью и сепсисом [14]. Однако данные о частоте тахикардии на фоне инфузии препарата значимо варьируются.

Отсутствие значимых поэтапных изменений общеклинических и стандартных гемодинамических показателей в результате инфузии левосимендана продемонстрировано в ряде исследований [11, 18, 24]. Вместе с тем выполненный анализ показал, что после введения кальциевого сенситайзера показатели, характеризующие использование симпатомиметиков (доза НЭ, ВИИ,  $AD_{cp}$ /доза НЭ) у выживших больных, начинали отличаться от значений в группе умерших, что свидетельствовало о поддержании АД за счет меньшей интенсивности симпатомиметической терапии. Кроме того, появление межгрупповых отличий в уровне ЦВД и лактатемии также могло указывать на более выраженное улучшение функции сердца у выживших больных. При этом значения ИГКДО, находившиеся в обеих группах в пределах нормы, хотя и отличавшиеся на отдельных этапах, указывали на практически нормальный уровень волемии [3].

Отчетливое улучшение сократимости миокарда под влиянием левосимендана у больных с сепсисом и септическим шоком продемонстрировано в ряде целенаправленных исследований и метаанализов [11, 23, 24]. Показано, что инфузия препарата сопровождается увеличением СИ [9, 11, 23], повышением ФИ [11, 24] и индекса ударной работы ЛЖ [23], а также уменьшением конечно-диастолического объема ЛЖ [24] и снижением уровня лактатемии [9, 11, 23]. Однако улучшение насосной функции сердца после введения левосимендана не снижает реанимационную и отдаленную летальность, в том числе при сравнении с добутамином [9, 11, 18, 23].

Можно предположить, что отсутствие влияния на летальность в обширных исследованиях обусловлено, во-первых, индивидуальными особенностями гемодинамических эффектов кальциевого сенситайзера у отдельных больных, во-вторых, различ-

ным вкладом миокардиальной депрессии в общую тяжесть состояния больных.

В основе действия левосимендана лежит сенсibilизация тропонина С к ионам  $Ca^{2+}$ . Препарат связывается с регуляторным доменом  $Ca^{2+}$ -насыщенного тропонина С и стабилизирует конформацию кальций-тропонинового комплекса, ингибируя эффекты тропонина I. В результате увеличивается скорость образования актин-миозиновых мостиков и замедляется скорость их диссоциации [17, 26, 27]. При сепсисе возможна значимая вариабельность исходной (до введения препарата) чувствительности тропонина С к  $Ca^{2+}$  [19]: при легком течении сепсиса чувствительность миофиламентов миокарда к  $Ca^{2+}$  снижается за счет гиперфосфорилирования тропонина I, а при тяжелом – повышается вследствие нарушения окислительно-восстановительных процессов. Фармакодинамика кальциевого сенситайзера на фоне повышенной чувствительности к ионам  $Ca^{2+}$  до настоящего времени не изучена, в равной степени как и риск побочных эффектов препарата при таких биохимических сдвигах.

Наши данные показали, что у выживших больных выраженный прирост СИ после инфузии левосимендана происходил на фоне стойкого увеличения показателей, характеризующих эффективность насосной функции сердца (ГФИС, ИФС), что совпадает с результатами оценки у больных с сепсисом динамики систолической функции ЛЖ под влиянием этого препарата [11, 23, 24].

При септической кардиомиопатии уменьшение СИ, снижение ФИ и ударного объема ЛЖ ассоциировано с приростом содержания в крови NT-proBNP [21]. Поэтому значимое снижение у выживших больных исходно повышенного уровня NT-proBNP явилось дополнительным аргументом, подтверждающим отчетливый положительный инотропный эффект инодилатора. У больных 2-й группы, напротив, прогрессирующий прирост концентрации маркера напряжения миокарда являлся явно неблагоприятным прогностическим признаком [5, 41].

При анализе обширных исследований и метаанализов остается не вполне ясным вопрос о наличии и выраженности септической кардиомиопатии у больных, получающих левосимендан. Например, в метаанализе [11] объединены исследования, в которых инодилатор назначали больным в тяжелом состоянии с сепсисом и/или септическим шоком, у которых не было целенаправленных исследований функции сердца, а также при ФИ ЛЖ  $\leq 45\%$ ,  $< 45\%$  и  $< 35\%$ ,  $AD_{cp} \geq 65$  и  $< 65$  мм рт. ст. и, наконец, в одной из работ – СИ  $< 2,2$  л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup>. Такая вариабельность показателей перед назначением препарата формально не противоречит современной рекомендации по использованию инотропных агентов при септическом шоке. Показанием к назначению этих лекарственных средств рекомендуют считать не конкретные данные о нарушении сократимости миокарда, а периферическую гипоперфузию,

персистирующую, несмотря на адекватные волевический статус и АД [15]. Это оправдано, учитывая, что описание объективных признаков септической кардиомиопатии значимо варьируется [20, 30, 37]. Кроме того, нет однозначного мнения об оптимальном диагностическом методе, вариантах септической кардиомиопатии и ее количественных характеристиках, обратимости, прогностическом значении и др. В широко известном исследовании LeoPARDS [18], давшем негативный ответ на вопрос о целесообразности назначать левосимендан при сепсисе, в качестве показаний к назначению инодилатора нарушения функции сердца и наличие септической кардиомиопатии вообще не рассматривали, СИ перед началом введения препарата был в норме и не отличался в контрольной группе и группе исследования.

Можно полагать, что в различных группах больных, получавших инодилатор, не только реальная степень нарушений насосной функции сердца, но и вклад этих нарушений в общую тяжесть состояния, а также риск летального исхода существенно варьировались. Поэтому возможность однозначного положительного общеклинического эффекта от применения инодилатора при сепсисе, в том числе по результатам метаанализов, представляется весьма проблематичной. Вместе с тем, по мнению экспертов ведущих клиник, у больных с эхокардиографическими признаками нарушения систолической функции ЛЖ и прогрессирующей гипоперфузией назначение левосимендана вполне оправдано и высокоэффективно [25].

Наряду с вопросом показаний к назначению левосимендана при сепсисе, не менее актуален вопрос о противопоказаниях к этой лечебной мере. Учитывая убедительные экспериментальные данные о повышенной при тяжелом течении сепсиса чувствительности тропонина С к эндогенным ионам  $\text{Ca}^{2+}$  [19], можно предположить, что вряд ли целесообразно назначать препарат, в еще большей степени повышающий эту чувствительность, больным с крайне тяжелой полиорганной дисфункцией/недостаточностью, тем более в отсутствие объективных данных о функции миокарда и выраженности септической кардиомиопатии. В качестве дискуссии можно отметить, что у больных с исходно повышенной чувствительностью миофиламентов миокарда к  $\text{Ca}^{2+}$  введение левосимендана может привести не столько к улучшению инотропизма, сколько к развитию побочных эффектов. По нашим данным, предикторами летального исхода у больных, получивших инодилатор, была оценка по шкалам APACHE II ( $> 19$  баллов) и SOFA ( $> 9$  баллов), указывающая на выраженную органную дисфункцию/недостаточность и тяжелое состояние больных.

Официальными противопоказаниями к использованию кальциевого сенситайзера являются артериальная гипотензия, тахикардия и целый ряд нарушений сердечного ритма [17, 33]. При сепсисе нарушения сосудистого тонуса и повышенная ак-

тивность синусового узла являются максимально типичными патофизиологическими изменениями, имеющими комплексный этиопатогенез [6, 22, 42]. Поэтому часто инодилатор вынужденно назначают больным с той или иной степенью снижения сосудистого тонуса и повышения ЧСС. Вместе с тем, по нашим данным, улучшения состояния после инфузии левосимендана не произошло у больных с исходным ИОПСС  $\leq 1\,700$   $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^2$  и/или ЧСС  $> 114$   $\text{мин}^{-1}$ , т. е. значимыми нарушениями артериального сосудистого тонуса и тахикардией. Установить в каждом наблюдении точный этиопатогенез этих нарушений и прогнозировать особенности эффектов кальциевого сенситайзера, обладающего выраженным активирующим влиянием на  $\text{K}^{+}$ -каналы сарколеммы, не представляется возможным [17, 26, 27]. Для клинической практики необходимы конкретные ориентиры, указывающие на целесообразность/нецелесообразность лечебной меры. Есть основания рассматривать приведенные значения ИОПСС и/или ЧСС как уровень снижения артериального сосудистого тонуса и тахикардии, создающий противопоказания (относительные, а возможно, и абсолютные) к применению кальциевого сенситайзера в комплексной терапии сепсиса.

Подводя итог обсуждению результатов исследования, рискнем предположить, что после публикации последних согласительных документов по лечению сепсиса следует не полностью отказаться от использования левосимендана «у взрослых с септическим шоком и сердечной дисфункцией при персистирующей гипоперфузии, несмотря на адекватный волевический статус и АД (слабая рекомендация, низкое качество доказательств)» [15], а продолжать целенаправленные исследования, уточняя показания и противопоказания к назначению этого инодилатора с уникальным механизмом действия, который может быть максимально эффективен в ряде клинических ситуаций.

Выполненное исследование имеет ряд ограничений: оно является одноцентровым ретроспективным, в анализ включено ограниченное число наблюдений, левосимендан был назначен больным со сниженным ПСОП, который не является общепризнанным показанием к использованию кальциевого сенситайзера, больные не подвергались эхокардиографическому и/или специальным кардиологическим обследованиям, которые могли бы объективизировать вариант и степень нарушения функции миокарда.

## Заключение

Таким образом, можно констатировать, что у больных с неблагоприятным исходом сепсиса до введения левосимендана была значимо выше оценка по шкалам APACHE II и SOFA, больше ЧСС и ниже ИОПСС. У выживших больных с сепсисом инфузия левосимендана в стандартной дозе

приводила к значимому улучшению общей насосной функции сердца на фоне увеличения ГФИС и ИФС, что сопровождалось снижением уровня NT-proBNP. У умерших больных таких благоприятных изменений ЦГД не происходило, хотя СИ после введения инодилатора увеличивался. После инфузии кальциевого сенситайзера у больных с благоприятным исходом сепсиса становились значимо ниже, чем у остальных, ЦВД, лактаемия и потребность в симпатомиметической вазопресорной терапии.

Независимыми предикторами летального исхода у больных, получивших левосимендан, являлись оценка по шкале APACHE II > 19 баллов, шкале SOFA > 9 баллов, тахикардия с ЧСС > 114 мин<sup>-1</sup> и уровень ИОПСС ≤ 1 700 дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>2</sup>.

Целесообразны дальнейшие целенаправленные исследования эффективности левосимендана у больных с септической кардиомиопатией различной тяжести, а также уточнение показаний и противопоказаний к назначению этого кальциевого сенситайзера при сепсисе.

**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., Ксендикова А. В., Белолипецкий С. С. и др. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 66–74. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-66-74.
2. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 6–15. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15.
3. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. – 2015. – С. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.
4. Ломиворотов В. В., Бобосшко В. А. Плеiotропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 14–28. doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-14-28.
5. Тюрин И. Н., Раутбарт С. А., Проценко Д. Н. и др. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 65–77. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77.
6. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – № 9. – P. 840–851. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
7. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials // J. Crit. Care. – 2017. – Vol. 37. – P. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
8. Belletti A., Castro M. L., Silveti S. et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // Br. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 115, № 5. – P. 656–675. doi: 10.1093/bja/aev284.
9. Bhattacharjee S., Soni K. D., Maitra S. et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Anesth. – 2017. – Vol. 39. – P. 67–72. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011.
10. Burkhoff D., Rich S., Pollesello P. et al. Levosimendan-induced venodilation is mediated by opening of potassium channels // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 4454–4464. doi: 10.1002/ehf2.13669.
11. Chang W., Xie J. F., Xu J. Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. e019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
12. Conti N., Gatti M., Raschi E. et al. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap // Drug Des. Devel. Ther. – 2021. – Vol. 15. – P. 3391–3409. doi: 10.2147/DDDT.S295214.
13. Cunha G. J. L., Rocha B. M. L., Gomes R. V. et al. Levosimendan with other inotropes or vasopressors: Should you combine them? // Am. J. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 2723–2726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.059.
14. Dabrowski W., Siwicki-Gieroba D., Piasek E. et al. Successful combination of landiolol and levosimendan in patients with decompensated heart failure // Int. Heart J. – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. 384–389. doi: 10.1536/ihj.19-420.

## REFERENCES

1. Bautin A.E., Ksendikova A.V., Belolipetskiy S.S. et al. On the possibility of using pharmacological indices to predict the course of the post-operative period of cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2, pp. 66-74. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-66-74.
2. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 6-15. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15.
3. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring hemodinamiki v intensivnoy treapi i anesteziologii*. [Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology]. 2nd ed., Arkhangelsk, Northern State Medical University, 2015, pp. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.
4. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A. Pleiotropic effects of levosimendan on the heart and other organs. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2017, vol. 21, no. 2, pp. 14-28. (In Russ.) doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-14-28.
5. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 65-77. (In Russ.) doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77.
6. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 9, pp. 840–851. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
7. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care*, 2017, vol. 37, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
8. Belletti A., Castro M.L., Silveti S. et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, no. 5, pp. 656–675. doi: 10.1093/bja/aev284.
9. Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S. et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.*, 2017, vol. 39, pp. 67–72. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011.
10. Burkhoff D., Rich S., Pollesello P. et al. Levosimendan-induced venodilation is mediated by opening of potassium channels. *ESC Heart Fail*, 2021, vol. 8, no. 6, pp. 4454–4464. doi: 10.1002/ehf2.13669.
11. Chang W., Xie J.F., Xu J.Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. e019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
12. Conti N., Gatti M., Raschi E. et al. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2021, vol. 15, pp. 3391–3409. doi: 10.2147/DDDT.S295214.
13. Cunha G.J.L., Rocha B.M.L., Gomes R.V. et al. Levosimendan with other inotropes or vasopressors: Should you combine them? *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, vol. 38, no. 12, pp. 2723–2726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.059.
14. Dabrowski W., Siwicki-Gieroba D., Piasek E. et al. Successful combination of landiolol and levosimendan in patients with decompensated heart failure. *Int. Heart J.*, 2020, vol. 61, no. 2, pp. 384–389. doi: 10.1536/ihj.19-420.

15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Crit. Care Med.* 2021. – Vol. 49, № 11. – P. e1063–e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
16. Frommeyer G., Kohnke A., Ellermann C. et al. Experimental evidence for a severe proarrhythmic potential of levosimendan // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 228. – P. 583–587. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.251.
17. Glinka L., Mayzner-Zawadzka E., Onichimowski D. et al. Levosimendan in the modern treatment of patients with acute heart failure of various aetiologies // *Arch. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 296–303. doi: 10.5114/aoms.2018.77055.
18. Gordon A. C., Perkins G. D., Singer M. et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 17. – P. 1638–1648. doi: 10.1056/NEJMoa1609409.
19. Hobai I. A., Edgecomb J., LaBarge K. et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy // *Shock*. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 3–15. doi: 10.1097/SHK.0000000000000261.
20. Hollenberg S. M., Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 424–434. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 73, № 7. – P. e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kumar A., Krieger A., Symeonides S. et al. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 485–511. doi: 10.1053/jcan.2001.25003.
23. Liu D. H., Ning Y. L., Lei Y. Y. et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 20333. doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.
24. Morelli A., De Castro S., Teboul J. L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression // *Int. Care Med.* – 2005. – Vol. 31, № 5. – P. 638–644. doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
25. Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C. et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 215. doi: 10.1186/s13054-018-2144-4. PMID: 30231909.
26. Nieminen M. S., Fruhwald S., Heunks L. M. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development // *Heart Lung Vessel*. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 227–245. PMID: 24364017 PMCID: PMC3868185.
27. Pathak A., Lebrin M., Vaccaro A. et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 341–349. doi: 10.1111/jcpt.12067.
28. Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F. et al. Levosimendan in critical illness: a literature review // *J. Clin. Med. Res.* 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 75–85. doi: 10.14740/jocmr1702w.
29. Pinto B. B., Rehberg S., Ertmer C. et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 168–177. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f43c56.
30. Ravikumar N., Sayed M. A., Poonsuph C. J. et al. Septic cardiomyopathy: from basics to management choices // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2021. – Vol. 46, № 4. – P. 100767. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100767.
31. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Int. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Sato R., Ariyoshi N., Hasegawa D. et al. Effects of inotropes on the mortality in patients with septic shock // *J. Int. Care Med.* – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 211–219. doi: 10.1177/0885066619892218.
33. Scheeren T. W. L., Bakker J., Kaufmann T. et al. Current use of inotropes in circulatory shock // *Ann. Int. Care*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 21. doi: 10.1186/s13613-021-00806-8.
34. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. – PMID: 27441326.
35. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
36. Torraco A., Carrozzo R., Piemonte F. et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial // *Biochimie*. – 2014. – Vol. 102. – P. 166–173. doi: 10.1016/j.biochi.2014.03.006.
37. Wang J., Wang X. T., Liu D. W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2020. – Vol. 133, № 18. – P. 2205–2211. doi: 10.1097/CM9.0000000000000929.
15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit. Care Med.*, 2021, vol. 49, no. 11, pp. e1063–e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
16. Frommeyer G., Kohnke A., Ellermann C. et al. Experimental evidence for a severe proarrhythmic potential of levosimendan. *Int. J. Cardiol.*, 2017, vol. 228, pp. 583–587. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.251.
17. Glinka L., Mayzner-Zawadzka E., Onichimowski D. et al. Levosimendan in the modern treatment of patients with acute heart failure of various aetiologies. *Arch. Med. Sci.*, 2019, vol. 17, no. 2, pp. 296–303. doi: 10.5114/aoms.2018.77055.
18. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M. et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, no. 17, pp. 1638–1648. doi: 10.1056/NEJMoa1609409.
19. Hobai I.A., Edgecomb J., LaBarge K. et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock*, 2015, vol. 43, no. 1, pp. 3–15. doi: 10.1097/SHK.0000000000000261.
20. Hollenberg S.M., Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 424–434. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.*, 2019, vol. 73, no. 7, pp. e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kumar A., Krieger A., Symeonides S. et al. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2001, vol. 15, no. 4, pp. 485–511. doi: 10.1053/jcan.2001.25003.
23. Liu D.H., Ning Y.L., Lei Y.Y. et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 20333. doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.
24. Morelli A., De Castro S., Teboul J.L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Int. Care Med.*, 2005, vol. 31, no. 5, pp. 638–644. doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
25. Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C. et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 215. doi: 10.1186/s13054-018-2144-4. PMID: 30231909.
26. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 227–245. PMID: 24364017 PMCID: PMC3868185.
27. Pathak A., Lebrin M., Vaccaro A. et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2013, vol. 38, no. 5, pp. 341–349. doi: 10.1111/jcpt.12067.
28. Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F. et al. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J. Clin. Med. Res.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 75–85. doi: 10.14740/jocmr1702w.
29. Pinto B. B., Rehberg S., Ertmer C. et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 168–177. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f43c56.
30. Ravikumar N., Sayed M.A., Poonsuph C.J. et al. Septic cardiomyopathy: from basics to management choices. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2021, vol. 46, no. 4, pp. 100767. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100767.
31. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Sato R., Ariyoshi N., Hasegawa D. et al. Effects of inotropes on the mortality in patients with septic shock. *J. Int. Care Med.*, 2021, vol. 36, no. 2, pp. 211–219. doi: 10.1177/0885066619892218.
33. Scheeren T.W.L., Bakker J., Kaufmann T. et al. Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann. Int. Care*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 21. doi: 10.1186/s13613-021-00806-8.
34. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. National Guideline Centre (UK). London, National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016 Jul. PMID: 27441326.
35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
36. Torraco A., Carrozzo R., Piemonte F. et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial. *Biochimie*, 2014, vol. 102, pp. 166–173. doi: 10.1016/j.biochi.2014.03.006.
37. Wang J., Wang X.T., Liu D.W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020, vol. 133, no. 18, pp. 2205–2211. doi: 10.1097/CM9.0000000000000929.

38. Werdan K., Oelke A., Hettwer S. et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100, № 8. – P. 661–668. doi: 10.1007/s00392-011-0292-5.
39. Wilkman E., Kaukonen K. M., Pettilä V. et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 431–442. doi: 10.1111/aas.12056.
40. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F. et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 908–913. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017.
41. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 1. – P. 44–58. <https://doi.org/10.1177/0300060518793791>.
42. Zorn-Pauly K., Pelzmann B., Lang P. et al. Endotoxin impairs the human pacemaker current *I<sub>f</sub>* // *Shock.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 655–661. PMID: 18092381.
38. Werdan K., Oelke A., Hettwer S. et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.*, 2011, vol. 100, no. 8, pp. 661–668. doi: 10.1007/s00392-011-0292-5.
39. Wilkman E., Kaukonen K.M., Pettilä V. et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2013, vol. 57, no. 4, pp. 431–442. doi: 10.1111/aas.12056.
40. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F. et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care.* 2015, vol. 30, no. 5, pp. 908–913. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017.
41. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 44–58. <https://doi.org/10.1177/0300060518793791>.
42. Zorn-Pauly K., Pelzmann B., Lang P. et al. Endotoxin impairs the human pacemaker current *I<sub>f</sub>*. *Shock*, 2007, vol. 28, no. 6, pp. 655–661. PMID: 18092381.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр  
«Коммунарка» Департамента здравоохранения города  
Москвы»,  
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.

##### **Тюрин Игорь Николаевич**

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.  
E-mail: [tyurin.dti@yandex.ru](mailto:tyurin.dti@yandex.ru)

##### **Проценко Денис Николаевич**

кандидат медицинских наук, главный врач.  
E-mail: [ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru](mailto:ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru)

##### **Козлов Игорь Александрович**

ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский клинический институт  
им. М. Ф. Владимирского»,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФУВ.  
29110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел.: +7 (495) 631–04–55.  
E-mail: [iakozlov@mail.ru](mailto:iakozlov@mail.ru)

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kommunarka Moscow*  
*Multidisciplinary Clinical Center,*  
*7, Kasatkin St.,*  
*Moscow, 129301.*

##### **Igor N. Tyurin**

*Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician.*  
*Email: [tyurin.dti@yandex.ru](mailto:tyurin.dti@yandex.ru)*

##### **Denis N. Protsenko**

*Candidate of Medical Sciences, Head Physician.*  
*Email: [ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru](mailto:ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru)*

##### **Igor A. Kozlov**

*M.F. Vladimirsky Moscow*  
*Regional Research Clinical Institute,*  
*Doctor of Medical Sciences, Professor,*  
*Professor of Anesthesiology and Intensive,*  
*Faculty of Medical Professional Development.*  
*61/2, Schepkina St., Moscow, 29110.*  
*Phone: +7 (495) 631–04–55.*  
*Email: [iakozlov@mail.ru](mailto:iakozlov@mail.ru)*



# Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию

Е. Ю. НИКИТИН<sup>1</sup>, В. Н. ДРОЗДОВ<sup>1</sup>, М. А. ВЫЖИГИНА<sup>1,2</sup>, О. А. ВОРОБЬЕВА<sup>1</sup>, А. А. АСТАПОВСКИЙ<sup>1</sup>, К. Н. ХАЛАИДЖЕВА<sup>1</sup>, Е. В. ШИХ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

<sup>2</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Разработчики клинических практических рекомендаций по острому почечному повреждению «Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (KDIGO) указывают на необходимость введения новых биомаркеров для диагностики острого повреждения почек (ОПП).

**Цель:** изучение и оценка диагностической значимости уровней липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), и молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) у пациентов с ОПП в раннем послеоперационном периоде на фоне антибиотикотерапии.

**Материал и методы.** У 276 пациентов проведена оценка частоты ОПП в раннем послеоперационном периоде после назначения антибактериальных препаратов. Исследование сывороточных уровней KIM-1 и NGAL, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), креатинина, белка в моче проводили перед началом антибиотикотерапии, через 24–48 ч, у пациентов с ОПП – дополнительно еще через 72–96 ч. Нормальная изначальная экскреторная функция почек была зарегистрирована лишь у 36 (13,04%) больных. У большинства пациентов (242 пациента, 86,96%) диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) различных стадий.

**Результаты.** Уровни NGAL и KIM-1 в группе пациентов с ОПП до начала антибиотикотерапии были выше, чем в группе с сохранной функцией почек. Однако статистически значимое повышение уровня KIM-1 и NGAL выявлено лишь в группе пациентов с 3А, 3В стадиями ХБП по сравнению с группами пациентов с 1-й и 2-й стадиями ХБП. Второе важное наблюдение состоит в том, что наличие у больных коморбидной патологии привело к высокой частоте развития ОПП при назначении антибиотикотерапии – 35,86% (30–42%; 95%ДИ).

**Заключение.** Взаимосвязь уровней NGAL и KIM-1 с уровнем клубочковой фильтрации (СКФ), а уровни KIM-1 – с наличием протеинурии как показателей нарушения фильтрационной функции почек позволяет считать, что уровни NGAL и KIM-1 отражают состояние фильтрационной функции почек. Отталкиваясь от данного наблюдения, следует принять, что уровни NGAL и KIM-1 могут быть использованы в качестве маркеров диагностики ОПП у пациентов, получающих антибактериальную терапию. Назначение антибиотикотерапии в послеоперационном периоде у больных с хирургической патологией и нарушенной функцией почек приводит к высокой частоте развития ОПП. Повышение на фоне антибиотикотерапии уровней KIM-1 и NGAL при ОПП предполагает их участие в репаративном процессе.

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, молекула повреждения почек-1, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации

**Для цитирования:** Никитин Е. Ю., Дроздов В. Н., Выжигина М. А., Воробьева О. А., Астаповский А. А., Халаиджева К. Н., Ших Е. В. Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 44-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-44-51

## Prospects for the Use of NGAL and KIM-1 for the Diagnosis of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Antibacterial Therapy

E. YU. NIKITIN<sup>1</sup>, V. N. DROZDOV<sup>1</sup>, M. A. VYZHIGINA<sup>1,2</sup>, O. A. VOROBIEVA<sup>1</sup>, A. A. ASTAPOVSKIY<sup>1</sup>, K. N. KHALAIDZHEVA<sup>1</sup>, E. V. SHIKH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Surgery Research Center Named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

ABSTRACT

The developers of Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury titled The Initiative to Improve Global Kidney Disease Outcomes (KDIGO) point at the need of new biomarkers for diagnosis acute kidney injury (AKI).

**The objective:** to study and evaluate the diagnostic significance of the levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in patients with AKI in the early postoperative period when antibiotic therapy is used.

**Subjects and Methods.** AKI frequency was assessed in 276 patients during the early postoperative period after the antibacterial drugs had been prescribed. Serum levels of KIM-1 and NGAL, glomerular filtration rate (GFR), creatinine, protein in urine were tested before the start of antibiotic therapy, in 24–48 hours, and in patients with AKI – additionally in 72–96 hours. The normal initial renal excretory function was registered only in 36 patients (13.04%). The majority of patients (242 patients, 86.96%) were diagnosed with chronic kidney disease of various stages.

**Results.** NGAL and KIM-1 levels were higher in the group of patients with AKI before start of antibiotic therapy versus the group of patients with preserved renal function. However, a statistically significant increase in the level of KIM-1 and NGAL was found only in the group of patients with stages 3A and 3B of CKD versus the groups of patients with stages 1 and 2 of CKD. The second important observation is that a comorbid pathology in patients led to a high AKI incidence when antibiotic therapy was used – 35.86% (30–42%; 95%CI).

**Conclusion.** The relationship of NGAL and KIM-1 levels with glomerular filtration rate (GFR) and KIM-1 level with the presence of proteinuria as indicators of impaired renal filtration function suggests that NGAL and KIM-1 levels reflect the state of renal filtration function. Based on this observation, it should be accepted that NGAL and KIM-1 levels can be used as markers for the diagnosis of AKI in patients receiving antibiotic therapy. The prescription of antibiotic therapy in the postoperative period in patients with surgical pathology and renal dysfunction leads to a high AKI incidence. Elevated KIM-1 and NGAL levels in AKI during the antibiotic therapy suggests their involvement in the reparation process.

**Key words:** acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), proteinuria (PU), glomerular filtration rate (GFR)

**For citations:** Nikitin E. Yu., Drozdov V. N., Vyzhigina M. A., Vorobieva O. A., Astapovskiy A. A., Khalaidzheva K. N., Shikh E. V. Prospects for the use of NGAL and KIM-1 for the diagnosis of acute kidney injury in patients receiving antibacterial therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 44-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-44-51

*Для корреспонденции:*

Выжигина Маргарита Александровна  
E-mail: scorpi1999@mail.ru

*Correspondence:*

Margarita A. Vyzhigina  
Email: scorpi1999@mail.ru

Разработчики клинических практических рекомендаций по острому почечному повреждению (ОПП) «Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» [«Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO)] указывают на необходимость введения новых высокочувствительных биомаркеров, помимо сывороточного креатинина (СК), для ранней диагностики, дифференциального диагноза и прогноза ОПП [7]. По результатам современных экспериментальных и клинических исследований, в качестве перспективных для ранней диагностики ОПП могут рассматриваться такие биомаркеры, как интерлейкин-18 (IL-18), цистатин С, кластерин, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), остео-понтин, молекула повреждения почек-1 (KIM-1) и липокалин, связанный с нейтрофильной желати-назой (NGAL) [17]. Изучение данных маркеров ориентировано на улучшение контроля безопасности терапии с целью предупреждения ОПП.

В литературе представлены экспериментальные и клинические данные о функциональном значении NGAL в поражении почек. NGAL представляет собой небольшой секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 25 кДа. Первоначально был идентифицирован в зрелых гранулах нейтрофилов, затем выявлен во многих других типах клеток. Описаны физиологические и патофизиологические функции, в которых участвует NGAL: транспорт железа, хемотаксис [1, 4, 12], также данный маркер обладает бактериостатическим эффектом [9]. NGAL может стимулировать дифференциацию и проли-ферацию клеток и действовать как фактор роста [11].

По результатам исследования P. Kumpers et al. (2010), в которое включено 109 тяжелобольных пациентов с ОПП, множественная линейная ре-грессия показала, что уровни концентрации NGAL связаны с тяжестью ОПП и степенью системного воспаления. Уровень NGAL в сыворотке у пациен-тов с ОПП коррелировал с тяжестью повреждения почек и был выше у умерших (430 [303–942] нг/мл) по сравнению с выжившими (298 [159–506] нг/мл;  $p < 0,05$ ). Регрессионный анализ пропорциональ-ных рисков Кокса определил NGAL как независи-мый предиктор 28-дневной выживаемости (ОР 1,6 (1,15–2,23; 95%ДИ),  $p < 0,05$ ) [8].

По данным K. Mori et al. (2005), при ОПП уровни NGAL увеличиваются в 300 раз в кро-ви (100–3 000 нг/мл) и в 1 000 раз в моче (0,04–40 мг/мл) [9].

KIM-1 представляет собой трансмембранный бе-лок проксимальных канальцев. Его внеклеточный компонент включает домены гликозилированного

муцина и 6-цистеина (последний со структурой, на-поминающей иммуноглобулины) [5].

В доклинических токсикологических исследова-ниях на мелких лабораторных животных diagnosti-ческая эффективность KIM-1 в качестве предиктора гистопатологических изменений почечных каналь-цев сравнивалась с СК. Площадь под ROC-кривой для KIM-1 составляла от 0,91 до 0,99 по сравнению с 0,73 до 0,85 для СК. Определение KIM-1 в моче одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для использования в диагностике почечных повреждений [18].

Опубликованные результаты эксперименталь-ных и клинических исследований позволяют пред-положить, что KIM-1 способствует фагоцитозу в поврежденной почке, превращая проксимальную эпителиальную клетку в фагоцит, запуская тем са-мым потенциально важные патофизиологические процессы для активного иммунного ответа и про-цесса восстановления после повреждения [2].

Важно учитывать, что при наличии ОПП экс-прессия KIM-1 способствует восстановлению поч-ки, презентации противовоспалительного антигена и подавлению иммунного ответа. В противополож-ность этому эффекту при хроническом поврежде-нии почки длительная экспрессия KIM-1 стимули-рует прогресс воспаления и фиброза [3].

Экспериментально выявленная экспрессия KIM-1 отражает продолжающееся повреждение в различных сегментах почечных канальцев и интер-стиция. По этим причинам KIM-1 рассматривается как биомаркер, способный идентифицировать ран-нее ОПП [16].

В метаанализе, включающем 11 рандомизирован-ных клинических исследований, чувствительность KIM-1 в моче для диагностики ОПП составила 74,0%, а специфичность – 86,0%. Анализ подгрупп показал, что параметры популяции и время обнару-жения были ключевыми факторами, влияющими на эффективность KIM-1 при диагностике ОПП [13].

В связи с высокими уровнями специфичности и чувствительности KIM-1 при раннем поврежде-нии почек, выявляемыми в процессе изучения, к нему привлечено особое внимание исследовате-лей. Данный биомаркер может быть использован для выявления почечной дисфункции, вызванной нефротоксичными препаратами. В связи с этими обстоятельствами авторами предпринято данное исследование.

Исходя из вышеизложенных данных, потенци-альное изменение уровней изучаемых биомаркеров

может являться следствием их действия как эндогенных терапевтических агентов, осуществляющих протективную и репаративную функцию.

Цель исследования: изучение и оценка диагностической значимости NGAL и KIM-1 у пациентов с ОПП в раннем послеоперационном периоде на фоне антибиотикотерапии.

### Материалы и методы

В данном проспективном исследовании у 276 больных отделений урологии и колопроктологии в ближайшем послеоперационном периоде оценена частота ОПП (критерии «Клинических практических рекомендаций», KDIGO) [6]. Исследования выполняли до и после назначения антибактериальных препаратов. С целью терапии и профилактики послеоперационных осложнений использовали антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов, карбапенемов, фторхинолонов, амоксициллина и клавулановой кислоты, амикацина, метронидазола, доксициклина, джозамицина, фосфомицина.

Свидетельством ОПП служило повышение уровня СК на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч, повышение СК более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если об этом повышении известно или предполагается, что повреждение произошло в течение предшествующих 7 дней) или диурез  $< 0,5$  мл  $\cdot$  кг<sup>-1</sup>  $\cdot$  ч<sup>-1</sup> в течение 6 ч.

Для исследования и анализа группы пациентов составляли на основе ранжирования в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП), оцениваемой согласно классификации стадий ХБП «Программы контроля качества лечения заболеваний почек Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек» [Kidney Disease Outcome sQuality Initiative (KDOQI)] [10].

Нормальная экскреторная функция почек была зарегистрирована у 36 (13,04%) больных. У большинства пациентов диагностировано то или иное снижение экскреторной почечной функции: ХБП 1-й стадии – у 34 (12,32%); 2-й стадии – у 122 (44,2%); 3А стадии – у 54 (19,57%); 3В стадии – у 30 (10,87%).

Показаниями к назначению антибиотиков служили: профилактика периоперационных осложнений – 209 (75,7%) пациентов, инфекции области хирургических вмешательств – 36 (13%), нозокомиальная пневмония – 12 (4,4%), инфекция мочевыводящих путей – 19 (6,9%).

У большинства пациентов наблюдалась сопутствующая соматическая патология: у 109 (39,5%) пациентов – артериальная гипертензия, у 75 (27,2%) – ишемическая болезнь сердца, у 36 (13%) – постинфарктный кардиосклероз, у 12 (4,4%) – стенокардия напряжения, у 41 (14,9%) пациента – сахарный диабет 2-го типа, ожирение – у 64 (23,2%) пациентов. Фармакотерапию сопутствующих заболеваний в период проведения исследования не изменяли.

Критериями исключения служили: прием пациентом иммуносупрессивной, противовирусной терапии (антиретровирусная терапия, лечение гепатита С) или прохождение инструментальных исследований, предполагающих введение контрастных веществ.

Исследование уровня сывороточных концентраций KIM-1 и NGAL, а также креатинина, уровня протеинурии, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили перед назначением антибиотика и через 24–48 ч, а у пациентов с ОПП – еще дополнительно через 72–96 ч.

Для уточнения значений NGAL и KIM-1, характерных для ОПП, мы сгруппировали по 60 пациентов по принципу случая с наличием или отсутствием перед исследованием ОПП: основная группа – больные с ОПП; контрольная группа – больные без ОПП. По основным клиническим параметрам, назначенным антибиотикам, сопутствующей терапии и экскреторной функции почек до начала антибиотикотерапии пациенты данных групп не отличались (табл. 1).

В связи с отсутствием общепринятых референсных значений данных биомаркеров были проведены

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

*Table 1. Characteristics of the patients enrolled in the study*

| Показатель                                         | Больные с ОПП    | Больные без ОПП  |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Возраст [Мо; 95%ДИ]                                | 60 (60,0–66,0)   | 60,0 (59,0–65,0) |
| Женщины                                            | 12 (20%)         | 12 (20%)         |
| Мужчины                                            | 48 (80%)         | 48 (80%)         |
| Принимаемые антибиотики                            |                  |                  |
| Цефалоспорины                                      | 36 (60%)         | 35 (58,3%)       |
| Ванкомицин                                         | 7 (11,67%)       | 7 (11,67%)       |
| Амоксициллин + клавулановая кислота                | 9 (15%)          | 9 (15%)          |
| Карбапенемы                                        | 7 (11,67%)       | 8 (13,3%)        |
| Амикацин                                           | 5 (8,3%)         | 5 (8,3%)         |
| Фторхинолоны                                       | 5 (8,3%)         | 5 (8,3%)         |
| Метронидазол                                       | 2 (3,3%)         | 2 (3,3%)         |
| Доксициклин                                        | 1 (1,6%)         | 1 (1,6%)         |
| Стадия ХБП                                         |                  |                  |
| ХБП 1                                              | 20 (33,3%)       | 20 (33,3%)       |
| ХБП 2                                              | 24 (40%)         | 24 (40%)         |
| ХБП 3                                              | 16 (26,6%)       | 16 (26,6%)       |
| Количество больных с протеинурией                  | 30 (50%)         | 30 (50%)         |
| Средний уровень протеинурии, г/л [Мо; 95%ДИ]       | 0,3 (0,21–0,35)  | 0,31 (0,18–0,33) |
| СКФ до назначения антибиотиков, мл/мин [Мо; 95%ДИ] | 68,9 (63,1–85,9) | 78,4 (66,8–83,7) |
| СКФ через 24–48 ч, мл/мин [Мо; 95%ДИ]              | 45,0 (43,7–48,3) | 63,9 (62,9–83,1) |
| СКФ через 72–96 ч, мл/мин [Мо; 95%ДИ]              | 79,2 (62,4–80,8) | 77,2 (71,3–82,9) |

исследования KIM-1 и NGAL у 30 здоровых добровольцев (15 мужчин и 15 женщин) среднего возраста –  $31,2 \pm 2,7$  года. По результатам исследований в данной группе за норму был принят 99%-ный ДИ среднего значения. Для уровня KIM-1 референсные значения составили 29,6 (25,0–34,2; 99%ДИ) пг/мл, для NGAL соответственно 69,4 (65,5–73,7; 99%ДИ) нг/мл (табл. 2), что соответствует данным литературы [6].

Таблица 2. Медианы значений NGAL и KIM-1 у здоровых добровольцев (n = 30)

Table 2. Median NGAL and KIM-1 values in healthy volunteers (n = 30)

| Показатель               | Значение         |
|--------------------------|------------------|
| Возраст, лет             | 31,2 ± 2,7       |
| KIM-1, пг/мл [Мо; 99%ДИ] | 29,6 (25,0–34,2) |
| NGAL, нг/мл [Мо; 99%ДИ]  | 69,4 (65,5–73,7) |

Исследование концентрации NGAL и KIM-1 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи реактивов: для NGAL – «Human lipocalin-2/NGAL ELISA» (Bio Vendor, Чехия), для KIM-1 – «Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine ELISA» (R&D Systems, США). Уровень креатинина в крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия «Advia-1800» (Siemens, США), использовали коммерческие оригинальные реагенты для биохимических анализаторов серии «Advia» (Siemens, США). Уровень протеинурии в моче определяли на автоматическом анализаторе «CLINITEK Novus» (Siemens Healthcare Diagnostics, США) с использованием кассет «CLINITEK Novus 10» (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Расчет СКФ производили по формуле СКД-EPI [10].

Предпринятое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 01-21 от 22.01.2021 г.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc, версия 18.11 для Windows XP Vista.

Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова, при  $p < 0,05$  гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального распределения значения представлялись в виде средней (М) и среднего квадратичного отклонения (σ) и/или ошибки средней (m). При ненормальном распределении значения представляли в виде медианы (Мо) и 95%-ного достоверного интервала для медианы (95%ДИ). Для установления разницы между группами при ненормальном распределении использовали критерии Манна – Уитни, при сравнении в зависимых группах – критерий Уилкоксона. Разность распределения качественных признаков

оценивали по значению  $\chi^2$  или по значению критерия z. Взаимосвязь между показателями оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона ( $r_p$ ). Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования

На фоне антибиотикотерапии, проводимой в ближайшем послеоперационном периоде, ОПП развилось у 99 (35,9%) из 276 больных (30,23–41,87; 95%ДИ). Среди них у 91 (91,9%) пациента диагностировано ОПП 1-й стадии, у 8 (8,1%) – 2-й стадии.

*Уровни NGAL и KIM-1 и фильтрационная функция почек до начала антибактериальной терапии*

До назначения антибактериальных препаратов у всех пациентов, включенных в исследование, уровень NGAL значительно колебался – от 10,0 до 241,7 нг/мл, медиана значений – 80,2 нг/мл (76,9–94,6; 95%ДИ). Уровень KIM-1 находился в интервале от 7,7 до 151,7 пг/мл, медиана значений составила 55,6 пг/мл (45,7–73,7; 95%ДИ). Медианы значений NGAL и KIM-1 были выше референсных значений, определенных в группе здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

В связи с выявленными колебаниями значений NGAL и KIM-1 изучена значимость динамики этих показателей в зависимости от фильтрационной функции почек.

С учетом того, что пациенты имели различное функциональное состояние почек по уровню СКФ, мы оценили уровни KIM-1 и NGAL в зависимости от стадии ХБП (табл. 3). Повышение уровня KIM-1 и NGAL ассоциировалось с повышением тяжести и стадии ХБП. Статистически значимое повышение уровня KIM-1 и NGAL выявлено лишь при стадиях 3А, 3В по сравнению со стадиями 1 и 2 ( $p < 0,05$ ). Указанное наблюдение позволяет предположить, что высокий уровень данных показателей является маркером сниженной фильтрационной функции почек.

Проведена оценка зависимости уровня биомаркеров NGAL и KIM-1 от такого показателя функцио-

Таблица 3. Медианы значений NGAL и KIM-1 до назначения антибиотиков (n = 276)

Table 3. Median NGAL and KIM-1 values before administration of antibiotics (n = 276)

| Стадия ХБП  | NGAL (нг/мл)<br>Мо (95%ДИ)          | KIM-1 (пг/мл)<br>Мо (95%ДИ)         |
|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 (n = 68)  | 74,24 (70,2–127,5)                  | 58,4 (33,0–128,5)                   |
| 2 (n = 124) | 78,0 (75–101)                       | 43,1 (25,7–70,3)                    |
| 3А (n = 54) | 86,2 (77,6–139,0) <sup>1,2</sup>    | 116,6 (43,7–304,7) <sup>1,2</sup>   |
| 3В (n = 30) | 95,17 (76,09–103,80) <sup>1,2</sup> | 130,45 (10,56–151,7) <sup>1,2</sup> |

Примечание:

- 1 – статистически значимая разница по сравнению с больными с ХБП 1,  $p < 0,005$  по критерию Уилкоксона;
- 2 – статистически значимая разница по сравнению с больными с ХБП 2,  $p < 0,005$  по критерию Уилкоксона

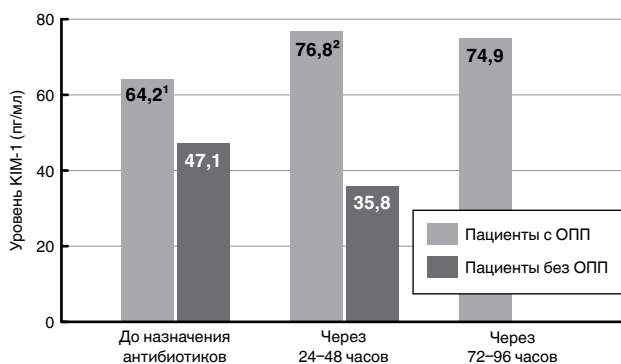
нального состояния почек, как протеинурия. Критерием протеинурии являлось выделение белка в моче более чем 0,144 г/л. Протеинурия была выявлена у 85 (30,8%) пациентов из 276, получавших антибиотиков. Уровень протеинурии колебался от 0,144 до 3 г/л, причем у 10,6% из всех пациентов с выявленной протеинурией уровень белка составил 1 г/л и более. У больных с протеинурией медиана значений NGAL составила 80,1 нг/мл (75,7–121,9; 95%ДИ) против 80,2 нг/мл (76,9–95,4; 95%ДИ) у больных без протеинурии, статистически значимой разницы не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Взаимосвязи между уровнем протеинурии и концентрацией NGAL и KIM-1 в крови не выявлено, коэффициенты корреляции составили  $r_p = 0,286$ ,  $p = 0,432$  и  $r_p = 0,302$ ,  $p = 0,341$  соответственно.

У группы пациентов с протеинурией значение медианы уровня KIM-1 в крови составило 87,62 пг/мл (55,56–145,72; 95%ДИ) против 46,88 пг/мл (34,1026–67,3144; 95%ДИ) у больных без протеинурии. Выявленная разница является статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Таким образом, одним из потенциальных факторов, повлиявших на динамику KIM-1, могло быть наличие протеинурии еще до назначения антибиотиков.

#### Изменение уровня KIM-1 при назначении антибиотиков

До назначения антибиотиков уровень KIM-1 в группе пациентов с ОПП был выше, чем в группе пациентов без ОПП, разница значений была статистически значима ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

В группе пациентов с ОПП отмечался рост уровня маркера с момента назначения антианти-



**Рис. 1.** Изменение концентрации KIM-1 у групп пациентов.

- 1 – статистически значимая разница по сравнению с группой пациентов без ОПП до назначения антибиотиков,  $p = 0,002$ ;
- 2 – статистически значимая разница по сравнению с группой пациентов с ОПП до назначения антибиотиков,  $p = 0,012$

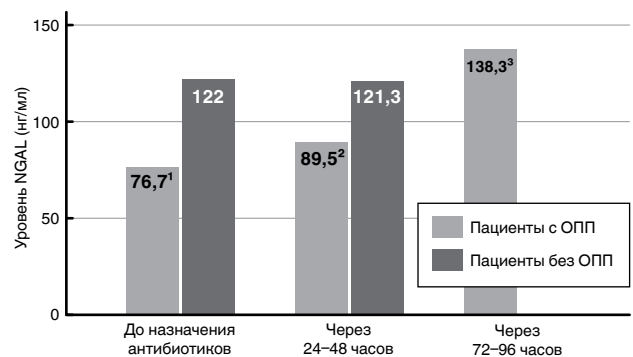
**Fig. 1.** Changes in KIM-1 concentration in the groups of patients.

- 1 – Statistically significant difference compared to the group of patients without AKI before administration of antibiotics,  $p = 0.002$ ;
- 2 – Statistically significant difference compared to the group of patients with AKI before administration of antibiotics,  $p = 0.012$

ка с 64,2 пг/мл (36,7–114,9; 95%ДИ) до 76,8 пг/мл (65,7–121,6; 95%ДИ) спустя 24–48 ч ( $p < 0,05$ ) и затем некоторая тенденция к снижению до значения медианы 74,9 пг/мл (7,9–324,9; 95%ДИ) (рис. 1). Статистически значимых изменений уровня KIM-1 в группе пациентов без ОПП спустя 24–48 ч не обнаружено, показатель снизился с 47,1 пг/мл (46,1–61,2; 95%ДИ) до 35,8 пг/мл (16,2–62,6; 95%ДИ) ( $p > 0,05$ ).

#### Изменение уровня NGAL при назначении антибиотиков

Уровень NGAL перед назначением антибиотика был статистически значимо ниже у пациентов с ОПП 76,7 нг/мл (75,3–80,3; 95%ДИ) против 122 нг/мл (82,5–172,2; 95%ДИ) у больных без ОПП ( $p < 0,05$ ). Динамика уровня NGAL на фоне приема антибиотиков у пациентов с ОПП и сохранной функцией почек представлена на рис. 2.



**Рис. 2.** Изменение концентрации NGAL у групп пациентов.

- 1 – статистически значимая разница в сравнении групп пациентов с ОПП / без ОПП в исходном состоянии перед назначением АБТ,  $p = 0,002$ ;
- 2 – статистически значимая разница в сравнении групп пациентов с ОПП / без ОПП в исходном состоянии и по истечении 24-48 часов после АБТ,  $p = 0,002$ ;
- 3 – статистически значимая разница в сравнении групп пациентов с ОПП / без ОПП в исходном состоянии и по истечении 96 часов после АБТ,  $p = 0,001$

**Fig. 2.** Changes in NGAL concentration in the groups of patients

- 1 – Statistically significant difference when comparing the groups of patients with AKI/without AKI at the baseline before administration of antibiotic therapy,  $p = 0.002$ ;
- 2 – Statistically significant difference when comparing the groups of patients with AKI/without AKI at the baseline and 24-48 hours after the antibiotic therapy start,  $p = 0.002$ ;
- 3 – Statistically significant difference when comparing the groups of patients with AKI/without AKI at the baseline and 96 hours after the antibiotic therapy start,  $p = 0.002$

В группе пациентов с ОПП отмечался рост уровня маркера с момента назначения антибиотика с 76,7 нг/мл (75,3–80,3; 95%ДИ) до 89,5 нг/мл (78,8–98,6; 95%ДИ) спустя 24–48 ч ( $p < 0,05$ ) и

далее до 138,3 нг/мл (114,2–155,8; 95%ДИ) через 72–96 ч ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с сохранной функцией почек уровень NGAL статистически значимо не менялся: 122,0 нг/мл (82,5–172,2; 95%ДИ) до назначения антибиотиков и 121,3 нг/мл (100,4–169,4; 95%ДИ) спустя 24–48 ч.

## Обсуждение

Выявленные в нашем исследовании значения уровней KIM-1 и NGAL, зарегистрированные у добровольцев, совпадают с данными других авторов. Так, в исследовании X. Jiang et al. выявлено, что в контрольной группе здоровых добровольцев уровни KIM-1 и NGAL составили  $34,32 \pm 10,86$  и  $76,15 \pm 8,61$  нг/мл соответственно [6], что сопоставимо с результатами для группы добровольцев в нашем исследовании (табл. 2).

Частота развития ОПП в нашем исследовании оказалась значительно выше, чем указанная в источниках литературы. Настоящее исследование свидетельствует о том, что ОПП развилось у 99 (35,9%) из 276 больных (30,23–41,87; 95%ДИ). Согласно результатам анализа крупных когортных исследований, показатели развития ОПП у госпитализированных взрослых составили 21,6% (19,3–24,1; 95%ДИ) [14]. Изначально сниженная фильтрационная функция почек, а также наличие хирургической патологии у всех пациентов в нашем исследовании могли привести к более высокой частоте ОПП на фоне антибиотикотерапии среди всех пациентов, включенных в исследование.

Особенностью данного исследования было его проведение у группы больных с хирургическими заболеваниями и разнообразной сопутствующей соматической патологией, получающих широкий спектр медикаментозной терапии еще до проведения антибиотикотерапии, что могло привести к нарушению фильтрационной функции почек (снижение СКФ и высокая частота протеинурии). На этом фоне еще до начала антибиотикотерапии уровни KIM-1 и NGAL были выше соответствующих значений здоровых добровольцев (табл. 3). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что уровень таких маркеров, как KIM-1 и NGAL, отражает изменения фильтрационной функции почек.

У больных с ОПП уровень NGAL до получения антибактериальной терапии был статистически значимо ниже. С учетом того, что экспрессия уровня NGAL при повреждении почек стимулирует репарацию почечного эпителия и способствует его восстановлению, можно предположить: предшествующее назначению антибиотиков почечное повреждение истощает функциональные возможности почки к восстановлению и увеличивает риск развития ОПП [15].

Рост уровня NGAL у больных с ОПП отмечался уже в первые 24–48 ч после назначения антибиотиков и сохранялся при последующем наблюдении через 72–96 ч после развития ОПП. Одновремен-

но повышался уровень клубочковой фильтрации с 45,0 мл/мин /  $1,73 \text{ м}^2$  (43,7–48,3) через 24–48 ч до 79,2 мл/мин /  $1,73 \text{ м}^2$  (62,4–80,8) через 72–96 ч. На этом фоне отмечено разрешение ОПП. Данное наблюдение дополнительно свидетельствует как о диагностической функции NGAL (рис. 2), так и возможной репаративной его роли, на что указывает совпадение во времени роста уровня маркера со временем разрешения ОПП. Основанием для такого предположения является описание таких функций данного маркера в литературе, как способность к стимулированию дифференциации и пролиферации клеток, способность действовать как фактор роста [11, 12].

Схожей была динамика уровня KIM-1 у больных с ОПП, развившимся после назначения антибактериальных препаратов. Исходный уровень KIM-1 у больных с ОПП статистически значимо не различался с его уровнем у пациентов без ОПП ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). Однако развитие ОПП сопровождалось значительным повышением уровня KIM-1 в первые 24–48 ч от назначения антибиотиков. Этот уровень сохранялся высоким и через 72–96 ч. Данное наблюдение следует толковать как участие KIM-1 непосредственно в репаративном процессе в поврежденных тканях почек, что соответствует его функциональному назначению, а именно: усиление клиренса апоптотических телец, ускорение восстановления тканей почки. Наше наблюдение подтверждается исследованиями J. V. Bonventre, L. Yang [2].

## Выводы

- Назначение антибиотикотерапии в послеоперационном периоде у больных с хирургической патологией при исходно нарушенной фильтрационной функции почек сопровождается высокой частотой развития ОПП.
- Взаимосвязь уровней NGAL и KIM-1 с уровнем клубочковой фильтрации позволяет предположить, что высокие уровни NGAL и KIM-1 отражают изначально сниженную фильтрационную функцию почек.
- Более высокий уровень KIM-1 у пациентов с изначально наличием протеинурии в сравнении с его уровнем у пациентов без протеинурии показывает, что уровень KIM-1 может являться маркером наличия протеинурии.
- Высокий уровень экспрессии NGAL у пациентов на этапе, предшествующем назначению антибиотиков, свидетельствует о снижении функциональных возможностей почек к восстановлению и повышении риска развития ОПП.
- Повышение на фоне антибиотикотерапии уровней KIM-1 и NGAL при ОПП может свидетельствовать об их участии в репаративном процессе, подтверждаемом в источниках литературы.
- Выраженная динамика уровней NGAL перед назначением антибиотика (в группах с ОПП и без

ОПП) и KIM-1 (после назначения антибиотика при ОПП) позволяет считать, что данные показатели

могут быть использованы в качестве маркеров развития ОПП.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Bao G., Clifton M., Hoette T. M. et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex // *Nat. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 602–609. Doi:10.1038/nchembio.402.
2. Bonventre J. V., Yang L. Kidney injury molecule-1 // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 16. – P. 556–561. doi:10.1097/MCC.0b013e32834008d3.
3. Brooks C. R., Bonventre J. V. KIM-1/TIM-1 in proximal tubular cell immune response // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 44059. doi:10.18632/oncotarget.6623.
4. Goetz D. H., Holmes M., Borregaard N. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition // *Mol. Cell.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1033–1043. doi:10.1016/s1097-2765(02)00708-6.
5. Ichimura T., Bonventre J. V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 4135–4142. doi: 10.1074/jbc.273.7.4135.
6. Jiang X., Sui W. Serum KIM-1, NGAL, and NAG Levels and correlation with the diagnostic value in patients with fracture traumatic shock // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2021. – 3063229. doi:10.1155/2021/3063229.
7. Kellum J. A., Lameire N., Aspelin P. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney inter., Suppl.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–138. doi:10.1159/000339789.
8. Kùmpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. R9. doi:10.1186/cc8861.
9. Mori K., Lee H. T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 610–621. doi:10.1172/JCI23056.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39 (2 Suppl. 1). – P. S1–S266. PMID: 11904577.
11. Schmidt-Ott K. M., Mori K., Li J. Y. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 407–413. doi:10.1681/ASN.2006080882.
12. Schroll A., Eller K., Feistritz C. et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality: innate immunity // *Eur. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 42. – P. 3346–3357. doi:10.1002/eji.201142351.
13. Shao X., Tian L., Xu W. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – P. e84131. doi:10.1371/journal.pone.0084131
14. Susantitaphong P., Cruz D. N., Cerda J. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1482–1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
15. Tong Z., Wu X., Ovcharenko D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor // *Biochem J.* – 2002. – Vol. 391. – P. 441–448. doi: 10.1042/BJ20051020.
16. Tsigou E., Psallida V., Demponeras C. et al. Role of new biomarkers: Functional and structural damage // *Crit. Care Res. Pract.* – 2013. – 361078. doi:10.1155/2013/361078.
17. Vaidya V. S., Ferguson M. A., Bonventre J. V. Biomarkers of acute kidney injury // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 463–493. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
18. Vaidya V. S., Ozer J. S., Dieterle F. et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies // *Nat. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 478–485. doi:10.1038/nbt.1623.
1. Bao G., Clifton M., Hoette T.M. et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat. Chem. Biol.*, 2010, vol. 6, pp. 602–609. Doi:10.1038/nchembio.402.
2. Bonventre J.V., Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2010, vol. 16, pp. 556–561. doi:10.1097/MCC.0b013e32834008d3.
3. Brooks C.R., Bonventre J.V. KIM-1/TIM-1 in proximal tubular cell immune response. *Oncotarget.*, 2015, vol. 6, pp. 44059. doi:10.18632/oncotarget.6623.
4. Goetz D.H., Holmes M., Borregaard N. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol. Cell.*, 2002, vol. 10, pp. 1033–1043. doi:10.1016/s1097-2765(02)00708-6.
5. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273, pp. 4135–4142. doi: 10.1074/jbc.273.7.4135.
6. Jiang X., Sui W. Serum KIM-1, NGAL, and NAG levels and correlation with the diagnostic value in patients with fracture traumatic shock. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2021, 3063229. doi:10.1155/2021/3063229.
7. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter., suppl.* 2012, vol. 2, pp. 1–138. doi:10.1159/000339789.
8. Kùmpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, pp. R9. doi:10.1186/cc8861.
9. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 3, pp. 610–621. doi:10.1172/JCI23056.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 39 (2 suppl. 1), pp. S1– S266. PMID: 11904577.
11. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, vol. 18, pp. 407–413. doi:10.1681/ASN.2006080882.
12. Schroll A., Eller K., Feistritz C. et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality: innate immunity. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, pp. 3346–3357. doi:10.1002/eji.201142351.
13. Shao X., Tian L., Xu W. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, pp. e84131. doi:10.1371/journal.pone.0084131
14. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, vol. 8, no. 9, pp. 1482–1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
15. Tong Z., Wu X., Ovcharenko D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J.*, 2002, vol. 391, pp. 441–448. doi: 10.1042/BJ20051020.
16. Tsigou E., Psallida V., Demponeras C. et al. Role of new biomarkers: Functional and structural damage. *Crit. Care Res. Pract.*, 2013, 361078. doi:10.1155/2013/361078.
17. Vaidya V.S., Ferguson M.A., Bonventre J.V. Biomarkers of acute kidney injury. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, vol. 48, pp. 463–493. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
18. Vaidya V.S., Ozer J.S., Dieterle F. et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat. Biotechnol.*, 2010, vol. 28, pp. 478–485. doi:10.1038/nbt.1623.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ  
(Сеченовский университет),  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 915–58–01.

**Никитин Евгений Юрьевич**

аспирант кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: E.U.Nikitin@ya.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5274-1570>

**Дроздов Владимир Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: vdroz dov@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

**Выжигина Маргарита Александровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
аналитик отдела науки и образования НМИЦ по профилю  
«анестезиология и реаниматология».  
E-mail: scorpi1999@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

**Воробьева Ольга Андреевна**

аспирант кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: Asturia777@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

**Астаповский Александр Алексеевич**

аспирант кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: al.astapovskii@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

**Халаиджева Ксения Николаевна**

аспирант кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>

**Ших Евгения Валерьевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: chih@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov  
University),  
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,  
Moscow, 119991.  
Phone: +7 (495) 915–58–01.

**Evgeniy Yu. Nikitin**

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology  
and Propaedeutics of Internal Diseases.  
Email: E.U.Nikitin@ya.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5274-1570>

**Vladimir N. Drozdov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department  
of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal  
Diseases.  
Email: vdroz dov@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

**Margarita A. Vyzhigina**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Analyst in the Field of  
Anesthesiology and Intensive Care of Department of Science  
and Education, National Medical Research Center  
Email: scorpi1999@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

**Olga A. Vorobieva**

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology  
and Propaedeutics of Internal Diseases.  
Email: Asturia777@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

**Aleksandr A. Astapovskiy**

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology  
and Propaedeutics of Internal Diseases.  
Email: al.astapovskii@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

**Ksenia N. Khalaidzheva**

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology  
and Propaedeutics of Internal Diseases.  
Email: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>

**Evgeniya V. Shikh**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Department of Clinical Pharmacology  
and Propaedeutics of Internal Diseases.  
Email: chih@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>



# Сравнение различных местных анестетиков при конверсии эпидуральной анальгезии в родах в анестезию при кесаревом сечении

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ<sup>1</sup>, Д. И. КАРАБАЕВ<sup>3</sup>, О. В. РЯЗАНОВА<sup>2</sup>, С. Н. НЕЗАБУДКИН<sup>1</sup>, Ф. Р. БАРАКАЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>Городской родильный дом № 1, г. Душанбе, Республика Таджикистан

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность применения различных местных анестетиков при конверсии эпидуральной анальгезии во время физиологических родов в анестезию при необходимости экстренного оперативного родоразрешения.

**Материалы и методы:** проспективное рандомизированное исследование. В зависимости от используемого местного анестетика пациентки были разделены на три группы. В 1-й группе ( $n = 49$ ) вводили 2%-ный раствор лидокаина в сочетании с 0,1 мг адреналина, во 2-й группе ( $n = 48$ ) – 0,5%-ный раствор бупивакаина, в 3-й группе ( $n = 46$ ) – 0,75%-ный раствор ропивакаина. В исследовании оценивали скорость наступления, уровень, длительность сенсомоторного блока, выраженность болевого синдрома, выявили частоту неудачной конверсии.

**Результаты:** неудачная конверсия в 1-й группе была у 16,3% женщин, во 2-й группе – у 14,6%, в 3-й – в 10,9% случаев, в связи с чем проводили общую анестезию. При исследовании болевого синдрома минимальная оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) через 3 ч после операции была при применении ропивакаина. Максимально быстрый сенсорный блок развился при использовании 2%-ного раствора лидокаина в сочетании с адреналином. Наиболее длительно моторный блок сохранялся после введения бупивакаина, в связи с этим пациентки 2-й группы позднее начинали активизироваться.

**Выводы.** Применение в качестве местного анестетика 0,5%-ного раствора бупивакаина при конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию обеспечивает достаточный уровень обезболивания, позволяющий выполнить хирургическое вмешательство, однако сопровождается более выраженным моторным блоком, что оказывает негативное влияние на раннюю активацию родильниц в послеоперационном периоде. Использование 0,75%-ного раствора ропивакаина гидрохлорида создает наиболее благоприятные условия при оперативном родоразрешении, что подтверждается низкими оценками интенсивности боли по ВАШ как непосредственно перед хирургическим вмешательством, так и спустя 3 ч после операции, минимальным временем от момента индукции до разреза кожи, обеспечением адекватного сенсорного блока, отсутствием выраженного моторного блока и ранней активацией родильниц.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, эпидуральная анальгезия, конверсия, эпидуральная анестезия, обезболивание

**Для цитирования:** Александрович Ю. С., Карабаев Д. И., Рязанова О. В., Незабудкин С. Н., Баракаева Ф. Р. Сравнение различных местных анестетиков при конверсии эпидуральной анальгезии в родах в анестезию при кесаревом сечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 52-60. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-52-60

## Comparison of Various Local Anesthetics During Conversion of Epidural Analgesia in Childbirth to Anesthesia During Cesarean Section

YU. S. ALEKSANDROVICH<sup>1</sup>, D. I. KARABAEV<sup>3</sup>, O. V. RYAZANOVA<sup>2</sup>, S. N. NEZABUDKIN<sup>1</sup>, F. R. BARAKAEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Municipal Maternity Hospital no. 1, Dushanbe, Republic of Tajikistan

ABSTRACT

**The objective:** to estimate efficiency of local anesthetics in the conversion of epidural analgesia during physiological childbirth into anesthesia for emergency surgery for delivery.

**Subjects and Methods:** A randomized prospective study was conducted. The patients were divided into three groups depending on the local anesthetic being used. In the first group ( $n = 49$ ), 2% solution of lidocaine was administered in combination with 0.1 mg of adrenaline, in the second group ( $n = 48$ ) – 0.5% bupivacaine, in the third group ( $n = 46$ ) – 0.75% ropivacaine. The study evaluated the onset rate, level, duration of the sensorimotor block, the severity of the pain syndrome, and revealed the frequency of unsuccessful conversion.

**Results:** In the 1st group, the conversion was not success in 16.3% of women, in the 2nd group – in 14.6%, and in the 3rd – 10.9% of cases, due to that general anesthesia was used. When assessing the pain syndrome, the minimum score on the VAS scale 3 hours after surgery was observed with ropivacaine use. The fastest sensory block developed when using 2% lidocaine solution in combination with adrenaline. The motor block preserved for the longest time after administration of bupivacaine, in this regard, patients from the 2nd group began to activate later.

**Conclusions.** The use of 0.5% bupivacaine solution as a local anesthetic during the conversion of epidural analgesia into anesthesia provides a sufficient level of anesthesia that allows surgical intervention. However it is accompanied by a more pronounced motor block, and it has a negative effect on the early activation of maternity patients in the postoperative period.

The use of 0.75% solution of ropivacaine hydrochloride provides the most favorable conditions for operative delivery which is confirmed by low estimates of the intensity of pain on the VAS scale, both immediately before surgery and three hours after surgery, the minimum time from the moment of induction to the incision of the skin, ensuring adequate sensory block, the absence of pronounced motor block, and early activation of maternity patients.

**Key words:** caesarean section, epidural analgesia, conversion, epidural anesthesia, pain relief

**For citations:** Aleksandrovich Yu. S., Karabaev D. I., Ryzanova O. V., Nezabudkin S. N., Barakaeva F. R. Comparison of various local anesthetics during conversion of epidural analgesia in childbirth to anesthesia during cesarean section. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 52-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-52-60

Для корреспонденции:  
Рязанова Оксана Владимировна  
E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

Correspondence:  
Oksana V. Ryazanova  
Email: oksanaryazanova@mail.ru

Эффективная анальгезия является одним из ключевых компонентов активного ведения родов [14, 16, 17]. Для обезболивания естественных родов во всем мире широко используют различные методики нейроаксиальной анальгезии, в первую очередь эпидуральную анальгезию [17, 39].

При эпидуральной анальгезии во время физиологических родов, при необходимости экстренного родоразрешения путем кесарева сечения, в ряде случаев используется конверсия анальгезии в анестезию [17, 22]. С этой целью в ранее установленный эпидуральный катетер вводят большой объем высококонцентрированного местного анестетика, а для усиления его эффекта добавляют адьюванты (бикарбонат натрия, адреналин и наркотические анальгетики), которые способствуют более быстрому развитию симпатической блокады [9, 11, 17, 34, 40].

Однако в Российской Федерации введение наркотических анальгетиков при проведении нейроаксиальной анестезии не разрешено. Кроме этого, комбинированное применение лекарственных препаратов в экстренной ситуации может привести к ошибочному дозированию лекарственных средств и отсроченному введению местного анестетика [12, 34].

Эффективность конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию после введения местного анестетика в эпидуральное пространство можно определить, оценив уровень сенсорного блока путем исследования болевой чувствительности выше  $Th_5 - Th_6$  и чувства холода на уровне  $Th_3$  [12, 13, 22, 34]. При отсутствии сенсорного блока хирургическая анестезия не может быть достигнута, поэтому в этом случае рассматривают целесообразность применения других методик нейроаксиальной анестезии или использование общей анестезии.

Ключевыми факторами, определяющими выбор метода анестезии при необходимости экстренного кесарева сечения во время физиологических родов с применением эпидуральной анальгезии, являются время, необходимое для развития сенсорного блока, и срочность оперативного родоразрешения, что частично может объяснить желание большинства анестезиологов не манипулировать эпидуральным катетером, например подтянуть сам катетер, а сразу переходить на другие методы нейроаксиальной анестезии или общую анестезию [9, 17, 31, 35].

Цель исследования: оценить эффективность применения различных местных анестетиков при конверсии эпидуральной анальгезии во время физиологических родов в анестезию при необходимости экстренного оперативного родоразрешения.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 2/19 от 11.12.2017 г.). Обследовано 143 женщины, у которых во время физиологических родов с целью обезболивания применяли продолжительную эпидуральную анальгезию. При наличии регулярной родовой деятельности в асептических условиях проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне  $L_{III} - L_{IV}$ ,  $L_{IV} - L_V$ . Через 5 мин после введения тест-дозы (3 мл 2%-ного раствора лидокаина гидрохлорида) с целью индукции анальгезии вводили 15 мл 0,125%-ного раствора бупивакаина гидрохлорида. В дальнейшем анальгезию поддерживали постоянной инфузией 0,125%-ного раствора бупивакаина гидрохлорида со скоростью 10 мл/ч. При появлении болевых ощущений (оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)  $> 40$  мм) дополнительно вводили 10 мл 0,125%-ного раствора бупивакаина гидрохлорида.

При изменении акушерской тактики и наличии показаний к экстренному оперативному родоразрешению родильниц переводили в операционную, где осуществляли трансформацию эпидуральной анальгезии в анестезию. В зависимости от используемого местного анестетика пациентки были разделены на три группы. В 1-й группе ( $n = 49$ ) с целью индукции анестезии в эпидуральное пространство вводили 20 мл 2%-ного раствора лидокаина гидрохлорида в комбинации с 0,1 мг адреналина гидрохлорида, во 2-й группе ( $n = 48$ ) использовали 0,5%-ный раствор бупивакаина гидрохлорида (20 мл), а в 3-й ( $n = 46$ ) – 0,75%-ный раствор ропивакаина гидрохлорида в объеме 20,0 мл. Характеристика рожениц, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациенток и операции

Table 1. Characteristics of patients and operations

| Показатель                 | 1-я группа, $n = 49$ | 2-я группа, $n = 48$ | 3-я группа, $n = 46$ |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст, лет               | $25,6 \pm 5,4$       | $28,0 \pm 6,2$       | $25,7 \pm 4,1$       |
| Масса тела, кг             | $73,3 \pm 10,7$      | $71,6 \pm 12,7$      | $73,0 \pm 10,2$      |
| Рост, см                   | $159,3 \pm 5,6$      | $157,0 \pm 7,1$      | $159,3 \pm 5,3$      |
| Срок гестации, нед.        | $39,3 \pm 1,7$       | $38,9 \pm 1,7$       | $39,6 \pm 1,5$       |
| Длительность операции, мин | $46,6 \pm 8,1$       | $47,2 \pm 7,2$       | $50,7 \pm 7,7$       |

Статистически значимых различий между группами по возрасту, антропометрическим показателям рожениц, сроку гестации и длительности оперативного вмешательства не отмечено.

**Критерии включения:** 1) возраст рожениц больше 18 лет; 2) оценка состояния здоровья по шкале ASA, соответствующая I–III классу; 3) отсутствие психических расстройств; 4) отсутствие аллергических реакций на местные анестетики.

**Критерии исключения:** 1) тяжелые соматические заболевания; 2) нервно-психические расстройства; 3) гнойно-септические заболевания; 4) аллергия на местные анестетики; 5) коагулопатия; 6) терапия системными антикоагулянтами.

Интенсивность боли оценивали с помощью 100-балльной ВАШ, для оценки степени выраженности моторного блока использовали шкалу Bromage (каждый час на протяжении всего времени обезболивания), сенсорный блок оценивали по холодовой пробе.

Статистический анализ проводили средствами программного пакета Статистика 12.0. Графический материал подготовлен с помощью библиотек открытой программной среды R. Для сравнения средних значений двух групп использовали t-критерий Стьюдента. В случае сравнения более двух групп применяли дисперсионный анализ ANOVA, а затем для post-hoc-анализа – попарных сравнений использовали тест Тьюки (Tukey HSD Test).

Результаты исследования

В 1-й группе, где с целью конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию использовали 2%-ный раствор лидокаина гидрохлорида с адреналином, у 8 (16,3%) женщин кесарево сечение проводили в условиях общей анестезии в связи с тем, что у 1 пациентки сенсорный блок не развился, а у остальных анестезия была неадекватной (рис. 1). Во 2-й группе, где применяли 0,5%-ный раствор бупивакаина гидрохлорида, неадекватное обезболивание, потребовавшее проведения общей анестезии, было отмечено у 7 (14,6%) рожениц, поскольку в 1 случае сенсорный блок не развился, у 3 женщин он был недостаточным, а 3 пациентки во время операции предъявляли жалобы на выраженную боль. В группе, где с целью конверсии анестезии применяли 0,75%-ный раствор ропивакаина гидрохлорида, лишь у 4 из

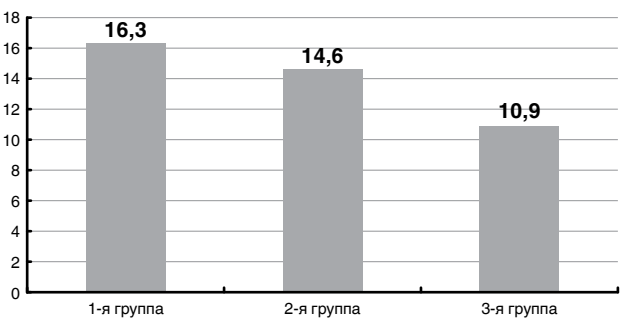


Рис. 1. Доля пациенток с неадекватной эпидуральной анестезией  
Fig. 1. Proportion of patients with inadequate epidural anesthesia

46 женщин сенсорный блок был недостаточно эффективным и только 1 пациентка во время операции предъявляла жалобы на сильные боли (10,9%), в связи с чем этим пациенткам проводили общую анестезию.

Оценка интенсивности боли по шкале ВАШ приведена в табл. 2.

Как показано в табл. 2, в начале родовой деятельности, до проведения эпидуральной анальгезии, у всех рожениц имела место выраженная боль, интенсивность которой по ВАШ составляла более 80 баллов, что явилось основанием для проведения обезболивания; статистически значимых различий по степени ее выраженности между группами не было. Межгрупповые значимые различия оценки боли по ВАШ отмечены перед хирургическим вмешательством, через 1 и 3 ч после операции. Минимальная оценка интенсивности боли по шкале ВАШ через 3 ч после операции была характерна для родильниц 3-й группы, где использовали раствор ропивакаина гидрохлорида.

Степень выраженности моторного блока по шкале Bromage представлена в табл. 3.

До хирургического вмешательства отмечались существенные различия в степени выраженности моторного блока между пациентками 3-й и 1-2-й групп. Минимальная степень выраженности отмечалась у рожениц 3-й группы: у 20 (43,5%) пациенток моторный блок соответствовал 1 баллу по шкале Bromage, тогда как при применении раствора лидокаина с адреналином и бупивакаина у подавляющего большинства пациенток (81,6 и 75% соответственно) перед операцией имел место выраженный мотор-

Таблица 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ  
Table 2. Changes of pain intensity according to VAS

| ВАШ             | 1-я группа  | 2-я группа | 3-я группа  | P (ANOVA) | Анализ post-hoc |         |         |
|-----------------|-------------|------------|-------------|-----------|-----------------|---------|---------|
|                 |             |            |             |           | p (1–2)         | p (1–3) | p (2–3) |
| до ЭА           | 90,0 ± 1,8  | 88,9 ± 1,9 | 86,7 ± 2,9  | 0,18      | –               | –       | –       |
| Перед операцией | 14,4 ± 1,5  | 13,2 ± 3,4 | 18,7 ± 3,7  | 0,001     | 0,318           | 0,06    | <0,001  |
| Через 1 ч       | 15,5 ± 0,5  | 15,3 ± 2,4 | 16,5 ± 2,5  | 0,04      | 0,065           | 0,97    | 0,108   |
| Через 2 ч       | 22,3 ± 0,6  | 23,2 ± 2,5 | 22,1 ± 3,4  | 0,08      | –               | –       | –       |
| Через 3 ч       | 52,0 ± 12,3 | 65,4 ± 4,4 | 37,8 ± 21,0 | < 0,001   | < 0,001         | < 0,001 | < 0,001 |

Таблица 3. Степень выраженности моторного блока по шкале Bromage

Table 3. The severity of motor block measured by the Bromage scale

| Перед операцией | Число пациенток  |      |                   |      |                   |      |       |     |
|-----------------|------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------|-----|
|                 | Bromage (1 балл) |      | Bromage (2 балла) |      | Bromage (3 балла) |      | всего |     |
|                 | абс.             | %    | абс.              | %    | абс.              | %    | абс.  | %   |
| 1-я группа      | 0                | 0,0  | 9                 | 18,4 | 40                | 81,6 | 49    | 100 |
| 2-я группа      | 0                | 0,0  | 12                | 25,0 | 36                | 75,0 | 48    | 100 |
| 3-я группа      | 20               | 43,5 | 26                | 56,5 | 0                 | 0    | 46    | 100 |
| Всего           | 20               | 13,9 | 47                | 32,9 | 76                | 53,1 | 143   | 100 |

ный блок, соответствующий 3 баллам. У пациенток 3-й группы выраженный моторный блок перед операцией отсутствовал, у 26 (56,5%) рожениц оценка по шкале Bromage соответствовала 2 баллам ( $p < 0,05$ ).

Время активизации пациенток в послеоперационном периоде в зависимости от методики конверсии

эпидуральной анальгезии в анестезию приведена в табл. 4.

Как показано в табл. 4, время начала операции не различалось при введении в эпидуральное пространство 2%-ного раствора лидокаина с адреналином и ропивакаина и составило  $18,5 \pm 1,6$  и  $17,7 \pm 1,3$  мин соответственно, а при введении бупивакаина –

Таблица 4. Динамика времени активизации в зависимости от методики анестезии

Table 4. Changes of activation time depending on the anesthesia method

| Показатель                                  | 1-я группа, $n = 49$ | 2-я группа, $n = 48$ | 3-я группа, $n = 46$ |
|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Время от индукции анестезии до разреза, мин | $18,5 \pm 1,6^1$     | $20,9 \pm 1,3^2$     | $17,7 \pm 1,3^3$     |
| Длительность моторного блока, мин           | $163,5 \pm 15,8^1$   | $212,4 \pm 20,0^2$   | $161,1 \pm 16,6$     |
| Возможность сидеть, ч                       | $3,8 \pm 0,7^1$      | $6,4 \pm 0,6^2$      | $3,7 \pm 0,6$        |
| Возможность самостоятельно ходить, ч        | $7,8 \pm 0,9^1$      | $8,8 \pm 1,1^2$      | $8,0 \pm 0,8$        |

Примечание: 1 – различия статистически значимы между 1-й и 2-й группами; 2 – различия достоверны между 2-й и 3-й группами; 3 – различия достоверны между 1-й и 3-й группами

$20,9 \pm 1,3$ , что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке длительности моторного блока, что позволило женщинам 1-й и 3-й групп более рано активизироваться.

С помощью дисперсионного анализа установлено, что максимально быстрое развитие сенсорного блока имело место при использовании 2%-ного раствора лидокаина гидрохлорида в сочетании с адреналином (рис. 2). Статистически значимые различия по времени наступления сенсорного блока, а также времени от момента введения местного анестетика в эпидуральное пространство до начала

операции отмечались между пациентками 1–2-й и 2–3-й групп ( $p < 0,01$ ). Статистически значимые различия по времени развития сенсорного блока и начала операции между роженицами 1-й и 3-й групп отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Динамика регресса блока представлена на рис. 3.

Обсуждение

Конверсия эпидуральной анальгезии родов в анестезию при необходимости выполнения экстренного кесарева сечения во время родов представляется достаточно перспективной методикой, однако она далеко не всегда бывает успешной [11, 17, 22, 29, 40]. В Королевском колледже Великобритании считают приемлемым до 1% неудачной конверсии при плановом кесаревом сечении и до 5% – при экстренном [9, 12, 17, 22, 28].

По данным ряда авторов, частота неудачной конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию колеблется от 0 до 21% [9, 22]. При неудачной конверсии в связи с отсутствием однозначных рекомендаций по выбору методики анестезии перед анестезиологом может встать сложная дилемма выбора оптимального анестезиологического обеспечения при экстренном оперативном родоразрешении. Чаще всего используются следующие варианты ане-

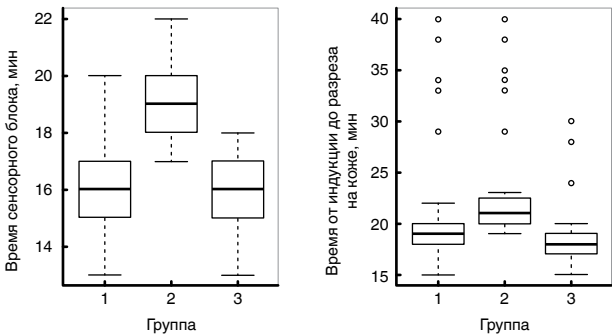
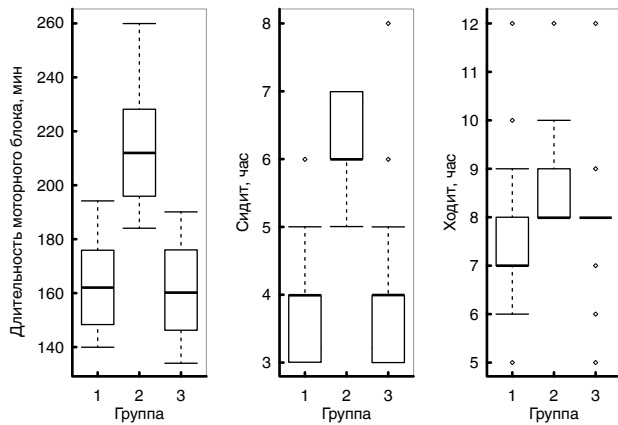


Рис. 2. Динамика наступления сенсорного блока

Fig. 2. Changes in sensory block onset



**Рис. 3.** Динамика регрессии блока

**Fig. 3.** Block regression changes

стезии: манипуляция или замена эпидурального катетера, проведение комбинированной спинно-эпидуральной или спинальной анестезии, а также индукция общей анестезии [6, 9].

Многие специалисты при экстренном кесаревом сечении, обусловленном внутриутробной гипоксией плода, предпочитают проводить общую анестезию без каких-либо попыток преобразования эпидуральной анальгезии в анестезию [1, 2, 5, 13, 16, 18, 30, 36]. Такая тактика может быть основана на том, что для индукции общей анестезии требуется меньше времени, чем для конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию. E. Palmer et al. (2018) в ретроспективном исследовании продемонстрировали значительно меньший интервал времени от момента индукции до разреза при общей анестезии, который составил 6 мин по сравнению с 11 мин при эпидуральной анестезии [9, 24].

В исследовании P. H. Pan et al. (2004) продемонстрировано, что 41% хирургических вмешательств выполнены на фоне эпидуральной анестезии с использованием ранее установленного эпидурального катетера, в 52% применяли другие методики нейроаксиальной анестезии и только в 6,5% потребовалась общая анестезия [25, 34]. Согласно результатам нашего исследования, в 10,9% случаев после введения ропивакаина развитие блока было недостаточным, что потребовало проведения операции в условиях общей анестезии, при применении бупивакаина – в 14,6%, а при использовании лидокаина с адреналином – в 16,3% случаев. Результаты, полученные в настоящем исследовании, значительно превышают рекомендации Королевского колледжа, что, вероятно, было обусловлено отсутствием времени для развития блока при принятии решения об оперативном родоразрешении в связи с внутриутробной гипоксией плода. Кроме этого, мы не проводили манипуляции с эпидуральным катетером и при недостаточно эффективном сенсорном блоке и наличии сильной боли у роженицы сразу принимали решение об индукции общей анестезии.

Однако следует отметить, что в ряде случаев общая анестезия во время родоразрешения может быть

крайне нежелательной в связи с более высокими рисками летальных исходов, аспирации желудочного содержимого, трудностей во время интубации трахеи, непреднамеренного интраоперационного пробуждения матери, гипотонических/атонических маточных кровотечений при использовании ингаляционных анестетиков, послеоперационной боли, тошноты и рвоты [4, 7, 9, 10, 15, 17, 19, 21–23, 25, 26, 37]. Недовольство матери и выраженный болевой синдром являются ведущими причинами судебного разбирательства по поводу проведения анестезии в акушерской практике [8, 20, 22]. По этим причинам успешная конверсия эпидуральной анальгезии в анестезию критически важна.

Кроме того, общая анестезия связана не только с риском осложнений у матери, но и с депрессией новорожденных, сопровождающейся низкими оценками по шкале Апгар, необходимостью искусственной вентиляции легких и длительным лечением в неонатальных отделениях реанимации и интенсивной терапии [3, 9, 24, 38].

К предикторам неудач трансформации эпидуральной анальгезии в анестезию относят потребность в большом количестве незапланированных болюсов местного анестетика при обезболивании физиологических родов, высокую степень срочности кесарева сечения, а также оказание медицинской помощи анестезиологом, не имеющим опыта проведения анестезии во время родов [2, 9, 32]. Прорывная боль в родах может быть как маркером неэффективной эпидуральной анальгезии, так и дискоординированной родовой деятельности [9, 27].

В соответствии с полученными результатами во всех группах перед операцией степень выраженности боли по ВАШ была менее 20 мм, что позволило начать операцию. Минимальная интенсивность болевых ощущений непосредственно перед хирургическим вмешательством отмечалась при использовании раствора бупивакаина гидрохлорида, однако через 3 ч после операции более низкие оценки интенсивности боли были отмечены в группе рожениц, где во время родов использовали раствор ропивакаина, при этом выраженность и длительность моторного блока у этих пациенток были значительно меньше, что способствовало более ранней активации после хирургического вмешательства.

Наше исследование продемонстрировало наличие значительных особенностей течения анестезии и анальгезии при использовании различных местных анестетиков. При введении 0,5%-ного раствора бупивакаина гидрохлорида сенсорный блок достигал уровня  $Th_4$  значительно позднее по сравнению с 0,75%-ным раствором ропивакаина гидрохлорида и 2%-ным раствором лидокаина в сочетании с адреналином, после введения которых время наступления сенсорного блока было одинаковым. Самый короткий период после введения местного анестетика в эпидуральное пространство до разреза был при применении ропивакаина гидрохлорида.

В отличие от результатов нашей работы, J. Morris et al. показали отсутствие разницы во времени наступления сенсорного блока при сравнении применения смеси 2%-ного раствора лидокаина с адреналином 1 : 200 000 и 0,5%-ного раствора бупивакаина с фентанилом 50 мкг [12, 34]. Аналогичные данные были получены R. D. Sanders et al., которые продемонстрировали отсутствие разницы по времени наступления сенсорного блока при применении 0,75%-ного раствора ропивакаина гидрохлорида и 0,5%-ного раствора бупивакаина гидрохлорида [33, 34].

В заключение следует сказать, что конверсия эпидуральной анальгезии родов через естественные родовые пути в анестезию при кесаревом сечении – весьма перспективная стратегия ограничения применения общей анестезии в акушерстве. Высокий показатель успешной конверсии может представлять собой хороший критерий качества и безопасности оказания медицинской помощи.

## Выводы

1. Частота неудач конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию при использовании 2%-ного

раствора лидокаина гидрохлорида в комбинации с 0,1 мг адреналина гидрохлорида составила 16,3%, при применении бупивакаина гидрохлорида – 14,6% и при введении ропивакаина гидрохлорида – 10,9%, что потребовало применения общей анестезии.

2. Применение в качестве местного анестетика 0,5%-ного раствора бупивакаина гидрохлорида при конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию обеспечивает достаточный уровень обезболивания, позволяющий выполнить хирургическое вмешательство, однако сопровождается более выраженным моторным блоком, что оказывает негативное влияние на раннюю активацию родильниц в послеоперационном периоде.

3. Использование 0,75%-ного раствора ропивакаина гидрохлорида создает наиболее благоприятные условия при оперативном родоразрешении, что подтверждается низкими оценками интенсивности боли по шкале ВАШ как непосредственно перед хирургическим вмешательством, так и спустя 3 ч после операции, минимальным временем от момента индукции до разреза кожи, обеспечением адекватного сенсорного блока, отсутствием выраженного моторного блока и ранней активацией родильниц.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Albright G. A., Forster R. M. The safety and efficacy of combined spinal and epidural analgesia/anesthesia (6,002 blocks) in a community hospital // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 1999. – Vol. 24. – P. 117–125. doi: 10.1016/s1098-7339(99)90071-8.
- Bauer M. E., Kountanis J. A., Tsen L. C. et al. Risk factors for failed conversion of labor epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia: a systematic review and meta-analysis of observational trials // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2012. – Vol. 21. – P. 294–309. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.05.007.
- Beckmann M., Calderbank S. Mode of anaesthetic for category 1 caesarean sections and neonatal outcomes // *Austral. N. Zeal. J. Obst. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 316–320. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01457.x.
- Cacciapuoti A., Castello G., Francesco A. Levobupivacaine, bupivacaine racemica e ropivacaine nel blocco del plesso brachiale // *Minerva Anesthesiol.* – 2002. – Vol. 68. – P. 599–605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244291/>
- Campbell D.C., Tran T. Conversion of epidural labour analgesia to epidural anesthesia for intrapartum Cesarean delivery // *Can. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 56. – P. 19–26. doi: 10.1007/s12630-008-9004-7.
- Carvalho B. Failed epidural top-up for cesarean delivery for failure to progress in labor: the case against single-shot spinal anesthesia // *Int. J. Obst. Anesth.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 357–359. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.06.012.
- Casati A., Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 19. – P. 247–268. doi: 10.1016/j.bpa.2004.12.003.
- Cheng C. R., Su T. H., Hung Y. C. et al. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section // *Acta Anaesthesiol. Sin.* – 2002. – Vol. 40. – P. 13–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11989042/>
- Desai N., Gardner A., Carvalho B. Labor epidural analgesia to cesarean section anesthetic conversion failure: a national survey // *Anesth. Res. Pract.* – 2019. ID 6381792, <https://doi.org/10.1155/2019/6381792>.
- Dickson M. A., Jenkins J. Extension of epidural blockade for emergency caesarean section. Assessment of a bolus dose of bupivacaine 0.5% 10 ml

## REFERENCES

- Albright G.A., Forster R.M. The safety and efficacy of combined spinal and epidural analgesia/anesthesia (6,002 blocks) in a community hospital. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 1999, vol. 24, pp. 117–125. doi: 10.1016/s1098-7339(99)90071-8.
- Bauer M.E., Kountanis J.A., Tsen L.C. et al. Risk factors for failed conversion of labor epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia: a systematic review and meta-analysis of observational trials. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2012, vol. 21, pp. 294–309. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.05.007.
- Beckmann M., Calderbank S. Mode of anaesthetic for category 1 caesarean sections and neonatal outcomes. *Austral. N. Zeal. J. Obst. Gynaecol.*, 2012, vol. 52, pp. 316–320. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01457.x.
- Cacciapuoti A., Castello G., Francesco A. Levobupivacaine, bupivacaine racemica e ropivacaine nel blocco del plesso brachiale. *Minerva Anesthesiol.*, 2002, vol. 68, pp. 599–605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244291/>
- Campbell D.C., Tran T. Conversion of epidural labour analgesia to epidural anesthesia for intrapartum Cesarean delivery. *Can. J. Anaesth.*, 2009, vol. 56, pp. 19–26. doi: 10.1007/s12630-008-9004-7.
- Carvalho B. Failed epidural top-up for cesarean delivery for failure to progress in labor: the case against single-shot spinal anesthesia. *Int. J. Obst. Anesth.*, 2012, vol. 21, no. 4, pp. 357–359. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.06.012.
- Casati A., Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2005, vol. 19, pp. 247–268. doi: 10.1016/j.bpa.2004.12.003.
- Cheng C.R., Su T.H., Hung Y.C. et al. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. *Acta Anaesthesiol. Sin.*, 2002, vol. 40, pp. 13–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11989042/>
- Desai N., Gardner A., Carvalho B. Labor epidural analgesia to cesarean section anesthetic conversion failure: a national survey. *Anesth. Res. Pract.*, 2019, ID 6381792. <https://doi.org/10.1155/2019/6381792>.
- Dickson M.A., Jenkins J. Extension of epidural blockade for emergency caesarean section. Assessment of a bolus dose of bupivacaine 0.5% 10 ml

- following an infusion of 0.1% for analgesia in labour // *Anaesthesia*. – 1994. – Vol. 49. – P. 636–638. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8042736/>
11. Fernando R., Jones H. M. Comparison of plain and alkalized local anaesthetic mixtures of lignocaine and bupivacaine for elective extradural caesarean section // *Br. J. Anaesth.* – 1991. – Vol. 67. – P. 699–703. doi: 10.1093/bja/67.6.699.
  12. Goring-Morris J., Russell I.F. A randomised comparison of 0.5% bupivacaine with a lidocaine/epinephrine/fentanyl mixture for epidural top-up for emergency caesarean section after “low dose” epidural for labour // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2006. – Vol. 15. – P. 109–114. doi: 10.1016/j.ijoa.2005.11.005.
  13. Halpern S. H., Soliman A., Yee J. et al. Conversion of epidural labour analgesia to anaesthesia for Caesarean section: a prospective study of the incidence and determinants of failure // *Brit. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 240–243. doi: 10.1093/bja/aen352.
  14. Hawkins J. L. Epidural analgesia for labor and delivery // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1503–1510. doi: 10.1056/NEJMct0909254.
  15. Haller G., Stoelwinder J. Quality and safety indicators in anesthesia // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, № 5. – P. 1158–1175. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a1093b.
  16. Ismail S., Chugtai Sh., Hussain A. Incidence of cesarean section and analysis of risk factors for failed conversion of labor epidural to surgical anesthesia: A prospective, observational study in a tertiary care center // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 535–541. doi: 10.4103/0970-9185.16908.
  17. Katakura Y., Nagamine Y., Goto T. et al. Association of chorioamnionitis with failed conversion of epidural labor analgesia to cesarean delivery anesthesia: A retrospective cohort study // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – e0250596. doi: 10.1371/journal.pone.0250596.
  18. Kinsella S. M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections // *Anaesthesia*. – 2008. – Vol. 63. – P. 822–832. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05499.x.
  19. Kinsella S. M., Winton A. L., Mushambi M. C. et al. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review // *Int. J. Obst. Anesth.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 356–374. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.06.008.
  20. Liu P. L., Feldman H. S., Giasi R. et al. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration // *Anesth. Analg.* – 1983. – Vol. 62. – P. 375–379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6829942/>
  21. Lucas D. N., Yentis S. M., Kinsella S. M. et al. Urgency of caesarean section: a new classification // *J. R. Soc. Med.* – 2000. – Vol. 93. – P. 346–350. doi: 10.1177/014107680009300703.
  22. Mankowitz S. K. W., Fiol A. G., Smiley R. Failure to extend epidural labor analgesia for cesarean delivery anesthesia: a focused review // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 123. – P. 1174–1180. doi: 10.1213/ANE.0000000000001437.
  23. Orbach-Zinger S., Friedman L., Avramovich A. et al. Risk factors for failure to extend labor epidural analgesia to epidural anesthesia for Cesarean section // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2006. – Vol. 50. – P. 1014–1018. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01095.x.
  24. Palmer E., Ciechanowicz S., Reeve A. et al. Operating room-to-incision interval and neonatal outcome in emergency caesarean section: a retrospective 5-year cohort study // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73, № 7. – P. 825–831. doi: 10.1111/anae.14296.
  25. Pan P. H., Bogard T. D., Owen M. D. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries // *Int. J. Obst. Anesth.* – 2004. – Vol. 13, № 4. – P. 227–233. doi: 10.1016/j.ijoa.2004.04.008.
  26. Pandit J. J., Andrade J., Bogod D. G. et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113. – P. 549–559. doi: 10.1093/bja/aeu313.
  27. Panni M. K., Segal S. Local anesthetic requirements are greater in dystocia than in normal labor // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 957–963. doi: 10.1097/0000542-200304000-00024.
  28. Purva M., Russell I. F., Kinsella M. Caesarean section anaesthesia: technique and failure rate in Royal College of Anaesthetists Raising the Standards: A Compendium of Audit Recipes, Royal College of Anaesthetists, London, UK, 2012, 3rd edition. C. 220.
  29. Regan K.J., O'Sullivan G. The extension of epidural blockade for emergency caesarean section: a survey of current UK practice // *Anaesthesia*. – 2008. – Vol. 63. – P. 136–142. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05319.x.
  30. Riley E. T., Papasin J. Epidural catheter function during labor predicts anesthetic efficacy for subsequent cesarean delivery // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2002. – Vol. 11. – P. 81–84. doi: 10.1054/ijoa.2001.0927.
  11. Fernando R., Jones H.M. Comparison of plain and alkalized local anaesthetic mixtures of lignocaine and bupivacaine for elective extradural caesarean section. *Br. J. Anaesth.*, 1991, vol. 67, pp. 699–703. doi: 10.1093/bja/67.6.699.
  12. Goring-Morris J., Russell I.F. A randomised comparison of 0.5% bupivacaine with a lidocaine/epinephrine/fentanyl mixture for epidural top-up for emergency caesarean section after “low dose” epidural for labour. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2006, vol. 15, pp. 109–114. doi: 10.1016/j.ijoa.2005.11.005.
  13. Halpern S.H., Soliman A., Yee J. et al. Conversion of epidural labour analgesia to anaesthesia for Caesarean section: a prospective study of the incidence and determinants of failure. *Brit. J. Anaesth.*, 2009, vol. 102, pp. 240–243. doi: 10.1093/bja/aen352.
  14. Hawkins J.L. Epidural analgesia for labor and delivery. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, pp. 1503–1510. doi: 10.1056/NEJMct0909254.
  15. Haller G., Stoelwinder J. Quality and safety indicators in anesthesia. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, no. 5, pp. 1158–1175. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a1093b.
  16. Ismail S., Chugtai Sh., Hussain A. Incidence of cesarean section and analysis of risk factors for failed conversion of labor epidural to surgical anesthesia: A prospective, observational study in a tertiary care center. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2015, vol. 31, no. 4, pp. 535–541. doi: 10.4103/0970-9185.16908.
  17. Katakura Y., Nagamine Y., Goto T. et al. Association of chorioamnionitis with failed conversion of epidural labor analgesia to cesarean delivery anesthesia: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, e0250596. doi: 10.1371/journal.pone.0250596.
  18. Kinsella S.M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, pp. 822–832. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05499.x.
  19. Kinsella S.M., Winton A.L., Mushambi M.C. et al. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *Int. J. Obst. Anesth.*, 2015, vol. 24, no. 4, pp. 356–374. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.06.008.
  20. Liu P.L., Feldman H.S., Giasi R. et al. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth. Analg.*, 1983, vol. 62, pp. 375–379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6829942/>
  21. Lucas D.N., Yentis S.M., Kinsella S.M. et al. Urgency of caesarean section: a new classification. *J. R. Soc. Med.*, 2000, vol. 93, pp. 346–350. doi: 10.1177/014107680009300703.
  22. Mankowitz S.K.W., Fiol A.G., Smiley R. Failure to extend epidural labor analgesia for cesarean delivery anesthesia: a focused review. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 123, pp. 1174–1180. doi: 10.1213/ANE.0000000000001437.
  23. Orbach-Zinger S., Friedman L., Avramovich A. et al. Risk factors for failure to extend labor epidural analgesia to epidural anesthesia for Cesarean section. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2006, vol. 50, pp. 1014–1018. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01095.x.
  24. Palmer E., Ciechanowicz S., Reeve A. et al. Operating room-to-incision interval and neonatal outcome in emergency caesarean section: a retrospective 5-year cohort study. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, no. 7, pp. 825–831. doi: 10.1111/anae.14296.
  25. Pan P.H., Bogard T.D., Owen M.D. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *Int. J. Obst. Anesth.*, 2004, vol. 13, no. 4, pp. 227–233. doi: 10.1016/j.ijoa.2004.04.008.
  26. Pandit J.J., Andrade J., Bogod D.G. et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 113, pp. 549–559. doi: 10.1093/bja/aeu313.
  27. Panni M.K., Segal S. Local anesthetic requirements are greater in dystocia than in normal labor. *Anesthesiology*, 2003, vol. 98, pp. 957–963. doi: 10.1097/0000542-200304000-00024.
  28. Purva M., Russell I.F., Kinsella M. Caesarean section anaesthesia: technique and failure rate in Royal College of Anaesthetists Raising the Standards: A Compendium of Audit Recipes. Royal College of Anaesthetists, London, UK, 2012, 3rd edition. pp. 220.
  29. Regan K.J., O'Sullivan G. The extension of epidural blockade for emergency caesarean section: a survey of current UK practice. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, pp. 136–142. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05319.x.
  30. Riley E.T., Papasin J. Epidural catheter function during labor predicts anesthetic efficacy for subsequent cesarean delivery. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2002, vol. 11, pp. 81–84. doi: 10.1054/ijoa.2001.0927.

31. Russell I. F. Assessing the block for caesarean section // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2001. – Vol. 10. – P. 83–85. doi:10.1054/IJOA.2000.0770.
32. Russell I. F. Levels of anaesthesia and intraoperative pain at caesarean section under regional block // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 1995. – Vol. 4. – P. 71–77. doi: 10.1016/0959-289x(95)82995-m.
33. Sanders R. D., Mallory S., Lucas D. N. et al. Extending low-dose epidural analgesia for emergency caesarean section using ropivacaine 0.75% // *Anaesthesia*. – 2004. – Vol. 59. – P. 988–992. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03753.x.
34. Sng B. L., Pay L. L., Sia A. T. H. Comparison of 2% lignocaine with adrenaline and fentanyl, 0.75% ropivacaine and 0.5% levobupivacaine for extension of epidural analgesia for urgent caesarean section after low dose epidural infusion during labour // *Anaesth. Intens. Care*. – 2008. – Vol. 36. – P. 659–664. doi: 10.1177/0310057X0803600505.
35. Thorburn J., Moir D. D. Bupivacaine toxicity in association with extradural analgesia for caesarean section // *Brit. J. Anaesth.* – 1984. – Vol. 56, № 5. – P. 551–553. doi: 10.1093/bja/56.5.551.
36. Tortosa J. C., Parry N. S., Mercier F. J. et al. Efficacy of augmentation of epidural analgesia for Caesarean section // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 532–535. doi: 10.1093/bja/aeg214.
37. Vladimirov M., Nau C., Mok W. M. et al. Potency of bupivacaine stereoisomers tested in vitro and in vivo: biochemical, electrophysiological, and neurobehavioral studies // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 93. – P. 744–755. doi: 10.1097/00000542-200009000-00024.
38. Wiskott K., Jebrin R., Ioscovich D. et al. versus regional anesthesia for emergency cesarean delivery in a high-volume high-resource referral center: a retrospective cohort study // *Anesth. Emerg. Cesar. Delivery*. – 2020. – Vol. 27. – P. 6–10. doi: 10.2478/rjaic-2020-0012
39. Xiao M. Z. X., Whitney D., Guo N. et al. Association of Medicaid expansion with neuraxial labor analgesia use in the United States: A retrospective cross-sectional analysis // *Anesth. Analg.* – 2022. – Vol. 134, № 3. – P. 505–514. doi: 10.1213/ANE.0000000000005878.
40. Yee I., Carstoniu J., Halpern S. et al. A comparison of two doses of epidural fentanyl during caesarean section // *Can. J. Anaesth.* – 1993. – Vol. 40. – P. 722–725. doi: 10.1007/BF03009768.
31. Russell I.F. Assessing the block for caesarean section. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2001, vol. 10, pp. 83–85. doi:10.1054/IJOA.2000.0770.
32. Russell I.F. Levels of anaesthesia and intraoperative pain at caesarean section under regional block. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 1995, vol. 4, pp. 71–77. doi: 10.1016/0959-289x(95)82995-m.
33. Sanders R.D., Mallory S., Lucas D.N. et al. Extending low-dose epidural analgesia for emergency caesarean section using ropivacaine 0.75%. *Anaesthesia*, 2004, vol. 59, pp. 988–992. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03753.x.
34. Sng B.L., Pay L.L., Sia A. T.H. Comparison of 2% lignocaine with adrenaline and fentanyl, 0.75% ropivacaine and 0.5% levobupivacaine for extension of epidural analgesia for urgent caesarean section after low dose epidural infusion during labour. *Anaesth. Intens. Care*, 2008, vol. 36, pp. 659–664. doi: 10.1177/0310057X0803600505.
35. Thorburn J., Moir D.D. Bupivacaine toxicity in association with extradural analgesia for caesarean section. *Brit. J. Anaesth.*, 1984, vol. 56, no. 5, pp. 551–553. doi: 10.1093/bja/56.5.551.
36. Tortosa J.C., Parry N.S., Mercier F.J. et al. Efficacy of augmentation of epidural analgesia for Caesarean section. *Br. J. Anaesth.*, 2003, vol. 91, pp. 532–535. doi: 10.1093/bja/aeg214.
37. Vladimirov M., Nau C., Mok W.M. et al. Potency of bupivacaine stereoisomers tested in vitro and in vivo: biochemical, electrophysiological, and neurobehavioral studies. *Anesthesiology*, 2000, vol. 93, pp. 744–755. doi: 10.1097/00000542-200009000-00024.
38. Wiskott K., Jebrin R., Ioscovich D. et al. versus regional anesthesia for emergency cesarean delivery in a high-volume high-resource referral center: a retrospective cohort study. *Anesth. Emerg. Cesar. Delivery*, 2020, vol. 27, pp. 6–10. doi: 10.2478/rjaic-2020-0012
39. Xiao M.Z.X., Whitney D., Guo N. et al. Association of Medicaid expansion with neuraxial labor analgesia use in the United States: A retrospective cross-sectional analysis. *Anesth. Analg.*, 2022, vol. 134, no. 3, pp. 505–514. doi: 10.1213/ANE.0000000000005878.
40. Yee I., Carstoniu J., Halpern S. et al. A comparison of two doses of epidural fentanyl during caesarean section. *Can. J. Anaesth.*, 1993, vol. 40, pp. 722–725. doi: 10.1007/BF03009768.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

##### **Александрович Юрий Станиславович**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Тел.: (812) 591–79–19.

E-mail: jalex1963@mail.ru

##### **Незабудкин Севир Николаевич**

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

E-mail: Sevir18@mail.ru

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

##### **Рязанова Оксана Владимировна**

кандидат медицинских наук, заведующая отделением

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

##### **Yury S. Aleksandrovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Training and Additional Professional Education.

Phone: (812) 591–79–19.

Email: jalex1963@mail.ru

##### **Sevir N. Nezabudkin**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Training and Additional Professional Education.

Email: Sevir18@mail.ru

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleevskaya Line, St. Petersburg, 199034.

##### **Oksana V. Ryazanova**

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and

анестезиологии и реанимации.  
E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

**Баракаева Фериде Рашидовна**  
клинический ординатор.  
E-mail: feride.barakaeva@gmail.com

**Карабаев Джамишед Исмоилджонович**  
Городской родильный дом № 1 Душанбе,  
заведующий отделением анестезии и реанимации.  
734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе,  
ул. Турсунзаде, д. 31.  
E-mail: dzhamshed@inbox.ru

Intensive Care Department.  
Email: oksanaryazanova@mail.ru

**Feride R. Barakaeva**  
Resident.  
Email: feride.barakaeva@gmail.com

**Dzhamshed I. Karabaev**  
Municipal Maternity Hospital no. 1, Dushanbe,  
Head of Anesthesia and Intensive Care Department.  
31, Tursunzade St., Dushanbe, 734025,  
Republic Tajikistan.  
Email: dzhamshed@inbox.ru



# Эпидуральная анальгезия в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных онкологических операциях (по результатам опроса врачей – анестезиологов-реаниматологов РФ)

Н. С. СМОЛИН, К. Н. ХРАПОВ, В. М. МИРОШКИНА

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

РЕЗЮМЕ

**Цель:** анализ текущего состояния особенностей применения эпидуральной анальгезии (ЭА) в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных онкологических операциях в различных медицинских организациях России.

**Материалы и методы.** Необходимые для анализа и статистической обработки данные получены путем разработки формализованного опросного листа (21 вопрос, часть из которых с возможностью выбора нескольких ответов одновременно – множественный выбор), опубликованного на официальном сайте Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (<https://association-ar.ru/>). Продолжительность опроса – 16 дней (с 23 мая 2022 г. по 7 июня 2022 г.). Результаты исследования собраны с помощью онлайн-сервиса Google Формы и обработаны с использованием сервиса Google Таблицы. Ответы с множественным выбором обработаны в виде абсолютных чисел и представлены в процентном соотношении от общего числа ответов на конкретный вопрос.

**Результаты.** Общее число респондентов, принявших участие в опросе, составило 217 специалистов из медицинских организаций различного уровня, преимущественно Северо-Западного федерального округа РФ (34,1%), с опытом работы по специальности свыше 15 лет (44,7%). По результатам исследования установлены следующие особенности проведения ЭА в рамках сочетанной анестезии в отечественной анестезиологической практике: преобладающая часть анестезиологов (63,6%) проводит катетеризацию эпидурального пространства (ЭП) в положении пациента сидя; препаратом выбора среди местных анестетиков (МА) является ропивакаин (84,2%); инициация ЭА, как правило, происходит до разреза (69,6%). При открытых оперативных вмешательствах 44,7% используют комбинированный способ проведения ЭА (непрерывная инфузия и болюсное введение), при лапароскопических – предпочтительного способа не наблюдается (комбинированный способ – 33,1%; только непрерывная инфузия – 35,5%; только болюсное введение – 31,4%). Чаще используются невысокие концентрации МА (0,2% – 0,375%) в сочетании с низким объемом введения (4–10 мл при болюсе, 4–8 мл/ч при инфузии) как при открытых, так и при лапароскопических операциях. Достижение эффективной ЭА в большинстве случаев сопровождается применением более низких доз системных опиоидных анальгетиков (65,4%). Коррекция недостаточной степени интраоперационной анальгезии осуществляется по-разному: использование системных опиоидов (68,7%), усиление ЭА (17,5%), введение неопиоидных анальгетиков (13,8%).

**Заключение.** На сегодняшний день не существует единого подхода к способу проведения ЭА в рамках сочетанной анестезии. Результат проведенного опроса показал неоднозначность мнений специалистов относительно выбора концентраций МА для ЭА, скорости и объема введения его в ЭП. Поиск оптимального способа интраоперационной ЭА в абдоминальной онкохирургии является важнейшей клинической задачей с позиций снижения периоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** опрос, эпидуральная анальгезия, сочетанная анестезия, способ эпидуральной анальгезии, интраоперационная эпидуральная анальгезия

**Для цитирования:** Смолин Н. С., Храпов К. Н., Мирошкина В. М. Эпидуральная анальгезия в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных онкологических операциях (по результатам опроса врачей – анестезиологов-реаниматологов РФ) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 61-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-61-68

## Epidural Analgesia as a Part of Combined Anesthesia during Abdominal Oncological Surgeries (Results of the Survey among the Russian Anesthesiologists and Resuscitators)

N. S. SMOLIN, K. N. KHRAPOV, V. M. MIROSHKINA

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

ABSTRACT

**The objective:** to analyze the contemporary specific parameters of intraoperative management of epidural analgesia (EA) in combined anesthesia in abdominal oncological surgeries in different medical organizations of Russia.

**Subjects and Methods.** The data necessary for analysis and statistical processing were obtained by developing a formalized questionnaire (21 questions, some of which with the possibility of choosing several answers at the same time – multiple choice), published on the official website of the Association of Anesthesiologists-Resuscitators (<https://association-ar.ru/>). The survey lasted for 16 days (from May 23, 2022 to June 7, 2022). The survey results were collected using the Google Forms online service and processed using the Google Spreadsheets. Multiple choice responses were processed as absolute numbers and presented as a percentage of the total number of responses to a particular question.

**Results.** The total number of respondents who took part in the survey was 217 specialists from various medical organizations, mostly from the North-Western Federal District of the Russian Federation (34.1%) with more than 15 years of expertise in the specialty (44.7%). According to the survey results, the following specific features of EA during combined anesthesia practice in Russia have been identified: most participants perform EA in the sitting position (63.6%); ropivacaine is the drug of choice among local anesthetics (LA) (84.2%); as a rule, EA is initiated prior to incision (69.6%). During open surgical interventions, 44.7% use a combined EA method (continuous infusion and bolus injection – bolus-based mode), while during laparoscopic surgeries there is no preferred method (combined method – 33.1%; continuous infusion only – 35.5%; bolus injection only – 31.4%). Low concentrations of LA (0.2 – 0.375%) combined with a low volume of administration (4–10 ml for bolus, 4–8 ml/h for infusion) are used more often both in open and laparoscopic surgeries. In most cases, achievement of effective EA is supported by lower doses of systemic opioid analgesics (65.4%).

Insufficient degree of intraoperative analgesia is managed in different ways, such as using systemic opioids (68.7%), enhancing epidural analgesia (17.5%), and administration of non-opioid analgesics (13.8%).

**Conclusion.** At present, there is no unified approach to the method of EA in combined anesthesia. The results of the survey showed the uncertainty of experts' opinions regarding the choice of LA concentrations for EA, the rate and volume of its administration into the epidural space. Finding the

optimal method of intraoperative EA in abdominal oncological surgery is the most important clinical objective in terms of reducing perioperative complications.

**Key words:** survey, epidural analgesia, combined anesthesia, method of epidural analgesia, intraoperative epidural analgesia

**For citations:** Smolin N. S., Khrapov K. N., Miroshkina V. M. Epidural analgesia as a part of combined anesthesia during abdominal oncological surgeries (results of the survey among the Russian anesthesiologists and resuscitators). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 61-68. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-61-68

*Для корреспонденции:*

Смолин Никита Сергеевич  
E-mail: smolinnikitas@gmail.com

*Correspondence:*

Nikita S. Smolin  
Email: smolinnikitas@gmail.com

Считается, что применение эпидуральной анальгезии (ЭА) при абдоминальных онкологических операциях имеет ряд существенных преимуществ. Эпидуральная блокада на нижнегрудном уровне обеспечивает отличную анальгезию в периоперационном периоде, позволяя пациенту не испытывать боли в покое и при мобилизации. Кроме того, применение эпидуральной блокады связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых, респираторных и тромбоэмболических осложнений, более ранним восстановлением функции кишечника в сравнении с внутривенной опиоидной анальгезией [16, 17, 19].

В то же время существует ряд нежелательных эффектов, присущих ЭА. Самыми распространенными среди них являются высокая частота развития моторной блокады, замедляющей раннюю мобилизацию после операции [7], и артериальная гипотензия [13, 17]. Кроме того, различными авторами отмечается достаточно высокий процент неудач при проведении ЭА, связанных, например, с техническими сложностями при выполнении пункции и катеризации эпидурального пространства (ЭП) [9].

Преимущества и недостатки ЭА определяют так называемое соотношение риска и пользы от применения данного метода обезболивания. В современной клинической практике рост популярности лапароскопических технологий сопровождается внедрением альтернативных анальгетических стратегий ввиду неприемлемого соотношения риска и пользы от применения эпидуральной блокады [17, 24]. На фоне этого частота применения ЭА при абдоминальных операциях постепенно снижается. По-видимому, одним из главных побочных эффектов, определяющих это соотношение в пользу риска, является артериальная гипотензия. При этом способ проведения ЭА, т. е. скорость введения, объем и концентрация местного анестетика (МА), может оказывать существенное влияние на частоту развития этого осложнения [10]. Следовательно, выбор оптимального способа проведения интраоперационной ЭА может способствовать снижению нежелательных последствий блокады с сохранением всех ее преимуществ [2, 17].

В настоящее время четких рекомендаций в отношении проведения ЭА в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных онкологических операциях не выработано, хотя публикаций, в которых оценивали эффективность различных вариантов проведения ЭА, представлено достаточно много

[4, 15, 25, 26]. В клинической практике подходы к проведению ЭА могут существенно отличаться, используются разные способы введения, объемы и концентрации МА [20].

Для анализа текущего состояния данных особенностей применения ЭА в рамках сочетанной анестезии в абдоминальной онкохирургии в различных медицинских организациях и был проведен настоящий опрос.

### Материалы и методы

Идея и образ данной работы основаны на результатах исследования немецких коллег, опубликованных в журнале скандинавского общества анестезиологов в 2021 г. [20]. Задачей данной работы являлось определение особенностей проведения ЭА в современной клинической практике – наиболее часто используемых при этом объемов, концентраций, скоростей введения МА, а также способов поддержания общей анестезии и анальгезии в рамках мультимодального подхода.

Для реализации данной задачи разработан формализованный опросный лист (21 вопрос, часть из которых с возможностью выбора нескольких ответов одновременно – множественный выбор), который был опубликован на официальном сайте Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (<https://association-ar.ru/>). Участие было анонимным, авторы не получали индивидуальной информации, помимо данных анкеты. Опрос продолжался в течение 16 дней (с 23 мая 2022 г. по 7 июня 2022 г.).

Результаты исследования собраны с помощью онлайн-сервиса Google Формы и обработаны с использованием сервиса Google Таблицы. Ответы с множественным выбором были обработаны в виде абсолютных чисел и представлены в процентном соотношении от общего числа ответов на конкретный вопрос.

### Результаты

Общее число респондентов, принявших участие в опросе, составило 217, их возрастная медиана – 38 лет. Большая часть ответов получена из медицинских организаций различного уровня Северо-Западного федерального округа РФ (34,1%). Опыт работы большинства респондентов по специальности превышает 15 лет (табл.).

Таблица. Характеристики респондентов  
Table. Characteristics of respondents

|                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Респонденты, n (%)                                                               | 217 (100)  |
| Мужской пол                                                                      | 127 (58,5) |
| Женский пол                                                                      | 90 (41,5)  |
| Средний возраст, лет                                                             | 38         |
| Me (25; 75)                                                                      | (32; 49)   |
| Регион практической деятельности, n (%)                                          |            |
| Северо-Западный ФО                                                               | 74 (34,1)  |
| Центральный ФО                                                                   | 55 (25,3)  |
| Южный ФО                                                                         | 28 (12,9)  |
| Приволжский ФО                                                                   | 27 (12,4)  |
| Сибирский ФО                                                                     | 14 (6,5)   |
| Северо-Кавказский ФО                                                             | 12 (5,6)   |
| Уральский ФО                                                                     | 5 (2,3)    |
| Дальневосточный ФО                                                               | 2 (0,9)    |
| Место практической деятельности, n (%)                                           |            |
| МО 1-го уровня (районные больницы)                                               | 7 (3,2)    |
| МО 2-го уровня (межрайонные центры)                                              | 12 (5,6)   |
| МО 3-го уровня (городские и областные больницы)                                  | 109 (50,2) |
| МО федерального уровня                                                           | 48 (22,1)  |
| Частные медицинские организации                                                  | 19 (8,8)   |
| Онкологические диспансеры                                                        | 22 (10,1)  |
| Профессиональный стаж, n (%)                                                     |            |
| < 5 лет                                                                          | 32 (14,7)  |
| 5–10 лет                                                                         | 52 (24)    |
| 11–15 лет                                                                        | 36 (16,6)  |
| > 15 лет                                                                         | 97 (44,7)  |
| Ученая степень, n (%)                                                            |            |
| Врач-специалист                                                                  | 191 (88)   |
| Кандидат медицинских наук                                                        | 22 (10,1)  |
| Доктор медицинских наук                                                          | 4 (1,9)    |
| Число сочетанных анестезий (ОА + ЭА) в месяц в абдоминальной онкохирургии, n (%) |            |
| < 5                                                                              | 81 (37,3)  |
| 5–10                                                                             | 62 (28,6)  |
| 10–20                                                                            | 36 (16,6)  |
| 20–30                                                                            | 17 (7,8)   |
| > 30                                                                             | 21 (9,7)   |

Преобладающая часть анестезиологов (63,6%) проводит катетеризацию ЭП в положении пациента сидя (рис. 1а). Препаратом выбора среди МА является ропивакаин (84,2%, только 7,8% – бупивакаин). Эпидуральное введение опиоидов не используют в 61,8% случаев (рис. 1б–в). При лапароскопических абдоминальных вмешательствах в периоперационном периоде применяют ЭА часто – больше половины респондентов (55,9%), редко – 32,1% и никогда не применяют – 12% (рис. 1г).

В основном участники опроса начинают проведение ЭА до начала операции (69,6%). При **открытых** вмешательствах в 44,7% используют комбинированный способ проведения ЭА, т. е. непрерывную инфу-

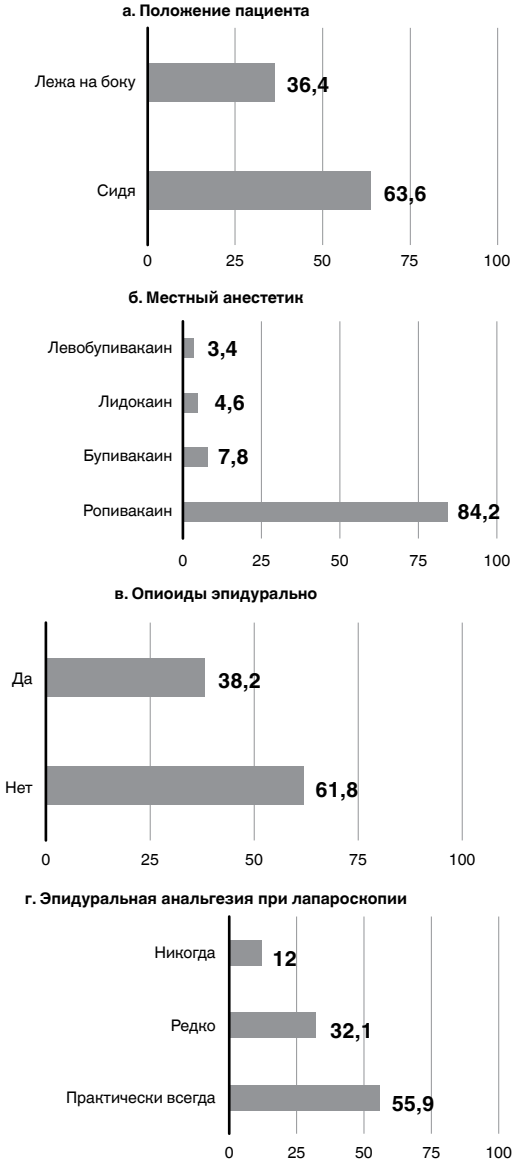


Рис. 1 (а–г). Общие особенности проведения эпидуральной анальгезии в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных операциях: а – предпочтительное положение пациента при установке эпидурального катетера, б – предпочтительный МА для ЭА, в – использование опиоидов эпидурально, г – предпочтительный способ интраоперационной ЭА при лапароскопических абдоминальных вмешательствах (гемиколонэктомия, гастрэктомия, передняя резекция прямой кишки и т. н.)

Fig. 1 (a–g) General features of epidural analgesia as a part of combined anesthesia in abdominal surgery: a – the preferred position of the patient when installing the epidural catheter, б – preferred LA for EA, в – use of opioids epidurally, г – the preferred method of intraoperative EA in laparoscopic abdominal interventions (hemicolonectomy, gastrectomy, anterior resection of the rectum, etc.)

зию в комбинации с болюсным введением (против 29% использования только непрерывной инфузии и 25,8% – только болюсного введения) (рис. 2а–б).

В это же время при лапароскопических абдоминальных операциях предпочтительного способа ЭА у респондентов не наблюдается (комбинированный способ – 33,1%; только непрерывная инфузия – 35,5%; только болюсное введение – 31,4%) (рис. 2в).

Большая часть анестезиологов, независимо от способа проведения ЭА, чаще использует невысокие концентрации МА (0,2% – 0,375%) в сочетании с низким объемом введения (4–10 мл при болюсе, 4–8 мл/ч при инфузии) как при открытых, так и при лапароскопических операциях (рис. 2г–е).

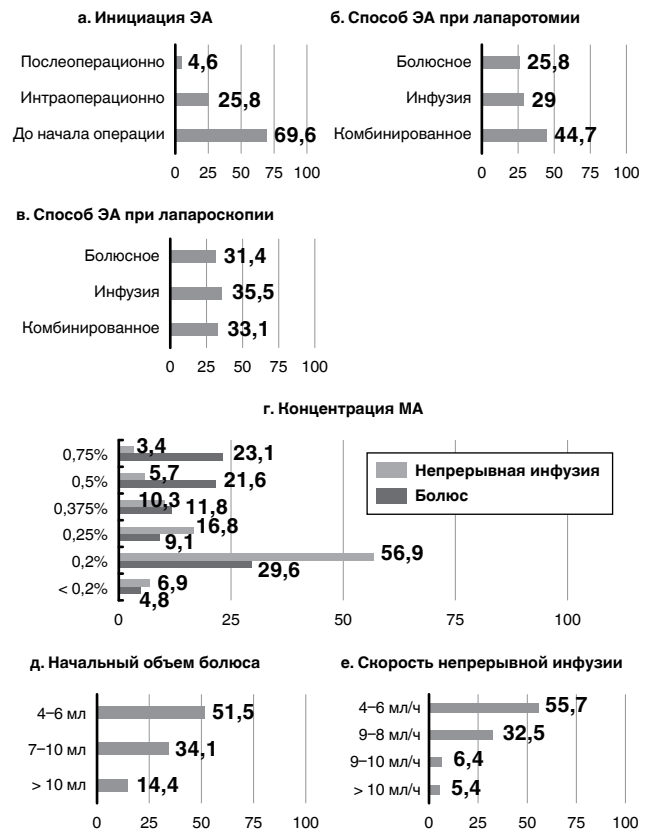
При достижении достаточного эффекта ЭА участники опроса используют более низкие дозы опиоидных анальгетиков (65,4%) либо не используют их вообще (24,9%). Только 9,7% рутинно применяют системные опиоиды (рис. 3а).

Для поддержания общей анестезии используют севофлуран (50,2%), десфлуран (15,2%) и пропофол (31,8%) (рис. 3б). При подозрении на недостаточную степень анальгезии при проведении сочетанной анестезии респонденты предпочитают различные подходы к ее коррекции (вопрос с множественным выбором): использование системных опиоидов (68,7%), усиление ЭА (17,5%), введение неопиоидных анальгетиков (13,8%) (рис. 3в). Чуть больше половины анестезиологов считает необходимым катетеризацию центральной вены (при открытых операциях – 62,7%, при лапароскопии – 55,3%). Рутинно используют измерение центрального венозного давления 49,8% специалистов при открытых операциях и 33,1% – при лапароскопии и считают обязательным измерение инвазивного артериального давления – 24 и 17,5% соответственно (рис. 3г).

## Обсуждение

Результаты проведенного опроса демонстрируют существенную вариабельность в индивидуальных предпочтениях специалистов по проведению сочетанной анестезии в абдоминальной онкохирургии.

Считается, что положение пациента при катетеризации ЭП влияет на продвижение эпидуральной иглы, изменяя соотношение костных и мягких тканей, и, таким образом, определяет успех манипуляции. М. Nishi et al. проанализировали 41 случай применения ЭА в зависимости от положения пациента во время катетеризации ЭП [18]. Авторы подтвердили повышенный риск развития вазовагального обморока в положении сидя, хотя эпидуральная пункция в положении на боку, рекомендуемая для минимизации данного риска [5], представляется технически более сложной. Кроме того, боковое положение увеличивает расстояние от кожи до ЭП [8], в то время как положение сидя приводит к растяжению эпидурального венозного сплетения [21], что теоретически может увеличить риск прокола сосудов. При этом, несмотря на данные риски, положение пациента сидя является предпочтительным среди большинства респондентов.



**Рис. 2 (а–е).** Особенности способа проведения эпидуральной анальгезии в рамках сочетанной анестезии при абдоминальных операциях: а – инициация введения МА в ЭП (без учета тест-дозы), б – предпочтительный способ интраоперационной ЭА при открытых абдоминальных операциях (только болюсное введение; только непрерывная инфузия; комбинированный), в – предпочтительный способ интраоперационной ЭА при лапароскопических абдоминальных операциях (только болюсное введение; только непрерывная инфузия; комбинированный), г – предпочтительная концентрация МА в интраоперационном периоде при различных способах ЭА, д – предпочтительный начальный объем раствора МА при болюсом введении (мл), е – предпочтительная скорость введения раствора МА при непрерывной инфузии (мл/ч)

**Fig. 2 (a–e).** Specific features of the method of epidural analgesia as a part of combined anesthesia in abdominal surgery:

а – initiation of the introduction of LA into EP (excluding the test dose), б – the preferred method of intraoperative EA in open abdominal operations (only bolus administration; only continuous infusion; combined), в – the preferred method of intraoperative EA in laparoscopic abdominal operations (only bolus administration; only continuous infusion; combined), г – the preferred concentration of LA in the intraoperative period with various methods of EA, д – the preferred initial volume of the LA solution for bolus administration (ml), е – the preferred rate of administration of the LA solution during continuous infusion (ml/h)



**Рис. 3 (а–г).** Общие особенности проведения сочетанной анестезии при абдоминальных операциях:

- а – применение в/в опиоидов при эффективной ЭА,
- б – предпочтительный гипнотик для поддержания общей анестезии,
- в – в случае недостаточной эффективности интраоперационной ЭА за счет чего достигается адекватное обезболивание,
- г – используемый базовый мониторинг и оборудование

**Fig. 3 (a–g).** General features of combined anesthesia in abdominal surgery:

- a – the use of intravenous opioids with effective EA,
- б – the preferred hypnotic to maintain general anesthesia,
- в – in case of insufficient effectiveness of intraoperative EA, due to which adequate pain relief is achieved,
- г – basic monitoring and equipment used

Препаратом выбора среди используемых МА при проведении ЭА для большинства опрошенных специалистов является ропивакаин. Сравнение трех основных МА длительного действия для ЭА и анестезии – бупивакаина, ропивакаина и левобупивакаина – предмет многих клинических исследований. Следует отметить, что большинство авторов отдает предпочтение ропивакаину, что связано, по-видимому, с меньшей частотой развития моторного блока, мочевого дисфункции и системной токсичности, а также менее выраженным клиническим проявлением симпатэктомии [22]. Предположительно, улучшенная дифференциальная блокада и меньшая кардиотоксичность должны были бы увеличить использование новых L-стереоизомеров (левобупивакаина), но его редкое применение, возможно, обусловлено ограниченной доступностью данного препарата.

Инициация ЭА большинством участвовавших в опросе анестезиологов реализуется до начала

разреза. Такой подход не только в России, но и в мировой практике объясняется современной концепцией упреждающей аналгезии (preemptive analgesia), что на практике при абдоминальных операциях осуществляется с помощью блокады, как минимум, 8 сегментов спинного мозга (Th<sub>5</sub>–L<sub>1</sub>) до начала операции [27]. Помимо прочего, отдельными исследованиями доказано снижение уровня гормона стресса при инициации ЭА до разреза, а не после него [3].

Преобладающее число респондентов не использует введение опиоидов в ЭП, хотя существует мнение, что это позволяет снизить дозу МА при одновременном улучшении качества аналгезии [11]. Е. С. Горобцом описаны варианты успешного проведения ЭА в рамках сочетанной анестезии с использованием многокомпонентного раствора «2 + 2 + 2», содержащего МА, фентанил и адреналин [1]. В аналогичном опросе немецких коллег продемонстрированы противоположные результаты – введение опиоидов в ЭП при проведении сочетанной анестезии большинством респондентов [20]. Возможно, такое осторожное отношение к эпидуральным опиоидам в отечественной анестезиологической практике связано с отсутствием однозначной официальной позиции по вопросам их применения.

Практически все участники опроса считают целесообразным применение ЭА при лапароскопическом доступе, несмотря на альтернативное мнение общества ERAS, продиктованное преобладанием, по его мнению, нежелательных эффектов ЭА над пользой при такого рода операциях. При этом статус золотого стандарта для ЭА при открытых абдоминальных операциях обществом ERAS не опровергается [7]. Вместе с тем данный вопрос до настоящего времени остается дискуссионным.

Результат данного опроса продемонстрировал отсутствие единой позиции относительно способа проведения интраоперационной ЭА в части, касающейся скорости введения МА в ЭП. Предпочтения анестезиологов в отношении концентраций МА и объема введения при болюсе и скорости при инфузии достаточно вариативны, но при этом общая тенденция заключается в использовании невысоких концентраций (0,2% – 0,375%) МА с низким объемом введения (4–10 мл при болюсе, 4–8 мл/ч при инфузии) как при открытых, так и при лапароскопических типах оперативного доступа. По-видимому, самая популярная в мире стратегия – комбинация болюсной нагрузочной дозы с дальнейшей непрерывной инфузией анестетика в невысоких концентрациях (0,2% – 0,375%) [2, 20]. Несмотря на популярность, данная стратегия не лишена недостатков. Ряд публикаций продемонстрировал высокий процент случаев артериальной гипотензии при применении нагрузочной болюсной дозы, особенно высокого объема (11–13 мл) и концентрации (0,5%) МА [6, 12]. Получается, что отрицательные эффекты со стороны гемодинамики связаны по большей мере не столько с непрерывной инфузией, сколько

с нагрузочной болюсной дозой МА перед непрерывным введением. Возможно, непрерывная инфузия способствует продвижению в краниальном направлении МА, уже находящегося в ЭП после нагрузочного болюса. Следовательно, исключение нагрузочной дозы может обеспечить более стабильный гемодинамический профиль, особенно у пациентов высокого анестезиологического риска. По нашему мнению, нагрузочная болюсная доза целесообразна только при операциях с исходно травматичным доступом (лапаротомия). Так, например, авторы из Швейцарии продемонстрировали невысокую частоту артериальной гипотензии (5,1%) и приемлемый уровень анальгезии во время сочетанной анестезии, используя низкие концентрации (0,3%) и скорости введения МА (6-12 мл/ч) без нагрузочной дозы [28].

Для поддержания общей анестезии в качестве используемого ингаляционного анестетика наибольшей популярностью среди опрошенных специалистов пользуется севофлуран. Аналогичный результат демонстрирует опрос немецких коллег из научно-практического общества регионарной анестезии [20].

Системное применение опиоидов уже длительное время является неотъемлемой частью анестезиологической практики благодаря их способности обеспечивать превосходное обезболивание и эффективный контроль реакции вегетативной нервной системы. Однако системное применение опиоидов не лишено недостатков. Это потенцирует постнаркозную депрессию дыхания, замедляет пробуждение и восстановление пациента после операции, а также провоцирует иммуносупрессию, приводящую к прогрессированию онкологического процесса и повышению восприимчивости к инфекциям [14]. В современных реалиях приобрела популярность стратегия низкоопиоидной анестезии (НОА – Opioid-Free Anesthesia) [23]. Одним из важнейших факторов, способствующих успеху НОА, является применение ЭА. Именно в этом ключе большинство респондентов данного опроса во время абдоминальных операций использует НОА. Четверть опрошенных анестезиологов вообще придерживается стратегии безопиоидной анальгезии.

В условиях сочетанной анестезии нередко встречается недостаточное качество обезболивания, даже на фоне применения ЭА. В такого рода ситуациях обязательной является дифференциальная диагностика между недостаточной анальгезией (в связи с несоответствием наносимой операционной травмы и уровня и силы эпидурального блока) и абсолютным ее отсутствием (например, из-за неправиль-

ного расположения катетера) для планирования дальнейших действий. К большому сожалению, данная диагностика в условиях общей анестезии с большим количеством переменных не всегда успешна, а коррекция недостаточной анальгезии все же необходима. По данным нашего опроса, чаще всего прибегают к увеличению внутривенного введения опиоидов для коррекции недостаточной анальгезии, только незначительная часть опрошенных врачей использует неопиоидные анальгетики и эскалацию (усиление) ЭА.

Абдоминальные онкологические оперативные вмешательства характеризуются высокой степенью травматичности и, как правило, в них нуждаются пациенты высокого анестезиологического риска, что обуславливает частое использование расширенного интраоперационного мониторинга, в том числе гемодинамики. Вопрос о мониторинге в данной форме был стратифицирован в зависимости от оперативного доступа (лапаротомия/лапароскопия). Интересно, что подавляющее большинство респондентов выполняет катетеризацию центральной вены при всех типах оперативного доступа. При этом мониторинг центрального венозного давления осуществляется в половине случаев при открытой хирургии и в трети случаев при лапароскопии. Мониторинг инвазивного артериального давления, глубины анестезии и степени нервно-мышечной блокады производит чуть меньше четверти опрошенных врачей как при лапароскопии, так и при открытых операциях.

### Заключение

Несмотря на то что в течение нескольких десятилетий сочетание ЭА и общей анестезии при абдоминальных онкологических операциях является методом выбора, на сегодняшний день не существует единого подхода к способу проведения ЭА в рамках сочетанной анестезии. Результат данного опроса показал неоднозначность мнений специалистов относительно выбора концентраций МА для ЭА, скорости и объема введения его в ЭП. В то же время мнения анестезиологов, касающиеся таких вопросов, как препарат выбора для ЭА, позиция пациента при катетеризации ЭП, целесообразность применения ЭА при лапароскопии и время инициации ЭА, совпали.

Таким образом, на сегодняшний день поиск оптимального способа интраоперационной ЭА в абдоминальной онкохирургии является важнейшей клинической задачей с позиций снижения периоперационных осложнений.

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

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

# ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Е. С. Принципы анестезии при абдоминальных онкологических операциях // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-anestezii-pri-abdominalnyh-onkologicheskikh-operatsiyah> (дата обращения: 22.01.2022).
2. Смолин Н. С., Храпов К. Н. Применение эпидуральной анестезии при абдоминальных хирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 64–73. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-64-73>.
3. Ahlers O., Nachtigall I., Lenze J. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery // Br. J. Anaesth. – 2008. – Vol. 101, № 6. – P. 781–787. <https://doi.org/10.1093/bja/aen287>.
4. Cole J., Hughey S. Bolus epidural infusion improves spread compared with continuous infusion in a cadaveric porcine spine model // Reg. Anesth. Pain Med. – 2019. Vol. 44. – P. 1080–1083. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100818>.
5. Dogliotti A. M. Segmental peridural spinal anesthesia // Am. J. Surg. – 1933. – Vol. 20. – P. 107–118.
6. Goldmann A., Hoehne C., Fritz G. A. et al. Combined vs Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics // Med. Sci. Monit. – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 445–452. PMID: 18758414.
7. Gustafsson U. O., Scott M. J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations // World J. Surg. – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 259–284. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>.
8. Hamza J., Smida M., Benhamou D. et al. Parturient's posture during epidural puncture affects the distance from skin to epidural space // J. Clin. Anesth. – 1995. – Vol. 7. – P. 1–4. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(94\)00018-y](https://doi.org/10.1016/0952-8180(94)00018-y).
9. Hermanides J., Hollmann M. W., Stevens M. F. et al. Failed epidural: causes and management // Br. J. Anaesth. – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 144–154. <https://doi.org/10.1093/bja/aes214>.
10. Low J., Johnston N., Morris C. Epidural analgesia: first do no harm // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05407.x>.
11. Macias A., Monedero P., Adame M. et al. A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacaine/fentanyl, or bupivacaine/fentanyl for postthoracotomy analgesia // Anesthesia and analgesia. – 2002. – Vol. 95, № 5. – P. 1344–1350. <https://doi.org/10.1097/0000539-200211000-00046>.
12. MacLeod D. M., Tey H. K., Byers G. F. et al. The loading dose for continuous infusion epidural analgesia. A technique to reduce the incidence of hypotension // Anaesthesia. – 1987. – Vol. 42, № 4. – P. 377–381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb03978.x>.
13. Marret E., Remy C., Bonnet F. The postoperative pain forum group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94, № 6. – P. 665–673. <https://doi.org/10.1002/bjs.5825>.
14. Mathew B., Lennon F. E., Siegler J. et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 112, № 3. – P. 558–567. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31820568af>.
15. Mowat I., Tang R., Vaghadia H. et al. Epidural distribution of dye administered via an epidural catheter in a porcine model // Br. J. Anaesth. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 277–281. <https://doi.org/10.1093/bja/aev432>.
16. Myles P. S., Peyton P., Silbert B. et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 1491. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1491>.
17. Nimmo S. M., Harrington L. S. What is the role of epidural analgesia in abdominal surgery // Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain. – 2014. – Vol. 14. – P. 224–229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt062>.
18. Nishi M., Usukaura A., Kidani Y. et al. Which is a better position for insertion of a high thoracic epidural catheter: sitting or lateral decubitus? // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 656–658. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2006.03.019>.
19. Rigg J. R. A., Jamrozik K., Myles P. S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9314. – P. 1276–1282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08266-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08266-1).
20. Schlesinger T., Weibel S., Steinfeldt T. et al. Intraoperative management of combined general anesthesia and thoracic epidural analgesia: A survey among German anesthetists // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2021. – Vol. 65, № 10. – P. 1490–1496. <https://doi.org/10.1111/aas.13971>.

# REFERENCES

1. Gorobets E.S. Anesthesia principles in abdominal oncological operations. *Regionarnaya Anestesia I Lecheniye Ostroy Boli*, 2009, no. 2. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-anestezii-pri-abdominalnyh-onkologicheskikh-operatsiyah> (Accessed 22.01.2022).
2. Smolin N.S., Khrapov K.N. Epidural anesthesia in abdominal surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 64–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-64-73>.
3. Ahlers O., Nachtigall I., Lenze J. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2008, vol. 101, no. 6, pp. 781–787. <https://doi.org/10.1093/bja/aen287>.
4. Cole J., Hughey S. Bolus epidural infusion improves spread compared with continuous infusion in a cadaveric porcine spine model. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2019, vol. 44, pp. 1080–1083. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100818>.
5. Dogliotti A.M. Segmental peridural spinal anesthesia. *Am. J. Surg.*, 1933, vol. 20, pp. 107–118.
6. Goldmann A., Hoehne C., Fritz G.A. et al. Combined vs Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med. Sci. Monit.*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 445–452. PMID: 18758414.
7. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J. Surg.*, 2013, vol. 37, no. 2, pp. 259–284. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>.
8. Hamza J., Smida M., Benhamou D. et al. Parturient's posture during epidural puncture affects the distance from skin to epidural space. *J. Clin. Anesth.*, 1995, vol. 7, pp. 1–4. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(94\)00018-y](https://doi.org/10.1016/0952-8180(94)00018-y).
9. Hermanides J., Hollmann M.W., Stevens M.F. et al. Failed epidural: causes and management. *Br. J. Anaesth.*, 2012, vol. 109, no. 2, pp. 144–154. <https://doi.org/10.1093/bja/aes214>.
10. Low J., Johnston N., Morris C. Epidural analgesia: first do no harm. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, no. 1, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05407.x>.
11. Macias A., Monedero P., Adame M. et al. A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacaine/fentanyl, or bupivacaine/fentanyl for postthoracotomy analgesia. *Anesthesia and Analgesia*, 2002, vol. 95, no. 5, pp. 1344–1350. <https://doi.org/10.1097/0000539-200211000-00046>.
12. MacLeod D.M., Tey H.K., Byers G.F. et al. The loading dose for continuous infusion epidural analgesia. A technique to reduce the incidence of hypotension. *Anaesthesia*, 1987, vol. 42, no. 4, pp. 377–381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb03978.x>.
13. Marret E., Remy C., Bonnet F. The postoperative pain forum group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br. J. Surg.*, 2007, vol. 94, no. 6, pp. 665–673. <https://doi.org/10.1002/bjs.5825>.
14. Mathew B., Lennon F.E., Siegler J. et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth. Analg.*, 2011, vol. 112, no. 3, pp. 558–567. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31820568af>.
15. Mowat I., Tang R., Vaghadia H. et al. Epidural distribution of dye administered via an epidural catheter in a porcine model. *Br. J. Anaesth.*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 277–281. <https://doi.org/10.1093/bja/aev432>.
16. Myles P.S., Peyton P., Silbert B. et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*, 2011, vol. 342, pp. 1491. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1491>.
17. Nimmo S.M., Harrington L.S. What is the role of epidural analgesia in abdominal surgery. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.*, 2014, vol. 14, pp. 224–229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt062>.
18. Nishi M., Usukaura A., Kidani Y. et al. Which is a better position for insertion of a high thoracic epidural catheter: sitting or lateral decubitus? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2006, vol. 20, no. 5, pp. 656–658. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2006.03.019>.
19. Rigg J.R.A., Jamrozik K., Myles P.S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9314, pp. 1276–1282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08266-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08266-1).
20. Schlesinger T., Weibel S., Steinfeldt T. et al. Intraoperative management of combined general anesthesia and thoracic epidural analgesia: A survey among German anesthetists. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2021, vol. 65, no. 10, pp. 1490–1496. <https://doi.org/10.1111/aas.13971>.

21. Stone P. A., Kilpatrick A. W., Thorburn J. Posture and epidural catheter insertion. The relationship between skill, experience and maternal posture on the outcome of epidural catheter insertion // *Anaesthesia*. – 1990. – Vol. 45. – P. 920–923. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14619.x>.
22. Svitlyk Y., Harbar M., Svitlyk H. et al. Ropivacaine less pronounced inhibits sympathetic activity than bupivacaine // *Eur. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 30. – P. 125. <https://doi.org/10.1097/00003643-201306001-00388>.
23. Tempe D. K., Sawhney C. Opioid-free anesthesia for thoracic surgery: a step forward // *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 11. – P. 3041–3043. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.07.022>.
24. Wagemans M. F., Scholten W. K., Hollmann M. W. et al. Epidural anesthesia is no longer the standard of care in abdominal surgery with ERAS. What are the alternatives? // *Minerva Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 86, № 10. – P. 1079–1088. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14324-4>.
25. Wiesmann T., Hoff L., Prien L. et al. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for postoperative analgesia after major abdominal and gynecological cancer surgery: a randomized, triple-blinded clinical trial // *BMC Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 18. – P. 154. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0613-6>.
26. Youssef N., Orlov D., Alie T. et al. What epidural opioid results in the best analgesia outcomes and fewest side effects after surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials // *Anest. Analg.* – 2014. – Vol. 119. – P. 965–977. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000377>.
27. Zhou Q. H., Xiao W. P., Yun X. Epidural anaesthesia with goal-directed administration of ropivacaine improves haemodynamic stability when combined with general anaesthesia in elderly patients undergoing major abdominal surgery // *Anaesth. Intens. Care*. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 82–89. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100114>.
28. Zingg U., Miskovic D., Hamel C. T. et al. Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection: benefit with epidural analgesia // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 276–282. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9888-x>.
21. Stone P.A., Kilpatrick A.W., Thorburn J. Posture and epidural catheter insertion. The relationship between skill, experience and maternal posture on the outcome of epidural catheter insertion. *Anaesthesia*, 1990, vol. 45, pp. 920-923. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14619.x>.
22. Svitlyk Y., Harbar M., Svitlyk H. et al. Ropivacaine less pronounced inhibits sympathetic activity than bupivacaine. *Eur. J. Anaesth.*, 2013, vol. 30, pp. 125. <https://doi.org/10.1097/00003643-201306001-00388>.
23. Tempe D.K., Sawhney C. Opioid-free anesthesia for thoracic surgery: a step forward. *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.*, 2020, vol. 34, no. 11, pp. 3041–3043. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.07.022>.
24. Wagemans M.F., Scholten W.K., Hollmann M.W. et al. Epidural anesthesia is no longer the standard of care in abdominal surgery with ERAS. What are the alternatives? *Minerva Anesthesiol.*, 2020, vol. 86, no. 10, pp. 1079–1088. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14324-4>.
25. Wiesmann T., Hoff L., Prien L. et al. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for postoperative analgesia after major abdominal and gynecological cancer surgery: a randomized, triple-blinded clinical trial. *BMC Anesthesiol.*, 2018, vol. 18, pp. 154. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0613-6>.
26. Youssef N., Orlov D., Alie T. et al. What epidural opioid results in the best analgesia outcomes and fewest side effects after surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anest. Analg.*, 2014, vol. 119, pp. 965–977. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000377>.
27. Zhou Q.H., Xiao W.P., Yun X. Epidural anaesthesia with goal-directed administration of ropivacaine improves haemodynamic stability when combined with general anaesthesia in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesth. Intens. Care*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 82–89. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100114>.
28. Zingg U., Miskovic D., Hamel C.T. et al. Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection: benefit with epidural analgesia. *Surg. Endosc.*, 2009, vol. 23, no. 2, pp. 276–282. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9888-x>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.  
Тел.: 8 (812) 338–60–77.

**Смолин Никита Сергеевич**

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии,  
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического  
центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: smolinnikitas@gmail.com

**Храпов Кирилл Николаевич**

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

**Мирошкина Валентина Михайловна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
анестезиологии и реаниматологии,  
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического  
центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: tielav\_56@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Nikita S. Smolin**

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care  
Department, Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 2 of Research  
Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
Email: smolinnikitas@gmail.com

**Kirill N. Khrapov**

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

**Valentina M. Miroshkina**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Unit no. 2 of Research Clinical Center  
of Anesthesiology and Intensive Care.  
Email: tielav\_56@mail.ru



# Хельсинкская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт: анкетное исследование

Т. А. КАБАНОВА<sup>1</sup>, П. А. ДЕГТЯРЕВ<sup>1</sup>, М. И. ШКЕРДИНА<sup>1</sup>, А. П. КОСТИКОВ<sup>1</sup>, М. Я. ХАЛИМОВ<sup>1</sup>, Е. В. ТЕРЕЩЕНКО<sup>2</sup>, М. А. БАБАЕВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

<sup>3</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить распространенность знаний о принципах Хельсинкской декларации среди российских анестезиологов-реаниматологов и оценить, насколько эти принципы соблюдаются в клинической практике.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – создание анкеты (44 вопроса) в онлайн- и офлайн-форматах. Анкета включала три блока: личные данные, характеристика места работы респондента, применение декларации в клинической практике респондента. На часть вопросов можно было дать открытые ответы. К участию в анкетировании приглашались лица с высшим медицинским образованием, закончившие ординатуру и/или интернатуру по специальности «анестезиология и реаниматология» и работающие по ней в Российской Федерации.

**Результаты.** На вопросы полностью ответили 140 (21,5%) респондентов. С Хельсинкской декларацией по безопасности пациентов было знакомо 76,4% опрошенных, но из них лишь 17,1% посчитали, что у них достаточно знаний об этой концепции. На рабочем месте положения Хельсинкской декларации по безопасности пациентов соблюдают 43,6% опрошенных, а 49,3% затруднились ответить, следуют ли они в своей работе рекомендациям декларации. Отмечен удовлетворительный уровень соблюдения обязательных стандартов мониторинга в периоперационном периоде, однако все без исключения стандарты минимального мониторинга состояния пациента, рекомендованные ЕВА, применяются лишь в 23% учреждениях, 26,4% респондентов имплементировали в свою практику «чек-лист безопасной хирургии» (Safe Surgery Checklist), подготовленный Всемирной организацией здравоохранения. Систему отчетности/уведомления о развитии нежелательных явлений или критических состояний в периоперационном периоде используют 58,6% респондентов.

**Вывод:** многие из опрошенных анестезиологов-реаниматологов знают о Хельсинкской декларации по безопасности пациентов и успешно применяют ее положения в своей клинической практике, однако часть врачей делают это неосознанно, не понимая, каким стандартам они следуют. Организация и проведение дополнительных образовательных программ могут улучшить знания и осознанность врачей на пути к более безопасному лечению пациентов. Представляется актуальным введение единых чек-листов и создание национальных систем отчетности о развитии нежелательных явлений или критических состояний в периоперационном периоде.

**Ключевые слова:** Хельсинкская декларация по безопасности пациентов в анестезиологии, безопасность пациентов, мониторинг

**Для цитирования:** Кабанова Т. А., Дегтярев П. А., Шкердина М. И., Костиков А. П., Халимов М. Я., Терещенко Е. В., Бабаев М. А. Хельсинкская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт: анкетное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 69-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-69-79

## The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anesthesia – Russian Experience: a Questionnaire Survey

T. A. KABANOVA<sup>1</sup>, P. A. DEGTYAREV<sup>1</sup>, M. I. SHKARDINA<sup>1</sup>, A. P. KOSTIKOV<sup>1</sup>, M. YA. KHALIMOV<sup>1</sup>, E. V. TERESCHENKO<sup>2</sup>, M. A. BABAEV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Surgery Research Center Named After B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to determine the quality of knowledges about the Helsinki Declaration on Patient Safety among Russian anesthesiologists and intensivists and how widely its vision and standards have been adopted in clinical practice.

**Subjects and Methods.** The study design involved the creation of 44-item online and offline questionnaire. The questions were divided into three blocks: personal information, data on hospitals where respondents work, and questions about implementation of the Helsinki protocol in their practice. Some of the questions required open answers. Persons with higher medical education who have completed residency and/or internship in anesthesiology and resuscitation and are working in this field in the Russian Federation were invited to participate in the survey.

**Results.** 140 (21.5%) respondents answered all the question of the questionnaire. Of those surveyed, 76.4% were familiar with the Helsinki Declaration on Patient Safety, but only 17.1% felt they had sufficient knowledge of the concept. 43.6% of the respondents apply the Helsinki Declaration on Patient Safety to their clinical practice, while 49.3% of the respondents had difficulty answering whether they follow the Declaration in their work or not. The study showed a satisfactory level of compliance with mandatory standards for monitoring in the perioperative period but all the EBA-recommended standards are applied in only 23% of the hospitals. 26.4% of the respondents use the Safe Surgery Checklist prepared by the World Health Organization. 58.6% of the respondents use the reporting/notification system for adverse events or critical conditions in the perioperative period.

**Conclusion.** The survey has shown that many of the surveyed anesthesiologists and intensivists have good knowledge of the Helsinki Declaration on Patient Safety and successfully apply it to their clinical practice but some doctors do it unconsciously, not understanding what standards they follow. Organization of additional educational programs could help physicians to improve their knowledge and raise their awareness in order to provide safer patient care. We also suggest introduction of unified checklists and national reporting systems for adverse events or critical conditions in the perioperative period.

**Key words:** Helsinki Declaration on Patient Safety in Anesthesiology, patient safety, monitoring

**For citations:** Kabanova T. A., Degtyarev P. A., Shkerdina M. I., Kostikov A. P., Khalimov M. Ya., Tereschenko E. V., Babaev M. A. The Helsinki Declaration on Patient Safety in anesthesia – russian experience: a questionnaire survey. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 69-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-69-79

*Для корреспонденции:*

Бабаев Максим Александрович  
E-mail: maxbabaev@mail.ru

*Correspondence:*

Maksim A. Babaev  
Email: maxbabaev@mail.ru

Работа по обеспечению высокого уровня безопасности при оказании анестезиологической помощи ведется на протяжении многих лет [12]. Одно из направлений заключается в создании новых документов местного, регионального, национального и мирового уровней, обозначающих требования минимальной оснащенности операционных и отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и регулирующих деятельность врачей, в том числе в ситуациях высокого риска. Введение самых первых региональных стандартов медицинской помощи и совершенствование оборудования для мониторинга пациентов в Северной Америке и странах Европы позволили существенно снизить смертность пациентов, ассоциированную с анестезией, с 1 случая на 2 500–5 000 анестезий в 1980 г. [8, 9] до 1 случая на 100 000 анестезий к 2010 г. [3]. В итоге был сформирован основной документ, направленный на повышение качества и безопасности анестезиологической помощи и минимизацию возможности ятрогенных ошибок – Хельсинкская декларация по безопасности пациентов в анестезиологии (далее Хельсинкская декларация по безопасности пациентов), подготовленная Европейским советом анестезиологии (ЕВА) и Европейским обществом анестезиологии (ЕСА)<sup>1</sup> и принятая 14 июня 2010 г. К 2016 г. Хельсинкская декларация по безопасности пациентов была подписана большинством стран, в том числе и Российской Федерацией (2010) [1, 11].

Хельсинкская декларация по безопасности пациентов, уделяющая особое внимание особенностям ведения периоперационного периода, содержит в себе простые практические шаги, которые можно успешно внедрить в клиническую практику, и одна из важных задач врача – анестезиолога-реаниматолога – знать ценность и важность этих рекомендованных стандартов и имплементировать их в свою работу.

Комитет по безопасности пациентов Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии регулярно проводит тренинги и мастер-классы для врачей, а также активно ведет соответствующую страницу на своем веб-сайте (<https://www.esaic.org/patient-safety>). По результатам опросов в европейских странах, многие пункты Хельсинкской декларации по безопасности пациентов были успешно внедрены в работу врачей – анестезиологов-реаниматологов, однако наравне с этим были выявлены аспекты, требующие дальнейшей доработки [4].

Представляется актуальным изучить, насколько широко известна Хельсинкская декларация по безопасности пациентов российским врачам – анестезиологам-реаниматологам, а также определить, какие меры по обеспечению безопасности пациентов реализуются в операционных и отделениях

интенсивной терапии в соответствии с принципами декларации.

## Методы

После получения одобрения локального этического комитета ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» 16 сентября 2021 г. (выписка из протокола заседания ЛЭК № 11) была совершена электронная рассылка 500 анкет. Помимо этого, в рамках конгресса «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии» было выдано 150 бумажных анкет участникам конгресса. Участие в анкетировании было добровольным и анонимным, повторное участие одного и того же респондента было исключено. Анкету можно было заполнить в любое удобное время с 22 сентября 2021 г. по 6 января 2022 г.

К участию в анкетировании приглашались лица с высшим медицинским образованием, закончившие ординатуру и/или интернатуру по специальности «анестезиология и реаниматология» и работающие по этой специальности в Российской Федерации. Из исследования были исключены ответы респондентов из других стран, а также врачей, не работающих на момент проведения анкетирования в качестве врача – анестезиолога-реаниматолога более 12 мес.

Анкета была создана с учетом предыдущих аналогичных исследований, проведенных в других странах [4, 14], и рекомендаций по дизайну и конструированию анкет для сбора информации среди сотрудников сферы здравоохранения и пациентов [6]. Анкета состояла из 44 вопросов, разделенных на три блока: первый блок «Личные данные (портрет респондента)» включал 15 вопросов, второй блок «Характеристика места работы респондента» – 10 вопросов, третий блок «Применение Хельсинкской декларации по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи в клинической практике респондента» – 19 вопросов. С анкетой можно ознакомиться в приложении А. На часть вопросов можно было предоставить открытые ответы в свободной форме, чтобы участники могли более подробно обозначить свои взгляды, наблюдения и предложения на данную тему.

**Статистический анализ.** Данные электронных анкет были собраны через онлайн-приложение Google Forms и вместе с данными бумажных анкет, перенесенных в Microsoft Excel вручную, проанализированы с помощью программы Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) версии 28.0.1.0. Описательные характеристики были выражены в виде частот и процентов, ответы на открытые вопросы были сгруппированы по темам по основным качественным параметрам.

<sup>1</sup> Ныне организация носит название «Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии» (ESAIC)

Результаты

Приглашение принять участие в данном анкетировании было отправлено в общей сложности 650 респондентам, среди которых полностью ответили на все вопросы 179 (26,9%) человек. Анкеты, заполненные некорректно [4 (0,6%)] и имеющие явные логические несоответствия [31 (4,8%)], не учитывались при анализе данных. Таким образом, проводился анализ ответов 140 (21,5%) респондентов. Подробная схема рассылки анкеты приведена на рис. 1.

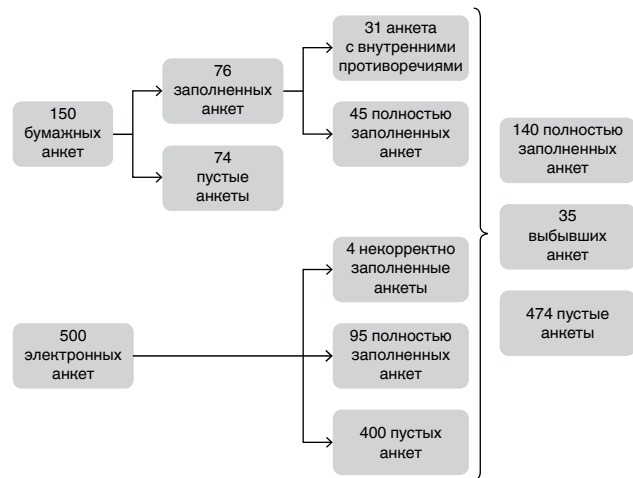


Рис. 1. Схема рассылки анкет  
Fig. 1. Questionnaire distribution chart

Участниками были в основном мужчины (60,7%,  $n = 85$ ), средний возраст составил  $39,4 \pm 10,5$  года. Большинство респондентов имели стаж работы более 10 лет (51,4%,  $n = 72$ ). Средний стаж работы составил  $17,5 \pm 12,97$  года, 50,7% ( $n = 71$ ) опрошенных работают в государственных больницах, 25% ( $n = 35$ ) – в научно-исследовательских медицинских центрах, 13,6% ( $n = 19$ ) – в частных клиниках и 10,7% ( $n = 15$ ) – в университетских клиниках; 25,7% ( $n = 36$ ) опрошенных в настоящее время занимаются научной работой, 18,6% ( $n = 26$ ) – преподают в образовательных организациях. Также 14,3% ( $n = 20$ ) респондентов отметили, что они занимают должность заведующих отделениями анестезиологии-реанимации. Помимо этого, 80% ( $n = 112$ ) ответивших врачей прошли курсы повышения квалификации за последние 5 лет, 54,3% ( $n = 76$ ) – имели хотя бы один дополнительный сертификат.

Респонденты в большинстве своем работают в средних и крупных медицинских организациях (МО) с количеством коек от 100 до 500 (47,2%,  $n = 66$ ) и свыше 500 (46,4%,  $n = 65$ ) (рис. 2).

57,9% ( $n = 81$ ) ответили, что в их МО имеется четыре и более отделения анестезиологии-реанимации и ОРИТ, причем 32,9% ( $n = 46$ ) респондентов отметили, что эти отделения в их МО не разделены (рис. 3 и 4).

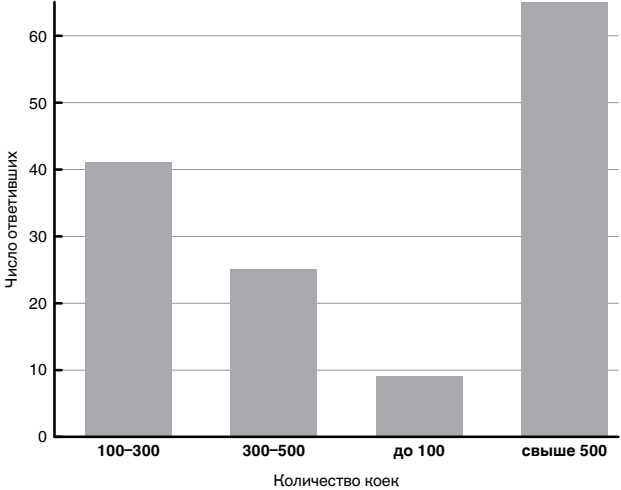


Рис. 2. Количество коек в МО респондентов  
Fig. 2. Number of beds in medical units where respondents work

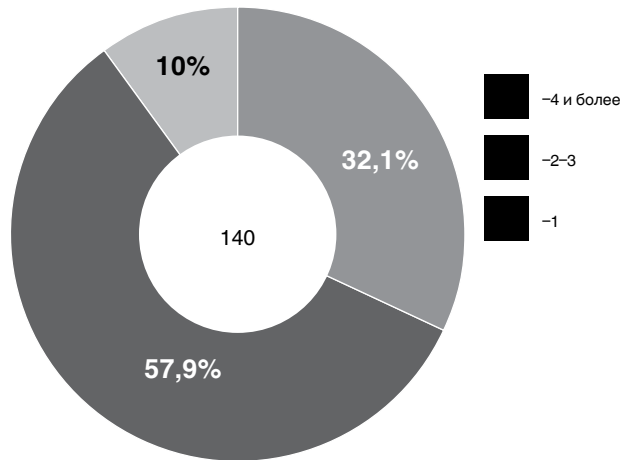


Рис. 3. Количество отделений анестезиологии и интенсивной терапии  
Fig. 3. Number of intensive care units

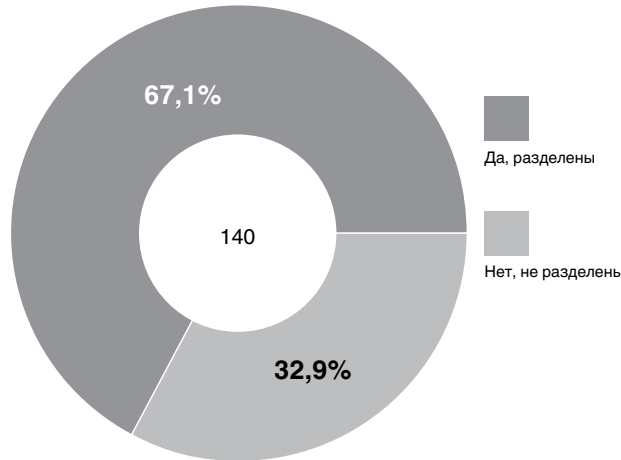
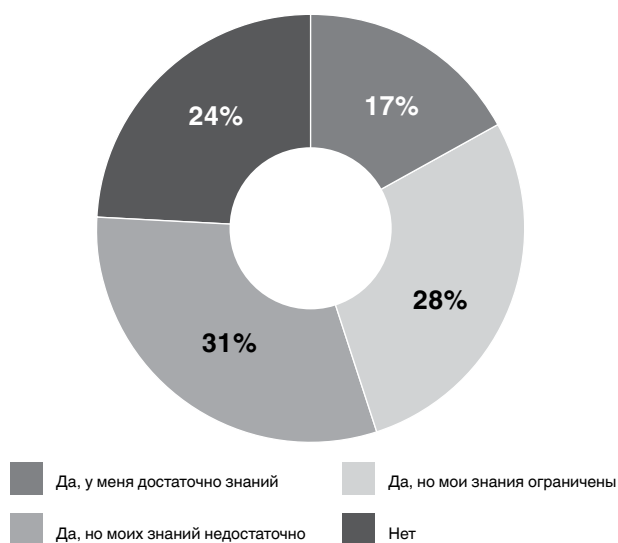


Рис. 4. Ответы на вопрос: «Разделены ли в вашей МО отделения анестезиологии и реанимации/интенсивной терапии?»  
Fig. 4. Answers to the question: “Are the departments of anesthesiology and intensive care/intensive care separated in your medical unit?”

Использование аппаратов искусственного кровообращения при выполнении операций имеет место во врачебной практике 69,3% ( $n = 97$ ) анестезиологов-реаниматологов. Особое отделение для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами (клиника лечения боли) есть в МО ( $n = 74$ ) у 52,9% респондентов.

С Хельсинкской декларацией по безопасности пациентов было знакомо 76,4% ( $n = 107$ ) опрошенных, но из них лишь 17,1% ( $n = 24$ ) респондентов посчитали, что у них достаточно знаний об этой концепции, остальные обозначили свои знания как ограниченные (27,9%,  $n = 39$ ) или недостаточные (31,4%,  $n = 44$ ) (рис. 5). Среди опрошиваемых, имеющих ученое звание, лишь 16,7% ( $n = 2$ ) считали, что у них достаточно знаний об этой концепции.

**Знакомы ли вы с Хельсинкской декларацией по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи?**



**Рис. 5.** Осведомленность респондентов о Хельсинкской декларации по безопасности пациентов

**Fig. 5.** Respondents' awareness of the Declaration of Helsinki on Patient Safety

Среди участников опроса 61,4% ( $n = 86$ ) затруднились ответить, входит ли Федерация анестезиологов и реаниматологов (ФАР)<sup>2</sup> в число обществ, подписавших Хельсинкскую декларацию по безопасности пациентов, 37,1% ( $n = 52$ ) ответили на этот вопрос положительно и лишь 1,4% ( $n = 2$ ) отрицательно.

На вопрос о том, соблюдаются ли на рабочем месте положения Хельсинкской декларации по безопасности пациентов, 43,6% ( $n = 61$ ) опрошенных ответили утвердительно, а 49,3% ( $n = 69$ ) респондентов затруднились ответить на этот вопрос.

В основе своей работы 7,1% ( $n = 10$ ) не используют положения Хельсинкской декларации по безопасности пациентов; 57% респондентов прошли дополнительное обучение по обеспечению безопасно-

сти пациентов за счет МО, в которой они работают: в городских больницах обучение было предоставлено 55% респондентам, в научно-исследовательских медицинских центрах – 73%, в частных клиниках – 40%. В университетских клинических больницах самый низкий уровень обучения специалистов вопросам безопасности пациентов – 36%.

Ответы респондентов на вопросы «Какие стандарты минимального мониторинга состояния пациента, рекомендованные Европейским советом анестезиологии (European Board of Anaesthesiology, EBA), применяются в операционных вашей МО?» и «Какие стандарты минимального мониторинга пациентов, рекомендованные EBA, выполняются в ваших послеоперационных палатах?» приведены на рис. 6 и 7 соответственно.

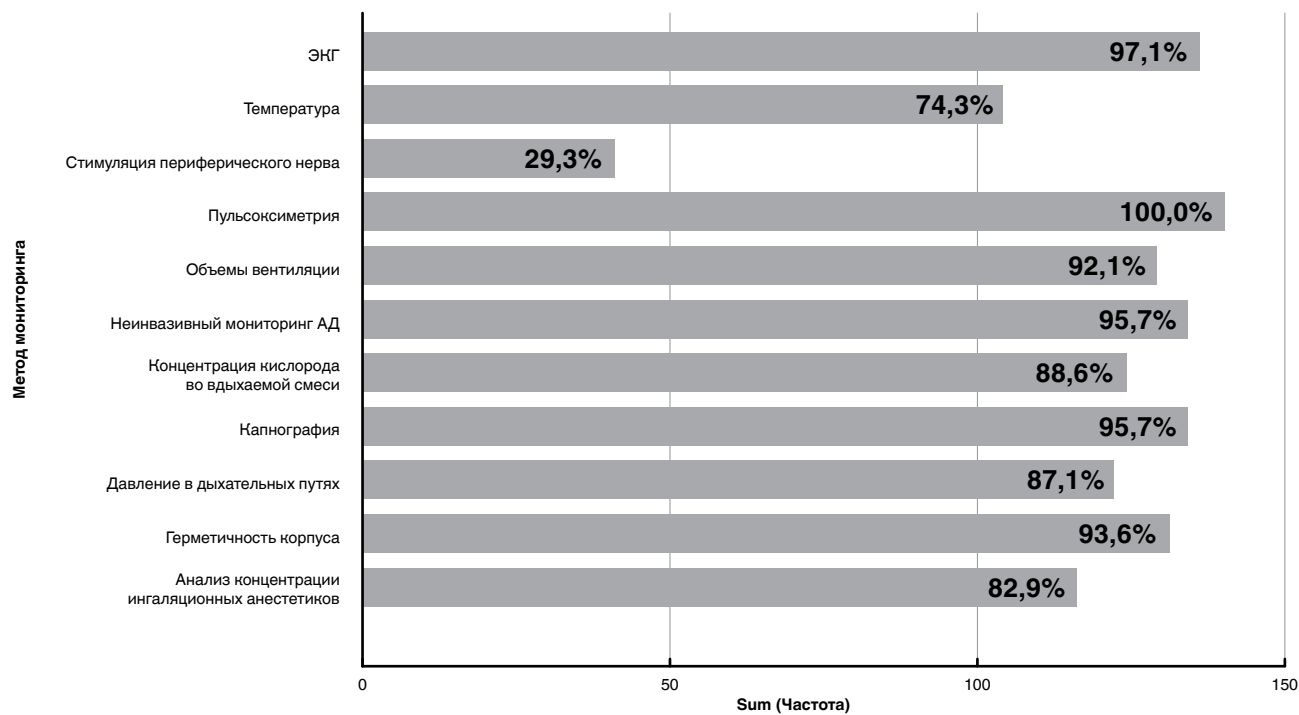
Можно отметить, что в работе большее количество респондентов используют такие варианты мониторинга, как пульсоксиметрия – 100%, ЭКГ – 97,1%, неинвазивное измерение артериального давления (АД) – 95,7%, капнография – 95,7%. Однако все без исключения стандарты минимального мониторинга состояния пациента, рекомендованные EBA, применяются лишь в 23% операционных. Что касается стандартов минимального мониторинга состояния пациента в послеоперационных палатах, то лишь 9% опрошенных сообщили, что для этого есть все необходимое. Судя по ответам респондентов, чаще всего отсутствует возможность мониторинга нервно-мышечной проводимости в операционных (72%) и послеоперационных палатах (88%).

Указали, что их пациенты всегда информированы о планируемой анестезии и всех проводимых процедурах в полном объеме 85% ( $n = 119$ ) опрошенных, а 64,3% ( $n = 90$ ) респондентов всегда производят маркировку препаратов высокого риска в операционных, однако лишь 26,4% ( $n = 37$ ) опрошенных всегда используют в операционных «чек-лист безопасной хирургии» (Safe Surgery Checklist), подготовленный Всемирной организацией здравоохранения. Используют этот чек-лист лишь время от времени 17,9% ( $n = 25$ ), 55,7% ( $n = 78$ ) не пользуются им вообще.

Сообщили 58,6% ( $n = 82$ ) опрошенных, что в их МО есть система отчетности/уведомления о развитии нежелательных явлений или критических состояний в периоперационном периоде, 49,3% ( $n = 69$ ) респондентов утверждают, что в их отделениях существует система отчетности о мерах предосторожности, принятых для повышения безопасности пациентов, и их результатах. На месте работы 82% ( $n = 116$ ) респондентов есть орган, который занимается инфекционным контролем, а этический комитет функционирует лишь в МО 48,6% ( $n = 68$ ) ответивших; 72,1% ( $n = 101$ ) респондентов ответили, что их МО предоставляет необходимые ресурсы для достижения высокого уровня безопасности пациентов.

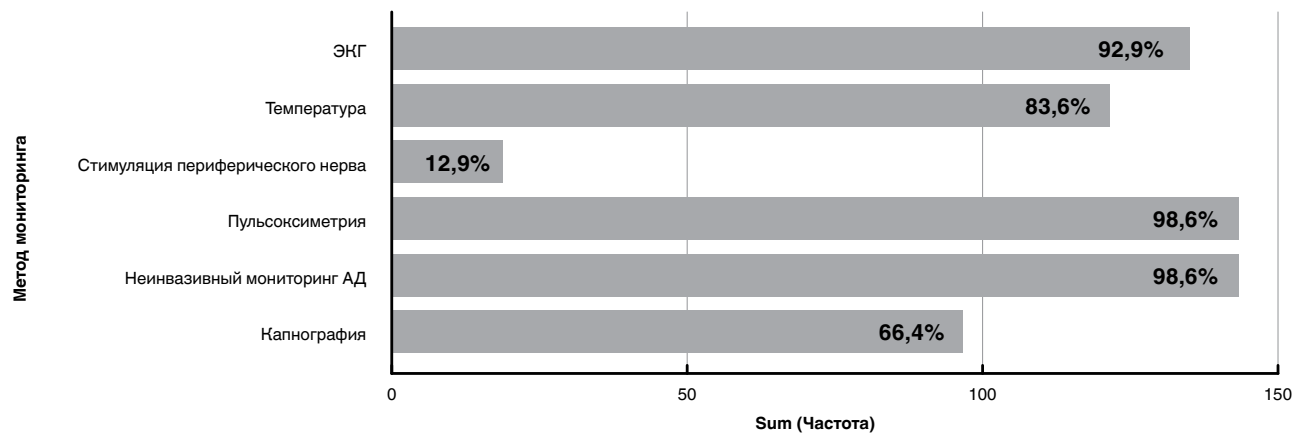
Хотели бы подробнее ознакомиться с концепцией Хельсинкской декларации по безопасности пациен-

<sup>1</sup> <https://faronline.ru>



**Рис. 6.** Ответы: «Какие стандарты минимального мониторинга состояния пациента, рекомендованные ЕБА, применяются в операционных вашей МО?»

**Fig. 6.** Answers: “What are the minimum patient monitoring standards recommended by the EBA in the operating rooms of your medical unit?”



**Рис. 7.** Ответы: «Какие стандарты минимального мониторинга пациентов, рекомендованные ЕБА, выполняются в ваших послеоперационных палатах?»

**Fig. 7.** Answers: “What minimum patient monitoring standards recommended by the EBA are met in your recovery rooms?”

тов в формате онлайн-семинара или видеолекции в качестве слушателей 95,7% ( $n = 134$ ) опрошенных, 2,9% ( $n = 4$ ) – в качестве докладчиков или лекторов.

**Обсуждение**

Несмотря на то что в 2020 г. исполнилось уже 10 лет с момента принятия Хельсинкской декларации по безопасности пациентов и вопросы безопасности пациента в практике анестезиолога и реаниматолога множество раз обсуждались на конференциях для врачей, насколько нам известно, данное исследование стало первым в РФ, которое было направлено на оценку распространенности знаний о концепции

Хельсинкской декларации по безопасности пациентов и соблюдения рекомендованных ею принципов в клинической практике. Аналогичные исследования, выполненные в странах Европы, позволили выявить высокую приверженность принципам Хельсинкской декларации по безопасности пациентов среди врачей, а также обнаружить слабые места при оказании анестезиологической помощи, что, вероятно, в ближайшем будущем приведет к обновлению рекомендаций, касающихся безопасности пациентов.

Данное исследование имеет следующие сильные стороны. Во-первых, это процесс создания анкеты с учетом опыта анкетирования в других странах [4, 14], мнений опытных анестезиологов и реаниматологов

РФ и рекомендаций по созданию анкет для такого рода исследований [6]. Во-вторых, это включение в анкету вопросов с открытым ответом, что позволило не только получить фактическую информацию от респондентов, но и добавить некоторый живой и актуальный взгляд практикующего врача на рассмотренные в анкете аспекты. В-третьих, удалось привлечь к участию в анкетировании врачей из разных городов России, что было трудоемко, но обеспечило более объективное понимание изучаемой проблемы. В-четвертых, данное исследование носило и образовательный характер, так как участникам, пожелавшим получить дополнительную информацию о безопасности пациентов в анестезиологической практике и оставившим свои электронные адреса, были отправлены материалы, освещающие этот вопрос.

У работы также есть и некоторые ограничения. Первое, это большое количество вопросов в анкете, что, возможно, повлияло на число полученных нами полностью заполненных анкет. Тем не менее оно в итоге составило 21,5%, что соответствовало ожидаемому уровню, установленному в начале исследования (20%), и типично для исследований такого рода [5].

Если сравнить активность респондентов в аналогичных исследованиях других стран, то можно отметить, что в турецком анкетном исследовании о знаниях и использовании концепции Хельсинкской декларации по безопасности пациентов среди анестезиологов лишь 8% респондентов предоставили ответы на все вопросы [14]. Исследование, проведенное Н. Wu et al. [15], в Европе имело самый высокий уровень активности респондентов-врачей – 33,4%. Стоит отметить, что в турецком и европейском исследованиях была осуществлена более массовая рассылка анкет – 2 240 и 4 764 специалистам соответственно. Это подводит ко второму недостатку данной работы – небольшому охвату респондентов рассылкой.

Третьим пунктом можно назвать особенность организации электронной рассылки: она проходила через заведующих отделениями и, соответственно, не всегда удавалось получить ожидаемое количество ответов от некоторых отделений, поскольку не все заведующие в равной степени были заинтересованы в участии своих сотрудников в данном проекте. Тем не менее, несмотря на упомянутые недостатки, качественных данных для предполагаемой цели этой работы достаточно.

Исследование показало, что уровень осведомленности о принципах Хельсинкской декларации по безопасности пациентов среди анестезиологов-реаниматологов в РФ ниже, чем в Турции и странах Европы [4, 13], тем не менее 57% респондентов прошли дополнительное обучение по обеспечению безопасности пациентов за счет своей МО, что практически приближается к уровню активного обучения специалистов в Турции – 58,5%. Возможно, в наших программах дополнительного образования в меньшей степени обсуждаются документы, регулирующие вопросы безопасности, а больший акцент делается на практические аспекты работы, поскольку почти

половина респондентов не знают, следуют ли они принципам Хельсинкской декларации по безопасности пациентов на рабочем месте, на самом деле практически полностью соблюдая их.

Работа профессиональных сообществ во многом направлена на повышение уровня образования своих участников, тем не менее среди респондентов, являющихся членами Федерации анестезиологов и реаниматологов, лишь 20,2% определили свои знания о Хельсинкской декларации по безопасности пациентов как достаточные, столько же опрошенных не знали о декларации вообще. Если говорить о роли МО в обучении своих сотрудников, то можно отметить, что государственные больницы в большей степени стремятся обучить своих сотрудников вопросам безопасности пациентов, что можно наблюдать и в других странах [14].

Наше исследование показало удовлетворительный уровень соблюдения обязательных стандартов мониторинга в периоперационном периоде. Пульсоксиметрия, неинвазивный мониторинг АД и капнография, настоятельно рекомендуемые к использованию документом «Международные стандарты безопасной практики анестезии», разработанном Всемирной организацией здравоохранения и Всемирной федерацией обществ анестезиологов [10], используются для мониторинга почти всеми опрошенными. Вопрос о том, почему не все опрошенные используют в работе рекомендованные способы мониторинга, остается открытым и требует дальнейшего уточнения. Тем не менее важно отметить, что многие респонденты работают в соответствии со стандартами мониторинга, изложенными в Хельсинкской декларации по безопасности пациентов. Судя по полученным результатам, единственным слабым звеном в мониторинге является отсутствие у 28% опрошенных возможности мониторинга нервно-мышечной проводимости.

Как выяснилось в результате опроса, во многих МО существуют письменные протоколы, регулирующие организационные и лечебные мероприятия. Но не все виды протоколов одинаково распространены. Так, например, в большинстве МО (> 70%) есть протоколы, регулирующие действия медицинского персонала при предоперационной оценке и подготовке, трудной интубации, анафилаксии. Меньшее распространение ( $\approx$  55%) получили протоколы, касающиеся злокачественной гипертермии, маркировки шприцев и послеоперационного ухода (включая послеоперационную аналгезию). Что касается оснащенности операционных, то в достаточном количестве имеются оборудование и медикаменты, необходимые для предоперационной подготовки (87,1%), трудной/неудачной интубации (81,4%), действий при анафилактических реакциях (92,1%) и массивном кровотечении (85,7%). Однако можно отметить недостаток ресурсов для успешного контроля инфекции (72,1%), а также для работы в случае развития злокачественной гипертермии (30%) и токсичности местного анестетика (70%).

Порядка 63,6% респондентов используют в своей работе национальные стандарты безопасной седации пациентов. Похожая картина наблюдается и среди респондентов из Европы и Турции [4, 14].

Значительные отличия между респондентами в РФ и в других странах наблюдаются в распространённости использования чек-листа безопасной хирургии. И если в Европе и Турции он применяется практически всегда, то в РФ лишь 26,4% респондентов имплементировали данный чек-лист в свою практику. Конечно, простое введение чек-листов не может гарантировать их эффективного применения [13], но это может стать шагом к созданию структурированного командного взаимодействия, направленного на минимизацию операционных и послеоперационных осложнений, особенно в условиях нехватки времени [15].

Систему отчетности/уведомления о развитии нежелательных явлений или критических состояний в периоперационном периоде используют 58,6% респондентов (для сравнения, в Европе уровень применения такого рода уведомлений составляет 78,7%) [4], что может быть связано с несовершенством механизмов передачи подобной информации – недостаточной анонимностью данных и отсутствием алгоритма работы с ошибками. Но представляется важным продолжить работу в направлении создания такой системы отчетности на национальном уровне, поскольку выявление ошибок позволяет предпринимать активные действия по улучшению практики обеспечения безопасности пациентов [2, 7].

У респондентов была возможность в свободной форме предложить способы достижения более высокого уровня безопасности пациентов. Большинство отметило, что существует необходимость в повышении уровня дисциплины среди врачей, постоянном обучении врачей и среднего медицинского персонала, в том числе в ролевой отработке алгоритмов действий в экстренных ситуациях, причем не только в симуляционных центрах, но на базе МО. Участники опроса считают, что коммуникация между врачами, средним медицинским персоналом – слабое место не только на уровне разных отделений и разных МО, но и в рамках одного отделения, что не позволяет скоординированно подходить к оказанию медицинской помощи. Также многие обратили внимание на необходимость введения единых чек-листов и систем отчетности.

Заключение

Проведенный опрос показал, что 76% из опрошенных российских анестезиологов-реаниматологов имеют знания о Хельсинкской декларации по безопасности пациентов и многие успешно применяют их в своей клинической практике. Однако уровень этих знаний ниже по сравнению с европейскими и турецкими коллегами, что диктует необходимость организации и проведения дополнительных образовательных программ. Введение единых чек-листов, не столь распространенных в работе российских анестезиологов-реаниматологов, может оказаться полезным и эффективным способом обеспечения безопасности пациентов.

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

**Приложение.** Анкета: Хельсинкская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт – 43 вопроса  
**Приложение.** Анкета: Хельсинкская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт – 43 вопроса

| Блок 1: Личные данные (портрет респондента) – 15 вопросов |                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                         | Возраст <ul style="list-style-type: none"><li>25–35</li><li>36–44</li><li>45–59</li><li>60 и старше</li></ul>                                                                                                                          |
| 2                                                         | Пол <ul style="list-style-type: none"><li>мужской</li><li>женский</li></ul>                                                                                                                                                            |
| 3                                                         | Стаж работы анестезиологом <ul style="list-style-type: none"><li>менее 2 лет</li><li>от 2 до 5 лет</li><li>от 5 до 10 лет</li><li>более 10 лет</li></ul>                                                                               |
| 4                                                         | Где вы получали образование по программе ординатуры?                                                                                                                                                                                   |
| 5                                                         | Ваше ученое звание <ul style="list-style-type: none"><li>нет</li><li>ассистент</li><li>доцент</li><li>профессор</li></ul>                                                                                                              |
| 6                                                         | Ваша ученая степень <ul style="list-style-type: none"><li>нет</li><li>кандидат медицинских наук</li><li>доктор медицинских наук</li></ul>                                                                                              |
| 7                                                         | Пожалуйста, укажите, являетесь ли вы заведующим отделением анестезиологии и реанимации <ul style="list-style-type: none"><li>да, являюсь</li><li>нет, я не занимаю эту должность</li></ul>                                             |
| 8                                                         | Пожалуйста, укажите, являетесь ли вы заведующим кафедрой и/или административным сотрудником <ul style="list-style-type: none"><li>да, являюсь</li><li>нет, у меня нет таких обязанностей</li></ul>                                     |
| 9                                                         | Место работы (можно выбрать несколько вариантов): <ul style="list-style-type: none"><li>университетская больница</li><li>научно-исследовательский медицинский центр</li><li>государственная больница</li><li>частная клиника</li></ul> |
| 10                                                        | Занимаетесь ли вы в настоящее время преподавательской работой? <ul style="list-style-type: none"><li>да</li><li>нет</li></ul>                                                                                                          |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11                                                    | Занимаетесь ли вы в настоящее время научной работой?<br>• да<br>• нет                                                                                                                                                                                                                          | <b>Блок 3: Применение Хельсинкской декларации по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи в клинической практике респондента – 18 вопросов</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 12                                                    | Состоите ли вы в профессиональных сообществах?<br>• ФАР (Федерация анестезиологов и реаниматологов)<br>• ААР (Ассоциация анестезиологов-реаниматологов)<br>• ASA (American Society of Anesthesiologists)<br>• ESAIC (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care)<br>• другое _____ | 26                                                                                                                                                                   | Проводит ли ваша МО дополнительное обучение анестезиологической бригады по обеспечению безопасности пациентов?<br>• да<br>• нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 13                                                    | Имеете ли вы дополнительные сертификаты?<br>• да<br>• нет                                                                                                                                                                                                                                      | 27                                                                                                                                                                   | Знакомы ли вы с Хельсинкской декларацией по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи?<br>• да, думаю, у меня достаточно знаний об этой концепции<br>• да, но мои знания ограничены<br>• да, но я считаю, что моих знаний недостаточно<br>• нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 14                                                    | Сколько дополнительных сертификатов вы имеете?<br>• 1<br>• 2–3<br>• Более 3                                                                                                                                                                                                                    | 28                                                                                                                                                                   | Входит ли Федерация анестезиологов и реаниматологов России в число обществ, подписавших Хельсинкскую декларацию о безопасности пациентов?<br>• да<br>• нет<br>• затрудняюсь ответить                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 15                                                    | Проходили ли вы курсы повышения квалификации за последние 5 лет?<br>• да<br>• нет                                                                                                                                                                                                              | 29                                                                                                                                                                   | Соблюдаются ли на вашем рабочем месте положения Хельсинкской декларации по безопасности пациентов?<br>• да<br>• нет<br>• затрудняюсь ответить                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Блок 2: Место работы респондента – 10 вопросов</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 30                                                                                                                                                                   | Какие из следующих методов мониторинга рутинно используются в периоперационном периоде в вашей МО? (множественный ответ)<br>• Пульсоксиметрия<br>• Измерение температуры тела<br>• Неинвазивный мониторинг АД<br>• ЧСС<br>• ЭКГ<br>• Капнография<br>• Диурез<br>• Инвазивный мониторинг АД<br>• ЦВД<br>• Внутрочерепное давление<br>• Мониторинг тканевой (церебральной) оксигенации<br>• ЭЭГ<br>• Эхо-КГ<br>• Анализ содержания кислорода во вдыхаемой смеси<br>• Мониторинг давления в дыхательных путях<br>• Тревожный сигнал при разгерметизации дыхательного контура<br>• Мониторинг нервно-мышечного блока |
| 16                                                    | В каком городе находится МО, в которой вы работаете?                                                                                                                                                                                                                                           | 31                                                                                                                                                                   | Какие стандарты минимального мониторинга состояния пациента, рекомендованные Европейским советом анестезиологии (European Board of Anaesthesiology, EBA), применяются ли в операционных вашей МО?<br>• Пульсоксиметрия<br>• ЭКГ<br>• Неинвазивный мониторинг АД<br>• Капнография<br>• Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси<br>• Герметичность контура<br>• Анализ концентрации ингаляционных анестетиков<br>• Объемы вентиляции<br>• Давление в дыхательных путях<br>• Температура<br>• Стимуляция периферического нерва                                                                                    |
| 17                                                    | Количество коек в МО, в которой вы работаете<br>• до 100<br>• 100–300<br>• 300–500<br>• свыше 500                                                                                                                                                                                              | 32                                                                                                                                                                   | Какие стандарты минимального мониторинга пациентов, рекомендованные EBA, выполняются ли в ваших послеоперационных палатах?<br>• Пульсоксиметрия<br>• ЭКГ<br>• Неинвазивный мониторинг АД<br>• Капнография<br>• Температура<br>• Стимуляция периферического нерва                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 18                                                    | Количество операционных в МО, в которой вы работаете<br>• до 5<br>• 5–10<br>• 10–20<br>• более 20                                                                                                                                                                                              | 33                                                                                                                                                                   | Всегда ли пациенты информированы о планируемой анестезии и всех процедурах в полном объеме?<br>• да, всегда<br>• нет, не всегда                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 19                                                    | Среднее количество операций, проводимых под общей анестезией за год в МО, в которой вы работаете?<br>• до 100<br>• 100–300<br>• 300–500<br>• свыше 500<br>• свыше 1 000<br>• свыше 5 000                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 20                                                    | Среднее количество операций, проводимых с использованием методов регионарной анестезии за год в МО, в которой вы работаете<br>• до 100<br>• 100–300<br>• 300–500<br>• свыше 500                                                                                                                |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 21                                                    | Используют ли в вашей МО аппараты искусственного кровообращения при выполнении операций?<br>• да<br>• нет                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 22                                                    | Разделены ли в вашей МО отделения анестезиологии и реанимации/интенсивной терапии?<br>• Да, разделены<br>• Нет, не разделены                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 23                                                    | Количество отделений анестезиологии и ОРИТ<br>• 1–2<br>• 2–3<br>• 4 и более                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 24                                                    | Количество коек в отделении интенсивной терапии в МО, в которой вы работаете<br>• до 10<br>• 10–30<br>• 30–50<br>• более 50                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 25                                                    | Есть ли в вашей МО отделение для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами (клиника лечения боли)?<br>• да<br>• нет                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

[illegible]

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меллин-Олсен Дж., Филиппеску Д., Рави П. М. и др. Хельсинкская декларация безопасности пациентов в анестезиологии / перевод Т. Я. Невляева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 60–67.
2. Clay-Williams R., Colligan L. Back to basics: checklists in aviation and healthcare // BMJ. – 2015. – Vol. 24, № 7. – P. 428–431. doi.org/10.1136/bmjqs-2015-003957.
3. Çorman D. P., Aykaç Z., Hancı V. et al. Knowledge and attitudes about helsinki declaration on patient safety among anaesthesiologists in Turkey: A questionnaire study // Turkish J. Anaesth. Reanim. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 497–501. <https://doi.org/10.1512/TJAR.2020.477>.
4. Gelb A. W., Morriss W. W., Johnson W. et al. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia Workgroup (2018). World Health Organization – World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International standards for a safe practice of anesthesia // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 126, № 6. – P. 2047–2055. doi.org/10.1213/ANE.0000000000002927.
5. Harrison G. G. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967-1976) // Brit. J. Anaesth. – 1978. – Vol. 50, № 10. – P. 1041–1046. doi.org/10.1093/bja/a50.10.1041.

## REFERENCES

1. Merker et al. The Helsinki Declaration on Patient Safety in anesthesiology. Translated by T. Ya. Nevlyayev. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2010, vol. 7, no. 4, pp. 60–67. (In Russ.)
2. Clay-Williams R., Colligan L. Back to basics: checklists in aviation and healthcare. *BMJ*, 2015, vol. 24, no. 7, pp. 428–431. doi.org/10.1136/bmjqs-2015-003957.
3. Çorman D.P., Aykaç Z., Hancı V. et al. Knowledge and attitudes about helsinki declaration on patient safety among anaesthesiologists in Turkey: A questionnaire study. *Turkish J. Anaesth. Reanim.*, 2020, vol. 48, no. 6, pp. 497–501. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2020.477>.
4. Gelb A.W., Morris W.W., Johnson W. et al. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia Workgroup (2018). World Health Organization - World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International standards for a safe practice of anesthesia. *Anesth. Analg.*, 2018, vol. 126, no. 6, pp. 2047–2055. doi.org/10.1213/ANE.0000000000002927.
5. Harrison G.G. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967-1976). *Brit. J. Anaesth.*, 1978, vol. 50, no. 10, pp. 1041–1046. doi.org/10.1093/bja/50.10.1041.

6. Hikmet N., Chen S. K. An investigation into low mail survey response rates of information technology users in health care organizations // *Int. J. Med. Informatics*. – 2003. – Vol. 72, № 1-3. – P. 29–34. doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2003.09.002.
7. Hovi-Viander M. Death associated with anaesthesia in Finland // *Brit. J. Anaesth.* – 1980. – Vol. 52, № 5. – P. 483–489. doi.org/10.1093/bja/52.5.483.
8. Mahajan R. P. Critical incident reporting and learning // *Brit. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 69–75. doi.org/10.1093/bja/aeq133.
9. McColl E., Jacoby A., Thomas L. et al. Design and use of questionnaires: a review of best practice applicable to surveys of health service staff and patients // *Health Techn. Assess. (Winchester, England)*. – 2015. – Vol. 31. – P. 1–256. doi.org/10.3310/hta5310.
10. Mellin-Olsen J., Filipescu D., Ravi P. M. et al. Helsinki Declaration 2016: global patient safety // *ASA Monitor*. – 2016. – Vol. 80. – P. 22–24. https://pubs.asahq.org/monitor/article-abstract/80/5/22/3284/Helsinki-Declaration-2016-Global-Patient-Safety.
11. Mellin-Olsen J., Staender S. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: the past, present and future // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 630–634. doi.org/10.1097/ACO.0000000000000131.
12. Pysyk C. L., Davies J. M., Neil Armstrong J. Application of a modified surgical safety checklist: user beware! // *Can. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 60, № 6. – P. 513–518. doi.org/10.1007/s12630-013-9923-9.
13. Smith A. F., Mahajan R. P. National critical incident reporting: improving patient safety // *Brit. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 103, № 5. – P. 623–625. doi.org/10.1093/bja/aep273.
14. Smith A. F., Plunkett E. People, systems and safety: resilience and excellence in healthcare practice // *Anaesth.* – 2019. – Vol. 74 № 4. – P. 508–517. https://doi.org/10.1111/anae.14519.
15. Wu H., Lewis S. R., Čikkelová M. et al. Patient safety and the role of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: A European survey // *Eur. J. anaesth.* – 2019. – Vol. 36 № 12. – P. 946–954. doi.org/10.1097/EJA.0000000000001043.
6. Hikmet N., Chen S.K. An investigation into low mail survey response rates of information technology users in health care organizations. *Int. J. Med. Informatics*, 2003, vol. 72, no. 1-3, pp. 29–34. doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2003.09.002.
7. Hovi-Viander M. Death associated with anaesthesia in Finland. *Brit. J. Anaesth.*, 1980, vol. 52, no. 5, pp. 483–489. doi.org/10.1093/bja/52.5.483.
8. Mahajan R.P. Critical incident reporting and learning. *Brit. J. Anaesth.*, 2010, vol. 105, no. 1, pp. 69–75. doi.org/10.1093/bja/aeq133.
9. McColl E., Jacoby A., Thomas L. et al. Design and use of questionnaires: a review of best practice applicable to surveys of health service staff and patients. *Health Techn. Assess. (Winchester, England)*, 2015, vol. 31, pp. 1–256. doi.org/10.3310/hta5310.
10. Mellin-Olsen J., Filipescu D., Ravi P.M. et al. Helsinki Declaration 2016: global patient safety. *ASA Monitor*, 2016, vol. 80, pp. 22–24. https://pubs.asahq.org/monitor/article-abstract/80/5/22/3284/Helsinki-Declaration-2016-Global-Patient-Safety.
11. Mellin-Olsen J., Staender S. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: the past, present and future. *Curr. Opin. Anaesth.*, 2014, vol. 27, no. 6, pp. 630–634. doi.org/10.1097/ACO.0000000000000131.
12. Pysyk C.L., Davies J.M., Neil Armstrong J. Application of a modified surgical safety checklist: user beware! *Can. J. Anaesth.*, 2013, vol. 60, no. 6, pp. 513–518. doi.org/10.1007/s12630-013-9923-9.
13. Smith A.F., Mahajan R.P. National critical incident reporting: improving patient safety. *Brit. J. Anaesth.*, 2009, vol. 103, no. 5, pp. 623–625. doi.org/10.1093/bja/aep273.
14. Smith A.F., Plunkett E. People, systems and safety: resilience and excellence in healthcare practice. *Anaesth.*, 2019, vol. 74, no. 4, pp. 508–517. https://doi.org/10.1111/anae.14519.
15. Wu H., Lewis S.R., Čikkelová M. et al. Patient safety and the role of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: A European survey. *Eur. J. Anaesth.*, 2019, vol. 36, no. 12, pp. 946–954. doi.org/10.1097/EJA.0000000000001043.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ  
(Сеченовский университет),  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

**Кабанова Татьяна Алексеевна**  
студентка 6-го курса лечебного факультета,  
Международная школа «Медицина будущего».  
E-mail: tatianakabanva@gmail.com

**Дегтярев Павел Андреевич**  
студент 6-го курса лечебного факультета.

**Шкердина Мария Игоревна**  
студентка 5-го курса лечебного факультета,  
Международная школа «Медицина будущего».

**Костиков Андрей Петрович**  
студент 6-го курса лечебного факультета,  
Международная школа «Медицина будущего».

**Халимов Михаил Яхияльевич**  
студент 5-го курса лечебного факультета.

**Терещенко Еатерина Витальевна**  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
студентка 6-го курса лечебного факультета.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University),  
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,  
Moscow, 119991.

**Tatyana A. Kabanova**  
The 6th Year Student of the Medicine the Faculty,  
International School of Medicine of the Future.  
Email: tatianakabanva@gmail.com

**Pavel A. Degtyarev**  
The 6th Year Student of General Medicine Faculty.

**Maria I. Shkerdina**  
The 5th Year Student of the Medicine Faculty,  
International School of Medicine of the Future.

**Andrey P. Kostikov**  
The 6th Year Student of the Medicine Faculty,  
International School of Medicine of the Future.

**Mikhail Ya. Khalimov**  
The 5th Year Student of General Medicine Faculty.

**Ekaterina V. Tereschenko**  
Pirogov Russian National  
Research Medical University,  
The 6th Year Student of General Medicine Faculty.  
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

**Бабаев Максим Александрович**

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии  
им. акад. Б. В. Петровского»,  
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник  
отделения кардиореанимации, руководитель  
семинара «Интенсивная терапия, реаниматология и  
анестезиология» на базе РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.  
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.  
E-mail: maxbabaev@mail.ru

**Maksim A. Babaev**

Russian Surgery Research Center named After B.V. Petrovsky,  
Doctor of Medical Sciences,  
Senior Researcher of Cardiac Intensive Care Department, Head  
of Seminar On Intensive Care,  
Resuscitation and Anesthesiology,  
Russian Surgery Research Center Named After B.V. Petrovsky  
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991.  
Email: maxbabaev@mail.ru



## Анестезия, седация и память – все ли настолько просто?

В. О. ЧУРАКОВ<sup>1</sup>, А. Ю. ЗАЙЦЕВ<sup>1,2</sup>, К. В. АНОХИН<sup>3</sup>, К. В. ДУБРОВИН<sup>1,2</sup>, А. М. БУКИНИЧ<sup>3</sup>, Г. Д. ВЗОРИН<sup>3</sup>, В. В. НУРКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ

<sup>2</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Исследование процессов нервной пластичности и связанных с ними функций памяти является одним из фундаментальных направлений в анестезиологии. Понимание данного вопроса играет большую роль как для врача – анестезиолога-реаниматолога, так и для пациента. В обзоре литературы описаны структуры и процессы центральной нервной системы, которые в той или иной степени являются мишенью для амнестического действия препаратов для седации и анестезии. Рассмотрены возможности формирования имплицитной и эксплицитной памяти в зависимости от различных уровней седации и анестезии. Особое внимание уделяется механизму воздействия ГАМК-ергических препаратов на процессы консолидации и реконсолидации памяти.

**Ключевые слова:** анестезия, гиппокамп, миндалина, ГАМК-ергические рецепторы, эксплицитная память, имплицитная память, консолидация памяти, реконсолидация памяти

**Для цитирования:** Чураков В. О., Зайцев А. Ю., Анохин К. В., Дубровин К. В., Букин А. М., Взорин Г. Д., Нуркова В. В. Анестезия, седация и память – все ли настолько просто? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 80-88. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-80-88

## Anesthesia, Sedation and Memory – Is Everything So Simple?

V. O. CHURAKOV<sup>1</sup>, A. YU. ZAITSEV<sup>1,2</sup>, K. V. ANOKHIN<sup>3</sup>, K. V. DUBROVIN<sup>1,2</sup>, A. M. BUKINICH<sup>3</sup>, G. D. VZORIN<sup>3</sup>, V. V. NURKOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Surgery Research Center Named After B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The study of neural plasticity and related memory functions is one of the fundamental fields in anesthesiology. Understanding this issue is very important both for the physician - the anesthesiologist-resuscitator, and for the patient. This review of the literature describes structures and processes of the central nervous system which in a sense are the target for the amnestic action of sedation and anesthesia medications. The possibilities of implicit and explicit memory formation depending on different levels of sedation and anesthesia are considered. Special attention is paid to the mechanism of action of GABAergic drugs on the processes of memory consolidation and reconsolidation.

**Key words:** anesthesia, hippocampus, amygdala, GABAergic receptors, explicit memory, implicit memory, memory consolidation, memory reconsolidation

**For citations:** Churakov V. O., Zaitsev A. Yu., Anokhin K. V., Dubrovin K. V., Bukinich A. M., Vzorin G. D., Nurkova V. V. Anesthesia, sedation and memory – is everything so simple? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 80-88. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-80-88

### Для корреспонденции:

Чураков Вячеслав Олегович  
E-mail: [churakovslava1@gmail.com](mailto:churakovslava1@gmail.com)

### Correspondence:

Vyacheslav O. Churakov  
Email: [churakovslava1@gmail.com](mailto:churakovslava1@gmail.com)

Изучение механизмов воздействия препаратов для общей анестезии и седации на память является одним из фундаментальных направлений современной когнитивной нейронауки и клинической медицины. Несмотря на изучение данной проблемы со времен первого наркоза, до сих пор остается ряд существенных пробелов в понимании влияния анестезиологических препаратов на различные виды памяти.

На сегодняшний день известно, что большинство используемых внутривенных и ингаляционных анестетиков приводят к временно приходящей амнезии [4, 23]. Данный эффект, как правило, реализуется в результате снижения нейронной активности различных отделов центральной нервной системы (ЦНС), отвечающих за формирование памяти [21]. Стоит обратить внимание, что эмоционально негативная память запоминается в большей степени по сравнению с нейтральной [34]. Данный факт особенно актуален для врача-анестезиолога, потому

что пациенты зачастую испытывают страх и тревогу в периоперационном периоде [7]. Препараты для анестезии в той или иной степени приводят к снижению активности структур, отвечающих за формирование эмоциональной памяти, результатом чего является наблюдаемый эффект амнезии [5]. Однако существует ряд факторов, влияющих на его реализацию. К ним относятся дозировка препарата для анестезии или седации, время его введения, наличие хирургической стимуляции и др. [3, 12, 37, 41]. Данные факторы необходимо понимать и учитывать при проведении анестезии для снижения риска формирования нежелательной памяти.

Ключевым механизмом перехода кратковременной памяти в долговременную является процесс консолидации памяти [34]. Считается, что пропופол и другие ГАМК-ергические препараты могут в той или иной степени приводить к его нарушению [13, 48]. Кроме того, существует еще мало изученный в анестезиологии процесс реконсолидации

памяти, при котором происходят извлечение давних воспоминаний, их модификация и повторная консолидация [12]. Остается не до конца понятной возможность воздействия различных препаратов для анестезии на данные процессы памяти. Поиск ответов на имеющиеся вопросы откроет новые стороны в механизме действия различных групп анестетиков и послужит толчком для дальнейшего изучения настоящей проблемы.

Цель работы: представление современного понимания влияния препаратов для анестезии и седации на различные виды и механизмы памяти.

### **Структуры нервной системы, опосредующие воздействие препаратов для общей анестезии и седации на память**

Исследования, проведенные на животных и человеке, показали изменения активности структур лимбической системы под действием многих препаратов для анестезии и седации [21]. При этом известно, что именно структуры лимбической системы, в частности миндалина и гиппокамп, имеют исключительное значение в формировании различных видов памяти [2].

Гиппокамп участвует в приобретении и консолидации декларативной памяти [18]. Формирование памяти, связанной со страхом, эмоциональным возбуждением и стрессовыми состояниями, помимо гиппокампа, вовлекает активацию ядер миндалины, которая получает сенсорную информацию от корковых и таламических отделов [41]. Поскольку при оперативном вмешательстве пациенты в той или иной степени подвергаются стрессорному воздействию, это приводит, вероятнее всего, к интенсивному возбуждению данной структуры.

Установлено, что использование анестетика пропофола в низкой дозировке ( $0,9 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) значительно уменьшало активацию гиппокампально-парагиппокампального пути, однако активность миндалины и медиальной височной коры не угнеталась, что свидетельствует о невозможности ингибирования эмоциональной памяти при легкой седации [29].

Вместе с тем в работе М. Т. Alkire et al. (2001), выполненной на животных и оценивавшей влияние внутривенного введения пропофола в дозировке  $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  на формирование памяти при воздействии аверсивного стимула, было установлено, что при введении пропофола перед предъявлением стимула происходят блокирование активности базолатерального отдела миндалины и нарушение формирования аверсивной памяти [5]. При этом введение пропофола животным с поврежденной базолатеральной миндалиной не приводило к развитию подобной амнезии.

Системное введение другого ГАМК-ергического препарата диазепама перед предъявлением стимула на выработку условного рефлекса избегания также не приводило к амнестическому эффекту при повреждении базолатерального отдела миндалины [43]. Кроме того, введение антагониста ГАМК-ерги-

ческих рецепторов бикакулина в базолатеральную миндалину перед или сразу после обучения блокировало амнестический эффект бензодиазепинового препарата мидазолама, вводимого системно [10].

В совокупности эти данные ведут к предположению, что существенная часть рецепторов для анксиолитических эффектов рассмотренных ГАМК-ергических препаратов располагается в базолатеральной миндалине [43]. Более того, из них следует, что, воздействуя на данную структуру лимбической системы, они реализуют не только свое анксиолитическое действие, но и амнестический эффект в отношении эмоционально насыщенной памяти.

Если говорить об эффекте галогенсодержащего ингаляционного анестетика севофлурана, то также было установлено его влияние на активность миндалины и гиппокампа. М. Т. Alkire et al. (2008) показали, что при ингаляции севофлурана в концентрации  $0,25\%$  происходило значительное снижение активности миндалины и гиппокампа и, кроме того, нарушалась связь между правополушарными отделами данных структур. Это приводило к блокированию эмоционального компонента памяти [4]. При концентрации севофлурана  $0,1\%$  не происходило специфического нарушения формирования эмоциональной памяти – эмоциональные и нейтральные воздействия запоминались одинаково.

Н. R. Nayama et al. (2012) исследовали влияние центрального  $\alpha 2$ -адреномиметика дексмететомидина в низкой дозе ( $0,15 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) на память человека [14]. Было установлено, что ухудшалось запоминание только эмоционально нейтральных стимулов. При этом авторы отмечают, что данный эффект связан в большей степени со снижением активности гиппокампа.

Следует отметить, что миндалина и гиппокамп являются хотя и очень существенной, но лишь частью комплекса системных механизмов формирования памяти. Крайне важную роль в этом процессе играют восприятие новой информации при помощи сенсорных кортикальных структур (зрительной, слуховой, тактильной) и ее обработка в высших ассоциативных отделах головного мозга с последующим переходом ее в долговременную память [32, 34]. Например, при поступлении новой зрительной информации происходит активация зрительных и теменных областей коры, нижней лобной коры, веретенообразной извилины, гиппокампа, таламуса и даже мозжечка [38]. В то же время при седации пропофолом в дозировке  $1,2 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$  с сохранением сознания происходит значимое снижение активности вышеописанных структур, за исключением нижней лобной коры [38]. Через 20 мин после окончания введения пропофола восстанавливалась активность только зрительной коры и веретенообразной извилины. Активность остальных структур головного мозга, за исключением мозжечка, возвращалась на прежний уровень лишь в позднем восстановительном периоде через 40 мин. Учитывая вовлеченность данных структур в процессы формирования памяти,

это может приводить к развитию амнестического эффекта как во время седации, так и на протяжении некоторого времени после ее окончания.

Если говорить о непосредственно межнейрональном взаимодействии при различных мнестических процессах, то основным механизмом в данной области считаются процессы синаптической пластичности, в частности долговременной потенциации [40]. При этом происходит усиление эффективности передачи между нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия на их синаптическое соединение. Считается, что данный процесс играет важную роль в переходе кратковременной памяти в долговременную [34]. В исследовании на животных было установлено, что пропофол ингибирует индукцию долговременной потенциации через взаимодействие с ГАМК-рецепторами [25]. В то же время антагонист ГАМК-рецепторов пикротоксин приводил к нарушению данного эффекта. В исследовании Н. Wei et al. (2002) низкие и умеренные дозы пропофола (20 и 40 мг/кг соответственно) уменьшали поддержание долговременной потенциации в области СА1 гиппокампа [45], что также описано и при использовании ряда других ГАМК-ергических препаратов [11].

Таким образом, многочисленные нейробиологические и клинические исследования устанавливают влияние различных препаратов для седации и анестезии на память и способность вызывать амнезию. Независимо от механизма действия (ГАМК-рецепторы,  $\alpha_2$ -адренорецепторы и другие нейротрансмисмиттерные рецепторы) большинство препаратов для анестезии и седации реализуют свое амнестическое действие через снижение активности структур ЦНС, связанных с механизмами запоминания и эмоциональной модуляции этого процесса.

#### **Влияние препаратов для седации и анестезии на имплицитную и эксплицитную память**

Основными из страхов большинства пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство, являются пробуждение и запоминание интраоперационных событий во время анестезии или седации [7]. Согласно статистическим данным, пробуждение во время анестезии происходит в 0,005–0,12% случаев, 20% из этого числа помнят события, происходящие на операционном столе [20]. Эти сознательные (эксплицитные) воспоминания об интраоперационных событиях могут привести к тяжелым психологическим последствиям (тревоге, беспомощности, панике и даже посттравматическим стрессовым расстройствам), снижению послеоперационного качества жизни, страху перед последующим анестезиологическим вмешательством и судебно-медицинским разбирательством [22]. Напротив, бессознательная (имплицитная) память формируется без запоминания того, как и где информация была получена, и сознательный доступ к такой информации у человека затруднен [2].

В связи с этим одной из задач врача – анестезиолога-реаниматолога служит максимальное сниже-

ние вероятности запоминания интраоперационных событий, что, безусловно, увеличит безопасность пациента во время и после операции.

При изучении влияния мидазолама на имплицитную и эксплицитную виды памяти у добровольцев было установлено, что при умеренной и глубокой седации не происходило формирования эксплицитной памяти [42]. В то же время имплицитная память при умеренной седации сохранялась. При инфузии пропофола с достижением умеренной или глубокой седации эксплицитная память также не формировалась ни в одной из групп [30]. При этом отмечалось ингибирование активности верхней височной извилины, средней височной извилины и нижней теменной доли. В то же время при умеренной седации отмечалось ингибирование активности лишь верхней височной извилины и сохранялось формирование имплицитной памяти. Таким образом, можно предположить, что активность верхней височной извилины ассоциирована с эксплицитной памятью, в то время как формирование имплицитной памяти ассоциируется с активностью верхней и средней височной извилин и нижней теменной доли. Вместе с тем существует и ряд исследований, в которых говорится о возможности формирования имплицитной памяти во время общей анестезии и даже глубокой седации [30].

В работе J. Liu и P. F. White (1997) наличие эксплицитной памяти было установлено при значениях биспектрального индекса (BIS) 87 [17]. С. Kerssens et al. (2005) утверждают, что значительное снижение формирования эксплицитной памяти происходит при значениях BIS 70 [35]. Авторы других исследований демонстрируют, что при значениях BIS 40–60 не происходит формирования как эксплицитной, так и имплицитной памяти [2]. Однако G. Gulistan Aktas et al. (2013) отмечают формирование у одного из пациентов эксплицитной памяти при тотальной внутривенной анестезии с применением пропофола и ремифентанила [2].

Ограничением выводов вышеуказанных исследований является отсутствие в их протоколах болевого раздражителя. Известно, что при наличии хирургического стимула происходит активация норадренергической системы головного мозга, что может приводить к потенциации процессов формирования памяти [37]. С целью учета этого фактора С. Deeprose et al. (2004) исследовали влияние анестезии на запоминание слов при их предъявлении перед хирургическим вмешательством и во время операции [9]. В обеих ситуациях не происходило формирования эксплицитной памяти. Показатели имплицитной памяти были несколько выше в группе с предъявлением слов во время хирургического стимула, однако разница между группами не была статистически значима.

Таким образом, препараты для седации и анестезии в той или иной степени оказывают влияние на формирование как эксплицитной, так и имплицитной памяти [2]. Предположительно, мнестические

процессы во время анестезии зависят как от ее глубины, так и от силы хирургической стимуляции. При этом эффект хирургического стресса на формирование памяти, по-видимому, реализуется через высвобождение катехоламинов и кортизола.

### **Влияние различных анестетиков на консолидацию памяти**

Пациенты достаточно часто испытывают стресс, страх и тревогу в пред- и интраоперационном периоде [7]. Как для улучшения эмоционального и физического комфорта пациента в данном периоде, так и повышения его последующей удовлетворенности от проведенного лечения врач-анестезиолог должен быть осведомлен об основных эффектах различных препаратов для седации и анестезии на переход кратковременной памяти в долговременную. Данный вид трансформации памяти называется процессом ее консолидации [34].

#### *Блокирование консолидации памяти*

Эксперименты на животных демонстрируют блокирование консолидации памяти и развитие амнезии при применении самых различных препаратов, вмешивающихся в процессы межклеточной и внутриклеточной передачи сигналов и генетических реакций в нервных клетках. Наиболее эффективным способом препятствия консолидации памяти является блокада синтеза новых белков в мозге во время или сразу после обучения, в частности с помощью ингибитора синтеза белка анизомицина [31]. Однако такие же эффекты нарушения консолидации памяти обнаруживаются и при воздействии на синаптическую передачу сигналов, в частности при использовании агониста ГАМК-рецепторов мусцимола [33].

В отношении эффектов препаратов для общей анестезии J. Zhang et al. (2013) исследовали, каким образом введение пропофола влияет на формирование долговременной пространственной памяти у мышей, обучавшихся в водном лабиринте Морриса [48]. Параллельно они оценивали изменения экспрессии в гиппокампе у этих животных матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), концентрация которой возрастает при эффективном обучении.

Результаты исследования показали, что интраперитонеальное введение животным после обучения пропофола в анестетической дозе ( $150 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) приводило к нарушению сохранения пространственной памяти и снижению уровней экспрессии про-ММП-9 и ММП-9 в их головном мозге. По заключению авторов, эти данные указывают, что амнестический эффект пропофола в анестетической дозе связан с нарушением консолидации памяти и снижением активности ММП-9 в гиппокампе.

В исследовании D. U. Moon et al. (2020) на людях общая анестезия с использованием пропофола и ремифентанила индуцировала развитие амнезии эмоционально нейтральных стимулов, которые предъявлялись в среднем за 13 мин до индукции [23]. При этом можно было с уверенностью полагать, что происходило нарушение процессов, идущих вслед

за первоначальным кодированием памяти. К ним относятся непосредственно консолидация памяти и ее последующее извлечение. В то же время в работе R. A. Veselis et al. (2009) было показано, что пропофол в седативной дозе (сохранение спонтанного дыхания и возможность контактировать с пациентом) может нарушать запоминание зрительного материала и когда стимул заучивается во время инфузии препарата [44]. Следует отметить, что в ряде экспериментальных работ на людях не было обнаружено развития ретроградной амнезии при использовании различных препаратов для анестезии [28]. Отсутствие амнезии при применении пропофола в этих исследованиях может быть связано с небольшой дозировкой препарата и, следовательно, недостаточной глубиной анестезии. Это объясняется тем, что ингибирование долговременной потенциации, лежащей в основе консолидации памяти, является строго дозозависимым [25]. Стоит также отметить, что степень нарушения формирования памяти при введении пропофола коррелирует с пропофол-индуцированным снижением активности гиппокампа [29].

#### **Стимуляция консолидации памяти**

Считается, что использование пропофола для проведения анестезии или седации в условиях операционной и ОРИТ ассоциируется с большим риском формирования памяти и развития травматических расстройств вследствие пробуждения по сравнению с другими внутривенными анестетиками [13]. В связи с этим важное значение имеют исследования, в которых был выявлен стимулирующий эффект пропофола на консолидацию памяти.

В частности, в исследовании C. L. Stapleton et al. (2000) введение пропофола и достижение глубокой седации приводило к улучшению запоминания слов, предъявляемых перед операцией [39]. Кроме того, согласно данным M. Morena et al. (2017), пропофол приводил к лучшему запоминанию травматических событий в экспериментах на мышах [24]. Аналогичные результаты были получены D. Hauer et al. (2011), установившими, что анестетическая доза пропофола ( $300 \text{ мг/кг}$ ) у крыс улучшает консолидацию аверсивных следов памяти [13]. Улучшение запоминания происходило при введении анестетика сразу или через 30 мин после обучения.

Среди потенциальных мишеней, способных опосредовать стимулирующее воздействие пропофола на консолидацию памяти, привлекает внимание эндоканнабиноидная система головного мозга.

Недавние исследования показали, что данная система, в частности, каннабиноидные CB1-рецепторы играют важную роль в консолидации эмоционально значимых следов памяти [6]. Известно, что активация данной системы в мозге имеет сходие с пропофолом эффекты [8]. К ним относятся улучшение настроения, эйфория, расторможенность. Имеются также данные о способности пропофола ингибировать фермент амидную гидролазу жирных кислот, который разрушает эндоканнабиноиды, в частности

анандамид [26], в результате чего концентрация последнего увеличивается.

В исследовании D. Haue et al. (2011) стимулирующий эффект пропофола на консолидацию аверсивной памяти нарушался при дополнительном введении антагониста CB1-рецепторов римонабанта, что в очередной раз свидетельствует о вовлеченности данных рецепторов в механизм действия пропофола [13]. Авторы также обнаружили, что через 8 мин после введения пропофола концентрация анандамида в головном мозге значительно увеличилась. В то же время мидазолам и фенobarбитал не приводили к улучшению консолидации памяти. Примечательно при этом, что мидазолам и другие внутривенные (тиопентал) и ингаляционные (севофлуран или изофлуран) анестетики не обладают стимулирующим действием на эндоканнабиноидную систему [46].

Вышеуказанные результаты вступают в противоречие со многими описанными исследованиями, свидетельствующими об амнестическом эффекте пропофола, о его блокирующем эффекте на эксплицитное запоминание сразу после кодирования, нарушении консолидации долговременной памяти и ее последующего извлечения [30, 42]. Учитывая неоднозначность имеющихся данных в этой области, безусловно, требуется проведение дальнейших исследований.

#### **Реконсолидация памяти в анестезиологической практике**

Изучение мнестических процессов на протяжении долгого времени заключалось в исследовании кратковременной памяти и ее трансформации в долговременную с последующим хранением. Процессы извлечения уже консолидированной памяти и возможное воздействие на нее в этот момент, вплоть до ее изменения или «перезаписи», до сих пор остаются малоисследованными, а влияние препаратов для анестезии и седации на данные механизмы памяти практически не изучалось.

Ключевым фактом, стимулировавшим исследования в этой области, явилось открытие, что стабильная консолидированная память при извлечении (реактивации) может вновь становиться лабильной [36]. Реактивированная память может подвергаться изменению с использованием различных методик и затем вновь консолидироваться, что получило название реконсолидации [12]. Влияние на данный процесс отмечается в ряде психологических исследований [15, 16]. При этом остается не до конца понятной возможность изменения ранее консолидированной памяти при применении различных анестезиологических препаратов, которые могут приводить как к активации, так и к ее нарушению [12].

Возможность заблокировать реконсолидацию памяти была показана в экспериментах на животных при использовании ингибиторов синтеза белка [1]. Кроме того, воздействие на данный механизм памяти изучалось у пациентов с депрессиями,

где успешно использовалась электросудорожная терапия сразу после процесса реактивации [16]. Применение антагониста  $\beta$ -адренорецепторов пропранолола также показало свою эффективность в блокаде реконсолидации памяти [15]. Вместе с тем существует ряд исследований, в которых не удалось продемонстрировать влияние пропранолола на реконсолидацию памяти, связанной с негативными воспоминаниями или посттравматическими стрессовыми расстройствами [47]. Возможной преградой на пути к блокаде реконсолидации могут послужить трудности извлечения воспоминаний и большая длительность реактивируемой памяти [36].

Следует отметить основные условия, соблюдение которых ведет к нарушению реконсолидации памяти [12]. Во-первых, необходимо реактивировать консолидированную память путем напоминания. Во-вторых, манипуляция, направленная на блокаду реконсолидации памяти, должна проводиться сразу после реактивации. В-третьих, тестирование памяти проводится, как правило, через сутки и более после вмешательства.

Открытие феномена реконсолидации уже консолидированной памяти и возможность нарушений старой памяти в моменты ее извлечения по-новому ставят вопрос о мнестических эффектах препаратов для общей анестезии и седации. Использование внутривенных анестетиков при диагностических процедурах и оперативных вмешательствах считается относительно безопасной методикой [27]. Несмотря на это, врач-анестезиолог должен быть осведомлен о возможных нарушениях ранее консолидированной памяти, связанных с применением различных препаратов для анестезии и седации. Известно, что большинство анестетиков реализуют свое действие через активацию ГАМК-ергических рецепторов [23]. При этом в экспериментах на животных было установлено, что введение агонистов ГАМК-рецепторов приводит к нарушению реконсолидации памяти [19]. Более того, A. Galarza Vallejo et al. (2019) продемонстрировали, что у людей глубокая седация пропофолом, использованная для проведения диагностических процедур, приводила к нарушению реконсолидации реактивированной перед инфузией пропофола прошлой памяти [12]. Это нарушение сохранялось как минимум на протяжении 24 ч. Стоит отметить, что данный эффект наблюдался только для эмоционально негативных следов памяти.

Имеющиеся результаты согласуются с ранее рассмотренным фактом, что препараты для общей анестезии снижают активность гиппокампа и миндалины, которые отвечают за фиксацию эмоциональной памяти [4, 29]. Альтернативным механизмом подобного амнестического действия пропофола может также служить его способность ингибировать норадренергическую систему путем снижения активности голубого пятна [49].

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о наличии амнестического эффекта анестетиков в периоперационном периоде. С другой

стороны, крайне мало внимания уделяется влиянию препаратов для анестезии и седации на ранее консолидированную память, которая формируется у пациента в течение жизни. Однако нарушение следов старой памяти может оказаться серьезным побочным эффектом применения анестетиков. В связи с этим изучение влияния различных препаратов для анестезии и седации на механизмы реконсолидации памяти является важной научной задачей.

## Заключение

На сегодняшний день существует достаточно большое количество исследований, касающихся воздействия препаратов для анестезии на мнестические процессы. К сожалению, настоящая проблема

рассматривается преимущественно в рамках развития различных когнитивных нарушений и крайне мало внимания уделяется базовым нейрофизиологическим процессам, которые происходят до, во время и после анестезии. Большинство исследований, раскрывающих данную тему, проводились на животных и добровольцах, часть из них имели высокую инвазивность вмешательств. Для того чтобы перенести имеющиеся результаты на клиническую практику, требуется дальнейшее проведение углубленных исследований в этой области. Более четкое понимание влияния средств для медикаментозной седации и анестезии на различные виды памяти у человека увеличит безопасность пациента в периоперационном периоде, а также откроет новые горизонты для развития современной анестезиологии.

**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. Никитин В. П., Солнцева С. В., Никитин П. В. Protein synthesis inhibitors induce both memory impairment and its recovery // *Behavioural Brain Research*. – 2019. – Т. 15, № 360. – С. 202–208. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.046.
2. Потехина Ю. П., Филатов Д. С. Роль лимбической системы в генезе психовисцеросоматических расстройств // *Российский остеопатический журнал*. – 2017. – № 1–2. – С. 78–87. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2017-1-2-78-87>.
3. Aktas G., Sahin E., Aydogmus M. T. et al. The assessment of memory under total intravenous anesthesia // *Braz. J. Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 301–306. doi: 10.1016/S0034-7094(13)70235-6.
4. Alkire M. T., Gruver R., Miller J. et al. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 1722–1727. doi: 10.1073/pnas.0711651105.
5. Alkire M. T., Vazdarjanova A., Dickinson-Anson H. et al. Lesions of the basolateral amygdala complex block propofol-induced amnesia for inhibitory avoidance learning in rats // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 95, № 3. – P. 708–715. doi: 10.1097/0000542-200109000-00025.
6. Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V. et al. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 12, № 106. – P. 4888–4893. doi: 10.1073/pnas.0900835106.
7. Celik F., Edipoglu I. S. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score // *Eur. J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 1, № 23. – P. 41. doi: 10.1186/s40001-018-0339-4.
8. Choukèr A., Kaufmann I., Kreth S. et al. Motion sickness, stress and the endocannabinoid system // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 5. P. e10752. doi: 10.1371/journal.pone.0010752.
9. Deeprose C., Andrade J., Varma S. et al. Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 2. – P. 171–177. doi: 10.1093/bja/ae054.
10. Dickinson-Anson H., Mesches M. H., Coleman K. et al. Bicuculline administered into the amygdala blocks benzodiazepine-induced amnesia // *Behav. Neural Biol.* – 1993. – Vol. 1, № 60. – P. 1–4. doi: 10.1016/0163-1047(93)90638-x.
11. Donoso J. R., Shmitz D., Maier N., Kempter R. Hippocampal ripple oscillations and inhibition-first network models: frequency dynamics and response to GABA modulators // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 12, № 38. – P. 3124–3146. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0188-17.2018.
12. Galarza Vallejo A., Kroes M. C. W., Rey E. et al. Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans // *Sci. Adv.* – 2019. – Vol. 3, № 5. – P. eaav3801. doi: 10.1126/sciadv.aav3801.
13. Hauer D., Ratano P., Morena M. et al. Propofol enhances memory formation via an interaction with the endocannabinoid system // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 6. – P. 1380–1388. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821c120e.

## REFERENCES

1. Nikitin V.P., Solntseva S.V., Nikitin P.V. Protein synthesis inhibitors induce both memory impairment and its recovery. *Behavioural Brain Research*, 2019, vol. 15, no. 360, pp. 202–208. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.046.
2. Potekhina Yu.P., Filatov D.S. The role of the limbic system in the genesis of psychoviscerosomatic disorders. *Rossiyskiy Osteopaticheskii Zhurnal*, 2017, no. 1–2, pp. 78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2017-1-2-78-87>.
3. Aktas G., Sahin E., Aydogmus M.T. et al. The assessment of memory under total intravenous anesthesia. *Braz. J. Anesthesiol.*, 2013, vol. 63, no. 3, pp. 301–306. doi: 10.1016/S0034-7094(13)70235-6.
4. Alkire M.T., Gruver R., Miller J. et al. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 5, pp. 1722–1727. doi: 10.1073/pnas.0711651105.
5. Alkire M.T., Vazdarjanova A., Dickinson-Anson H. et al. Lesions of the basolateral amygdala complex block propofol-induced amnesia for inhibitory avoidance learning in rats. *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, no. 3, pp. 708–715. doi: 10.1097/0000542-200109000-00025.
6. Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V. et al. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 12, no. 106, pp. 4888–4893. doi: 10.1073/pnas.0900835106.
7. Celik F., Edipoglu I.S. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score. *Eur. J. Med. Res.*, 2018, vol. 1, no. 23, pp. 41. doi: 10.1186/s40001-018-0339-4.
8. Choukèr A., Kaufmann I., Kreth S. et al. Motion sickness, stress and the endocannabinoid system. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10752. doi: 10.1371/journal.pone.0010752.
9. Deeprose C., Andrade J., Varma S. et al. Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 2004, vol. 92, no. 2, pp. 171–177. doi: 10.1093/bja/ae054.
10. Dickinson-Anson H., Mesches M.H., Coleman K. et al. Bicuculline administered into the amygdala blocks benzodiazepine-induced amnesia. *Behav. Neural Biol.*, 1993, vol. 1, no. 60, pp. 1–4. doi: 10.1016/0163-1047(93)90638-x.
11. Donoso J.R., Shmitz D., Maier N., Kempter R. Hippocampal ripple oscillations and inhibition-first network models: frequency dynamics and response to GABA modulators. *J. Neurosci.*, 2018, vol. 12, no. 38, pp. 3124–3146. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0188-17.2018.
12. Galarza Vallejo A., Kroes M.C.W., Rey E. et al. Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans. *Sci. Adv.*, 2019, vol. 3, no. 5, pp. eaav3801. doi: 10.1126/sciadv.aav3801.
13. Hauer D., Ratano P., Morena M. et al. Propofol enhances memory formation via an interaction with the endocannabinoid system. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, no. 6, pp. 1380–1388. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821c120e.

14. Hayama H. R., Drumheller K. M., Mastromonaco M. et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 117, № 5. – P. 981–995. doi: 10.1097/ALN.0b013e31826be467.
15. Kindt M., Soeter M. Pharmacologically induced amnesia for learned fear is time and sleep dependent // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 1, № 9. – P. 1316. doi: 10.1038/s41467-018-03659-1.
16. Kroes M. C. W., Tendolcar I., Wingen G. A. et al. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans // *Nat. Neurosci.* – 2014. – Vol. 2, № 17. – P. 204–206. doi: 10.1038/nn.3609.
17. Liu J., White P. F. Electroencephalographic bispectral index correlates with Intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 1, № 84. – P. 185–189. doi: 10.1097/0000539-199701000-00033.
18. Lormant F., Cornilleau F., Constantin P. et al. Role of the hippocampus in spatial memory in Japanese quail // *Poult. Sci.* – 2019. – Vol. 0. – P. 1–6. doi: 10.3382/ps/pez507.
19. Makkar S. R., Zhang S. Q., Cranney J. Behavioral and neural analysis of gaba in the acquisition, consolidation, reconsolidation and extinction of fear memory // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 8, № 35. – P. 1625–1652. doi: 10.1038/npp.2010.53.
20. Marco C., Sabrina B., Nagoth J. A. Awareness during emergence from anesthesia: Features and future research directions // *World J. Clin. Cases*. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 245–254. doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.245.
21. McCall N. M., Wojick J. A., Corder G. Anesthesia analgesia in the amygdala // *Nat. Neurosci.* – 2020. – Vol. 7, № 23. – P. 783–785. doi: 10.1038/s41593-020-0645-3.
22. McCombe K., Bogod D. Learning from the Law. A review of 21 years of litigation for pain during caesarean section // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 223–230.
23. Moon D. U., Esfahani-Bayerl N., Finke C. et al. Propofol modulates early memory consolidation in humans // *Eneuro*. – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. 1–29. doi: 10.1523/ENEURO.0537-19.2020.
24. Morena M., Berardi A., Peloso A. et al. Effects of ketamine, dexmedetomidine and propofol anesthesia on emotional memory consolidation in rats: Consequences for the development of post-traumatic stress disorder // *Behav. Brain Res.* – 2017. – № 329. – P. 215–220. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.048.
25. Nagashima K., Zorumski C. F., Izumi Y. Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103, № 2. – P. 318–326. doi: 10.1097/0000542-200508000-00015.
26. Patel S., Wohlfeil E. R., Rademacher D. J. et al. The general anesthetic propofol increases brain N – arachidonyl ethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 139, № 5. – P. 1005–1013. doi: 10.1038/sj.bjp.0705334.
27. Peden C. J., Campbell M., Aggarwal G. Quality, safety, and outcomes in anaesthesia: what's to be done? An international perspective // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, Suppl. 1. – P. i5–i14. doi: 10.1093/bja/aex346. PMID: 29161393.
28. Pryor K. O., Reinsel N. A., Mechta M. et al. Visual P2–N2 complex and arousal at the time of encoding predict the time domain characteristics of amnesia for multiple intravenous anesthetic drugs in humans // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 2, № 113. – P. 313–326.
29. Pryor K. O., Root J. C., Mehta M. et al. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 104–113. doi: 10.1093/bja/aev038.
30. Quan X., Yi J., Ye T. H. et al. Propofol and memory: a study using a process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 391–399. doi: 10.1111/anae.12147.
31. Quevedo J. Two time windows of anisomycin-induced amnesia for inhibitory avoidance training in rats: protection from amnesia by pretraining but not pre-exposure to the task apparatus // *Learn. Mem.* – 1999. – Vol. 6, № 6. – P. 600–607. doi: 10.1101/lm.6.6.600.
32. Rolls E. T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory // *Brain Struct. Funct.* – 2019. – Vol. 9, № 224. – P. 3001–3018. doi: 10.1007/s00429-019-01945-2.
33. Rossato J. I., Bonini J. S., Coitinho A. S. et al. Retrograde amnesia induced by drugs acting on different molecular systems // *Behav. Neurosci.* – 2004. – Vol. 3, № 118. – P. 563–568. doi: 10.1037/0735-7044.118.3.563.
34. Runyan J. D., Moore A. N., Dash P. K. Coordinating what we've learned about memory consolidation: revisiting a unified theory // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2019. – Vol. 100. – P. 77–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.010.
14. Hayama H.R., Drumheller K.M., Mastromonaco M. et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory. *Anesthesiology*, 2012, vol. 117, no. 5, pp. 981–995. doi: 10.1097/ALN.0b013e31826be467.
15. Kindt M., Soeter M. Pharmacologically induced amnesia for learned fear is time and sleep dependent. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 1, no. 9, pp. 1316. doi: 10.1038/s41467-018-03659-1.
16. Kroes M.C.W., Tendolcar I., Wingen G.A. et al. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nat. Neurosci.*, 2014, vol. 2, no. 17, pp. 204–206. doi: 10.1038/nn.3609.
17. Liu J., White P.F. Electroencephalographic bispectral index correlates with Intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 1, no. 84, pp. 185–189. doi: 10.1097/0000539-199701000-00033.
18. Lormant F., Cornilleau F., Constantin P. et al. Role of the hippocampus in spatial memory in Japanese quail. *Poult. Sci.*, 2019, vol. 0, pp. 1–6. doi: 10.3382/ps/pez507.
19. Makkar S.R., Zhang S.Q., Cranney J. Behavioral and neural analysis of gaba in the acquisition, consolidation, reconsolidation and extinction of fear memory. *Neuropsychopharmacology*, 2010, vol. 8, no. 35, pp. 1625–1652. doi: 10.1038/npp.2010.53.
20. Marco C., Sabrina B., Nagoth J.A. Awareness during emergence from anesthesia: Features and future research directions. *World J. Clin. Cases*, 2020, vol. 2, no. 8, pp. 245–254. doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.245.
21. McCall N.M., Wojick J.A., Corder G. Anesthesia analgesia in the amygdala. *Nat. Neurosci.*, 2020, vol. 7, no. 23, pp. 783–785. doi: 10.1038/s41593-020-0645-3.
22. McCombe K., Bogod D. Learning from the Law. A review of 21 years of litigation for pain during caesarean section. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, no. 2, pp. 223–230.
23. Moon D.U., Esfahani-Bayerl N., Finke C. et al. Propofol modulates early memory consolidation in humans. *Eneuro*, 2020, vol. 3, no. 7, pp. 1–29. doi: 10.1523/ENEURO.0537-19.2020.
24. Morena M., Berardi A., Peloso A. et al. Effects of ketamine, dexmedetomidine and propofol anesthesia on emotional memory consolidation in rats: Consequences for the development of post-traumatic stress disorder. *Behav. Brain Res.*, 2017, no. 329, pp. 215–220. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.048.
25. Nagashima K., Zorumski C.F., Izumi Y. Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices. *Anesthesiology*, 2005, vol. 103, no. 2, pp. 318–326. doi: 10.1097/0000542-200508000-00015.
26. Patel S., Wohlfeil E.R., Rademacher D.J. et al. The general anesthetic propofol increases brain N – arachidonyl ethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, vol. 139, no. 5, pp. 1005–1013. doi: 10.1038/sj.bjp.0705334.
27. Peden C.J., Campbell M., Aggarwal G. Quality, safety, and outcomes in anaesthesia: what's to be done? An international perspective. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, suppl. 1, pp. i5–i14. doi: 10.1093/bja/aex346. PMID: 29161393.
28. Pryor K.O., Reinsel N.A., Mechta M. et al. Visual P2–N2 complex and arousal at the time of encoding predict the time domain characteristics of amnesia for multiple intravenous anesthetic drugs in humans. *Anesthesiology*, 2010, vol. 2, no. 113, pp. 313–326.
29. Pryor K.O., Root J.C., Mehta M. et al. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, suppl. 1, pp. 104–113. doi: 10.1093/bja/aev038.
30. Quan X., Yi J., Ye T.H. et al. Propofol and memory: a study using a process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging. *Anaesthesia*, 2013, vol. 68, no. 4, pp. 391–399. doi: 10.1111/anae.12147.
31. Quevedo J. Two time windows of anisomycin-induced amnesia for inhibitory avoidance training in rats: protection from amnesia by pretraining but not pre-exposure to the task apparatus. *Learn. Mem.*, 1999, vol. 6, no. 6, pp. 600–607. doi: 10.1101/lm.6.6.600.
32. Rolls E.T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory. *Brain Struct. Funct.*, 2019, vol. 9, no. 224, pp. 3001–3018. doi: 10.1007/s00429-019-01945-2.
33. Rossato J.I., Bonini J.S., Coitinho A.S. et al. Retrograde amnesia induced by drugs acting on different molecular systems. *Behav. Neurosci.*, 2004, vol. 3, no. 118, pp. 563–568. doi: 10.1037/0735-7044.118.3.563.
34. Runyan J.D., Moore A.N., Dash P.K. Coordinating what we've learned about memory consolidation: revisiting a unified theory. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2019, vol. 100, pp. 77–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.010.

35. Samuel N., Taub A.H., Paz R. et al. Implicit aversive memory under anaesthesia in animal models: a narrative review // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 121, № 1. – P. 219–232. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.046.
36. Schwabe L., Nader K., Pruessner J.C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance // *Biol. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 4, № 76. – P. 274–280. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.008.
37. Segal S.K., Cotman C.W., Cahill L.F. Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment // *J. Alzheimers. Dis.* – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 1011–1018. doi: 10.3233/JAD-2012-121078.
38. Shinone Y., Higuchi S., Sasaki M. et al. Changes in brain activation induced by visual stimulus during and after propofol conscious sedation: a functional MRI study // *NeuroReport.* – 2016. – Vol. 27, № 17. – P. 1256–1260. doi: 10.1097/WNR.0000000000000688.
39. Stapleton C.L., Andrade J. An investigation of learning during propofol sedation and anesthesia using the process dissociation procedure // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93, № 6. – P. 1418–1425. doi: 10.1097/0000542-200012000-00013.
40. Sun M., Yuan R., Liu H. et al. The effects of repeated propofol anesthesia on spatial memory and long-term potentiation in infant rats under hypoxic conditions // *Genes. Dis.* – 2020. – Vol. 2, № 7. – P. 245–252. doi: 10.1016/j.gendis.2019.02.001.
41. Sun Y., Gooch H., Sah P. Fear conditioning and the basolateral amygdala // *F1000Research.* – 2020. – № 9. – P. 53. doi: 10.12688/f1000research.21201.1.
42. Tian S.Y., Zou L., Quan X. et al. Effect of midazolam on memory: a study of process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging: Effect of midazolam on memory // *Anaesthesia.* – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 586–594. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06343.x.
43. Tomaz C., Dickinson-Anson H., McGaugh J.L. Basolateral amygdala lesions block diazepam-induced anterograde amnesia in an inhibitory avoidance task // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89, № 8. – P. 3615–3619. doi: 10.1073/pnas.89.8.3615.
44. Veselis R.A., Pryor K.O., Reinsel R.A. et al. Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 2, № 110. – P. 295–312. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942ef0.
45. Wei H., Xiong W., Yang S. et al. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol. 324, № 3 (324). – P. 181–184. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00183-0.
46. Weis F., Beiras-Fernandez A., Hauer D. et al. Effect of anaesthesia and cardiopulmonary bypass on blood endocannabinoid concentrations during cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 2, № 105. – P. 139–144. doi: 10.1093/bja/aeq117.
47. Wood N.E., Rosasco M.L., Suris A. M. et al. Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 1–2, № 225. – P. 31–39. doi: 10.1016/j.psychres.2014.09.005.
48. Zhang J., Zhang X., Jiang W. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat // *Neuroreport.* – 2013. – Vol. 24, № 15. – P. 831–836. doi: 10.1097/WNR.0b013e328364fe69.
49. Zhang Y., Yu T., Yuan J., Yu B.-W. The ventrolateral preoptic nucleus is required for propofol-induced inhibition of locus coeruleus neuronal activity // *Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 12, № 36. – P. 2177–2184. doi: 10.1007/s10072-015-2292-0.
35. Samuel N., Taub A.H., Paz R. et al. Implicit aversive memory under anaesthesia in animal models: a narrative review. *Br. J. Anaesth.*, 2018, vol. 121, no. 1, pp. 219–232. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.046.
36. Schwabe L., Nader K., Pruessner J.C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biol. Psychiatry*, 2014, vol. 4, no. 76, pp. 274–280. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.008.
37. Segal S.K., Cotman C.W., Cahill L.F. Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Alzheimers. Dis.*, 2012, vol. 32, no. 4, pp. 1011–1018. doi: 10.3233/JAD-2012-121078.
38. Shinone Y., Higuchi S., Sasaki M. et al. Changes in brain activation induced by visual stimulus during and after propofol conscious sedation: a functional MRI study. *NeuroReport*, 2016, vol. 27, no. 17, pp. 1256–1260. doi: 10.1097/WNR.0000000000000688.
39. Stapleton C.L., Andrade J. An investigation of learning during propofol sedation and anesthesia using the process dissociation procedure. *Anesthesiology*, 2000, vol. 93, no. 6, pp. 1418–1425. doi: 10.1097/0000542-200012000-00013.
40. Sun M., Yuan R., Liu H. et al. The effects of repeated propofol anesthesia on spatial memory and long-term potentiation in infant rats under hypoxic conditions. *Genes. Dis.*, 2020, vol. 2, no. 7, pp. 245–252. doi: 10.1016/j.gendis.2019.02.001.
41. Sun Y., Gooch H., Sah P. Fear conditioning and the basolateral amygdala. *F1000Research*, 2020, no. 9, pp. 53. doi: 10.12688/f1000research.21201.1.
42. Tian S.Y., Zou L., Quan X. et al. Effect of midazolam on memory: a study of process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging: Effect of midazolam on memory. *Anaesthesia*, 2010, vol. 65, no. 6, pp. 586–594. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06343.x.
43. Tomaz C., Dickinson-Anson H., McGaugh J.L. Basolateral amygdala lesions block diazepam-induced anterograde amnesia in an inhibitory avoidance task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, vol. 89, no. 8, pp. 3615–3619. doi: 10.1073/pnas.89.8.3615.
44. Veselis R.A., Pryor K.O., Reinsel R.A. et al. Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers. *Anesthesiology*, 2009, vol. 2, no. 110, pp. 295–312. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942ef0.
45. Wei H., Xiong W., Yang S. et al. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats. *Neurosci. Lett.*, 2002, vol. 324, no. 3 (324), pp. 181–184. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00183-0.
46. Weis F., Beiras-Fernandez A., Hauer D. et al. Effect of anaesthesia and cardiopulmonary bypass on blood endocannabinoid concentrations during cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2010, vol. 2, no. 105, pp. 139–144. doi: 10.1093/bja/aeq117.
47. Wood N.E., Rosasco M.L., Suris A.M. et al. Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Res.*, 2015, vol. 1–2, no. 225, pp. 31–39. doi: 10.1016/j.psychres.2014.09.005.
48. Zhang J., Zhang X., Jiang W. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat. *Neuroreport*, 2013, vol. 24, no. 15, pp. 831–836. doi: 10.1097/WNR.0b013e328364fe69.
49. Zhang Y., Yu T., Yuan J., Yu B.W. The ventrolateral preoptic nucleus is required for propofol-induced inhibition of locus coeruleus neuronal activity. *Neurol. Sci.*, 2015, vol. 12, no. 36, pp. 2177–2184. doi: 10.1007/s10072-015-2292-0.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова  
(Сеченовский университет),  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

**Чураков Вячеслав Олегович**  
аспирант кафедры анестезиологии  
и реаниматологии ИКМ.  
E-mail: churakovslava1@gmail.com

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University),  
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

**Vyacheslav O. Churakov**  
Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care  
Department of Clinical Medicine Institute.  
Email: churakovslava1@gmail.com

**Зайцев Андрей Юрьевич**

доктор медицинских наук,  
доцент кафедры анестезиологии  
и реаниматологии ИКМ.  
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

**Дубровин Кирилл Викторович**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры  
анестезиологии и реаниматологии ИКМ.  
E-mail: cyrill81@gmail.com

ФГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова»,  
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.

**Анохин Константин Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,  
директор Института перспективных исследований мозга.  
E-mail: k.anokhin@gmail.com

**Букин Алексей Михайлович**

студент факультета психологии.  
E-mail: aleksey.bukinich@mail.ru

**Взорин Глеб Дмитриевич**

студент факультета психологии.  
E-mail: g.vzorin@mail.ru

**Нуркова Вероника Валерьевна**

доктор психологических наук,  
профессор кафедры общей психологии.  
E-mail: nourkova@mail.ru

**Andrey Yu. Zaitsev**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care  
Department of Clinical Medicine Institute.  
Email: rabotaz1@yandex.ru

**Kirill V. Dubrovin**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology  
and Intensive Care Department of Clinical Medicine Institute.  
Email: cyrill81@gmail.com

Lomonosov Moscow State University,  
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991.

**Konstantin V. Anokhin**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS,  
Director of the Institute for Advanced Brain Research.  
Email: k.anokhin@gmail.com

**Aleksey M. Bukinich**

Student of Psychology Faculty.  
Email: aleksey.bukinich@mail.ru

**Gleb D. Vzorin**

Student of Psychology Faculty.  
Email: g.vzorin@mail.ru

**Veronika V. Nurkova**

Doctor of Psychological Sciences, Professor of General  
Psychology Department.  
Email: nourkova@mail.ru



# Трудности лечения осложнений и реабилитации после COVID-19. Клинический случай

С. А. АНДРЕЙЧЕНКО<sup>1,2</sup>, М. А. СЛЕПУХИНА<sup>2</sup>, М. В. БЫЧИНИН<sup>2</sup>, Т. В. КЛЫПА<sup>2</sup>, М. А. АТАМАНОВА<sup>1</sup>, В. Г. ШИРИНСКИЙ<sup>1</sup>,  
Г. Э. КАРАПЕТЯН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, РФ

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сопряжено со множеством жизнеугрожающих осложнений, которые приводят к отсрочке начала активных реабилитационных мероприятий и ухудшению долгосрочных результатов лечения. Одним из таких осложнений является формирование трахеопищеводного свища. Особенностью этой патологии при COVID-19 является замедленная регенерация тканей, что требует нестандартного подхода к тактике ведения таких пациентов.

В статье представлен клинический случай лечения беременной пациентки после осложненного тяжелого течения COVID-19 с развитием трахеопищеводного свища, сепсиса, синдрома приобретенной в отделении реанимации и интенсивной терапии слабости. Комбинация осложнений заболевания привела к затяжному (около 5 мес.) периоду реабилитации.

Современные стандартные компоненты интенсивной терапии таких пациентов, включая регулярный контроль давления в манжете эндо-трахеальных/трахеостомических трубок, динамическую оценку нутритивного статуса и его коррекцию, рациональную антимикробную терапию, скрининг психических нарушений и раннюю реабилитацию, позволят минимизировать число как ранних, так и отсроченных осложнений COVID-19.

**Ключевые слова:** трахеопищеводный свищ, COVID-19, реабилитация

**Для цитирования:** Андрейченко С. А., Слепухина М. А., Бычинин М. В., Клыпа Т. В., Атаманова М. А., Ширинский В. Г., Карапетян Г. Э. Трудности лечения осложнений и реабилитации после COVID-19. Клинический случай // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 89-96. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-89-96

## Difficulties in the Treatment of Complications and Rehabilitation after COVID-19. A Clinical Case

S. A. ANDREICHENKO<sup>1,2</sup>, M. A. SLEPUKHINA<sup>2</sup>, M. V. BYCHININ<sup>2</sup>, T. V. KLYPA<sup>2</sup>, M. A. ATAMANOVA<sup>1</sup>, V. G. SHIRINSKY<sup>1</sup>,  
G. E. KARAPETYAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of RZD-Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The severe course of the new coronavirus infection (COVID-19) is associated with multiple life-threatening complications that lead to delayed initiation of active rehabilitation and unfavorable long-term treatment outcomes. Tracheoesophageal fistula is one of these complications. The specific feature of this event in COVID-19 is delayed tissue regeneration which requires a non-standard approach to management of such patients.

The article presents a clinical case of a pregnant patient after a complicated severe course of COVID-19 with the development of tracheoesophageal fistula, sepsis, and weakness syndrome acquired in ICU. The combination of complications of the disease led to a prolonged (about five months) period of rehabilitation.

Modern standard components of intensive therapy of such patients including regular monitoring of endotracheal/tracheostomy tube cuff pressure, dynamic assessment of nutritional status and its correction, rational antimicrobial therapy, screening of psychiatric disorders and early rehabilitation, will minimize the number of both early and delayed complications of COVID-19.

**Key words:** tracheoesophageal fistula, COVID-19, rehabilitation

**For citations:** Andreichenko S. A., Slepukhina M. A., Bychinin M. V., Klypa T. V., Atamanova M. A., Shirinsky V. G., Karapetyan G. E. Difficulties in the treatment of complications and rehabilitation after COVID-19. A clinical case. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 89-96. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-89-96

Для корреспонденции:

Слепухина Мария Аркадьевна  
E-mail: mari.slepukhina.97@mail.ru

Correspondence:

Maria A. Slepukhina  
Email: mari.slepukhina.97@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, с декабря 2019 г. новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 заразилось свыше 364 млн человек, а количество летальных случаев составило более 5,6 млн [50]. С момента начала пандемии медицинское сообщество столкнулось со многими сложностями при лечении данного заболевания: высокая частота заболеваемости, отсутствие этиотропной терапии, высокая летальность

при тяжелом течении НКИ. В настоящее время по всему миру продолжают исследования по изучению COVID-19 и поиску оптимальных методов лечения. Несмотря на определенный прогресс в этих вопросах, частота осложнений течения данного заболевания остается высокой [15].

У пациентов с COVID-19 при развитии тяжелой дыхательной недостаточности, требующей перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), ле-

тальность может достигать более 70% [26, 34]. Кроме того, тяжелое течение НКИ сопряжено с целым рядом жизнеугрожающих осложнений, наиболее частыми из которых являются острый респираторный дистресс-синдром [17], тромбоэмболия легочной артерии [7, 28], перфорация трахеи [2], спонтанный пневмоторакс [46], пневмомедиастинум [15], острая левожелудочковая недостаточность [31], острое нарушение мозгового кровообращения [21], гепарин-индуцированная тромбоцитопения [13, 29], сепсис и септический шок [15, 23], острое почечное повреждение [49], синдром приобретенной в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) слабости [39]. Реабилитация пациентов после перенесенной COVID-19 крайне затруднительна в связи со множеством факторов. Повышенная частота депрессии и делирия [14], тромботических осложнений [33], полинейропатии и миопатии [10] приводит к отсрочке начала активных реабилитационных мероприятий и ухудшению долгосрочных результатов лечения [22]. В связи с этим мы бы хотели представить клинический случай успешной реабилитации пациентки после перенесенной НКИ с комбинацией осложнений.

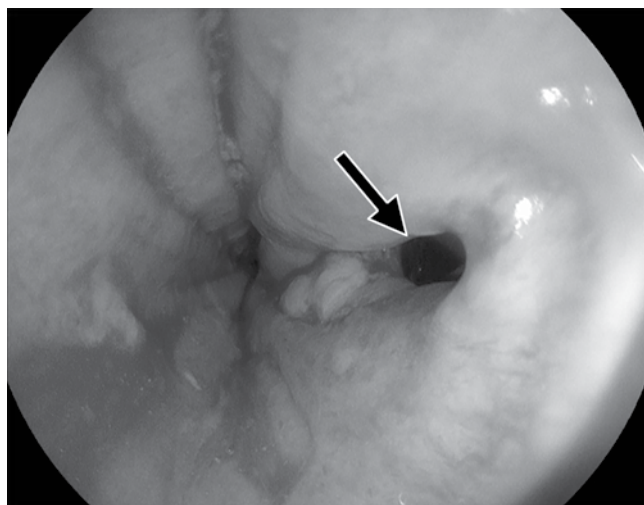
### Клинический случай

Пациентка М. (35 лет) с 25.06.2021 г. по 20.08.2021 г. находилась на лечении в ОРИТ клиники В., куда поступила в тяжелом состоянии с беременностью на сроке 28 нед. и острым респираторным дистресс-синдромом вследствие COVID-19. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности в 1-е сут после госпитализации была начата ИВЛ, в экстренном порядке выполнено родоразрешение путем операции кесарево сечение. В связи с появлением пневмомедиастинума, пневмоперитонеума и подозрением на перфорацию полого органа 28.06.2021 г. были выполнены лапаротомия, ревизия брюшной полости, при которой острой хирургической патологии в брюшной полости не обнаружено. В результате дальнейшего диагностического поиска при бронхо- и гастроскопии обнаружен дефект стенок трахеи и пищевода. С учетом крайне тяжелого состояния пациентки было принято решение о консервативном лечении в виде установки вакуумной системы в просвет пищевода в проекции свища; 29.06.2021 г. выполнена пункционно-дилатационная трахеостомия. В рамках терапии развившегося сепсиса и септического шока проводили заместительную почечную терапию (продленная вено-венозная гемодиализация), комбинированную антимикробную терапию. Отмечена некоторая стабилизация состояния пациентки, что позволило минимизировать седацию и респираторную поддержку. Выполнена пункционная эндоскопическая гастростомия 04.08.2021 г. При полном прекращении седации, восстановлении ясного сознания и попытке вертикализации 10.08.2021 г. обнаружены грубые двигательные нарушения. Пациентка кон-

сультирована неврологом, состояние расценено как полинейропатия сложного генеза, вялый глубокий тетрапарез. Для проведения дальнейшего лечения и реабилитации 20.08.2021 г. пациентка транспортирована и госпитализирована в нашу клинику.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание ясное, ориентирована правильно, эмоционально лабильна. Вялый тетрапарез, преимущественно в нижних конечностях и проксимальных отделах верхних конечностей. Температура тела 38,0°C. Кожа и видимые слизистые бледные, сухие, с трофическими нарушениями на коже стоп, в области обеих пяток пролежни 2-й степени. Отечного и геморрагического синдромов нет. Дыхание самостоятельное, через трахеостомическую канюлю. При санации трахеи – большое количество слизисто-гнойной мокроты. Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослаблено в нижнебазальных отделах с обеих сторон, единичные проводные хрипы. Частота дыхания 17 в минуту, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии 88% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы не выслушиваются. Артериальное давление 111/67 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 98 в минуту. По данным электрокардиографии – синусовый ритм. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Укорочения перкуторного звука в отлогах местах брюшной полости нет. Перистальтика кишечника выслушивается. Симптомов раздражения брюшины нет. Гастростома функционирует, область установки без признаков воспаления. Область почек не изменена; синдром поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание по катетеру, моча соломенно-желтая, прозрачная, диурез достаточный.

С целью оценки степени повреждения трахеи и пищевода выполнена фиброгастродуоденоскопия: на 18 см от резцов по передней стенке определяется устье трахеопищеводного свища (ТПС) до 10 мм (рис. 1). Фибробронхоскопия: на 2 см дистальнее трахеостомы по задней стенке определяется устье свищевого хода диаметром до 7–8 мм, прикрытое рыхлыми воспаленными тканями. Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости: КТ-признаки ТПС, вероятно, прикрытого трахеостомической трубкой; КТ-признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии с субтотальным поражением легочной ткани, вероятно, вирусно-бактериального генеза. Кроме того, обнаружены выпот в правой и левой плевральных полостях с компрессией прилежащей легочной ткани, умеренный выпот в полости перикарда и небольшой выпот в брюшной полости и в малом тазу (рис. 2). После проведенной КТ по решению хирургов вакуумная система в просвете пищевода в проекции свища была удалена. При ультразвуковом исследовании плевральных полостей также был подтвержден двусторонний гидроторакс (до 270 мл в правой плевральной полости, до 580 мл в левой



**Рис. 1.** Фиброгастроскопия. Дефект стенки пищевода, устье ТПС

**Fig. 1.** Fibrogastroscopy. The defect in the esophagus wall, the tracheoesophageal fistula opening



**Рис. 2.** Компьютерная томография грудной клетки. Дефект стенки трахеи и пищевода

**Fig. 2.** Chest computed tomography. The defect in the trachea and esophagus wall

плевральной полости), после чего торакальным хирургом была выполнена пункция левой плевральной полости и эвакуировано 520 мл трансудата. В дальнейшем при повторных ультразвуковых исследованиях плевральных полостей свободная жидкость не определялась. В нашей клинике пациентка также была осмотрена неврологом, установлен диагноз «полинейропатия критических состояний на фоне перенесенной коронавирусной инфекции тяжелого течения, вялый тетрапарез».

В клиническом анализе крови была выявлена анемия (гемоглобин 68 г/л), с целью коррекции которой выполнена трансфузия двух доз эритроцитарной взвеси. Также при поступлении обнаружена лейкопения (лейкоциты 3,61 тыс/мкл), уровень С-реактивного белка был повышен до 39 мг/л. С целью бактериологического мониторинга выполнен забор образцов мочи, крови и бронхоальвеолярного смыва. До получения бактериологических данных клиническим фармакологом рекомендована эм-

пирическая антимикробная терапия (меропенем 4 г/сут и каспофунгин 50 мг/сут). С первых же суток пациентке начата нейрометаболическая терапия (тиоктовая кислота 600 мг/сут), смешанное питание (35 ккал/кг в 1 сут), терапия анемии (цианокобаламин и фолиевая кислота по 1 мг/сут), профилактика стресс-язв (омепразол 40 мг/сут), антикоагулянтная терапия (ривароксабан 20 мг/сут). Результаты бактериологических исследований получены 23.08.2021 г.: в моче выявлен рост *Escherichia coli*  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл, *Candida sp.*  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, панрезистентной *Klebsiella sp.*  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл; в бронхоальвеолярном смыве отмечался рост панрезистентных *Burkholderia cepacia complex*  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл, *Klebsiella sp.*  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл. В крови роста микрофлоры не выявлено. В связи с полученными данными по согласованию с клиническим фармакологом к антимикробной терапии был добавлен азтреонам 3 г/сут, ко-тримоксазол 1 920 мг/сут. При повторном бактериологическом мониторинге 02.09.2021 г. в бронхоальвеолярном смыве обнаружена панрезистентная *Pseudomonas aeruginosa*  $10^4$  КОЕ/мл, в моче и крови роста микрофлоры нет. При этом отмечена положительная динамика в виде нормализации уровней маркеров воспаления (снижение уровня С-реактивного белка до 2 мг/л и числа лейкоцитов до 4,68 тыс/мкл), а также нормализации температуры тела, в связи с чем каспофунгин и ко-триксомазол были отменены, продолжена антимикробная терапия меропенемом 4 г/сут и азтреонамом 3 г/сут.

После исключения тромботических осложнений при дуплексном сканировании вен нижних конечностей пациентке на 2-е сут пребывания в ОРИТ начат комплекс мероприятий по ранней реабилитации (позиционирование в кровати, высаживание в прикроватное кресло, ежедневные 80-минутные сеансы электронейростимуляции мышц конечностей, сеансы лечебной физкультуры). Однако, несмотря на проводимый комплекс реабилитации и высокобелковое смешанное питание в течение 2 нед., положительной динамики в нутритивном статусе не отмечалось (снижение уровня общего белка до 51 г/л, снижение абсолютного количества лимфоцитов до 0,78 тыс/мкл, нарастание соотношения мочевины к креатинину – мочевина 7,5 ммоль/л, креатинин 40 мкмоль/л), сохранялась стойкая мышечная дистрофия. С учетом совокупности данных нарушений 03.09.2021 г. пациентке однократно был введен нандролон 50 мг.

Пациентка консультирована ведущим торакальным хирургом 08.09.2021 г., рекомендовано продолжение проводимой консервативной терапии и реабилитации с последующим оперативным лечением в плановом порядке в специализированном центре.

У пациентки 14.09.2021 г. была диагностирована герпес-вирусная инфекция, проведен недельный курс терапии (валацикловир 500 мг/сут) с положительным эффектом. При повторном бактериологическом исследовании крови, мочи и бронхоальвеолярного смыва роста микрофлоры не наблюдалось. Учитывая

сниженную мотивацию к проводимой реабилитации, пациентке проведено скрининговое исследование по шкале Patient Health Questionnaire-2, после чего была начата антидепрессантная терапия (флувоксамин 50 мг/сут). В последующем мы продолжили мероприятия по реабилитации в виде дыхательной гимнастики, ходьбы в ходунках, лечебной физкультуры, электронейромиостимуляции мышц конечностей. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде нормализации воспалительных маркеров, повышения мышечной силы и расширения объема двигательной активности, а также увеличение толерантности к физической нагрузке.

Пациентка переведена в специализированный центр для проведения оперативного вмешательства 28.09.2021 г. Однако при повторной фиброгастродуоденоскопии и фибробронхоскопии было обнаружено полное заращение дефекта трахеи и пищевода, в связи с чем пациентке деканюлировали трахею и с гастростомой выписали для проведения амбулаторного лечения; 17.11.2021 г. в специализированном центре было проведено эндоскопическое удаление гастростомической трубки, пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии. На момент выписки отмечены отсутствие дисфагии, практически полный регресс явлений полинейромиопатии с восстановлением мышечной силы до преморбидного уровня и высокой толерантностью к физической нагрузке (1 балл по шкале реабилитационной маршрутизации).

## Обсуждение

Несмотря на быстрое выздоровление большинства пациентов с COVID-19, тяжесть и частота ранних осложнений, а также потенциальные долгосрочные последствия перенесенной инфекции требуют детального изучения и поиска методов их профилактики и лечения [44].

Наиболее затяжным осложнением COVID-19 у нашей пациентки явилось развитие ТПС. Чаще всего ТПС формируются на фоне злокачественных новообразований трахеи или пищевода, но также могут быть следствием травмы либо операции, гранулематозной инфекции, инородного тела, постинтубационного повреждения трахеи [8]. Отсутствие регулярного контроля давления в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки и чрезмерное ее раздувание способствуют ишемии, некрозу слизистой трахеи и образованию фистулы [19]. Кроме того, факторами риска повреждения трахеи и формирования ТПС являются женский пол, низкий рост, пожилой возраст, хронические воспалительные заболевания и врожденные аномалии трахеобронхиального дерева, трахеомалиция и стеноз трахеи. Также формированию постинтубационного повреждения трахеи может способствовать длительная стероидная терапия [4]. До пандемии частота повреждений трахеи и развития ТПС при проведении продленной ИВЛ составляла от 0,05 до 3% [17, 25]. Подобная статистика при НКИ в

настоящий момент нам неизвестна. Тем не менее повышенная потребность в проведении продленной ИВЛ у пациентов с тяжелой формой COVID-19, применение в базовом комплексе лечения стероидной [3] и иммуносупрессивной терапии [35], а также растущее число научных публикаций, посвященных данной проблеме [5, 12], позволяют предположить более высокую частоту развития таких осложнений.

Лечение ТПС чаще всего хирургическое [6]. Консервативное лечение используется в случае небольших дефектов трахеи и пищевода без прогрессирования общих симптомов (подкожная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс, одышка, кровохарканье и др.) [18], а также при крайне тяжелом состоянии пациента и высоком операционном риске [37].

Летальность при развитии ТПС, по данным E. A. Norman et al. [36], колеблется от 10–15% при ранней диагностике до 50% при отсрочке операции.

M. F. Reed et al. [42] отмечают, что спонтанное закрытие ТПС встречается редко. Оперативное лечение является предпочтительным, но применяется, как правило, после отлучения от ИВЛ в связи с лучшими результатами и меньшей летальностью.

Отсрочка в проведении оперативного вмешательства может быть обусловлена рядом факторов, связанных с плохим заживлением ран, такими как сепсис, иммуносупрессия, нутритивная недостаточность [9, 30, 40, 47]. При НКИ замедленная регенерация тканей, помимо всего прочего, вызвана нарушениями микроциркуляции, приводящими к повреждению эндотелия, васкулитам, микрососудистой дисфункции и тромбозам [5, 24], что, на наш взгляд, требует особого подхода к тактике ведения пациентов с COVID-19 и ТПС.

Полинейропатия критических состояний является основой синдрома приобретенной в ОРИТ слабости, возникающего у пациентов вследствие тяжелого течения основного заболевания и проявляющегося гиподинамией и генерализованной мышечной слабостью [1]. Факторами риска формирования полинейропатии критических состояний являются женский пол, полиорганная недостаточность, сепсис, электролитные нарушения, гипергликемия, длительная иммобилизация, ИВЛ, иммуносупрессивная и глюкокортикостероидная терапия, использование миорелаксантов и седативных препаратов [43].

Лечение пациентов с синдромом приобретенной в ОРИТ слабости требует комплексного подхода, основную роль в котором играют сбалансированное лечебное питание и ранняя мобилизация с индивидуально подобранным комплексом упражнений [11, 25]. Тем не менее этого не всегда бывает достаточно для адекватного восстановления мышечной массы и силы, что в ряде случаев требует добавления к терапии анаболических стероидов [20, 48].

Наибольшую сложность в лечении пациентов в эру COVID-19 вызывает антибиотикорезистентность, летальность и расходы на лечение которой продолжают расти [20, 27, 38]. По данным B. J. Langford et al. [27], у 75% пациентов с

коронавирусной инфекцией используются антибиотики, что превышает предполагаемую распространенность бактериальной коинфекции [32]. Т. М. Rawson et al. [41] отмечено, что из 72% пациентов с COVID-19, которым проводили противомикробную терапию, только у 8% была зарегистрирована бактериально-грибковая коинфекция. Необоснованное использование антимикробных препаратов еще больше усугубляет антибиотикорезистентность, борьба с которой в условиях пандемии особенно сложна [16].

## Заключение

Несмотря на регулярное обновление научной информации по последствиям перенесенной НКИ

[22, 45], создание алгоритмов лечения и реабилитации больных с COVID-19 является сложной задачей, требующей постоянного обобщения опыта работы специалистов по всему миру. Тем не менее очевидно, что современные стандартные компоненты интенсивной терапии таких пациентов, включая регулярный контроль давления в манжете эндотрахеальных/трахеостомических трубок, динамическую оценку нутритивного статуса и его коррекцию, рациональную антимикробную терапию, скрининг психических нарушений и раннюю реабилитацию, позволяют минимизировать число как ранних, так и отсроченных осложнений. Позднее лечение и коррекция развившихся нарушений являются крайне ресурсоемкими и длительными, часто требуют мультимодального персонализированного подхода.

**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. Андрейченко С. А., Бычинин М. В., Коршунов Д. И. и др. Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью // Клиническая практика. – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 5–13. doi:10.17816/clinpract72074.
2. Abou-Arab O., Huette P., Berna P. et al. Tracheal trauma after difficult airway management in morbidly obese patients with COVID-19 // *Brit. J. Anaesth.* – 2020. – Vol. 125, № 1. – P. e168. doi:10.1016/j.bja.2020.04.004.
3. Aerde N., Berghe G., Wilmer A. et al. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients // *Int. Care Med.* – 2020. – P. 1. doi: 10.1007/S00134-020-06244-7.
4. Akeely Y., Vilke G. M., Alzahrani H. et al. Postintubation tracheal perforation while on long-term steroid therapy: a case report // *J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 60, № 3. – P. 380–383. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.11.001.
5. Becker R. C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy // *J. Thromb. Thrombol.* – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 1. doi: 10.1007/S11239-020-02134-3.
6. Bibas B. J., Cardoso P. F. G., Minamoto H. et al. Surgery for intrathoracic tracheoesophageal and bronchoesophageal fistula // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 11. – P. 210. doi: 10.21037/ATM.2018.05.25.
7. Bompard F., Monnier H., Saab I. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56, № 1. doi: 10.1183/13993003.01365-2020.
8. Bouayyad S., Beena M., Nigam A. A rare case of acquired benign tracheoesophageal fistula // *J. Surg. Case Reports*. – 2020. – Vol. 2020, № 2. – P. 1–3. doi: 10.1093/jscr/rjaa001.
9. Busti A. J., Hooper J. S., Amaya C. J. et al. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing // *Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 25, № 11. – P. 1566–1591. doi: 10.1592/PHCO.2005.25.11.1566.
10. Cabañes-Martínez L., Villadóniga M., González-Rodríguez L. et al. Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients // *Clin. Neurophysiol.* – 2020. – Vol. 131, № 12. – P. 2809. doi: 10.1016/j.clinph.2020.09.017.
11. Clemente-Suárez V. J., Beltrán-Velasco A. I., Ramos-Campo D. J. et al. Physical activity and COVID-19. The basis for an efficient intervention in times of COVID-19 pandemic // *Physiology & Behavior*. – 2022. – Vol. 244. – doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113667.
12. Cuaño P. M. G. M., Pilapil J. C. A., Larrazabal R. J. B. et al. Acquired tracheoesophageal fistula in a pregnant patient with COVID-19 pneumonia on prolonged invasive ventilation // *BMJ Case Reports*. – 2021. – Vol. 14, № 8. – P. 244016. doi: 10.1136/bcr-2021-244016.
13. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19 // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 19. – P. 1875. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.

## REFERENCES

1. Andreichenko S. A., Bychinin M. V., Korshunov D. I. et al. ICU acquired weakness in patients with respiratory failure. *Klinicheskaya Praktika*, 2021, vol. 12, no. 2, pp. 5–13. (In Russ.) doi:10.17816/clinpract72074.
2. Abou-Arab O., Huette P., Berna P. et al. Tracheal trauma after difficult airway management in morbidly obese patients with COVID-19. *Brit. J. Anaesth.*, 2020, vol. 125, no. 1, pp. e168. doi:10.1016/j.bja.2020.04.004.
3. Aerde N., Berghe G., Wilmer A. et al. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Int. Care Med.*, 2020, pp. 1. doi: 10.1007/S00134-020-06244-7.
4. Akeely Y., Vilke G. M., Alzahrani H. et al. Postintubation tracheal perforation while on long-term steroid therapy: a case report. *J. Emerg. Med.*, 2021, vol. 60, no. 3, pp. 380–383. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.11.001.
5. Becker R. C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombol.*, 2020, vol. 50, no. 1, pp. 1. doi: 10.1007/S11239-020-02134-3.
6. Bibas B. J., Cardoso P. F. G., Minamoto H. et al. Surgery for intrathoracic tracheoesophageal and bronchoesophageal fistula. *Ann. Transl. Med.*, 2018, vol. 6, no. 11, pp. 210. doi: 10.21037/ATM.2018.05.25.
7. Bompard F., Monnier H., Saab I. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1. doi: 10.1183/13993003.01365-2020.
8. Bouayyad S., Beena M., Nigam A. A rare case of acquired benign tracheoesophageal fistula. *J. Surg. Case Reports*, 2020, vol. 2020, no. 2, pp. 1–3. doi: 10.1093/jscr/rjaa001.
9. Busti A. J., Hooper J. S., Amaya C. J. et al. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy*, 2005, vol. 25, no. 11, pp. 1566–1591. doi: 10.1592/PHCO.2005.25.11.1566.
10. Cabañes-Martínez L., Villadóniga M., González-Rodríguez L. et al. Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients. *Clin. Neurophysiol.*, 2020, vol. 131, no. 12, pp. 2809. doi: 10.1016/j.clinph.2020.09.017.
11. Clemente-Suárez V. J., Beltrán-Velasco A. I., Ramos-Campo D. J. et al. Physical activity and COVID-19. The basis for an efficient intervention in times of COVID-19 pandemic. *Physiology & Behavior*, 2022, vol. 244. doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113667.
12. Cuaño P. M. G. M., Pilapil J. C. A., Larrazabal R. J. B. et al. Acquired tracheoesophageal fistula in a pregnant patient with COVID-19 pneumonia on prolonged invasive ventilation. *BMJ Case Reports*, 2021, vol. 14, no. 8, pp. 244016. doi: 10.1136/bcr-2021-244016.
13. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19. *Circulation*, 2020, vol. 142, no. 19, pp. 1875. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.

14. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // *Ann. New York Acad. Sci.* – 2021. – Vol. 1486, № 1. – P. 90–111. doi: 10.1111/NYAS.14506.
15. Elhakim T.S., Abdul H.S., Romero C.P. et al. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 pneumonia: a rare case and literature review // *BMJ Case Reports.* – 2020. – Vol. 13, № 12. – P. 239489. doi: 10.1136/BCR-2020-239489.
16. Getahun H., Smith I., Trivedi K. et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic // *Bull. WHO.* – 2020. – Vol. 98, № 7. – P. 442. doi: 10.2471/BLT.20.268573.
17. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS // *Med. J. Australia.* – 2020. – Vol. 213, № 2. – P. 54–56. doi: 10.5694/MJA2.50674.
18. Gil T., Warmus J., Włodarczyk J. et al. Iatrogenic injuries to the trachea and main bronchi // *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska = Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 113. doi: 10.5114/KITP.2016.61043.
19. Green M.S., Mathew J., Michos L.J. et al. Using bronchoscopy to detect acquired tracheoesophageal fistula in mechanically ventilated patients // *Anesth. Pain Med.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 57801. doi: 10.5812/aapm.57801.
20. Habboush Y., Guzman N. Antibiotic Resistance // *Stat Pearls.* – 2021. – Accessed: Jan. 18, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>.
21. Hassett C.E., Gedansky A., Migdady I. et al. Neurologic complications of COVID-19 // *Clev. Clin. J. Med.* – 2020. – Vol. 87, № 12. – P. 729–734. doi: 10.3949/CCJM.87A.CCC058.
22. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay // *Nature Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. doi: 10.1038/S41572-020-0201-1.
23. Hosoda T., Harada S., Okamoto K. et al. COVID-19 and Fatal Sepsis Caused by Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Japan, 2020 – Volume 27, Number 2 – February 2021 – Emerging Infectious Diseases Journal – CDC // *Emer. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 556–559. doi: 10.3201/EID2702.204662.
24. Inouye D., Zhou S., Clark B. et al. Two cases of impaired wound healing among patients with major head and neck free-flap reconstruction in the setting of COVID-19 infection // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 12. doi: 10.7759/CUREUS.20088.
25. Iolascon G., Paoletta M., Liguori S. et al. Neuromuscular diseases and bone // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. doi: 10.3389/FENDO.2019.00794.
26. King C.S., Sahjwani D., Brown A.W. et al. Outcomes of mechanically ventilated patients with COVID-19 associated respiratory failure // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 15, № 11. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0242651.
27. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 520. doi: 10.1016/J.CMI.2020.12.018.
28. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F. et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296, № 3. – P. 189–191. doi: 10.1148/RADIOLOGY.2020201561.
29. Lingamaneni P., Gonakoti S., Moturi K. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19 // *J. Inv. Med. High Impact Case Reports.* – 2020. – Vol. 8. doi: 10.1177/2324709620944091.
30. Lipińska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? // *Anaesth. Intens. Ther.* – 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 261–265. doi: 10.5603/AIT.2016.0037.
31. Long B., Brady W.J., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 1504. doi: 10.1016/J.AJEM.2020.04.048.
32. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19 // *GMS Hyg. Infect. Control.* – 2020. – Vol. 15. – P. Doc35. doi: 10.3205/DGKH000370.
33. Mui L.W., Lau J.F., Lee H.K. Thromboembolic complications of COVID-19 // *Emerg. Radiol.* – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 1. doi: 10.1007/S10140-020-01868-0.
34. Namendys-Silva S.A., Gutiérrez-Villaseñor A., Romero-González J.P. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico // *Int. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 11. – P. 1. doi: 10.1007/S00134-020-06256-3.
35. Napoli C., Benincasa G., Criscuolo C. et al. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment // *Immun. Letters.* – 2021. – Vol. 231. – P. 28. doi: 10.1016/J.IMLET.2021.01.001.
36. Norman E.A., Sosis M. Iatrogenic oesophageal perforation due to tracheal or nasogastric intubation // *Can. Anaesth. Society J.* – 1986. – Vol. 33, № 2. – P. 222–226. doi: 10.1007/BF03010835.
14. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann. New York Acad. Sci.*, 2021, vol. 1486, no. 1, pp. 90–111. doi: 10.1111/NYAS.14506.
15. Elhakim T.S., Abdul H.S., Romero C.P. et al. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 pneumonia: a rare case and literature review. *BMJ Case Reports*, 2020, vol. 13, no. 12, pp. 239489. doi: 10.1136/BCR-2020-239489.
16. Getahun H., Smith I., Trivedi K. et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull. WHO*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 442. doi: 10.2471/BLT.20.268573.
17. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Australia*, 2020, vol. 213, no. 2, pp. 54–56. doi: 10.5694/MJA2.50674.
18. Gil T., Warmus J., Włodarczyk J. et al. Iatrogenic injuries to the trachea and main bronchi. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska = Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 113. doi: 10.5114/KITP.2016.61043.
19. Green M.S., Mathew J., Michos L.J. et al. Using bronchoscopy to detect acquired tracheoesophageal fistula in mechanically ventilated patients. *Anesth. Pain Med.*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 57801. doi: 10.5812/aapm.57801.
20. Habboush Y., Guzman N. Antibiotic Resistance. *Stat Pearls*, 2021. Accessed: Jan. 18, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>.
21. Hassett C.E., Gedansky A., Migdady I. et al. Neurologic complications of COVID-19. *Clev. Clin. J. Med.*, 2020, vol. 87, no. 12, pp. 729–734. doi: 10.3949/CCJM.87A.CCC058.
22. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nature Rev. Dis. Primers*, 2020, vol. 6, no. 1. doi: 10.1038/S41572-020-0201-1.
23. Hosoda T., Harada S., Okamoto K. et al. COVID-19 and Fatal Sepsis Caused by Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Japan, 2020, vol. 27, no. 2, February 2021, Emerging Infectious Diseases Journal. CDC. *Emer. Infect. Dis.*, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 556–559. doi: 10.3201/EID2702.204662.
24. Inouye D., Zhou S., Clark B. et al. Two cases of impaired wound healing among patients with major head and neck free-flap reconstruction in the setting of COVID-19 infection. *Cureus*, 2021, vol. 13, no. 12. doi: 10.7759/CUREUS.20088.
25. Iolascon G., Paoletta M., Liguori S. et al. Neuromuscular diseases and bone. *Front. Endocrinol.*, 2019, vol. 10. doi: 10.3389/FENDO.2019.00794.
26. King C.S., Sahjwani D., Brown A.W. et al. Outcomes of mechanically ventilated patients with COVID-19 associated respiratory failure. *PLoS ONE*, 2020, vol. 15, no. 11. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0242651.
27. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 520. doi: 10.1016/J.CMI.2020.12.018.
28. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F. et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*, 2020, vol. 296, no. 3, pp. 189–191. doi: 10.1148/RADIOLOGY.2020201561.
29. Lingamaneni P., Gonakoti S., Moturi K. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19. *J. Inv. Med. High Impact Case Reports*, 2020, vol. 8. doi: 10.1177/2324709620944091.
30. Lipińska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? *Anaesth. Intens. Ther.*, 2016, vol. 48, no. 4, pp. 261–265. doi: 10.5603/AIT.2016.0037.
31. Long B., Brady W.J., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, vol. 38, no. 7, pp. 1504. doi: 10.1016/J.AJEM.2020.04.048.
32. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg. Infect. Control*, 2020, vol. 15, pp. Doc35. doi: 10.3205/DGKH000370.
33. Mui L.W., Lau J.F., Lee H.K. Thromboembolic complications of COVID-19. *Emerg. Radiol.*, 2021, vol. 28, no. 2, pp. 1. doi: 10.1007/S10140-020-01868-0.
34. Namendys-Silva S.A., Gutiérrez-Villaseñor A., Romero-González J.P. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Int. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 11, pp. 1. doi: 10.1007/S00134-020-06256-3.
35. Napoli C., Benincasa G., Criscuolo C. et al. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immun. Letters*, 2021, vol. 231, pp. 28. doi: 10.1016/J.IMLET.2021.01.001.
36. Norman E.A., Sosis M. Iatrogenic oesophageal perforation due to tracheal or nasogastric intubation. *Can. Anaesth. Society J.*, 1986, vol. 33, no. 2, pp. 222–226. doi: 10.1007/BF03010835.

37. Paraschiv M. Iatrogenic tracheobronchial rupture // J. Med. Life. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 343. Accessed: Oct. 24, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4233436/.
38. Patel A. Tackling antimicrobial resistance in the shadow of COVID-19 // mBio. – 2021. – Vol. 12, № 4. doi: 10.1128/MBIO.00473-21.
39. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment // Postgrad. Med. J. – 2021. – Vol. 97, № 1147. – P. 312–320. doi: 10.1136/POSTGRADMEDJ-2020-138577.
40. Quain A. M., Khardori N. M. Nutrition in wound care management: a comprehensive overview. Wounds. – 2015. – Vol. 12, № 27. – P. 327–335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447105/>.
41. Rawson T. M., Moore L. S. P., Zhu N. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing // Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2020. – Vol. 71, № 9. – P. 2459–2468. doi: 10.1093/CID/CIAA530.
42. Reed M. F., Mathisen D. J. Tracheoesophageal fistula // Chest Surg. Clin. North Amer. – 2003. – Vol. 13, № 2. – P. 271–289. doi: 10.1016/S1052-3359(03)00030-9.
43. Sagarra-Romero L., Viñas-Barros A. COVID-19: Short and long-term effects of hospitalization on muscular weakness in the elderly // Int. J. Envir. Res. Publ. Health. – 2020. – Vol. 17, № 23. – P. 1–12. doi: 10.3390/IJERPH17238715.
44. Seyed Alinaghi S. A., Afsahi A. M., Mohsseni Pour M. et al. Late complications of COVID-19; a systematic review of current evidence // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 1–15. doi: 10.22037/AAEM.V9I1.1058.
45. Silva-Hernández L., Cabal-Paz B., Mayo-Canalejo D. et al. Post-COVID symptoms of potential peripheral nervous and muscular origin // Neurol. Perspectives. – 2021. – Vol. 1. – P. S25. doi: 10.1016/J.NEUROP.2021.11.002.
46. Ucpinar B. A., Sahin C., Yanc U. Spontaneous pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 patient: case report // J. Infect. Public Health. – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. 887. doi: 10.1016/J.JIPH.2020.05.012.
47. Wang A. S., Armstrong E. J., Armstrong A. W. Corticosteroids and wound healing: Clinical considerations in the perioperative period // Am. J. Surg. – 2013. – Vol. 206, № 3. – P. 410–417. doi: 10.1016/J.AMJURG.2012.11.018.
48. Wischmeyer P. E., Suman O. E., Kozar R. et al. Role of anabolic testosterone agents and structured exercise to promote recovery in ICU survivors // Curr. Opin. Crit. Care. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 508. doi: 10.1097/MCC.0000000000000757.
49. Yarijani Z. M., Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 142. – P. 111966. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111966.
50. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. Accessed January 18, 2022. <https://covid19.who.int/>
37. Paraschiv M. Iatrogenic tracheobronchial rupture. J. Med. Life, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 343. Accessed: Oct. 24, 2021. Available: /pmc/articles/PMC4233436/.
38. Patel A. Tackling antimicrobial resistance in the shadow of COVID-19. mBio, 2021, vol. 12, no. 4. doi: 10.1128/MBIO.00473-21.
39. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. Postgrad. Med. J., 2021, vol. 97, no. 1147, pp. 312–320. doi: 10.1136/POSTGRADMEDJ-2020-138577.
40. Quain A.M., Khardori N.M. Nutrition in wound care management: a comprehensive overview. Wounds, 2015, vol. 12, no. 27, pp. 327–335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447105/>.
41. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020, vol. 71, no. 9, pp. 2459–2468. doi: 10.1093/CID/CIAA530.
42. Reed M.F., Mathisen D.J. Tracheoesophageal fistula. Chest Surg. Clin. North Amer., 2003, vol. 13, no. 2, pp. 271–289. doi: 10.1016/S1052-3359(03)00030-9.
43. Sagarra-Romero L., Viñas-Barros A. COVID-19: Short and long-term effects of hospitalization on muscular weakness in the elderly. Int. J. Envir. Res. Publ. Health, 2020, vol. 17, no. 23, pp. 1–12. doi: 10.3390/IJERPH17238715.
44. Seyed Alinaghi S.A., Afsahi A.M., Mohsseni Pour M. et al. Late complications of COVID-19; a systematic review of current evidence. Arch. Acad. Emerg. Med., 2021, vol. 9, no. 1, pp. 1–15. doi: 10.22037/AAEM.V9I1.1058.
45. Silva-Hernández L., Cabal-Paz B., Mayo-Canalejo D. et al. Post-COVID symptoms of potential peripheral nervous and muscular origin. Neurol. Perspectives, 2021, vol. 1, pp. S25. doi: 10.1016/J.NEUROP.2021.11.002.
46. Ucpinar B.A., Sahin C., Yanc U. Spontaneous pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 patient: case report. J. Infect. Public Health, 2020, vol. 13, no. 6, pp. 887. doi: 10.1016/J.JIPH.2020.05.012.
47. Wang A.S., Armstrong E.J., Armstrong A.W. Corticosteroids and wound healing: Clinical considerations in the perioperative period. Am. J. Surg., 2013, vol. 206, no. 3, pp. 410–417. doi: 10.1016/J.AMJURG.2012.11.018.
48. Wischmeyer P.E., Suman O.E., Kozar R. et al. Role of anabolic testosterone agents and structured exercise to promote recovery in ICU survivors. Curr. Opin. Crit. Care, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 508. doi: 10.1097/MCC.0000000000000757.
49. Yarijani Z.M., Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, vol. 142, pp. 111966. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111966.
50. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. Accessed January 18, 2022. <https://covid19.who.int/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ЧУЗ «Центральная клиническая больница  
"РЖД-Медицина"»,  
129128, Москва, ул. Будаевская, д. 2.

**Андрейченко Сергей Александрович**

заведующий отделением анестезиологии-реанимации  
с палатами реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: [sergandletter@gmail.com](mailto:sergandletter@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

**Атаманова Марина Александровна**

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача  
по медицинской части.

E-mail: [atamanovaMA@rzd-med.ru](mailto:atamanovaMA@rzd-med.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-0627-9076>

**Ширинский Владислав Геннадьевич**

доктор медицинских наук, заместитель главного врача  
по хирургической и онкологической помощи.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Clinical Hospital of RZD-Medicine,  
2, Budayskaya St.,  
Moscow, 129128.

**Sergey A. Andreichenko**

Head of Anesthesiology and Intensive  
Care Department with Intensive Care Wards.

Email: [sergandletter@gmail.com](mailto:sergandletter@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

**Marina A. Atamanova**

Candidate of Medical Sciences,  
Deputy Chief Physician for Medical Activities.

Email: [atamanovaMA@rzd-med.ru](mailto:atamanovaMA@rzd-med.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-0627-9076>

**Vladislav G. Shirinsky**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Chief Physician for Surgical and Oncological Care.

E-mail: [vlad-liga@rambler.ru](mailto:vlad-liga@rambler.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-1807-0272>

**Карапетьян Георгий Эдуардович**

доктор медицинских наук, директор.

E-mail: [911@list.ru](mailto:911@list.ru)

<https://orcid.org/0000-0001-9890-2544>

Академия постдипломного образования  
ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»,  
125371, Россия,  
Москва, Волоколамское ш., д. 91.

**Слепыхина Мария Аркадьевна**

врач-ординатор кафедры анестезиологии  
и реаниматологии.

E-mail: [mari.slepukhina.97@mail.ru](mailto:mari.slepukhina.97@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-1387-5274>

**Бычинин Михаил Владимирович**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: [drbychinin@gmail.com](mailto:drbychinin@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

**Клыпа Татьяна Валерьевна**

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного  
врача по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: [tvklypa@gmail.com](mailto:tvklypa@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Email: [vlad-liga@rambler.ru](mailto:vlad-liga@rambler.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-1807-0272>

**Georgiy E. Karapetyan**

Doctor of Medical Sciences, Director.

Email: [911@list.ru](mailto:911@list.ru)

<https://orcid.org/0000-0001-9890-2544>

Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific Clinical  
Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies,  
Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia,  
91, Volokalamskoye Ave., Moscow, 125371.

**Maria A. Slepukhina**

Resident Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.

Email: [mari.slepukhina.97@mail.ru](mailto:mari.slepukhina.97@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-1387-5274>

**Mikhail V. Bychinin**

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

Email: [drbychinin@gmail.com](mailto:drbychinin@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

**Tatiana V. Klypa**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Deputy Chief Physician for Anaesthesiology and Intensive Care.

Email: [tvklypa@gmail.com](mailto:tvklypa@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>



# Анестезиологические особенности родственной ретрансплантации части печени ребенку: когда кажется, что невозможно (клинический случай)

Д. И. НОВИКОВ<sup>1</sup>, А. Ю. ЗАЙЦЕВ<sup>1,2</sup>, А. В. ФИЛИН<sup>1</sup>, Э. Р. ЧАРЧЯН<sup>1</sup>, А. В. МЕТЕЛИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** показать возможность проведения анестезии при ретрансплантации печени ребенку в отсутствие адекватного сосудистого доступа. Представлен клинический случай ретрансплантации печени пациентке 10 лет с необратимой дисфункцией трансплантата (ДТ) и приобретенной тромбофилией. Ребенок ранее перенес портоэнтеростомию по Касаи в 2011 г. и родственную трансплантацию левого латерального бисегмента печени от живого донора по поводу цирроза печени в исходе билиарной атрезии в 2012 г., а также ряд повторных хирургических вмешательств в связи с перфорациями тонкой кишки на фоне сегментарного венозного мезентериального тромбоза. В отдаленные сроки после трансплантации отмечено развитие необратимой ДТ с появлением и нарастанием печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии, а также рецидивирующими кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка. Клиническую ситуацию осложнило отсутствие возможности обеспечения адекватного центрального венозного доступа из-за тотального тромбоза в системах верхней и нижней полых вен. Единственным возможным способом обеспечения адекватного венозного доступа стала имплантация в условиях одноклоночной вентиляции через правостороннюю мини-торакотомия туннелируемого катетера длительного стояния, позиционированного в правое предсердие через его ушко.

**Ключевые слова:** ретрансплантация печени, билиарная атрезия, тромбофилия, гипокоагуляция, массивная кровопотеря, сосудистый доступ

**Для цитирования:** Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Филин А. В., Чарчян Э. Р., Метелин А. В. Анестезиологические особенности родственной ретрансплантации части печени ребенку: когда кажется, что невозможно (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 97-102. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-97-102

## Living-Related Liver Retransplantation in a Child: When it Seems Impossible (A Clinical Case)

D. I. NOVIKOV<sup>1</sup>, A. YU. ZAITSEV<sup>1,2</sup>, A. V. FILIN<sup>1</sup>, E. R. CHARCHYAN<sup>1</sup>, A. V. METELIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Surgery Research Center Named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to show the possibility of anesthesia during liver retransplantation in a child in the absence of adequate vascular access.

A clinical case of liver retransplantation in a 10-year-old patient with liver transplant dysfunction and acquired thrombophilia is considered. In 2011, the child underwent Kasai portoenterostomy, and in 2012, living-related transplantation of the left lateral liver bisegment from a related donor was performed due to liver cirrhosis as an outcome of biliary atresia. Also, the child had multiple surgical interventions due to perforations of the small intestine with underlying segmental venous mesenteric thrombosis. In the long term after the transplantation, irreversible transplant dysfunction developed with manifestations and worsening of hepatocellular insufficiency, encephalopathy, as well as recurrent bleeding from varicose veins of the esophagus and cardiac orifice. The clinical situation was complicated by the lack of adequate vascular access due to total thrombosis of the venous system, thrombosis of the superior and inferior vena cava. The only possible option for ensuring adequate venous access was the implantation of a tunneled catheter into the right atrium of the right atrium for prolonged standing in conditions of single-lung ventilation through right-sided thoracotomy.

**Key words:** liver transplantation, biliary atresia, thrombophilia, hypercoagulation, massive blood loss, vascular access

**For citations:** Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Filin A. V., Charchyan E. R., Metelin A. V. Living-related liver retransplantation in a child: when it seems impossible (a clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 97-102. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-97-102

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

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

Трансплантация печени является одной из сложнейших операций в абдоминальной хирургии, связанной с выраженными метаболическими нарушениями, расстройствами коагуляции, риском массивной кровопотери и гемотрансфузии [17, 18, 24]. В случае развития необратимой дисфункции трансплантата (ДТ) требуется выполнение ретрансплантации печени, при которой значительно увеличивается риск развития тяжелых периоперационных осложнений [10, 12, 20]. Длительные и частые катетеризации центральных вен при про-

ведении повторных хирургических вмешательств, а также во время периода реабилитации в исключительных случаях могут не только формировать пристеночные постпункционные тромбы, но и приводить к тромбозу систем верхней и нижней полых вен на фоне приобретенных коагулопатий, например дефицита протеина С и антитромбина III [11, 15].

Цель работы: показать возможность проведения анестезии при ретрансплантации печени ребенку в отсутствие адекватного сосудистого доступа.

### Клинический случай

Пациентка М., 10 лет, рост 116 см, масса тела 17 кг, площадь поверхности тела 0,75 м<sup>2</sup>, индекс массы тела 12,63.

Ребенку с первичным диагнозом билиарной атрезии, перенесшему в анамнезе массивное субарахноидальное кровоизлияние и портоэнтеростомию по Касаи в возрасте 1 года и 2 месяцев выполнены гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. Спустя 1,5 года после трансплантации сформировалась стриктура билиодигестивного анастомоза с развитием билиарной гипертензии, в связи с чем было выполнено чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков трансплантата. Послеоперационный период осложнился перфорацией тонкой кишки на фоне выявленного интраоперационно сегментарного мезентериального венозного тромбоза, что и стало причиной проведения повторных релапаротомий и санаций брюшной полости.

В июле 2021 г., через 9 лет после трансплантации, по месту жительства отмечен эпизод желудочно-кишечного кровотечения. При ЭГДС выявлено варикозное расширение вен пищевода III степени, а при проведении МСКТ-ангиографии диагностирован тромбоз ствола воротной вены. Для коррекции портальной гипертензии в октябре 2021 г. выполнено спленоренальное шунтирование, в ходе подготовки к которому выявлена гематогенная приобретенная тромбофилия с дефицитом протеина С и анти-тромбина III как возможное проявление нарастающей ДТ.

В феврале 2022 г. в связи с развитием необратимой ДТ выполнены мини-торакотомия, имплантация туннелируемого катетера в правое предсердие через его ушко, трансплантатэктомия, трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора с ренопортальной транспозицией. На 35-е сут после трансплантации пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с нормальной функцией трансплантата.

### Обсуждение

При планировании анестезии поставлен ряд вопросов, касающихся тактических действий: обеспечение сосудистого доступа, проведение однологочной вентиляции у ребенка, возможные нарушения гемокоагуляции, вероятность развития массивной кровопотери с большой по объему инфузионно-трансфузионной терапией (ИТТ).

#### I. Обеспечение адекватного венозного доступа, достаточного для проведения необходимой ИТТ

Из отягчающих особенностей: окклюзирующий тромбоз обеих внутренних яремных и подключичных вен, а также тромбоз бедренных вен. Единственный венозный доступ – одноходовой катетер 16 G в правой бедренной вене, установленный под Rg-контролем через тромб, который, благодаря тща-

тельному уходу, был сохранен функционирующим до самого оперативного вмешательства.

Такая венозная магистраль несет эмбологенные риски, полностью теряет функциональность при пережатии нижней полой вены в беспеченочном периоде, не обеспечивает необходимую скорость инфузии при массивной кровопотере и не дает достаточного простора для использования различной фармакологической поддержки, методов инвазивного гемодинамического мониторинга и широкого спектра лабораторных исследований, необходимого для коррекции метаболических и коагуляционных нарушений [2, 13, 23].

Для безопасного выполнения трансплантации печени у детей, согласно нашему опыту, необходимо наличие двух центральных венозных катетеров внешним диаметром не менее 7 F с наличием двух либо трех просветов в каждом. В сложившейся клинической ситуации не представлялась возможной катетеризация второй центральной вены классическими способами. В результате было принято решение об имплантации туннелируемого катетера длительного стояния в правое предсердие непосредственно перед доступом в брюшную полость.

#### II. Однологочная вентиляция

Для имплантации катетера в правое предсердие через правосторонний мини-торакотомный доступ потребовалось проведение однологочной вентиляции легких. В настоящее время для проведения однологочной вентиляции у детей в арсенале анестезиолога есть несколько методов.

1. Проведение обычной эндотрахеальной трубки при помощи фиброоптического бронхоскопа в контрлатеральный бронх. К несомненным преимуществам данной методики можно отнести относительную простоту и малую травматичность манипуляции ввиду малого размера трубки и непосредственного визуального контроля ее позиционирования [3, 4]. Однако при использовании такой методики невозможно проведение кратковременной двухлегочной вентиляции при проверке герметичности оперируемого легкого и нельзя провести санацию оперируемого легкого [4].

2. Установка бронхоблокатора. Применение бронхоблокатора позволяет проводить вентиляцию легких посредством обыкновенной эндотрахеальной трубки, а наличие внутри катетера специального канала дает возможность санации и более эффективного коллабироваия оперируемого легкого [3, 4]. Однако адекватное позиционирование блокатора в главном бронхе возможно только при бронхоскопии, что ограничивает внутренний диаметр эндотрахеальной трубки размером 5,0 мм и сужает возрастной диапазон применения у детей. Кроме того, при росте пикового давления в дыхательных путях более 20 мм рт. ст. манжета бронхоблокатора может не создавать достаточно надежной герметизации бронха и не обеспечивать адекватного коллабироваия оперируемого легкого [5].

3. Эндобронхиальная интубация двухпросветной трубкой. Такой вариант обеспечивает наибольшие возможности для интраоперационных анестезиологических маневров, позволяет не только проводить максимально быстрое коллабирование легкого и санацию бронхиального дерева, но и обеспечивает надежную защиту контрлатерального легкого. Однако применение двухпросветных трубок в педиатрии ограничено минимальным их размером в 26 Fr. Также их применение осложняется при трудной интубации и наличии новообразований как непосредственно внутри трахеи и бронхов, так и при их сдавлении извне [7].

Имея в своем распоряжении все вышепредставленные методики, для осуществления этапа однологочной вентиляции нами было принято решение о проведении обычной эндотрахеальной трубки в левый главный бронх при помощи фибробронхоскопии. Учитывая, что после трансплантации печени дети остаются на продленной искусственной вентиляции, использование такого подхода позволяет применять назотрахеальную интубацию с трубкой меньшего диаметра, а риск повреждения коллабированного легкого и необходимость дальнейшей активной его санации остаются минимальными.

Проведение однологочной вентиляции позволило не только максимально обезопасить пациентку от возможных интраоперационных осложнений, связанных с травматизацией правого легкого, но и максимально облегчить как обеспечение доступа, так и сам процесс имплантации катетера в ушко правого предсердия. После катетеризации под большой грудной мышцей был сформирован тоннель, через который провели катетер и вывели его в области пятого межреберья справа, после чего он был незамедлительно использован в качестве второго сосудистого доступа в дополнение к бедренному катетеру (рис. 1).

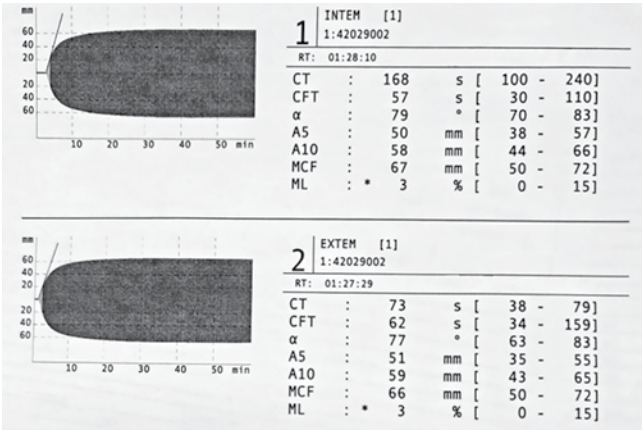
**III. Коагуляция, кровопотеря и ИТТ**

Тактика ИТТ: для инфузии использовали свежемороженную плазму (СЗП), эритроцитарную взвесь и 5%-ный раствор альбумина. Скорость инфузии – от 10 до 15 мл × кг × ч<sup>-1</sup> [8, 16, 24]. Превентивно были применены концентрат протромбинового комплекса (1,3 мл/кг) и транексамовая кислота в дозировке 10 мг × кг<sup>-1</sup>. Контроль терапии осуществляли при помощи коагулограммы и ротационной тромбоэластометрии (ROTEM). Стоит отметить, что показатели ROTEM на добеспеченочном этапе после коррекции отражали нормокоагуляцию (рис. 2). Клинически также было отмечено значительное улучшение картины в операционном поле. Дальнейшая тактика базовой ИТТ строилась на применении СЗП, альбумина 5% и эритроцитарной взвеси примерно в равных пропорциях 1 : 1 : 1, несмотря на то, что современные тенденции в трансплантации печени направлены на минимизацию применения компонентов крови и прецизионную коррекцию нарушений гемостаза с поддержанием волемического статуса пациента за счет инфузии



**Рис. 1.** Этап установки туннелируемого катетера длительного стояния в правое предсердие: катетер (1) фиксирован кисетным швом к ушку правого предсердия (2) с выходом из подкожного туннеля в области пятого межреберья по среднеключичной линии (3)

**Fig. 1.** The step of implantation of a tunneled catheter into the right atrium for prolonged standing: the catheter (1) is fixed with a purse-string suture to the right atrial appendage (2) with exit from the subcutaneous tunnel in the area of the fifth intercostal space along the midclavicular line (3)



**Рис. 2.** Показатели ROTEM в добеспеченочном периоде трансплантации печени после корректирующей терапии

**Fig. 2.** ROTEM parameters during the period before liver was removed during liver transplantation after corrective therapy

сбалансированных полиионных растворов и альбумина 5% [13, 14, 16]. К концу беспеченочного периода в схеме ИТТ была изменена концентрация альбумина с 5 до 20%. Такая замена была обусловлена потребностью в адекватной компенсации белковых потерь и необходимостью дополнительного поддержания гемодинамики во время формирования сосудистых анастомозов трансплантата. В это время заметна картина нарастающей гипокоагуляции за счет дефицита внешнего и в особенности внутрен-

него звена системы гемокоагуляции (рис. 3). Значения  $INTEM_{MCF} > 9$  мм и отсутствие укорочения  $HEPTEM_{CT}$  по сравнению с  $INTEM_{CT}$  позволяли судить об отсутствии гипофибриногенемии [1, 21, 22].

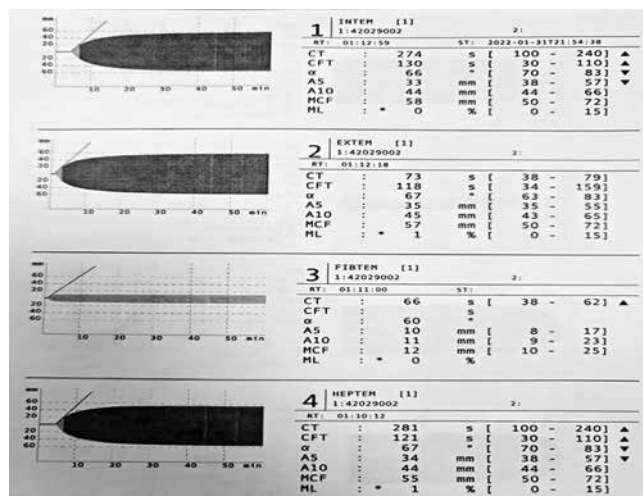


Рис. 3. Показатели ROTEM к концу беспеченочного периода трансплантации печени

Fig. 3. ROTEM parameters by the end of the period without liver during liver transplantation

Наиболее выраженная гипокоагуляция была отмечена через 15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата, что в целом характерно для этого этапа трансплантации печени (рис. 4).

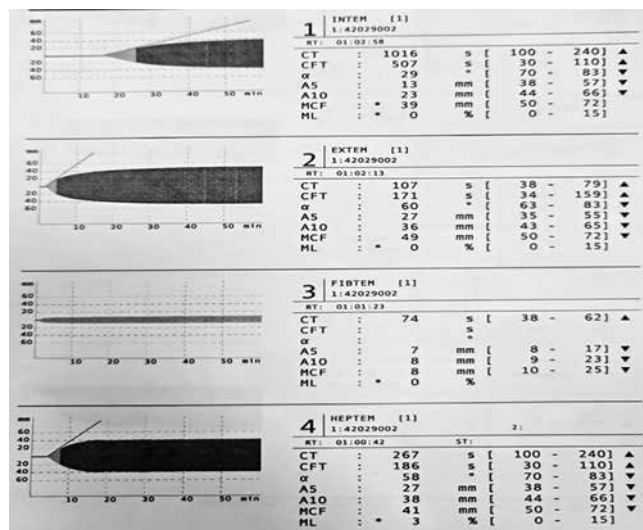


Рис. 4. Показатели ROTEM через 15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата

Fig. 4. ROTEM parameters in 15 min after initiation of graft arterial blood flow

Стоит отметить «заострение»  $INTEM_{\alpha}$  с исходных  $79$  до  $66^\circ$  на беспеченочном этапе, а затем до  $29^\circ$  после пуска артериального кровотока трансплантата. Эти изменения могли свидетельствовать об усиливающемся дефиците фибрина, при том что гиперфибринолиза в ROTEM не выявлено [8, 9, 21, 22].

В представленном клиническом случае коррекция гипокоагуляции на постбеспеченочном этапе потребовала комплексного подхода к терапии с применением криопреципитата ( $FIBTEM_{A10} < 9$  мм), СЗП и концентрата факторов свертывания ( $INTEM_{CT} > 300$  s +  $EXTEM_{CT} > 90$  s) [1, 6, 19]. После проведенной коррекции отсутствовала клиническая картина диффузной кровоточивости.

Стоит отметить, что общее время нахождения пациентки в операционной составило 17 ч 30 мин, из которых непосредственно время операции было равно 15 ч. Суммарная кровопотеря за все этапы операции составила 1 400 мл (109,8% от ОЦК или  $4,8 \text{ мл} \times \text{кг} \times \text{ч}^{-1}$ ).

ИТТ в итоге включала в себя: эритроцитарную взвесь  $4,49 \text{ мл} \times \text{кг} \times \text{ч}^{-1}$  (102% ОЦК, 1 200 мл), СЗП  $4,08 \text{ мл} \times \text{кг} \times \text{ч}^{-1}$  (92,55% ОЦК, 1 180 мл), альбумин  $20\% \text{ } 0,18 \text{ мл} \times \text{кг} \times \text{ч}^{-1}$  (43,14% ОЦК, 550 мл), йоностерилл  $5,88 \text{ мл} \times \text{кг} \times \text{ч}^{-1}$  (133,33%, 1 700 мл), что в сумме составило 371% ОЦК. Несмотря на массивную кровопотерю и массивную гемотрансфузию, по завершении операции пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии с адекватной гемодинамикой, без вазопрессорной поддержки и с референсными показателями кислотно-основного состояния крови.

## Заключение

Представленный клинический случай показывает, что при тщательном планировании и междисциплинарном взаимодействии возможно проведение анестезии даже в ситуациях, когда это кажется невозможным.

В нашем случае тромбоз систем верхней и нижней полых вен ставил бы крест на ретрансплантации печени, сопряженной с массивной кровопотерей и выраженными нарушениями гемокоагуляции. Однако предложенный вариант хирургической имплантации туннелируемого катетера длительного стояния в правое предсердие через его ушко подарил реальный шанс ребенку и послужил адекватной альтернативой традиционным вариантам сосудистого доступа в отсутствие физической возможности их исполнения. Такой сосудистый доступ хоть и создавал определенные технические трудности для анестезиологов и хирургов, но позволил обеспечить реализацию плана анестезии для проведения ретрансплантации печени у ребенка с высоким риском массивной кровопотери, спаечной болезнью брюшной полости и тромбозом магистральных венозных сосудов.

В то же время применение нестандартных подходов ставит и новые, не до конца решенные задачи, которые связаны с необходимостью проведения одноклеточной искусственной вентиляции легких у маленьких детей. В таких случаях безопасное использование двухпросветных трубок, как это происходит у взрослых, невозможно. Выбор методики

должен носить персонифицированный характер и рассматриваться в каждом конкретном случае отдельно.

В дальнейшем проведение оперативного вмешательства стало возможно из-за прецизионного мониторинга системы гемокоагуляции в основных периодах ретрансплантации печени. В свою очередь

это позволило своевременно компенсировать кровопотерю и гемокоагуляционные нарушения путем целенаправленной ИТТ на основе компонентов крови и альбумина. Выбранная тактика позволила успешно завершить ретрансплантацию печени и в последующем выписать пациентку в удовлетворительном состоянии домой.

**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. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Яковлева Е.В. и др. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных с наследственными коагулопатиями // Гематология и трансфузиология. – 2019. – № 3 (64). – С. 297–316.
2. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М. и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушением системы гемостаза // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1 (2). – С. 58–81.
3. Кабаков Д.Г., Зайцев А.Ю., Выжигина М.А. и др. Обеспечение искусственной однологочной вентиляции при посттравматическом стенозе трахеи для торакоскопической пластики правого купола диафрагмы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – № 5 (18). – С. 76–81. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-76-81.
4. Кавочкин А.А., Выжигина М.А., Кабаков Д.Г. и др. Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – № 4 (17). – С. 113–122. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-113-122.
5. Мартынов Л.А., Матинян Н.В., Казанцев А.П. и др. Применение бронхоблокаторов при торакальных операциях при детской онкологии // Российский журнал детской онкологии и гематологии. – 2020. – № 7 (1). – С. 22–30. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-22-30.
6. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Щерба А.Е. Алгоритм интенсивной терапии нарушений гемостаза при трансплантации печени // Наука и инновации. – 2016. – № 8 (162). – С. 43–47.
7. Разумовский А.Ю., Степаненко С.М., Афуков И.И. и др. Способы проведения однологочной вентиляции легких у детей // Детская хирургия. – 2014. – № 2. – С. 20–24.
8. Ройтман Е.В. Применение транексамовой кислоты в педиатрической практике // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 2009. – № 3 (8). – С. 21–27.
9. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови // Российский журнал детской онкологии и гематологии. – 2015. – № 1. – С. 27–35. doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-27-35.
10. Akbulut S., Sahin T.T., Yilmaz S. Prognostic factors in pediatric early liver retransplantation // Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. – 2021. – № 6 (27). – P. 940–941. doi: 10.1002/lt.26026.
11. Arnon R., Annunziato R., D'Armello G. et al. Liver transplantation for biliary atresia: is there a difference in outcome for infants? // J. Ped. Gastroent. Nutr. – 2016. – № 2 (62). – P. 220–225. doi: 10.1097/MPG.0000000000000986.
12. Bodzin A.S., Baker T.B. Liver transplantation today: where we are now and where we are going // Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. – 2018. – № 10 (24). – P. 1470–1475. doi: 10.1002/lt.25320.
13. Cleland S., Corredor C., Ye J. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management // World J. Transpl. – 2016. – Vol. 2, № 6. – P. 291–305. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.291.
14. Clevenger B., Mallett S.V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation // World J. Gastroent. – 2014. – № 20 (20). – P. 6146–6158. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6146.
15. Cuenca A.G., Kim H.B., Vakili K. Pediatric liver transplantation // Sem. Ped. Surg. – 2017. – № 4 (26). – P. 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.01.
16. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics // Hospital del Nino, San Borja, Lima, Peru. – 2018. – https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14719.30885.

## REFERENCES

1. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Yakovleva E.V. et al. Rotation thromboelastometry for the diagnosis of factor deficiency and management of the hemostatic therapy in patients with inherited coagulation disorders. *Gematologiya i Transfuziologiya*, 2019, no. 3 (64), pp. 297–316. (In Russ.)
2. Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinsky K.M. et al. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2018, no. 1 (2), pp. 58–81. (In Russ.)
3. Kabakov D.G., Zaitsev A.Yu., Vyzhigina M.A. et al. Providing one-lung ventilation in posttracheostomy tracheal stenosis for thoracoscopic plastic of the right diaphragm dome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, no. 5 (18), pp. 76–81. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-76-81.
4. Kavochkin A.A., Vyzhigina M.A., Kabakov D.G. et al. Anesthesiological management of thoracoscopic operations on lungs and mediastinum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, no. 4 (17), pp. 113–122. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-113-122.
5. Martynov L.A., Matinyan N.V., Kazantsev A.P. et al. Use of bronchial blockers for thoracic surgery in pediatric oncology. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Onkologii i Gematologii*, 2020, no. 7 (1), pp. 22–30. (In Russ.) doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-22-30.
6. Minov A.F., Dzyadko A.M., Scherba A.E.. The procedure for intensive therapy of hemostasis disorders in liver transplantation. *Nauka i Innovatsii*, 2016, no. 8 (162), pp. 43–47. (In Russ.)
7. Razumovsky A.Yu., Stepanenko S.M., Afukov I.I. et al. Methods of one-lung ventilation in children. *Detskaya Khirurgiya*, 2014, no. 2, pp. 20–24. (In Russ.)
8. Roytman E.V. The use of tranexamic acid in pediatric practice. *Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya*, 2009, no. 3 (8), pp. 21–27. (In Russ.)
9. Roytman E.V. Know-how laboratory diagnosis of blood coagulation conditions. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Onkologii i Gematologii*, 2015, no. 1, pp. 27–35. (In Russ.) doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-27-35.
10. Akbulut S., Sahin T.T., Yilmaz S. Prognostic factors in pediatric early liver retransplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2021, no. 6 (27), pp. 940–941. doi: 10.1002/lt.26026.
11. Arnon R., Annunziato R., D'Armello G. et al. Liver transplantation for biliary atresia: is there a difference in outcome for infants? *J. Ped. Gastroent. Nutr.*, 2016, no. 2 (62), pp. 220–225. doi: 10.1097/MPG.0000000000000986.
12. Bodzin A.S., Baker T.B. Liver transplantation today: where we are now and where we are going. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2018, no. 10 (24), pp. 1470–1475. doi: 10.1002/lt.25320.
13. Cleland S., Corredor C., Ye J. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J. Transpl.*, 2016, vol. 2, no. 6, pp. 291–305. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.291.
14. Clevenger B., Mallett S.V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J. Gastroent.*, 2014, no. 20 (20), pp. 6146–6158. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6146.
15. Cuenca A.G., Kim H.B., Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Sem. Ped. Surg.*, 2017, no. 4 (26), pp. 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.01.
16. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics. *Hospital del Nino, San Borja, Lima, Peru*. 2018. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14719.30885.

17. Kasahara M., Umeshita K., Sakamoto S. et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review // *Ped. Surg. Intern.* – 2017. – № 12 (33). – P. 1289–1295. doi: 10.1007/s00383-017-4173-5.
18. Kloesel B., Kovatsis P. G., Faraoni D. et al. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: single-center retrospective analysis // *Ped. Anaesth.* – 2017. – № 7 (27). – P. 718–725. doi: 10.1111/pan.13162.
19. Lawson P., Moore H. B., Moore E. E. et al. Preoperative thrombelastography maximum amplitude predicts massive transfusion in liver transplantation // *J. Surg. Res.* – 2017. – № 220. – P. 171–175. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.115.
20. Malhotra S., Sibal A., Goyal N. Pediatric liver transplantation in India: 22 years and counting // *Ind. Ped.* – 2020. – № 12 (57). – P. 1110–1113. <https://www.indianpediatrics.net/dec2020/1110.pdf>.
21. Sanchez-Valle A., Kassira N., Varela V. C. et al. Biliary atresia: epidemiology, genetics, clinical update, and public health perspective // *Adv. Ped.* – 2017. – № 1 (64). – P. 285–305. doi: 10.1016/j.yapd.2017.03.012.
22. Whiting D., DiNardo J., TEG and ROTEM: technology and clinical applications. // *Am. J. Hemat.* – 2014. – № 2 (89). – P. 228–232. doi: 10.1002/ajh.23599.
23. Wikkelsø A., Wetterslev J., Möller A. et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor hemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – № 8 (2016). C. CD007871. doi: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.
24. Yoeli D., Ackah R. L., Sigireddi R. et al. Reoperative complications following pediatric liver transplantation // *J. Ped. Surg.* – 2018. – № 11 (53). – P. 2240–2244. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.001.
25. Ziogas I., Ye F., Zhao Z. et al. Mortality determinants in children with biliary atresia awaiting liver transplantation // *J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 228. P. 177–182. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.005.
17. Kasahara M., Umeshita K., Sakamoto S. et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Ped. Surg. Intern.*, 2017, no. 12 (33), pp. 1289–1295. doi: 10.1007/s00383-017-4173-5.
18. Kloesel B., Kovatsis P.G., Faraoni D. et al. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: single-center retrospective analysis. *Ped. Anaesth.*, 2017, no. 7 (27), pp. 718–725. doi: 10.1111/pan.13162.
19. Lawson P., Moore H.B., Moore E.E. et al. Preoperative thrombelastography maximum amplitude predicts massive transfusion in liver transplantation. *J. Surg. Res.*, 2017, no. 220, pp. 171–175. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.115.
20. Malhotra S., Sibal A., Goyal N. Pediatric liver transplantation in India: 22 years and counting. *Ind. Ped.*, 2020, no. 12 (57), pp. 1110–1113. <https://www.indianpediatrics.net/dec2020/1110.pdf>.
21. Sanchez-Valle A., Kassira N., Varela V.C. et al. Biliary atresia: epidemiology, genetics, clinical update, and public health perspective. *Adv. Ped.*, 2017, no. 1 (64), pp. 285–305. doi: 10.1016/j.yapd.2017.03.012.
22. Whiting D., DiNardo J., TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am. J. Hemat.*, 2014, no. 2 (89), pp. 228–232. doi: 10.1002/ajh.23599.
23. Wikkelsø A., Wetterslev J., Möller A. et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor hemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no. 8 (2016), C. CD007871. doi: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.
24. Yoeli D., Ackah R.L., Sigireddi R. et al. Reoperative complications following pediatric liver transplantation. *J. Ped. Surg.*, 2018, no. 11 (53), pp. 2240–2244. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.001.
25. Ziogas I., Ye F., Zhao Z. et al. Mortality determinants in children with biliary atresia awaiting liver transplantation. *J. Pediatr.*, 2021, vol. 228, pp. 177–182. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.005.

## 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, главный научный сотрудник отделения  
анестезиологии и реанимации I ГИЦ РФ.  
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

**Филин Андрей Валерьевич**

доктор медицинских наук,  
заведующий отделением пересадки печени ГИЦ РФ.  
E-mail: docfilin@inbox.ru

**Чарчян Эдуард Рафаэлович**

доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН,  
заведующий отделением кардиохирургии I ГИЦ РФ.

**Метелин Алексей Владимирович**

врач-хирург, младший научный сотрудник отделения  
пересадки печени ГИЦ РФ.  
E-mail: alex2799757@gmail.com

## 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, Chief Researcher  
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1  
of the Russian Federation State Research Center.  
Email: rabotaz1@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

**Eduard R. Charchyan**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member  
of RAS, Head of Cardiosurgery Department of the Russian  
Federation State Research Center.

**Aleksey V. Metelin**

Surgeon, Junior Researcher of Liver Transplantation  
Department of the Russian Federation State Research Center.  
Email: alex2799757@gmail.com



# Метгемоглобинемия, связанная с приемом белластезина, у пациентки с альвеококкозом

А. А. АРТАМОНОВА, А. М. ФОМИН

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

РЕЗЮМЕ

Представленное клиническое наблюдение и анализ данных литературы обращают внимание на возможность развития метгемоглобинемии вследствие применения препарата бензокаин, входящего в состав препарата белластезин для лечения гастроэнтерологических заболеваний. Данный препарат часто принимается пациентами самостоятельно и бесконтрольно, без учета имеющейся сопутствующей патологии. Клиническое наблюдение акцентирует внимание на необходимости оценки у таких пациентов всех показателей оксиметрии, включая уровень метгемоглобина, если у них развиваются цианоз и дыхательная недостаточность.

**Ключевые слова:** метгемоглобинемия, белластезин, бензокаин

**Для цитирования:** Артамонова А. А., Фомин А. М. Метгемоглобинемия, связанная с приемом белластезина, у пациентки с альвеококкозом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 103-106. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-103-106

## Bellastesin-Associated Methemoglobinemia in a Patient with Liver Alveococcosis

A. A. ARTAMONOVA, A. M. FOMIN

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

ABSTRACT

The presented clinical observation and analysis of the literature data draws an attention on the possibility of developing a life-threatening condition such as methemoglobinemia due to the use of the benzocaine preparation. The latter is part of the preparation bellastesin for the treatment of gastroenterological diseases. This drug is often taken by patients at their own at discretion and with no proper control and consideration of existing co-morbidities. In addition, one needs to pay attention on the indicators of oximetry, including the level of methemoglobin, when diagnosing diseases accompanied by cyanosis and respiratory insufficiency.

**Key words:** methemoglobinemia, bellastesin, benzocaine

**For citations:** Artamonova A. A., Fomin A. M. Bellastesin-associated methemoglobinemia in a patient with liver alveococcosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 103-106. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-103-106

Для корреспонденции:

Артамонова Александра Анатольевна  
E-mail: aartamonova@yandex.ru

Correspondence:

Aleksandra A. Artamonova  
Email: aartamonova@yandex.ru

Метгемоглобинемия – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся стойким повышением уровня окисленного железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ) в крови с развитием центрального цианоза и гипоксии различной степени тяжести, рефрактерных к оксигенотерапии. В отличие от восстановленной формы железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) метгемоглобин ( $\text{Fe}^{3+}$ ) стойко связывается с кислородом в легких и не способен высвобождать кислород в тканях, что способствует развитию тканевой гипоксии. Являясь одной из физиологических форм гемоглобина у здоровых лиц, уровень метгемоглобина не превышает 1–2% от общего количества гемоглобина [10]. Метгемоглобинемия может быть обусловлена различной врожденной патологией, такой как врожденная метгемоглобинемия, гемоглобинопатия М, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и аутосомно-рецессивный дефицит цитохром- $\text{b}_5$ -редуктазы [4].

Большинство случаев развития метгемоглобинемии связано с воздействием лекарственных средств и других токсических агентов. Попадание небольшого количества токсических агентов, являющихся метгемоглобинообразователями, на фоне имеющейся врожденной метгемоглобинемии может привести к превышению функциональных возможностей организма с развитием гипоксии. Степень выраженности симптомов зависит от количества метгемоглобина в

крови, скорости развития и компенсаторных способностей сердечно-сосудистой, дыхательной систем и гемопоэза в процессе адаптации к гипоксии [1].

В отечественных и зарубежных публикациях случаи развития метгемоглобинемии на фоне приема белластезина представлены достаточно редко. В связи с этим мы приводим следующее клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Пациентка П. находилась на лечении по поводу основного заболевания – альвеококкоза печени. При эзофагостродуоденоскопии у пациентки выявлены: язва луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, косвенные эндоскопические признаки хронического панкреатита. Для лечения установленной патологии был назначен белластезин в терапевтической дозе: одна таблетка три раза в сутки. Таблетка белластезина содержит 300 мг бензокаина и 15 мг экстракта красавки.

На 2-е сут после приема белластезина у пациентки появилась одышка, которая прогрессировала с каждым часом. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью осмотрена врачом – анестезиологом-реаниматологом.

При физикальном осмотре обращали на себя внимание цианоз губ, бледность кожного покрова. Пациентка в сознании, беспокойна, жаловалась на чувство нехватки воздуха, общую слабость. Дыхание самостоятельное, одышка с частотой дыхательных движений 23–24 в мин. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Сатурация 79–80%. Гемодинамика была стабильной, артериальное давление 126/84 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны, тахикардия с частотой пульса 109 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Диурез адекватный. В связи с дыхательной недостаточностью пациентка была экстренно переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Был проведен диагностический поиск причин гипоксии. При ЭКГ-исследовании и эхокардиографии данных за острую коронарную патологию не получено. На рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля прозрачные, данных за гидро- и пневмоторакс нет. После физикального осмотра, снятия ЭКГ, обзорной рентгенограммы грудной клетки, проведения эхокардиографии были исключены инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, обструкция дыхательных путей. При проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей тромбозов не выявлено.

Уровень  $\text{SpO}_2$  постепенно снижался и составлял 74–76% при инсуффляции увлажненного кислорода 8–10 л/мин. При взятии крови внимание привлекли ее шоколадный цвет и повышенная вязкость. По данным КОС артериальной крови: pH – 7,46; гемоглобин – 126 г/л; гематокрит 36%, метгемоглобин – 58%, лактат – 2,6 ммоль/л.  $\text{pCO}_2$  – 43 мм рт. ст.,  $\text{pO}_2$  – 73 мм рт. ст.,  $\text{SO}_2$  – 74%, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л, BE – 2,5 ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-$ .

В результате обследования выставлен диагноз «метгемоглобинемия тяжелой степени, обусловленная приемом белластезина. Острая дыхательная недостаточность. Альвеококкоз печени. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Эрозивный гастрит. Хронический рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии». Пациентка консультирована токсикологом, назначена терапия: внутривенная инфузия аскорбиновой кислоты в дозе 200 мг/кг в сутки и раствора глюкозы, оксигенотерапия, при стабилизации состояния – гипербарическая оксигенация. На фоне проведения оксигенотерапии через носовые канюли не отмечалось положительной динамики, пациентке была налажена неинвазивная масочная вентиляция с потоком увлажненного  $\text{O}_2$  10 л/мин аппаратом Dräger. В течение 3 ч отмечалась явная положительная динамика – исчез цианоз, сатурация постепенно увеличилась до 86–87%, а еще через несколько часов потребность в неинвазивной вентиляции легких исчезла, больная переведена на оксигенотерапию через носовые канюли, далее сатурация достигла 99% при дыхании атмосферным воздухом. В анализах крови также отмечалось значительное улучшение – уровень метгемоглобина

снизился через 3 ч до 36%, через 6 ч до 16,4%, через 12 ч до 3,9%. На следующие сутки пациентка была переведена в общую палату в стабильном состоянии и с удовлетворительными показателями газового состава крови.

### Обсуждение

Среди приобретенных метгемоглобинемий токсические метгемоглобинемии экзогенного происхождения возникают при воздействии ряда химических веществ, являющихся активными окислителями, таких как амидо- и нитропроизводные бензола, анилин, фенилгидразин, бертолетова соль, оксиды азота, нитраты колодезной воды, хиноны, метилнитрофос, анилиновые красители, нафталин, аминафенолы, хлораты, броматы, гербициды и пестициды. Среди лекарственных препаратов метгемоглобинемии могут вызывать целый ряд достаточно часто применяемых лекарственных средств: фенацетин, ацетилсалициловая кислота, феназопиридин, дапсон, антипирин, триметоприм, хлорохин, сульфонамиды, викасол, циклофосфан, артикаин, бензокаин, лидокаин, резорцин, нитратная соль, нитроглицерин, нитропруссид, амилнитрит, метоклопрамид и другие. Токсические метгемоглобинемии эндогенного происхождения развиваются при воспалительном поражении кишечника и всасывании избыточно образующихся токсических веществ – метгемоглобинообразователей [6, 7, 16, 18].

Клинические проявления метгемоглобинемии обычно связаны с гипоксией, так как насыщение артериальной крови кислородом у пациентов снижено. При содержании метгемоглобина в крови менее 20% от общей доли гемоглобина симптомы обычно отсутствуют, при физикальном осмотре обращает на себя внимание только цианоз кожных покровов. При повышении содержания метгемоглобина в пределах 20–50% возникают жалобы на общую слабость, недомогание, одышку при физической нагрузке, раздражительность, ослабление памяти, головные боли и головокружение. При уровне метгемоглобина 50–70% отмечаются тахикардия, судороги, потеря сознания, кома. При уровне более 70% велика вероятность летального исхода. При дополнительном обследовании пациентов метгемоглобинемия может быть диагностирована по несоответствию между сатурацией, измеренной неинвазивным методом, например с помощью пульсоксиметра ( $\text{SpO}_2$ ), и истинной сатурацией, измеренной путем анализа артериальной крови ( $\text{SaO}_2$ ). Отличительными особенностями метгемоглобинемии являются резистентность к оксигенотерапии, признаки цианоза, снижение  $\text{SpO}_2$  до 85%, приобретение кровью шоколадного или черно-коричневого цвета, ацидоз и тахикардия. Наиболее эффективно в диагностике метгемоглобинемии, кроме лабораторного определения уровня метгемоглобинемии, применение СО-оксиметрии.

Впервые о случае развития метгемоглобинемии вследствие применения бензокаина сообщается в 1955 г. У мальчика трех месяцев с тяжелой экземой метгемоглобинемия развилась в результате местного применения смоляно-бензокаиновой мази [11]. По данным разных авторов, частота встречаемости метгемоглобинемии после местной анестезии бензокаином составляет от 1 на 700 до 1 на 7 000 пациентов [5, 17].

Известно, что бензокаин входит в состав препаратов для перорального применения, например широко применяемого альмагеля А, а также белластезина. Белластезин – комбинированный препарат, содержащий экстракт листьев красавки и бензокаин, оказывает спазмолитическое, местноанестезирующее и анальгезирующее действие, широко применяется в гастроэнтерологии [3, 12–14]. Обычно данный препарат легко переносится больными и при соблюдении дозировок не вызывает тяжелых побочных эффектов.

К факторам риска развития метгемоглобинемии относят старческий и детский возраст, наличие инфекции, тяжелых сопутствующих заболеваний, анемии, гипоальбуминемии, нарушения функции печени, повреждение слизистых оболочек.

В данном исследуемом нами случае пациентка страдала тяжелым поражением печени – распространенным альвеококкозом, сопровождающимся нарушением детоксикационной и других функций печени. По-видимому, это вызвало накопление препарата и проявление метгемоглобинообразующей способности бензокаина, входящего в состав белластезина. Наличие у пациентки клинических и инструментальных данных тяжелой острой дыхательной недостаточности с уровнем метгемоглобина 58% потребовало проведения интенсивной терапии, а именно неинвазивной вентиляции легких, введения аскорбиновой кислоты с раствором глюкозы с последующим проведением гипербарической оксигенации для ранней реабилитации [9]. Кроме этих препаратов, в лечении метгемоглобинемии рекомендуется применение метиленового синего и рибофлавина [8].

В случаях токсической метгемоглобинемии антидотную терапию рекомендуется начинать с парентерального введения аскорбиновой кислоты из расчета 200–300 мг/кг в сутки [15]. В тяжелых случаях наибольший лечебный эффект оказывает метиленовый синий [13]. Препарат вводят внутривенно в физиологическом растворе, первоначально в дозе 1–2 мг/кг, а повторно с мониторингом уровня метгемоглобина – 1 мг/кг массы тела [2]. По данным литературы, всех пациентов с уровнями метгемоглобина 30% и более следует лечить соответствующей терапией независимо от наличия симптомов. А при уровне метгемоглобина более 20% антидотная терапия проводится при наличии клинических симптомов. Если у пациента выявляются анемия, сопутствующие сердечные или легочные заболевания, рекомендуются более низкие пороговые значения уровней метгемоглобина для применения антидотов. Особенно важно обращать внимание на пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, которые подвергаются повышенному риску развития метгемоглобинемии в периоперационном периоде. В тяжелых случаях наибольший лечебный эффект оказывает метиленовый синий.

## Заключение

Данное клиническое наблюдение и анализ литературы указывают на возможность развития такого жизнеугрожающего состояния, как метгемоглобинемия, при применении препарата бензокаин, входящего в состав препарата белластезин для лечения гастроэнтерологических заболеваний. Данный препарат часто принимается пациентами самостоятельно, бесконтрольно и в дозировках, превышающих терапевтические, без учета имеющихся сопутствующих заболеваний. Важно знать клинические диагностические признаки патологии и при их появлении, цианоза и дыхательной недостаточности оценивать уровень метгемоглобина для исключения метгемоглобинемии и своевременного начала интенсивной терапии.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И. Руководство по гематологии / под редакцией А. И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т. 3. – 448 с., ил.
2. Емельянова Э. А., Асекритова А. С., Моякунов Д. А. Метгемоглобинемия, индуцированная Альмагелем А // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – doi: 10.17513/spno.31340.
3. Старков Ю. Г., Казеннов В. В., Выборный М. И. др. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема «Альмагеля А» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7. – С. 91–93.
4. Токарев Ю. Н. Диагностика и лечение метгемоглобинемии // Тер. архив. – 1979. – Т. 51, № 9. – С. 79–83.

## REFERENCES

1. Vorobiev A.I. *Rukovodstvo po gematologii*. [Hematology. Guidelines]. A.I. Vorobiev, eds., Moscow, Meditsina Publ., 1985, vol. 3, 448 p.
2. Emelyanova E.A., Asekritova A.S., Moyakunov D.A. Almagel A – induced methemoglobinemia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2021, no. 6. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.31340.
3. Starkov Yu.G., Kazennov V.V., Vyborny M.I. et al. The development of severe methemoglobinemia in patient receiving Almagel A. Clinical observation. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2014, no. 7, pp. 91–93. (In Russ.)
4. Tokarev Yu.N. Diagnostics and treatment of methemoglobinemia. *Ter. Arkhiv*, 1979, vol. 51, no. 9, pp. 79–83. (In Russ.)

5. Abu-Laban R. B., Zed P. J., Pursell R. A. et al. Severe methemoglobinemia from topical anesthetic spray: case report, discussion and qualitative systematic review // CJEM. – 2001. – Vol. 3, № 1. – С. 51–56. doi: 10.1017/s1481803500005182.
6. Alanazi M. Q., Menyfa D., Alanazi Q. Drugs may be induced methemoglobinemia // J. Hematol. Thrombo. Dis. – 2017. – № 5. – P. 3. doi: 10.4172/2329–8790.1000270.
7. Ash-Bernal R., Wise R., Wright S. M. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals // Medicine (Baltimore). – 2004. – Vol. 83, № 5. – P. 265–273. doi:10.1097/01.md.0000141096.00377.3f.
8. Cefalu N. J., Joshi T. V., Spalitta M. J. et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management // Adv. Ther. – 2020. – № 37. – P. 1714–1723. doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5.
9. Cho Y., Park S. W., Han S. K. et al. A Case of methemoglobinemia successfully treated with hyperbaric oxygenation monotherapy // J. Emerg. Med. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 685–687. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.04.036.
10. Gay H. C., Amaral A. P. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report // Drug. Saf. Case Rep. – 2018. – № 5. – P. 1–15. doi: 10.1007/s4080001800814.
11. Goluboff N., MacFadyen D. J. Methemoglobinemia in an infant // The Journal of Pediatrics. – 1955. – Vol. 47, № 2. – P. 222–226. doi:10.1016/s0022-3476(55)80036-4.
12. Grauman Neander N., Loner C. A., Rotoli J. M. The acute treatment of methemoglobinemia in pregnancy // J. Emerg. Med. – 2018. – Vol. 54, № 5. – P. 685–689. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.038.
13. Kaufman M. R., Aouad R. K. Benzocaine-induced methemoglobinemia // The Journal of Emergency Medicine. – 2017. – Vol. 53, № 6. – P. 912–913. doi:10.1016/j.jemermed.2017.09.004.
14. Khan K. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia in a postoperative bariatric patient following esophagogastroduodenoscopy // Case Rep. Crit. Care. – 2019. – P. 1–3. doi: 10.1155/2019/1571423.
15. Lee K. W., Park S. Y. High-dose vitamin C as treatment of methemoglobinemia // Am J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. 936. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.030.
16. Mir W. A. Y., Shrestha D. B., Reddy V. K. et al. A case report of acute transient encephalopathy following a trans-esophageal echocardiography // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. e18580. doi: 10.7759/cureus.18580.
17. Novaro G. M., Aronow H. D., Militello M. A. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia: experience from a high-volume transesophageal echocardiography laboratory // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2003. – № 16. – P. 170–175. doi: 10.1067/mje.2003.5.
18. Zosel A., Rychter K., Leikin J. B. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review // Am. J. Ther. – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 585–587. doi:10.1097/MJT.0b013e3180a6af55.
5. Abu-Laban R.B., Zed P.J., Pursell R.A. et al. Severe methemoglobinemia from topical anesthetic spray: case report, discussion and qualitative systematic review. *CJEM*, 2001, vol. 3, no. 1, pp. 51–56. doi: 10.1017/s1481803500005182.
6. Alanazi M.Q., Menyfa D., Alanazi Q. Drugs may be induced methemoglobinemia. *J. Hematol. Thrombo. Dis.*, 2017, no. 5. pp. 3. doi: 10.4172/2329–8790.1000270.
7. Ash-Bernal R., Wise R., Wright S.M. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*, 2004, vol. 83, no. 5, pp. 265–273. doi:10.1097/01.md.0000141096.00377.3f.
8. Cefalu N.J., Joshi T.V., Spalitta M.J. et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management. *Adv. Ther.*, 2020, no. 37, pp. 1714–1723. doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5.
9. Cho Y., Park S.W., Han S.K. et al. A Case of methemoglobinemia successfully treated with hyperbaric oxygenation monotherapy. *J. Emerg. Med.*, 2017, vol. 53, no. 5, pp. 685–687. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.04.036.
10. Gay H.C., Amaral A.P. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug. Saf. Case Rep.*, 2018, no. 5, pp. 1–15. doi: 10.1007/s4080001800814.
11. Goluboff N., MacFadyen D.J. Methemoglobinemia in an infant. *The Journal of Pediatrics*, 1955, vol. 47, no. 2, pp. 222–226. doi:10.1016/s0022-3476(55)80036-4.
12. Grauman Neander N., Loner C.A., Rotoli J.M. The acute treatment of methemoglobinemia in pregnancy. *J. Emerg. Med.*, 2018, vol. 54, no. 5, pp. 685–689. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.038.
13. Kaufman M.R., Aouad R.K. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, vol. 53, no. 6, pp. 912–913. doi:10.1016/j.jemermed.2017.09.004.
14. Khan K. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia in a postoperative bariatric patient following esophagogastroduodenoscopy. *Case Rep. Crit. Care*, 2019, pp. 1–3. doi: 10.1155/2019/1571423.
15. Lee K.W., Park S.Y. High-dose vitamin C as treatment of methemoglobinemia. *Am J. Emerg. Med.*, 2014, vol. 32, no. 8, pp. 936. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.030.
16. Mir W.A.Y., Shrestha D.B., Reddy V.K. et al. A case report of acute transient encephalopathy following a trans-esophageal echocardiography. *Cureus*, 2021, vol. 13, no. 10, pp. e18580. doi: 10.7759/cureus.18580.
17. Novaro G.M., Aronow H.D., Militello M.A. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia: experience from a high-volume transesophageal echocardiography laboratory. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2003, no. 16, pp. 170–175. doi: 10.1067/mje.2003.5.
18. Zosel A., Rychter K., Leikin J.B. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review. *Am. J. Ther.*, 2007, vol. 14, no. 6, pp. 585–587. doi:10.1097/MJT.0b013e3180a6af55.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М. Ф. Владимирского,  
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел.: 8 (495) 681–55–85.

**Артамонова Александра Анатольевна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
хирургического отделения трансплантации почки.  
E-mail: aartamonova@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-6010-8975>

**Фомин Александр Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник отделения хирургической  
гемокоррекции и детоксикации.  
E-mail: amf05@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,  
61/2, Schepkina St.,  
Moscow, 129110.  
Phone: +7 (495) 681–55–85.

**Aleksandra A. Artamonova**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher  
of Kidney Transplantation Surgery Department.  
Email: aartamonova@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-6010-8975>

**Aleksandr M. Fomin**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Leading Researcher of Surgical Hemocorrection and  
Detoxification Department.  
Email: amf05@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>