

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



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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

1 **ТОМ 20**
2023



**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

академик 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 Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Ниров Михаил Юрьевич

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

Нозлов Игорь Александрович

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

Нозлов Сергей Павлович

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

Нондратова 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 Палапаниколау, 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

Никола 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

д.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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii



1 Vol. 20
2023

**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

Academician 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. Yeremenko

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

Mikhail Yu. Kirov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State
Medical University, Arkhangelsk, Russia

Ekaterina A. Kondratieva

Doctor of Medical Sciences, Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of the Almazov
National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Igor A. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at Università 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, Papanicolaou 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, Altaysk 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

Doctor 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 20, № 1, 2023

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: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Ответственный за выпуск

академик РАН, д.м.н., профессор Ю. С. Полушин

Литературный редактор

В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии»;

E-mail: vestnikanestresan@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28

Подписан в печать 27.02.2023. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 12. Заказ № 25/23.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

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

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestresan@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 20, no. 1, 2023

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: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022

Publication Manager

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu. S. Polushin

Literary Editor

V. V. Butakova

Layout and Computer Design

A. A. Chirkova

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»;

E-mail: vestnikanestresan@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28

Passed for printing 27.02.2023. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 12. Order № 25/23.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestresan@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*Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Древаль Р. О., Заботина А. Н.*

Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ 6

Теплов В. М., Прасол Д. М., Коломойцев В. В., Архангельский Н. Д., Багненко С. Ф.

Центр по лечению внезапной сердечной смерти: результаты пяти лет работы. 17

*Шаталов В. И., Белолипецкий С. С., Строгонов А. И., Щеголев А. В.,
Ромашенко П. Н., Семенов В. В.*

Оценка эффективности erector spinae plane (ESP) блока при эндовидеохирургических герниопластиках паховых грыж. 24

Соколов С. В., Глущенко В. А., Михнин А. Е.

Частота типовых осложнений морфина при его интратекальном и эпидуральном введении во время артропластики коленного сустава 36

Sahib A. A., Sasaa M. A. Z., ALagha M. F. H.

Предоперационное использование прегабалина для предотвращения тошноты и рвоты после лапароскопической холецистэктомии 41

Подлепич В. В., Савин И. А., Шиманский В. Н.

Прогнозирование дисфагии после вмешательств на задней черепной ямке 47

ЭТИКА И НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-РЕАНИМАТОЛОГИИ*Шапвалов К. Г., Сумин С. А.*

Проблемы экспертной оценки медицинской помощи 52

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ*Пшениснoв К. В., Удальцов М. А., Александрoвич Ю. С., Казиахмедoв В. А., Есикoв В. В.,
Латин Г. В., Ироносoв В. Е.*

Электрокардиостимуляция при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей (клинический случай). 57

*Гаврилова Е. Г., Теплов В. М., Прасол Д. М., Бурыкина В. В., Александрова Е. А.,
Калмансон Л. М.*

Успешная сердечно-легочная реанимация с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (клинический случай). 64

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ*Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Кадочникова П. А.*

Протективные технологии современных методов респираторной поддержки в неонатальной практике. 69

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ*Мендибаев М. С., Работинский С. Е.*

Фармакологические методы стабилизации крови в экстракорпоральном контуре (обзор литературы). 81

Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В.

Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы) 89

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Dreval R. O., Zabolina A. N.

Clinical and economic rationale for access expansion of the ICU patients to the selective blood purification methods 6

Teplov V. M., Prasol D. M., Kolomoitsev V. V., Arkhangelsky N. D., Bagnenko S. F.

The center for the treatment of sudden cardiac death: the results of five years of work 17

Shatalov V. I., Belolipetskii S. S., Stroganov A. I., Shchegolev A. V., Romashchenko P. N., Semenov V. V.

Evaluation of the effectiveness of the erector spinae plane (ESP) block in endovideosurgical hernioplasty inguinal hernias 24

Sokolov S. V., Glushchenko V. A., Mikhlin A. E.

Frequency of typical complications of morphine during its intrathecal and epidural introduction in knee arthroplasty 36

Sahib A. A., Sasaa M. A. Z., ALagha M. F. H.

Preoperative pregabalin to prevent postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy 41

Podlepich V. V., Savin I. A., Shimanskiy V. N.

Prediction of dysphagia after posterior fossa surgery 47

ETHICS AND REGULATORY FRAMEWORK OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

Shapovalov K. G., Sumin S. A.

Problems of expert assessment of medical care 52

NOTES FROM PRACTICE

Pshenishov K. V., Udaltsov M. A., Aleksandrovich Yu. S., Kaziakhmedov V. A., Esikov V. V., Lapin G. V., Ironosov V. E.

Electrocardiostimulation in acute poisoning with antiarrhythmic drugs in children (clinical case) 57

Gavrilova E. G., Teplov V. M., Prasol D. M., Burykina V. V., Aleksandrova E. A., Kalmanson L. M.

Successful cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation (clinical case) 64

HELPING PRACTICING DOCTORS

Ryumin V. E., Kinzhalova S. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I., Kadochnikova P. A.

Protective technologies of modern methods of respiratory support in neonatal practice 69

LITERATURE REVIEW

Mendibaev M. S., Rabotinsky S. E.

Pharmacological methods for blood stabilization in the extracorporeal circuit (review of literature) 81

Ivkin A. A., Balakhnin D. G., Borisenko D. V., Grigoriev E. V.

Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature) 89



Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ

Ю. С. ПОЛУШИН¹, Д. В. СОКОЛОВ¹, Р. О. ДРЕВАЛЬ², А. Н. ЗАБОТИНА²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² НП «Центр Социальной Экономики», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать клинико-экономическую целесообразность использования селективных методов сорбции липополисахарида (ЛПС) в терапии сепсиса.

Материалы и методы. Использована клинико-экономическая модель оценки целесообразности применения некоторых технологий селективной сорбции липополисахарида. Модель разработана в соответствии с действующим отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в России. Целевая популяция – пациенты 18 лет и старше с сепсисом. Методология предполагала оценку имеющихся рандомизированных клинических исследований, а также исследований, включающих данные сетевых метаанализов и систематических обзоров применения изучаемых технологий. Произведен расчет прямых медицинских и непрямых немедицинских затрат с анализом влияния на бюджет в течение первого года и на временной горизонт в течение пяти лет.

Результаты. Определена величина прямых и косвенных затрат при использовании сорбционных устройств на основе колонок Эфферон ЛПС, Toraymyxin, Alteco LPS Adsorber, Токсипак. Показано, что среди терапевтических альтернатив наименьшую нагрузку на бюджет оказывает использование колонки Эфферон ЛПС.

Выводы. Использование технологий селективной сорбции липополисахарида в программе интенсивной терапии больных сепсисом хотя и сопровождается увеличением прямых и косвенных финансовых затрат, но в среднесрочной перспективе ведет к экономии бюджетных средств. Совершенствование механизма компенсации затрат на использование данной технологии – перспективный путь для улучшения исходов лечения сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, синдром мультиорганной дисфункции, острое повреждение почек, экстракорпоральная гемокоррекция, фармакоэкономика, клинико-экономическое исследование, эффективность затрат, заместительная почечная терапия

Для цитирования: Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Древал Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16.

Clinical and Economic Evaluation of the Blood Purification with Selective Sorption Techniques in ICU Patients

Yu. S. POLUSHIN¹, D. V. SOKOLOV¹, R. O. DREVAL², A. N. ZABOTINA²

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Nonprofit Partnership «Center for Social Economics», Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective was to analyze the clinical and economic feasibility of using selective methods of lipopolysaccharide (LPS) sorption for sepsis treatment.

Materials and methods. A clinical and economic model was used to assess the feasibility of using some technologies of selective lipopolysaccharide sorption. The model was developed in accordance with the current industry standard «Clinical and Economic Research» used in Russia. The target population was patients of 18 years old and older with sepsis. The methodology involved the evaluation of available randomized clinical trials, as well as studies involving data from network meta-analyses and systematic reviews of the use of the studied technologies. The calculation of direct medical and indirect non-medical costs was made with an analysis of the impact on the budget during the first year and on the time horizon for five years.

Results. The value of direct and indirect costs was determined when using sorption devices based on Efferon LPS, Toraymyxin, Alteco LPS Adsorber, Toxipak columns. It was shown that among the therapeutic alternatives, the use of the Efferon LPS column had the least burden on the budget.

Conclusion. The use of selective lipopolysaccharide sorption technologies in the intensive care program for sepsis patients, although accompanied by an increase in direct and indirect financial costs, leads to budget savings in the medium term. Improving the mechanism for compensating the costs of using this technology is a promising way to improve the outcomes of sepsis treatment.

Key words: sepsis, septic shock, multiple organ dysfunction syndrome, acute kidney injury, extracorporeal blood purification, pharmacoeconomics, clinical and economic study, cost effectiveness, replacement renal therapy

For citations: Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Dreval R. O., Zabotina A. N. Clinical and economic rationale for access expansion of the ICU patients to the selective blood purification methods. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16.

Для корреспонденции:
Юрий Сергеевич Полушин
E-mail: polushin1@gmail.com

Correspondence:
Yury S. Polushin
E-mail: polushin1@gmail.com

Введение

Сепсис – жизнеугрожающее состояние, проявляющееся развитием органной дисфункции в ответ на формирование инфекционного очага. Экономические потери, ассоциированные с сепсисом, огромны. В США стоимость законченного случая варьирует от 18000 \$ при лечении сепсиса [7] до 38000 \$ – септического шока [9]; в Европе – от 11000 € до 16000 € соответственно [10].

Одно из наиболее частых осложнений сепсиса – острое повреждение почек (ОПП), его развитие примерно в $\frac{2}{3}$ случаев требует подключения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13, 17, 19, 23]. Время оптимального старта экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) является предметом дискуссии, но есть данные, что оно значимо влияет на результат [29]. Предполагается, что исходы лечения септических больных могут быть улучшены при более широком использовании технологий, позволяющих селективно сорбировать липополисахарид. Одна из причин, по которой их медленно внедряют в практику, – экономическая. В какой-то степени этот фактор даже повлиял на содержание раздела по детоксикации в последних международных рекомендациях по лечению пациентов с сепсисом «Surviving Sepsis Campaign – 2021» [16].

Цель работы: проанализировать клинико-экономическую целесообразность использования селективных методов сорбции липополисахарида в терапии сепсиса.

Материалы и методы

Модель клинико-экономической оценки селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции основана на анализе прямых и непрямых затрат при проведении ЭГК и основной терапии септического шока, затрат на коррекцию и лечение осложнений в рамках российской системы обязательного медицинского страхования. Программная база модели – «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата» [1]. Временные рамки моделирования – первый год и пять лет после применения сорбционных альтернатив со ставкой дисконтирования 5%.

Разработка модели начиналась с определения спектра терапевтических альтернатив, имеющих действующую российскую сертификацию устройств для селективной сорбции липополисахарида. Далее был определен список устройств с опубликованными данными по клинической эффективности и исключены устройства с недостаточными или противоречивыми данными. После определения перечня сорбционных устройств проведены поиск и анализ результатов исследований о клинической эффективности и безопасности выбранных устройств – результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализы и систематиче-

ские обзоры. Поиск проведен в системах e-Library, КиберЛенинка, PubMed, ResearchGate, Karger; использованы запросы: blood purification, random clinical trial, meta-analysis, sepsis, septic shock, ICU treatment, AKI sepsis, renal replacement therapy и др.

Целевая популяция – пациенты старше 18 лет с септическим шоком. Выделены две подгруппы, различающиеся наличием необходимости в ЗПТ: а) септический шок (СШ) без значимого острого повреждения почек: поддерживающая ЗПТ возможна для части пациентов по показаниям в первые сутки, далее ЗПТ не применяется; б) септический шок, осложнившийся тяжелым острым повреждением почек и требующим применения ЗПТ: ЗПТ проводится в ОРИТ до восстановления ренальных функций, далее возможна поддерживающая ЗПТ по показаниям.

В соответствии с выделенными подгруппами при анализе литературы были идентифицированы следующие критерии эффективности применения сорбционных устройств: а) выживаемость (связана с режимом ЭГК) – критерий конечной точки для клинико-экономического анализа; применим для обеих целевых групп пациентов с СШ с ОПП, так и без ОПП; б) независимость от диализа после ЗПТ, применяемой после ЭГК, – критерий для пациентов с СШ с ОПП [8].

В рамках текущего исследования критерием эффективности ЭГК принято сочетание исходов – количество выживших по обоим целевым подгруппам и независимых от диализа пациентов по группе пациентов с ОПП.

Влияние сорбции ЛПС на выживаемость. Результаты практически всех РКИ не обладают достаточной статистической значимостью как по причине т.н. «эффекта выжившего», так и по причине небольших выборок высокой гетерогенности. По мере аккумуляции данных РКИ был получен пул переменных, давших первые выводы о влиянии ЭГК на выживаемость при сепсисе в ОРИТ. Так, два метаанализа (один выполнен в 2013 г. и включал 16 РКИ, второй метаанализ от 2020 г. анализировал уже 39 РКИ) показали, что гемоперфузия для удаления эндотоксина высокой емкости эффективно снижала летальность. В первом случае относительный риск по отношению к консервативной терапии – RR 0,673, во втором же соотношение рисков (OR) составляло 0,40, в то время как чистые цитосорбенты не показали значимой эффективности [33, 38].

С учетом целевой группы исследования нас особенно интересовали РКИ с пациентами с септическим шоком несмотря на то, что объективных исследований, посвященных этому вопросу, очень мало. Проведенное в 2016–2018 гг. РКИ ASSET для колонки с малой сорбционной емкостью Alteco LPS Adsorber не дало значимых результатов в отношении влияния устройства на выживаемость и функциональные показатели [24, 25].

Относительно колонки Toraymixin, обладающей высокой сорбционной емкостью, в РКИ

EUPHRATES от 2018 г. (450 взрослых пациентов с септическим шоком) не было обнаружено ее влияния на выживаемость [14]. В 2018 г. в post hoc анализе результатов РКИ EUPHRATES был сделан вывод, что адсорбция эндотоксина устройством высокой емкости все же повышает выживаемость пациентов с септическим шоком (преимущество перед традиционной терапией в 10,7% за период 28 дней; OR 0,52, P=0,05) [22].

В 2021–2022 гг. было проведено первое в России РКИ, посвященное ЭГК при СШ, ЛАССО – липополисахаридная адсорбция при септическом шоке (протокол: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04827407>) для колонки с высокой сорбционной емкостью Эфферон ЛПС. В качестве первичной конечной точки РКИ выбран факт выведения из состояния септического шока. Приняты во внимание следующие результаты (данные публикуются с разрешения правообладателей на информацию): септический шок успешно разрешался у 68% пациентов в группе Эфферон ЛПС и у 40% пациентов в группе контроля (P=0,05); длительность септического шока у выживших пациентов составила 59 часов, а в группе контроля – 101 час (P=0,026).

Выживаемость отнесена к вторичным конечным точкам РКИ ЛАССО; при этом был получен классический для РКИ результат: статистически значимые взаимосвязи выявлены на период первых 3 суток, после 3 суток значимость корреляций падала.

Подгруппа СШ, осложнившийся тяжелым ОПП: зависимость от диализа и продолжительность ЭГК/ЗПТ. На сегодня большинство исследователей признают, что экстракорпоральное очищение крови от циркулирующего эндотоксина приводит к торможению развития септического каскада, опосредованного ЛПС, улучшает гемодинамические показатели и клинический исход [5]. В России для медицинского использования зарегистрированы несколько колонок для адсорбирования циркулирующего в крови эндотоксина с использованием прямой гемоперфузионной терапии. Устройства, выпускаемые в виде колонки с сорбентом, по которым получены те или иные данные исследований *in vitro*, описаны отдельные случаи или проведены РКИ: Эфферон ЛПС (Efferon LPS), Toraymixin, Alteco LPS Adsorber, Токсипак (Toxipak).

Необходимо учитывать, что прямое сравнение терапевтических альтернатив сильно осложнено в силу ряда объективных причин. В частности, пациенты с септическим шоком – высоко гетерогенная группа, различающаяся по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, особенностям питания, потреблению лекарственных препаратов и других субстанций, очага инфекции и патогена, вызвавшего воспаление, а также по времени диагностики сепсиса и началу терапии [2, 18, 26, 27, 28]. Любая характеристика может значимо влиять на исход септического шока и успешность терапии [31]. Поэтому описание медицинских случаев применения колонок с сорбентом может быть интересно с

точки зрения выявления потенциальных побочных эффектов, однако никак не связано с доказательностью клинической эффективности колонки.

Гетерогенность популяции пациентов также затрудняет возможность сравнения результатов РКИ. Так, РКИ EUPHRATES (2018), включившее больных с широким спектром клинических проявлений выраженности септического шока, не получило доказательств эффективности устройств с картрижем PMX-V для снижения смертности. Повышение выживаемости было установлено только в post-hoc анализе для ограниченной подгруппы пациентов с относительно умеренным уровнем эндотоксемии [12, 14, 22]. РКИ ASSET (2015–2017), проведенное для оценки эффективности устройства Alteco LPS, содержало мягкие критерии включения пациентов, не вполне соответствующие септическому шоку, однако и при смягченных условиях за 2 года было набрано всего 15 пациентов, и РКИ прекращено без достижения результатов [24]. В то же время российское РКИ ЛАССО (2021–2022), ставившее целью оценку эффективности колонки Эфферон ЛПС, было проведено на когорте пациентов с тяжелым септическим шоком, что отразилось и на лабораторных показателях, и на высокой смертности в обеих группах. В связи с этим результативность использования у пациентов с выраженным септическим шоком и с умеренным должна быть разной, и колонки могут быть адекватно сопоставимы только с применением коэффициентов дисконтирования. Расчеты по подобным коэффициентам, однако, в научной литературе отсутствуют.

ОПП, требующее подключения ЗПТ, является одним из основных осложнений, увеличивающих затраты. Влияние длительности ЗПТ на выживаемость изучалось, но статистически значимых результатов получено не было. На сегодня продолжают исследования взаимосвязи режима ЗПТ с восстановлением ренальных функций, предотвращением развития хронической болезни почек (ХБП) и зависимости пациентов от диализа.

В 2014 г. проведено ретроспективное когортное исследование, обнаружившее разницу в исходах между продолжительной (ПЗПТ) и интермиттирующей (ИЗПТ) заместительной почечной терапией. Материал был основан на анализе базы данных пациентов в критическом состоянии. Продемонстрирована следующая корреляция зависимости от диализа и применявшегося режима ЗПТ: у пациентов с хроническим диализом с ПЗПТ – 16,4% на 90-й день, 21,7% через 3 года; при ИЗПТ, соответственно, 20,8% и 26,6%. Был сделан вывод о 25% меньшем риске развития зависимости от диализа среди тех, кому проводили ПЗПТ (отношение рисков к пациентам на ИЗПТ – HR 0,75) [36]. В метаанализе 2017 г. [32] был сделан вывод о преимуществе ПЗПТ над ИЗПТ для восстановления ренальных функций у пациентов с ОПП (RR 1,10). В метаанализе 2021 г. также был отмечен потенциал ПЗПТ для снижения инвалидизации пациентов ОРИТ и риска развития

терминальной ХБП с потребностью в хроническом гемодиализе с соответствующим уменьшением влияния на бюджет [37].

Список сорбционных устройств для моделирования: Эфферон ЛПС (АО Эфферон), Toraymixin (Toray Medical Co.), Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical AB), Токсипак (НПФ ПОКАРД). Колонки Десепта не рассматривались по причине недостаточного количества публикаций, а также публично размещенной информации о характеристиках колонок и инструкций к ним. Обзор основных характеристик сорбционных устройств приведен в табл. 1.

Для проведения анализа эффективности методов ЭГК создано дерево принятия решений с расчетом вероятностей переходов и конечных результатов (численность живых и независимых от диализа пациентов) для симулируемой группы в 1 000 пациентов для каждого метода ЭГК (рис. 1).

Методика учета затрат в модели. В основе расчета клинко-экономической эффективности заложен метод определения прямых и косвенных затрат на лечение пациентов с септическим шоком, а именно двух подгрупп: СШ без ОПП и СШ с ОПП. Клинко-экономическая эффективность рассчитывается как сумма прямых и косвенных затрат на одного исходного пациента из популяции и популяцию в целом, а также на одного живого и независимого от диализа пациента. Дополнительно определяется удельное экономическое бремя на душу населения. Удельные расходы на одного пациента из симулируемой группы определялись как средневзвешенные расходы по двум подгруппам в соответствии с весами подгрупп.

Прямые затраты. Расчет затрат начинается со стоимости процедур ЭГК, модель ориентирована на раннее проведение ЭГК в терапии СШ – до двух суток от развития сепсиса. Терапия СШ: пациенты получают начальную релевантную медицинскую помощь, санацию очага сепсиса, экстренное создание сосудистого доступа и один из видов ЭГК – 2 процедуры с 12-часовым перерывом. У части пациентов, не получающих процедуры ЭГК, существует риск развития ОПП [19].

Разовые затраты, включенные в расчет только для первого года модели:

1) создание сосудистого доступа для проведения ЭГК и ЗПТ в ОРИТ с учетом вероятности реконструкции;

2) санация очага сепсиса, проведение 2 процедур ЭГК в соответствии с инструкцией производителей – длительностью от 2 до 6 часов (в идеале 6 часов, но зависит от колонки) с 12-часовым перерывом между ними (по показаниям – проведение ЗПТ). Стоимость процедур определялась как стоимость колонок, расходных материалов и работы медицинской бригады;

3) ЗПТ в ОРИТ по показаниям. В случае ОПП – ежедневная на протяжении острого периода (гемофильтрация продолжительная или продленная, в зависимости от типа ЭГК) + поддерживающая

ИЗПТ (гемодиализ) в ОРИТ до восстановления ренальных функций со стандартной частотой – 3 процедуры в неделю;

4) терапия сепсиса в ОРИТ без учета стоимости ЭГК и ЗПТ. Длительность септического шока и длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре определена индивидуально для сорбционных устройств на основе РКИ и пост-анализов для РКИ;

5) терапия сепсиса/последствий сепсиса в стационаре после ОРИТ без учета стоимости ЗПТ.

Регулярные затраты, включенные с дисконтированием в расчет на всем временном горизонте модели с пересчетом на каждый недельный цикл.

После выписки из стационара прямые медицинские расходы предполагаются только для пациентов, у которых развилась ХБП-5 и зависимость от диализа: 1) диализ и реконструкция доступа пациентам, у которых развилась ХБП-5 в ОРИТ и/или в стационаре; 2) терапия ХБП-5 и осложнений от ХБП-5. При этом учитывали следующие позиции: 1) процедуры гемодиализа – 3 раза в неделю [8]; 2) реконструкция доступа у 40,2% диализных пациентов в год [7]; 3) лекарственная терапия у пациентов, получающих диализ – КСГ ds18.002; 4) терапия ХБП-5 дополнительно к диализу – КСГ st18.001; 5) терапия осложнений ХБП-5: анемии (КСГ ds 05.001), стенокардии (ds13.001), инфаркта миокарда (ds13.001), инсульта (st15.014), гипертонии (st13.002), вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) (ds35.002), сепсиса (st12.005). Перечень наиболее типичных осложнений и частота их возникновения взяты у Р. И. Ягудиной [7].

Косвенные затраты:

1) недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) вследствие:

– смерти пациентов – параметр фиксировали разово на этапе ОРИТ и стационара и учитывали во временном горизонте 5 лет;

– временной утраты трудоспособности во время пребывания в ОРИТ и в стационаре – параметр учитывали разово на первом году модели;

– инвалидизации после СШ с ОПП – параметр пересчитывали по каждому недельному циклу в горизонте 5 лет;

– временной утраты трудоспособности работающей части зависимых от диализа во время терапии осложнений ХБП-5 (параметр пересчитывали по каждому недельному циклу в горизонте 5 лет);

2) оплата листов временной утраты трудоспособности:

– выжившим пациентам на время пребывания в ОРИТ и в стационаре – параметр учитывали разово на первом году модели;

– работающей части зависимых от диализа во время терапии осложнений ХБП-5 (пересчитывали по недельному циклу в горизонте 5 лет);

3) социальные выплаты при инвалидизации:

– социальная пенсия и ежемесячные денежные выплаты зависимым от диализа, получившим степень инвалидности от 3 до 1 (параметр пересчитывали по каждому недельному циклу в горизонте 5 лет).

Таблица 1. Модели картриджей для клинико-экономического сравнения**Table 1. Models of devices used for clinical economic comparison**

Параметр	Toraymyxin	Эфферон LPS	Alteco LPS Adsorber	Токсипак
Сорбционная емкость по ЛПС, тыс. ЕЭ	640	790	7,5	20
Сорбционная емкость по цитокинам	X	XXX	X	X
Рекомендуемый антикоагулянт	Гепарин	Цитрат / гепарин	В инструкции без указаний	Гепарин / цитрат
Состав	Полистирольные волокна с лигандом, аффинным к ЛПС (Полимиксин В)	Макропористый сополимер сверхсшитого типа с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, суспензия в физрастворе	Полиэтиленовые диски с лигандом, аффинным к ЛПС	Гранулы агарозы с аффинным к ЛПС лигандом
Ориентировочная стоимость на 1-ю половину 2022 г.	750 000 руб.	210 000 руб.	300 000 руб.	230 000 руб.
РКИ	Да, 2 завершенных и 1 текущее. Значимое улучшение ряда лабораторных и функциональных показателей. Значимые результаты по снижению общей смертности получены по подгруппе второго РКИ и только в режиме post hoc анализа	Да, 1. Значимое снижение длительности СШ и смертности для группы с процедурами ЛПС-сорбции; улучшение ряда лабораторных и функциональных показателей	Да, 1, без получения значимых результатов; закрыто по причине малого числа участников	Нет. Только статьи по результатам анализа сорбционной емкости <i>in vitro</i> и кейсы по применению колонки в тех или иных МО на нескольких пациентах того или иного профиля
Длительность процедуры	2 ч	Рекомендуемая 4–6 ч, допустимая – до 12 ч	2 ч	2 ч
Побочные эффекты	Да, примерно в 70% случаев	Да, примерно в 10% случаев	Нет данных, отсутствует нужная выборка	Нет данных, отсутствует нужная выборка
Спектр сорбции	ЛПС	ЛПС, цитокины и миоглобин	ЛПС	ЛПС

Ключевые допущения модели:

1) с учетом отсутствия исследований, в которых рассматриваемые терапевтические альтернативы сравнивались по одинаковым показателям клинической эффективности, либо отдельных РКИ по одинаковым показателям клинической эффективности, имеющих статистическую значимость, показатели клинической эффективности для модели рассчитаны на основе доступных метаанализов, имеющих широкое стратифицирование по группам сорбционных устройств [33, 38];

2) по каждой терапевтической альтернативе рассчитаны индивидуальные отношения шансов к традиционной терапии по критерию выживаемости на основе характеристик, релевантных тому или иному типу сорбционных устройств в метаанализах;

3) в качестве основы для расчета уровней выживаемости по сорбционным устройствам использованы отношения шансов, полученные из обзорных исследований, и уровень выживаемости пациентов после традиционной терапии, показанный в РКИ ЛАССО, как единственного доступного российского РКИ (47%);

4) оценка клинической эффективности выстроена в виде 2 последовательных ступеней – оценка выживаемости, к которой добавлена оценка доли независимых от диализа пациентов;

5) в модели использованы комплексные тарифы для терапии сепсиса в ОРИТ и в стационаре, отдельные расходы рассчитаны только для процедур ЭГК и ЗПТ;

6) колонки разделены на 2 класса по сорбционной емкости – высокой (200 тыс. ЕЭ по плазме человеческой крови и более) и низкой. Это связано, в первую очередь, с зарубежными исследованиями, в которых эффективность сорбции оценивалась на колонках с высокой сорбционной емкостью, в то время как по колонкам с базовыми характеристиками (15–20 тыс. ЕЭ) не было получено статистически обоснованных доказательств эффективности, отличающейся от эффективности большинства видов ЭГК;

7) эффективность колонок оценивали только по сорбционной емкости для эндотоксина;

8) для подгруппы пациентов с ОПП в качестве базовой ЗПТ брали ПЗПТ, так как ИЗПТ не рекомендована для детоксикации у тяжелых пациентов с множественной органной дисфункцией, а также потому, что она дает меньше осложнений в виде зависимости от диализа;

9) смертность учитывали только на этапе ЭГК в ОРИТ, так как долгосрочная выживаемость пациентов преимущественно определяется основным заболеванием, приведшим к септическому шоку и множественной органной дисфункции, и терапией заболевания;

10) модель учитывала только обычное состояние здоровья населения и не была рассчитана на процессы во время пандемии COVID-19 [11];

11) в основе расчета клинико-экономической эффективности заложен метод определения прямых и косвенных затрат пациентов с септическим шоком, а

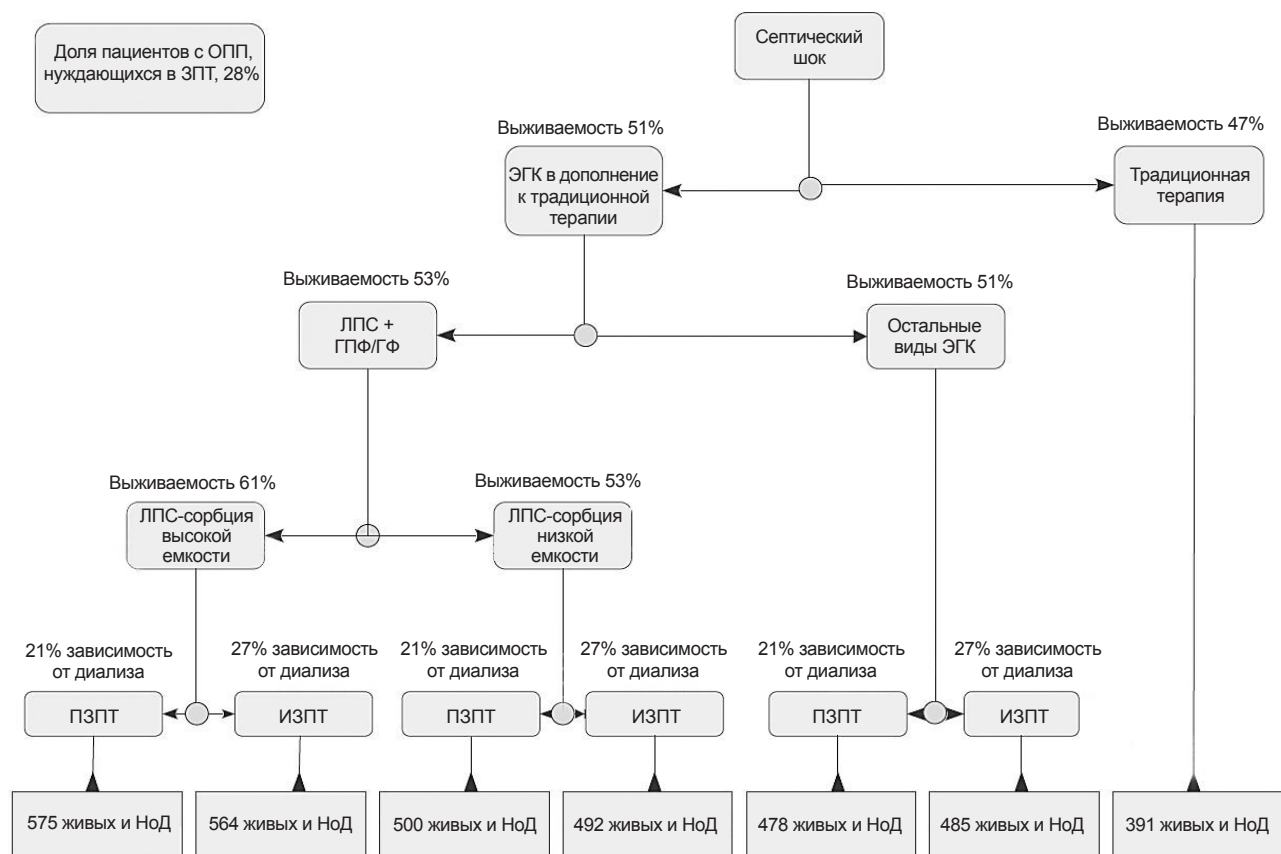


Рис. 1. Дерево принятия решения для пациентов с септическим шоком (*НоД – независимые от диализа)

Fig. 1. Decision tree for patients with septic shock (*IoD – independent of dialysis)

именно двух подгрупп: СШ без ОПП и СШ с ОПП. Клинико-экономическая эффективность рассчитывалась как сумма прямых и косвенных затрат на одного исходного пациента из популяции и популяцию в целом, а также на одного живого и независимого от диализа пациента. Дополнительно определялось удельное экономическое бремя на душу населения. Удельные расходы на одного пациента из симулируемой группы определялись как средневзвешенные расходы по двум подгруппам в соответствии с весами подгрупп. Макроструктура затрат на терапию больных с СШ определялась как средневзвешенные затраты на больных двух подгрупп: больные с СШ без ОПП, и затраты на больных с СШ с ОПП.

Результаты

Все расчеты выполнены в ценах за 2021–2022 гг. в рублях. Результаты клинико-экономического анализа представлены в показателях удельных затрат, эффективности затрат и изменений бюджетного экономического бремени у больных с СШ (как оценка средневзвешенной стоимости по двум подгруппам с и без ОПП и группой с преимущественно консервативным лечением).

Результаты моделирования затрат на одного пациента с СШ «на входе» в первый год (год лечения, табл. 2): в структуре затрат преобладали прямые

затраты – терапия СШ и ЭГК (70–80%). Сумма прямых затрат, необходимых для терапии СШ, была меньше всего при консервативной терапии – около 1,1 млн руб. на человека. Однако с учетом косвенных затрат (недополученного ВВП, выплат при временной утрате трудоспособности и инвалидизации) консервативная терапия уступала по экономичности терапии с ЭГК на основе картриджа Эфферон ЛПС.

По экономичности суммарных затрат (без учета эффективности) на одного пациента «на входе» лидировал картридж Эфферон ЛПС – 1,78 млн руб. за первый год. Протоколы без ЭГК (консервативная терапия) дали затраты больше на 69 тыс. руб. на человека. Протоколы на основе ЭГК с картриджами Токсипак и Alteco предполагали расход около 2,2 млн руб. и 2,3 млн руб. на человека в год соответственно. Наиболее «тяжеловесен» оказался протокол на основе картриджа Togaumuxin – практически 3 млн руб. на пациента в первый год.

Во временном периоде в 5 лет с дисконтированием 5% в структуре затрат преобладали косвенные – до 70%. По суммарным расходам на 1 пациента за 5 лет худшая экономичность, как и за первый год, была у протокола лечения с картриджем Togaumuxin – 5,2 млн руб. за 5 лет. Лечение без ЭГК в рамках традиционной терапии очень близко по сумме затрат – 5,1 млн руб. Наименьший объем затрат – у протокола с картриджем Эфферон ЛПС – 4,0 млн руб.

Таблица 2. Затраты на одного пациента «на входе» с СШ в первый год, тысяч рублей

Table 2. Cost per one patient 'on entry' with septic shock in ICU patients the first year after therapy, thousands of rubles

Затраты на одного пациента с СШ с ОПП в первый год, тысяч рублей	Эфферон ЛПС	Токсипак	Alteco LPS	Toraymixin	Консервативная терапия
Прямые затраты на лечение, в том числе:	1 228	1 559	1 682	2 426	997
Комплекс ЭГК + ЗПТ	849	929	1 052	1 936	119
Терапия в ОРИТ	284	472	472	318	745
Терапия в стационаре	95	158	158	172	133
Остальные затраты в первый год					
Затраты на терапию и осложнений и гемодиализ	47	41	41	47	120
Сумма прямых затрат	1 274	1 600	1 722	2 472	1 117
Косвенные затраты	503	603	603	519	729
Сумма затрат на одного пациента в первый год	1 777	2 202	2 325	2 992	1 846
Разница с наименьшим вариантом на пациента	–	425	548	1 215	69
Остальные затраты за пять лет с дисконтированием					
Затраты на терапию и осложнений и гемодиализ	245	212	212	245	620
Сумма прямых затрат	1 473	1 771	1 894	2 670	1 617
Косвенные затраты	2 561	2 897	2 897	2 577	3 441
Сумма затрат на одного пациента за пять лет с дисконтированием	4 033	4 669	4 791	5 248	5 058
Разница с наименьшим вариантом на пациента	–	636	758	1 215	1 025

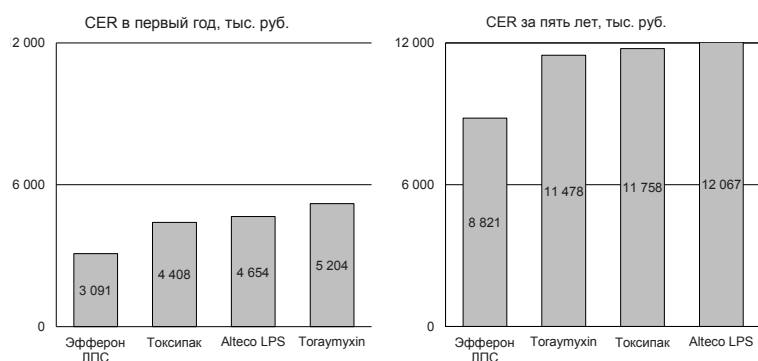
**Рис. 2.** Удельные затраты на одного живого и независимого от диализа пациента с СШ и СМОД в первый год после терапии и за пять лет с дисконтированием, тысяч рублей

Fig. 2. Net costs for one alive and independent from dialysis patient with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) within the first year and five years after therapy, with discounting, thousands of rubles

Анализ «затраты – эффективность». Показатель эффективности затрат (CER, cost-effectiveness ratio) отражает удельные затраты бюджета (сумма прямых и косвенных затрат) на достижение состояния эффективности одним пациентом. Предпочтительной считается терапевтическая альтернатива, имеющая наименьший показатель CER.

Рейтинг по этому показателю возглавил Эфферон ЛПС – 3,1 млн. на одного живого и независимого от диализа пациента «на выходе» после терапии СШ (рис. 2). В расчете на временной горизонт 5 лет с дисконтированием лидер рейтинга остался прежним.

Анализ влияния на бюджет. Заключается в расчете стоимости терапевтических альтернатив для реальной когорты пациентов (в отличие от симулируемых групп для анализа затрат и анализа «затраты-эффективность»). Показатель за первый год (табл. 3) показал, что гипотетическое исполь-

зование протокола на основе картриджа Эфферон ЛПС выгоднее Токсипак на 45 млрд руб., Alteco на 58 млрд руб. и Торагмуксин на 129 млрд руб. При этом его применение сочетается с большей выживаемостью по сравнению с другими колонками. При использовании Торагмуксин показатель выживаемости аналогичен, но затраты на лечение больше.

При расчете на временной горизонт 5 лет тенденция сохраняется – технологией с наименьшей нагрузкой на бюджет является протокол на основе картриджа Эфферон ЛПС (427 млрд руб. за 5 лет против 495 млрд руб. при использовании картриджа Токсипак, 508 млрд руб. – картриджа Alteco и 556 млрд руб. – картриджа Торагмуксин.)

Бремя на душу населения – наибольшее в варианте с Торагмуксин (3 819 руб. на человека), далее – консервативная терапия (3 682 руб.) и картридж Alteco (3 489 руб.).

Таблица 3. Анализ влияния на бюджет – расчет затрат на вероятную популяцию на первый год, млн руб.

Table 3. Budget impact analysis – cost calculation for the potential patient population within the first year, million rubles

Затраты на популяцию с СШ и МОД в первый год, миллионов рублей	Эфферон ЛПС	Токсипак	Alteco LPS	Toraymyxin
Прямые затраты на лечение	129 971	165 051	178 040	256 789
Терапия в ОРИТ	30 038	49 978	49 978	33 613
Терапия в стационаре	10 025	16 688	16 688	18 167
Комплекс: сорбция + ЗПТ	89 908	98 385	111 375	205 009
Прямые затраты на осложнения	4 950	4 296	4 296	4 950
Терапия ХБП	158	137	137	158
Гемодиализ	4 519	3 922	3 922	4 519
Осложнения при ХБП	273	237	237	273
Сумма прямых затрат	134 921	169 347	182 337	261 739
Косвенные затраты	53 166	63 889	63 889	54 944
Недополученный ВВП	51 790	62 114	62 114	53 143
Оплата листов временной утраты трудоспособности	913	1 373	1 373	1 339
Выплаты по инвалидизации	463	402	402	463
Сумма затрат на популяцию СШ + ОПП за первый год	188 087	233 236	246 225	316 683
Разница с наименьшим вариантом на популяцию	–	45 148	58 138	128 596
Эффективность – живых и независимых от диализа, чел.	60 911	52 866	52 866	60 911
CER, тыс. руб.	3 088	4 412	4 658	5 199
Бремя на душу населения, руб.	1 293	1 603	1 693	2 177

Обсуждение

Встречаемые в литературе цифры летальности при сепсисе варьируют в широких пределах: от 20% до 30% для сепсиса и от 40% до 60% для септического шока [15, 20, 21, 30]. Количество смертей в мире, ассоциированных с сепсисом, оценивается на уровне 11 млн [29], в России – более 140 тыс. [6], что свидетельствует о масштабности демографических потерь. Поиск эффективных методов снижения смертности и инвалидизации таких пациентов – важнейшая задача современной системы здравоохранения.

Лечение пациентов с сепсисом требует больших финансовых затрат. Европейские исследователи отмечают, что прямые медицинские расходы составляют около 30% в бремени сепсиса [34, 35]. Если учесть еще и косвенные расходы, такие как недополученный ВВП, выплаты по временной утрате трудоспособности и инвалидизации, то можно представить, какие затраты несут государства при организации лечения таких больных.

В среде анестезиологов-реаниматологов экономические аспекты лечения пациентов обсуждаются редко и в основном с позиции оценки растущих прямых затрат. По вполне понятным причинам акцент делается на исключительно медицинской составляющей – способности той или иной технологии переломить неблагоприятное течение патологического процесса. Однако представляется, что это неверно, поскольку адекватность финансирования прямо влияет на содержание интенсивного лечения и на технический прогресс в этой области, а возможность использовать новые дорогостоящие технологии – на результаты лечения и через это на совершенство-

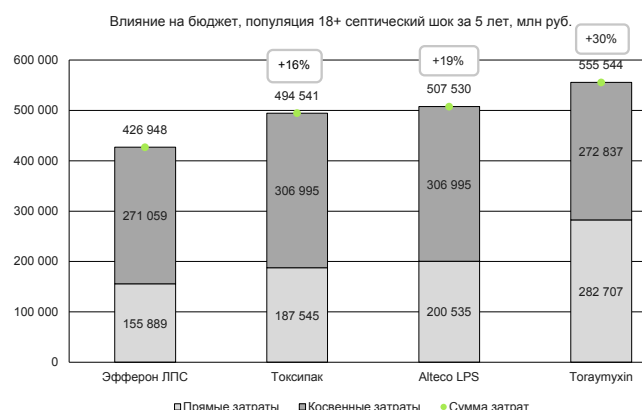


Рис. 3. Анализ влияния на бюджет терапевтических альтернатив во временном горизонте 5 лет с дисконтированием, миллионов рублей

Fig. 3. Budget impact analysis for the therapeutic alternatives within the time horizon of 5 years with discounting, million rubles

вание технологической составляющей интенсивной терапии, для чего требуются дополнительные ассигнования. Например, специалисты обратили внимание на то, что в последних международных рекомендациях по лечению пациентов с сепсисом «Surviving Sepsis Campaign – 2021» [16] появился пункт, не поддерживающий использование сорбционной терапии с помощью колонки с полимиксином В. Объяснение – дороговизна технологии и недостаточность доказательств ее эффективности. Но ведь недостаток информации возможен просто из-за редкого применения технологии как раз вследствие ее дороговизны. Важно понимать, что большие прямые затраты на технологию еще не обязательно означают рост нагрузки на бюджет государства. В частности, выполненные нами ранее

медико-экономические расчеты [3, 4] показали, что грамотное использование заместительной почечной терапии при критических состояниях в долгосрочной перспективе ведет к экономии затрат бюджета на весьма большие суммы. Отсюда, соответственно, *неприменение* таких технологий – *утраченная выгода* для государства и уменьшение его возможностей субсидировать здравоохранение.

Результаты данной работы подводят к аналогичному выводу и в отношении сорбционной терапии. Исследования, посвященные использованию методик экстракорпоральной гемокоррекции на основе ЛПС-сорбции, особенно в протоколах с устройствами ЛПС-сорбции высокой емкости, дают основание рассчитывать на их положительное влияние на выживаемость пациентов и, следовательно, на потенциальное предотвращение демографических потерь, снижение не прямых и косвенных затрат, не говоря уже о снижении напряжения в сопутствующих этому социально значимых вопросах (упрощение

работы нестационарных диализных центров, улучшение отношения населения к системе здравоохранения и т. п.). Хотя проведение текущего исследования было связано с определенными методическими сложностями, его результаты представляются нам важными, показательными и нужными для дискуссий о целесообразности выделения средств на современные технологии терапии септического шока.

Выводы

1. Использование технологий селективной сорбции липополисахарида в программе интенсивной терапии больных сепсисом хотя и сопровождается увеличением прямых и косвенных финансовых затрат, но в среднесрочной перспективе ведет к экономии бюджетных средств.

2. Совершенствование механизма компенсации затрат на использование данной технологии – перспективный путь для улучшения исходов лечения сепсиса.

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. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция) / Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од, [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/GqdJz> (дата обращения: 28.07.2022).
2. Патерностер Д., Наги А. Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе: возможности применения данных технологий в кардиохирургии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 96–106. Doi:10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106.
3. Полушин Ю. С., Древал Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20. Doi:10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
4. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Фармакоэкономическая оценка интермиттирующей и продолжительной заместительной почечной терапии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 6–20. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-6-20.
5. Рубцов М. С., Шукевич Д. Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 4. – С. 20–30. Doi: 10.17116/anaesthesiology201904120.
6. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда. – 4-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с. ISBN: 978-5-8948-1988-4.
7. Ягудина Р. И., Абдрашитова Г. Т., Серпик В. Г. и др. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 4. – С. 34–39. Doi: 10.30809/phe.4.2014.5.
8. Ягудина Р. И., Абдрашитова Г. Т., Серпик В. Г. Фармакоэкономический анализ оказания медицинской помощи больным с хронической болезнью почек, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии методами перитонеального диализа и гемодиализа в условиях Российского здравоохранения // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 103–110. Doi: Doi:10.30809/phe.3.2015.2
9. Abdollahi M., Chelkeba L., Ahmadi A. et al. Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis // Indian J Crit Care Med. – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 401–11. Doi: 10.4103/0972-5229.160281.

REFERENCES

1. Guidelines for comparative clinical and economic evaluation of drugs (new revision). Approved by Edict No.242-od as of 29.12.2018 by Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation provides expertise, information and methodological support in implementing healthcare policy. (In Russ.) (Epub.). Available: <https://clck.ru/GqdJz> (Accessed 28.07.2022) (In Russ.).
2. Paternoster D., Nagi A. Immunomodulation, immunostimulation and extracorporeal blood purification for sepsis: perspectives for the technologies use in cardio surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 96–106. (In Russ.). Doi:10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106.
3. Polushin Yu. S., Dreval R. O., Zabolina A. N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods of renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no 5, pp. 7–20. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
4. Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Belousov D. Yu., Cheberda A. E. Pharmacoeconomic assessment of intermittent and continuous renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 6–20. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-6-20.
5. Rubtsov M. S., Shukevich D. L. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Anesthesiology i Reanimatologiya*, 2019, no. 4, pp. 20–30. (In Russ.) Doi:10.17116/anaesthesiology201904120.
6. Sepsis: classification, clinical diagnostic concept, and treatment. / Eds. by B. R. Gelfand. 4th ed., revised. Moscow, Medical information agency, 2017, 408 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-8948-1988-4.
7. Yagudina R. I., Abdrashitova G. T., Serpik V. G. Economic burden of chronic renal disease in the Russian Federation. *Farmakoeconomika: Teoriya i Praktika*, 2014, vol. 2, no. 4, pp. 34–39. (In Russ.). Doi:10.30809/phe.3.2015.2.
8. Yagudina R. I., Abdrashitova G. T., Serpik V. G. et al. Pharmacoeconomic analysis of medical care for patients with chronic renal disease in need of renal replacement therapy through peritoneal dialysis and hemodialysis in the Russian health system. *Farmakoeconomika: Teoriya i Praktika*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 103–110. (In Russ.). Doi:10.30809/phe.4.2014.5.
9. Abdollahi M., Chelkeba L., Ahmadi A. et al. Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Crit Care Med*, 2015, vol. 19, no. 7, pp. 401–11. Doi: 10.4103/0972-5229.160281.

10. Bagshaw S. M., Uchino S., Bellomo R. et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2007. Vol. 2, № 3. – P. 431–9. Doi: 10.2215/CJN.03681106.
11. Beltrán-García J., Osca-Verdegel R., Pallardó F. V. et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches // *Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 48, № 12. – P. 1841–1844. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004625.
12. Bottiroli M., Monti G., Pincioli R. et al. Prevalence and clinical significance of early high endotoxin activity in septic shock: an observational study // *Journal of Critical Care*. – 2017. – № 41. – P. 124–129. Doi:10.1016/j.jcrc.2017.04.030.
13. Case J., Khan S., Khalid R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit // *Crit Care Res Pract*. – 2013. – № 2013. – P. 479730. Doi: 10.1155/2013/479730.
14. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The EUPHRATES randomized clinical trial // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, № 14. – P. 1455–1463. Doi:10.1001/jama.2018.14618.
15. Dupuis C., Bouadma L., Ruckly S. et al. Sepsis and septic shock in France: incidences, outcomes and costs of care // *Ann Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. P. 145. Doi: 10.1186/s13613-020-00760-x.
16. 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.
17. Gemmell L., Docking R., Black E. Renal replacement therapy in critical care // *BJA Education*. – 2017. – № 17. – P. 88–93. Doi: 10.1093/bjaed/mkw070.
18. Gotts J. E., Matthay M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management // *BMJ*. – 2016. – № 353. – P. i1585. Doi:10.1136/bmj.i1585.
19. Hoste E. A., Bagshaw S. M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // *Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 1411–1423. Doi:10.1007/s00134-015-3934-7.
20. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study // *Intensive Care Med*. – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 1980–1989. Doi:10.1007/s00134-016-4504-3.
21. Kim J., Kim K., Lee H. et al. Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis // *Clin. Experim. Emerg. Med*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 49–63. Doi: 10.15441/ceem.18.007.
22. Klein D. J., Foster D., Walker P. M. et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial // *Intens. Care Med*. – 2018. – Vol. 44, № 12. – P. 2205–2212. Doi:10.1007/s00134-018-5463-7.
23. Lai T. S., Wang C. Y., Pan S. C. et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. R231. Doi:10.1186/cc13054.
24. Lipcsey M., Tenhunen J., Pischke S. E. et al. Endotoxin removal in septic shock with the alteco LPS adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial-the asset study // *Shock*. – 2020. – Vol. 54, № 2. – P. 224–231. Doi:10.1097/SHK.0000000000001503.
25. Lipcsey M., Tenhunen J., Sjölin J. et al. Abdominal septic shock – endotoxin adsorption treatment (ASSET) – endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial // *Trials*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 587. Doi:10.1186/s13063-016-1723-4.
26. Marik P. E. Don't miss the diagnosis of sepsis! // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 1–3. Doi:10.1186/s13054-014-0529-6.
27. Mat-Nor M. B., Ralib A., Abdulah N. Z. et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality // *Journal of critical care*. – 2016. – № 33. – P. 245–251. Doi:10.1016/j.jcrc.2016.01.002.
28. Mayr F. B. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 24. – P. 2495–503. Doi:10.1001/jama.2010.851.
29. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis // *Blood Purif*. – 2019. – № 47 Suppl 3. – P. 1–14. Doi: 10.1159/000499520.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the united states – an analysis based on timing of diagnosis and severity level // *Crit. Care Med*. – 2018. – Vol. 46, № 12. – P. 1889–1897. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003342.
10. Bagshaw S. M., Uchino S., Bellomo R. et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, vol. 2, no. 3, pp. 431-9. Doi: 10.2215/CJN.03681106.
11. Beltrán-García J., Osca-Verdegel R., Pallardó F. V. et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Crit Care Med*, 2020, vol. 48, no. 12, pp. 1841-1844. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004625.
12. Bottiroli M., Monti G., Pincioli R. et al. Prevalence and clinical significance of early high endotoxin activity in septic shock: an observational study. *Journal of Critical Care*, 2017, no. 41, pp. 124-129. Doi:10.1016/j.jcrc.2017.04.030
13. Case J., Khan S., Khalid R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*, 2013, no. 2013, p. 479730. Doi: 10.1155/2013/479730.
14. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 14, pp. 1455-1463. Doi:10.1001/jama.2018.14618.
15. Dupuis C., Bouadma L., Ruckly S. et al. Sepsis and septic shock in France: incidences, outcomes and costs of care. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 145. Doi: 10.1186/s13613-020-00760-x.
16. 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.
17. Gemmell L., Docking R., Black E. Renal replacement therapy in critical care. *BJA Education*, 2017, no. 17, pp. 88-93. Doi: 10.1093/bjaed/mkw070.
18. Gotts J. E., Matthay M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 2016, no. 353, pp. i1585. Doi:10.1136/bmj.i1585.
19. Hoste E. A., Bagshaw S. M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 2015, vol. 41, no. 8, pp. 1411-1423. Doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
20. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*, 2016, vol. 42, no. 12, pp. 1980-1989. Doi: 10.1007/s00134-016-4504-3.
21. Kim J., Kim K., Lee H. et al. Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis. *Clin. Experim. Emerg. Med.*, 2019, vol. 6, no. 1, pp. 49-63. Doi: 10.15441/ceem.18.007.
22. Klein D. J., Foster D., Walker P. M. et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 12, pp. 2205-2212. Doi: 10.1007/s00134-018-5463-7.
23. Lai T. S., Wang C. Y., Pan S. C. et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. R231. Doi: 10.1186/cc13054.
24. Lipcsey M., Tenhunen J., Pischke S. E. et al. Endotoxin removal in septic shock with the alteco LPS adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial-the asset study. *Shock*, 2020, vol. 54, no. 2, pp. 224-231. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001503.
25. Lipcsey M., Tenhunen J., Sjölin J. et al. Abdominal Septic Shock – Endotoxin adsorption treatment (ASSET) – endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 587. Doi: 10.1186/s13063-016-1723-4.
26. Marik P. E. Don't miss the diagnosis of sepsis! *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 1-3. Doi: 10.1186/s13054-014-0529-6.
27. Mat-Nor M. B., Ralib A., Abdulah N. Z. et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *Journal of critical care*, 2016, no. 33, pp. 245-251. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.002.
28. Mayr F. B. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*, 2010, vol. 303, no. 24. Doi: 10.1001/jama.2010.851.
29. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*, 2019; no. 47, suppl. 3, pp. 1-14. Doi: 10.1159/000499520.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the united states – an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 12. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003342.

31. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
32. Schoenfelder T., Chen X., Bleb H. H. Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury // *GMS Health Technology Assessment*. – 2017. – № 13. – doc 01. Doi: 10.3205/hta000127.
33. Snow T. A. C., Littlewood S., Corredor C. et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis // *Blood Purif.* – 2021. – Vol. 50, № 4–5. – P. 462–472. Doi: 10.3205/hta000127.
34. Tiru B., DiNino E. K., Orenstein A. et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis // *Pharmacoeconomics*. – 2015. – Vol. 33, № 9. – P. 925–937. Doi:10.1007/s40273-015-0282-y.
35. Torio C. M., Moore B. J. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013: Statistical Brief #204 Rockville (MD): agency for healthcare research and quality (US), 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/> (дата обращения: 09.02.2023).
36. Wald R., Shariff S. Z., Adhikari N. K. J. et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 4, № 42. – P. 868–77. Doi: 10.1159/000499589.
37. Ye Z., Wang Y., Ge L. et al. Comparing renal replacement therapy modalities in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and network meta-analysis // *Crit Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, № 5. P. e0399. Doi:10.1097/CCE.0000000000000399.
38. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
31. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
32. Schoenfelder T., Chen X., Bleb H. H. Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury. *GMS Health Technology Assessment*, 2017, no. 13, doc 01. Doi: 10.3205/hta000127.
33. Snow T. A. C., Littlewood S., Corredor C. et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif.*, 2021, vol. 50, no. 4-5, pp. 462-472.
34. Tiru B., DiNino E. K., Orenstein A. et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis. *Pharmacoeconomics*, 2015, vol. 33, no. 9, pp. 925-937. Doi: 10.1007/s40273-015-0282-y.
35. Torio C. M., Moore B. J. National inpatient hospital costs. The most expensive conditions by payer, 2013. Statistical Brief #204 Rockville (MD). Agency for healthcare research and quality (US), 2016. (Epub.). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/> (Accessed: 09.02.2023).
36. Wald R., Shariff S. Z., Adhikari N. K. J. et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 4, no. 42, pp. 868-77. Doi: 10.1159/000499589.
37. Ye Z., Wang Y., Ge L. et al. Comparing renal replacement therapy modalities in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Explor.*, 2021; vol. 3, no. 5, pp. e0399. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000399.
38. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии
E-mail: polushin1@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6313-5856, SPIN: 2006-1194

Соколов Дмитрий Васильевич

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7165-4701

Некоммерческое партнерство
«Центр Социальной Экономики»,
119421, Москва, Ленинский пр., д. 111, корп. 1

Древал Руслан Орестович

генеральный директор
E-mail: dreval.ruslan@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5109-7772, SPIN: 5531-3443

Заботина Анна Никитична

ведущий аналитик
E-mail: annasocio@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0378-9740

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Pavlov University,
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia*

Polushin Yuriy S.

Academician of the RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care
E-mail: polushin1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6313-5856, SPIN: 2006-1194

Sokolov Dmitry V.

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7165-4701

Nonprofit Partnership «Center for Social Economics»,
Build. 1, 111, Leninskiy ave., Moscow, 119421

Dreval Ruslan O.

General Director
E-mail: dreval.ruslan@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5109-7772, SPIN: 5531-3443

Zabotina Anna N.

Leading Analyst
E-mail: annasocio@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0378-9740



Центр по лечению внезапной сердечной смерти: результаты пяти лет работы

В. М. ТЕПЛОВ, Д. М. ПРАСОЛ, В. В. КОЛОМОЙЦЕВ, Н. Д. АРХАНГЕЛЬСКИЙ, С. Ф. БАГНЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

Цель: обобщить опыт работы Центра по лечению внезапной сердечной смерти и оценить перспективы использования вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО) в комплексе расширенной сердечно-легочной реанимации (СЛР).

Материалы и методы. 109 пациентов в возрасте $52,6 \pm 1,5$ лет, доставленных в стационар бригадами скорой медицинской помощи на фоне продолжающихся мероприятий сердечно-легочной реанимации.

Результаты. В большинстве случаев (78) расширенные реанимационные мероприятия были неэффективны, ЭКМО не применялась ввиду явного несоответствия критериям подключения технологии. В 15 случаях удалось добиться первичной стабилизации состояния без применения ЭКМО, и эти пациенты были переведены для дальнейшего лечения в ОРИТ, из них 8 впоследствии погибли. Экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация (ЭСЛР) применена в 16 случаях, в 6 случаях пациенты были деканюлированы после восстановления сердечной деятельности; также ЭКМО применялась посмертно 15 раз с целью сохранения донорских органов. Общая выживаемость среди доставленных в Центр составила 7,5%. Обнаружена корреляция между длительностью догоспитального периода и выживаемостью (время до госпитализации в стационар у выживших $42,7 \pm 9,6$ мин против умерших $64,31 \pm 3,13$ мин). Обнаружено, что связь между уровнем pH (AUC ROC 0,728) при поступлении и благоприятным исходом более достоверна, чем с уровнем EtCO_2 (0,266) и лактатом крови (0,387).

Вывод. Создание центров по лечению больных с рефрактерной остановкой кровообращения представляется целесообразным на базе стационаров 3-го уровня, имеющих возможность применения рентген-хирургических методов лечения. Внедрение в практику ЭСЛР должно сопровождаться изменением алгоритмов СЛР в догоспитальном периоде. Эффективность ЭСЛР определяется обязательным строгим соблюдением критериев подключения, которые могут пересматриваться по мере накопления опыта.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, внегоспитальная остановка кровообращения, экстракорпоральная мембранная оксигенация, стационарное отделение скорой медицинской помощи, органное донорство

Для цитирования: Теплов В. М., Прасол Д. М., Коломойцев В. В., Архангельский Н. Д., Багненко С. Ф. Центр по лечению внезапной сердечной смерти: результаты пяти лет работы гемокоррекции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 17–23. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-17-23.

The center for the treatment of sudden cardiac death: the results of five years of work

V. M. TEPOV, D. M. PRASOL, V. V. KOLOMOYTSEV, N. D. ARKHANGELSKY, S. F. BAGNENKO

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to summarize the Center's experience in the treatment of sudden cardiac death and to assess the prospects of using venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) in the complex of extended cardiopulmonary resuscitation (CPR).

Materials and methods. 109 patients aged 52.6 ± 1.5 years, delivered to the hospital by emergency medical teams with a background of ongoing cardiopulmonary resuscitation.

Results. In the majority of cases (78), extended resuscitation measures were ineffective, ECMO was not used due to inadequate technology connection criteria. In 15 cases, primary stabilization without ECMO was achieved, and these patients were transferred for further treatment to intensive care unit (ICU), 8 of them died later. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) was used in 16 cases, in 6 cases, patients were decannulated after cardiac recovery; also, ECMO was used postmortem 15 times to preserve donor organs. The overall survival rate among the delivered to the Center was 7.5%. We found out the correlation between the duration of the prehospital period and survival rate (time to hospital admission in survivors was 42.7 ± 9.6 min versus 64.31 ± 3.13 min in the deceased). The association between pH (AUC ROC 0.728) on admission and favorable outcome was found to be more reliable than EtCO_2 (0.266) and blood lactate (0.387).

Conclusion. The creation of centers for the treatment of patients with refractory circulatory arrest seems reasonable on the basis of level 3 hospitals with the possibility of using X-ray surgical methods of treatment. The widespread introduction of ECPR should be accompanied by the change of CPR algorithms in the prehospital period. The effectiveness of ECPR is determined by mandatory strict adherence to the connection criteria, which can be revised as experience accumulates.

Key words: sudden cardiac death, out-of-hospital circulatory arrest, extracorporeal membrane oxygenation, inpatient emergency department, organ donation

For citation: Teplov V. M., Prasol D. M., Kolomoitsev V. V., Arkhangelsky N. D., Bagnenko S. F. The center for the treatment of sudden cardiac death: the results of five years of work. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 17–23. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-17-23.

Для корреспонденции:
Вадим Михайлович Теплов
E-mail: vadteplov@mail.ru

Correspondence:
Vadim M. Teplov
E-mail: vadteplov@mail.ru

Введение

С октября 2017 г. по настоящее время на базе стационарного отделения скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России функционирует Центр по лечению внезапной сердечной смерти (далее – Центр). В него бригады городской станции скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга (СПб ГС СМП) доставляют пациентов в терминальном состоянии, развившемся на догоспитальном этапе, проводя в процессе транспортировки сердечно-легочную реанимацию (далее – СЛР). Возможности Центра позволяют при необходимости дополнить ее экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО), что сочетается с общемировой практикой [9]. Ряд крупных исследований указывает, что у пациентов с рефрактерной остановкой сердечной деятельности можно с помощью экстракорпоральной СЛР (ЭСЛР) улучшить результаты реанимации на 20–25% [7, 8, 12, 13], в том числе неврологический исход [1, 6].

В настоящее время эта технология недостаточна распространена в нашей стране, опыт использования вено-артериальной ЭКМО (ВА ЭКМО) при внегоспитальной внезапной остановке кровообращения (ВнеГОК) представлен единичными докладами [3–5]. Подробная статистика случаев ее применения в настоящее время не ведется [10]. Новой областью применения технологии стало использование ВА ЭКМО в донорстве с целью кондиционирования органов, но только в том случае, когда проводимая реанимация признается неэффективной, и после констатации смерти пациент может быть отнесен к категории потенциального донора [2].

Цель работы: обобщить опыт работы Центра по лечению внезапной сердечной смерти и оценить перспективы использования вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в комплексе расширенной СЛР.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование результатов лечения пациентов, поступивших в Центр в течение пятилетнего периода. СЛР на догоспитальном этапе проводили бригады СПб ГС СМП. В клинике Университета ее продолжали сотрудники стационарного отделения скорой медицинской помощи (СоСМП) с учетом рекомендаций Европейского сообщества по сердечно-легочной реанимации [11]. Компрессии грудной клетки осуществляли с помощью кардиомассажера LUCAS-II до момента запуска ВА ЭКМО с помощью аппарата Rotaflow, (если об этом принималось решение) либо до констатации эффективности и неэффективности реанимационных мероприятий. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Hamilton C2 (Hamilton Medical). При инициации процеду-

ры ВА ЭКМО пациентам пункционно по методике Сельдингера канюлировали бедренные сосуды венозными (21 и 23 Fr, Medtronic) и артериальными (17 и 19 Fr, Medtronic) канюлями. После последовательного применения дилататоров различного диаметра канюли имплантировали в соответствующие сосуды. Во всех случаях применяли ультразвуковую навигацию как во время пункции, так и во время позиционирования канюль. Оптимальное положение кончика венозной канюли в устье нижней полой вены или в правом предсердии оценивали с помощью секторного фазированного датчика из субкостального доступа. В составе контура применяли мембранные оксигенаторы Inspire 8 start P (Sorin) и Kewe (Microport), набор линий для перфузионной системы (Sorin). Заполнение контура осуществляли непосредственно перед запуском ВА ЭКМО. В составе инфузионной среды использовали физиологический раствор натрия хлорида с добавлением 100 мл 20% альбумина, цефтриаксона (2 г), метронидазола (500 мг) и гепарина (5 000 ед.).

Показаниями к ЭСЛР служили: 1) наличие свидетеля смерти, начавшего базовую СЛР до приезда СМП или начало расширенной СЛР силами бригады СМП менее чем через 5 минут от момента остановки кровообращения; 2) предполагаемое начало ЭКМО менее чем через 60 минут от момента остановки кровообращения; 3) транспортировка в стационар с применением электромеханического кардиомассажера; 4) сохранная фотореакция зрачков; 5) возраст менее 70 лет; 6) наличие электрической активности сердца.

Отказ от ЭСЛР базировался на основании достоверных и предполагаемых признаков: 1) наличие неизлечимых состояний и осложнений (запущенная онкология, тяжелые проявления диабета, наркомании и т.д.); 2) данные о состоявшемся или продолжающемся кровотечении; 3) травматический генез остановки кровообращения; 4) несоответствие одному или более критериев включения; 5) наличие признаков биологической смерти.

Основания для прекращения ЭСЛР: 1) неэффективность процедуры ЭКМО (тромбоз оксигенатора, внутреннее кровотечение, миграция канюли или другие неустраняемые осложнения); 2) развитие у пациента ранних признаков биологической смерти; 3) восстановление самостоятельной сердечной деятельности и отсутствие необходимости в продолжении экстракорпоральной поддержки гемодинамики.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся методами параметрической оценки с помощью коэффициента Стьюдента, также применялся ROC-анализ.

Результаты

Всего было госпитализировано 109 пациентов, средний возраст которых составил $52,6 \pm 1,5$ лет, в том числе 81 мужчин и 28 женщин. Обращало на себя внимание значительное число больных трудо-

Соответствие исследуемой группы критериям для подключения ЭСЛР

Correspondence of the study group with the criteria for connecting ESLR

№ п/п	Критерии применения	Число случаев в исследовании
1	Наличие свидетеля смерти	95
2	Немедленное начало СЛР свидетелем смерти	48
3	Транспортировка в стационар с применением механического устройства для кардиокомпрессий	91
4	Время от момента остановки кровообращения до ЭСЛР не более 1 часа	39
5	Наличие электрической активности сердца	39
6	Уровень лактата артериальной крови не более 8 ммоль/л EtCO ₂ более 10 мм рт. ст.	5 107
7	Сохранные фотореакции	19
8	Возраст менее 60 лет	77

способного возраста (18–65 лет) – 79 пациентов. Подавляющее большинство вошедших в группу пациентов (70 случаев) имели кардиологические причины остановки кровообращения, в том числе у 55 больных был диагностирован острый инфаркт миокарда. Среди «некардиогенных» причин лидирующую позицию занимал токсикологический агент (13), в том числе алкоголь и суррогаты (10). Также пусковыми механизмами остановки кровообращения были неизлечимые онкологические заболевания с острыми дебютными осложнениями (3), острые нарушения мозгового кровообращения (2), кровотечение из желудочно-кишечного тракта (2), анафилактикоидные реакции (2). Смертность пациентов с внегоспитальной остановкой кровообращения была крайне высока и по результатам нашей работы составила 92,6%.

Наиболее часто при поступлении зарегистрирована асистолия (49) и идиовентрикулярный ритм (19), резистентная фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия (20). Бригадами СМП 20 пациентов были доставлены с восстановленной самостоятельной сердечной деятельностью, что стало результатом эффективных мероприятий СЛР при транспортировке. Выжили из них, однако, лишь 3 человека, остальные умерли вследствие либо повторной остановки сердца, либо от последствий перенесенной тяжелой гипоксии.

При оценке информации об инициации СЛР на догоспитальном этапе было выяснено, что в 88% случаев остановка кровообращения наступила в присутствии свидетеля, но компрессии грудной клетки им были начаты незамедлительно (т. е. до приезда специализированной бригады) менее чем в половине случаев (44%). При этом только в половине случаев СЛР начинали медицинские работники, которые были рядом, когда наступила остановка кровообращения. В остальных случаях это были случайные прохожие. При немедленном начале СЛР в 8 случаях (7 – острый инфаркт миокарда, 1 – неуточненная аритмия) больных в конечном итоге удалось спасти и в последующем выписать из стационара.

ВА ЭКМО в рамках ЭСЛР применили 16 раз. Для подключения данного метода критерии во всех случаях соблюсти не удалось (таблица).

В 9 случаях причиной клинической смерти был острый инфаркт миокарда. Дважды остановка сердца носила аритмогенный характер, по одному разу ее причиной были каналопатия и инфекционный миокардит. Кроме того, как было выяснено впоследствии, к остановке кровообращения приводили передозировка наркотическими веществами и переохлаждение.

В 6 случаях попытки подключения и проведения ЭКМО были безуспешными, причиной чего послужили осложнения канюляции и самой процедуры (в том числе дважды – быстрое тромбирование оксигенатора). В 10 случаях удалось обеспечить эффективное искусственное кровообращение и газообмен, что позволило провести углубленное обследование пациентов с выполнением КТ-ангиографии головы, грудной клетки, брюшной полости, а также выполнить коронароангиографию, при которой у 8 пациентов было выявлено острое поражение коронарного русла, устраненное баллонной ангиопластикой и стентированием. Благодаря этому удалось добиться первичной стабилизации состояния и перевести пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии стационара. При этом у 6 больных в течение суток был восстановлен эффективный сердечный ритм (самостоятельно или после дефибрилляции), и они были отсоединены от ЭКМО. К сожалению, 9 человек из этих 10 пациентов в дальнейшем умерли вследствие развития осложнений и прогрессирования множественной органной дисфункции.

При явном несоответствии пациента критериям применения ЭСЛР и если продолжительность СЛР составляла более 30 минут, констатировали биологическую смерть. После этого умершие в 30 случаях рассматривались как посмертные потенциальные доноры, и им начинали ВА-ЭКМО с целью кондиционирования. Процедуру проводили до принятия решения о возможности использования органов для последующей трансплантации. Эффективными донорами стали 15 умерших, пригодными для пересадки были признаны 30 почек и 4 печени.

Средняя продолжительность помощи в догоспитальном периоде от начала реанимации до поступления в Центр пациентов (рис. 1) с благоприятным исходом, выписанных в конечном итоге из стационара, составила 42,7±9,6 мин, а средний

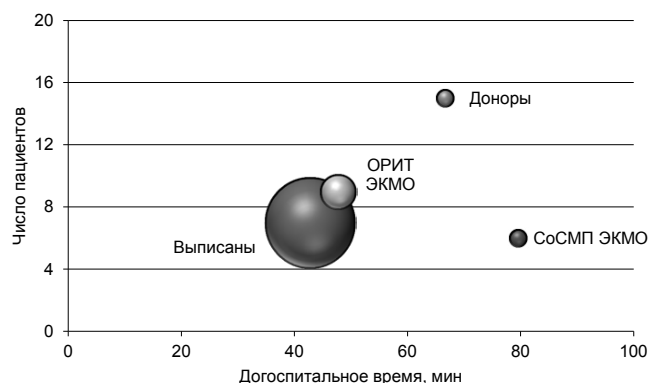


Рис. 1. Влияние продолжительности догоспитального периода на выживаемость пациентов

Fig. 1. The effect of the duration of the prehospital period on the survival rate of patients

койко-день в клинике – $26 \pm 4,1$ сут. Средняя продолжительность СЛР вне медицинской организации у пациентов, которым применяли технологию ЭСЛР, была $47,7 \pm 6,7$ мин (средний койко-день в ОРИТ $4,4 \pm 0,9$). Догоспитальное время у пациентов, погибших в СоСМП в первые сутки, несмотря на ЭКМО-поддержку, было $79,5 \pm 11,9$ мин. Средняя продолжительность догоспитального периода умерших составила $64,3 \pm 3,1$ мин, общее догоспитальное время – $64,1 \pm 7,4$ мин (5–240 мин).

Чем было больше догоспитальное время, тем были отчетливее проявления перенесенной вследствие остановки сердца гипоксии (рис. 2).

РОС-анализ продемонстрировал значимое влияние тяжелого метаболического ацидоза на выживаемость, хотя уровни лактата артериальной крови и показателя капнометрии не продемонстрировали достоверную корреляцию с благоприятным исходом (рис. 3).

Обсуждение

Представленные результаты первоначально могут вызвать сомнения в целесообразности развития подобной программы из-за небольшого числа выживших, очевидной сложности подключения ЭКМО при непрерывающемся проведении непрямого массажа сердца, что обуславливает высокую вероятность осложнений манипуляции. В то же время из 16 пациентов, которым применялась ЭСЛР, удалось обеспечить проведение полноценных лечебно-диагностических мероприятий десяти (62,5%), а восстановления сердечного ритма и успешного отсоединения ЭКМО добиться в шести (37,5%) случаях, что соответствует мировым данным [9].

Оценка организационных аспектов, выявившая значимое влияние на исход несвоевременного начала СЛР свидетелем внезапной остановки кровообращения, показала необходимость еще активнее заниматься обучением населения приемам первой помощи. Во всех случаях успешного излечения пациентов СЛР была инициирована реаниматором

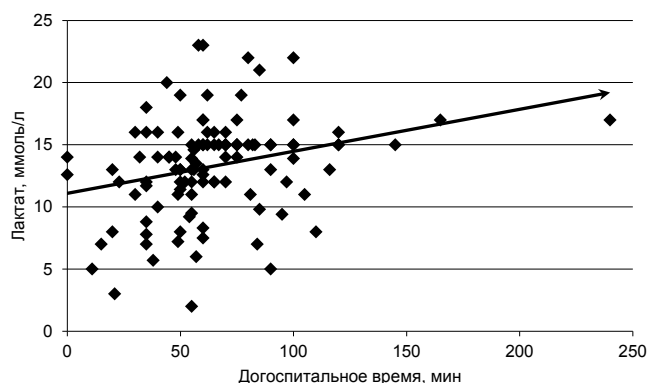


Рис. 2. Влияние продолжительности догоспитального времени на уровень лактата артериальной крови

Fig. 2. The effect of the duration of prehospital time on the level of arterial blood lactate

немедленно на месте происшествия. Также заставляет обратить на себя внимание затянутость реанимационных мероприятий, проводимых силами службы скорой медицинской помощи в догоспитальном периоде. Представляется целесообразным пересмотр алгоритма работы выездных бригад с данной группой пациентов в случае широкого внедрения технологии ЭСЛР. Это подтверждается продемонстрированными данными о влиянии своевременной эвакуации на течение постреанимационного периода в исследуемой группе пациентов: чем больше было догоспитальное время, тем отчетливее были проявления перенесенной вследствие остановки сердца гипоксии. В настоящее время обычная практика работы выездных бригад заключается в многократных попытках восстановления сердечного ритма на месте, а не в движении.

Первый опыт применения ЭКМО также дает пищу для размышлений. В нашем случае попытка ЭСЛР была фактически (в 13 из 16 случаев) предпринята в рамках «терапии отчаяния» с целью спасения молодых пациентов без видимых серьезных сопутствующих заболеваний. При этом критерии для подключения ЭСЛР, на которые изначально мы предполагали ориентироваться в случаях резистентности к стандартной терапии с предполагаемой обратимой причиной остановки кровообращения, были нами позаимствованы из рекомендаций Организации экстракорпоральной поддержки жизни (Extracorporeal Life Support Organization – ELSO) [9]. Однако, как видно из приведенной выше таблицы, в подавляющем большинстве случаев отмечалось несоблюдение как минимум одного из критериев применения данной технологии. Всем критериям соответствовали лишь 3 пациента. Причем во всех этих случаях методика оказалась эффективной – сердечная деятельность была восстановлена. К сожалению, несмотря на то, что их удалось отключить от ЭКМО, двое вскоре погибли из-за развившегося на фоне гипокоагуляции сильного кровотечения (в одном случае из поврежденного при трудной интубации на догоспитальном этапе мягкого неба, в другом – из поврежденной

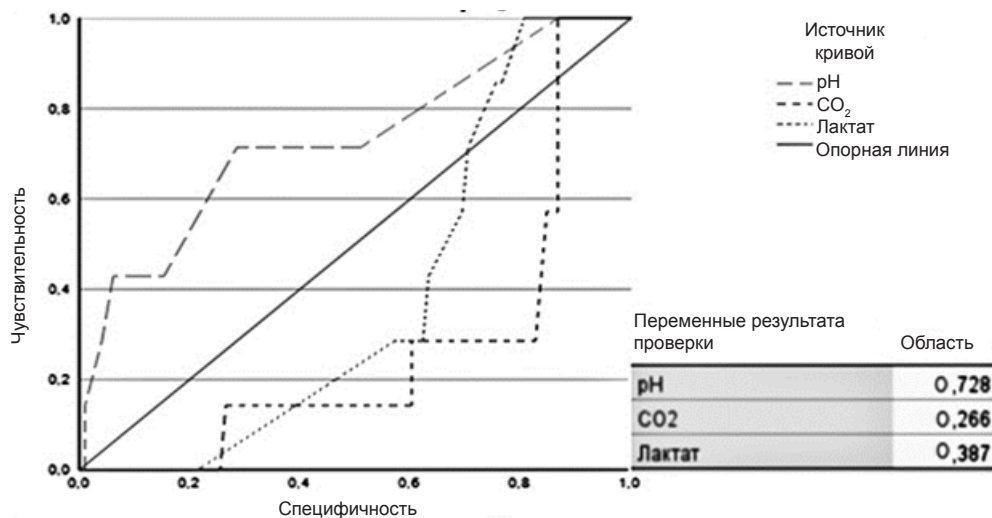


Рис. 3. Взаимосвязь метаболических изменений и выживаемости пациентов

Fig. 3. The correlation of metabolic changes and survival rate of patients

автоматическим кардиомассажером печени при проведении массажа сердца). Добиться полного восстановления витальных функций без грубых неврологических и когнитивных расстройств получилось у одного пациента (мужчина, 63 года).

С одной стороны, такие результаты лишней раз подчеркивают необходимость придерживаться строгих показаний к применению технологии. С учетом постоянно продолжающегося набора опыта ЭСЛР важно регулярно уточнять и при необходимости обновлять критерии. Например, до марта 2021 г. большинство исследователей считали, что уровень лактата артериальной крови является значимым параметром при принятии решения, однако в настоящее время предпочтение отдается EtCO₂. Мы же в нашем исследовании видели более высокую взаимосвязь благоприятного прогноза с pH артериальной крови.

С другой стороны, мировой опыт показывает, что ЭСЛР позволяет дополнительно использовать широкий спектр диагностических и лечебных процедур, недоступных при стандартных реанимационных мероприятиях. В частности, появляется возможность выполнить чрескожные коронарные вмешательства, что особенно актуально с учетом большого числа случаев внезапной смерти пациентов с ОИМ. Мы тоже смогли пойти этим путем и обеспечить успешное выполнение экстренной коронарографии и стентирование коронарных сосудов в условиях продолжающейся ЭСЛР у 8 пациентов.

Важна также еще одна составляющая: при отсутствии эффекта от проводимых реанимационных мероприятий и полного несоответствия критериям спасения после наступления биологической смерти умерший может рассматриваться как посмертный потенциальный донор органов. Посредством экстракорпоральной перфузии можно обеспечивать поддержку жизнедеятельности органокомплекса для дальнейшей эксплантации, формирование сосудистого банка биологических протезов, изъятых

у посмертных доноров, что важно для реализации государственной программы по развитию трансплантологической помощи в стране.

Таким образом, обобщенный анализ работы Центра показал, что даже в условиях действующих рекомендаций для скорой медицинской помощи, требующих эвакуации в медицинскую организацию пациентов только после восстановления сердечного ритма, при строгом соблюдении критериев подключения ЭСЛР может обеспечить расширение возможностей диагностики и лечения острых состояний, приведших к внегоспитальной остановке кровообращения, а в ряде случаев и спасения пациентов. Тем не менее, необходимо добиваться существенного сокращения догоспитального периода до 40 минут, в том числе за счет оснащения всех бригад электромеханическими устройствами для непрямого массажа сердца, что позволит проводить СЛР в движении. Госпитализация таких пациентов должна осуществляться в клиники с возможностью коронароангиографии, ЭКМО, а также имеющих в своей структуре CoСМП.

Выводы

1. Создание центров по лечению больных с рефрактерной остановкой кровообращения представляется целесообразным на базе стационаров, обладающих широким спектром лечебных и диагностических возможностей, в том числе коронароангиографией.

2. Широкое внедрение ЭСЛР должно сопровождаться изменением алгоритмов СЛР в догоспитальном периоде в сторону его сокращения с проведением непрямого массажа сердца с применением электромеханического кардиомассажера в процессе транспортировки в стационар, а не на месте.

3. Эффективность ЭСЛР определяется обязательным строгим соблюдением критериев подключения, которые могут пересматриваться по мере накопления опыта.

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

- Багненко С. Ф., Миннуллин И. П., Мирошниченко А. Г. Направления совершенствования организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной формах и медицинской эвакуации в субъекте Российской Федерации // Вестн. Росздравнадзора. – 2019. – № 3. – С. 70–74. Doi: 10.35576/article_5d135f4a728e49.79827942.
- Комедев С. С., Теплов В. М., Скворцов А. Е. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и трансплантология. Новые возможности применения технологии // Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе: материалы научно-практической конференции, Рязань, 18–19 апреля 2019 года / Научно-практическое общество врачей неотложной медицины; НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; НИИ скорой помощи им. И. И. Джanelidze. – М.: Научно-практическое общество врачей неотложной медицины, 2019. – С. 170–171.
- Резник О. Н., Скворцов А. Е., Теплов В. М. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в практике сердечно-легочной реанимации: обзор и перспективы технологии // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 92–97. Doi:10.24884/0042-4625-2018-177-4-92-97.
- Скворцов А. Е., Резник О. Н., Комедев С. С. Перспективы применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в практике сердечно-легочной реанимации // Скорая медицинская помощь. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 72–76. Doi:10.24884/2072-6716-2018-19-1-72-76.
- Теплов В. М., Комедев С. С., Скворцов А. Е. Экстренный пациент с невосстановленным сердечным ритмом как комплексная проблема догоспитального и госпитального этапов скорой медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 17–21. Doi:10.24884/2072-6716-2018-19-4-17-21.
- Теплов В. М., Комедев С. С., Скворцов А. Е. Первый опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в комплексе расширенной сердечно-легочной реанимации в стационарном отделении скорой медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 67–71. Doi:10.24884/2072-6716-2018-19-1-67-71.
- Abrams D., MacLaren G., Lorusso R. et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications // *Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 1–15. Doi: 10.1007/s00134-021-06514-y.
- Chen Y. S., Lin J. W., Yu H. Y. et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 554–561. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60958-7.
- ECLS International Summary of Statistics / Extracorporeal Life Support Organization [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elso.org/registry/international-summaryandreports/internationalsummary.aspx> (дата обращения: 09.02.2023).
- Регистр / Статистика / Рос. об-во специалистов ЭКМО. [Электронный ресурс]. URL: <https://xn--j1aeg1d.xn--p1ai/regitr/statistika> (дата обращения: 09.02.2023).
- New ERC Guidelines / European Resuscitation Council [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cprguidelines.eu> (дата обращения: 09.02.2023).
- Ouweneel D. M., Schotborgh J. V., Limpens J. et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1922–1934. Doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.
- Shin T. G., Jo I. J., Sim M. S. et al. Two-year survival and neurological outcome of in-hospital cardiac arrest patients rescued by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 3424–3430. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.183.
- Bagnenko S. F., Minnullin I. P., Miroshnichenko A. G. Directions for improving the organization of ambulance, including specialized ambulance, medical care, specialized medical care in emergency and emergency forms and medical evacuation in the subject of the Russian Federation // *Bulletin of Roszdravnadzor*, 2019, no. 3, pp. 70–74. (In Russ.) Doi: 10.35576/article_5d135f4a728e49.79827942.
- Komedev S. S., Teplov V. M., Skvortsov A. E. Extracorporeal membrane oxygenation and transplantology. New possibilities of technology application // Vector of development of high medical technologies at the hospital stage: materials of the scientific and practical conference, Ryazan, April 18–19, 2019 / Scientific and Practical Society of Emergency Medicine Doctors, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Moscow, Scientific and Practical Society of Emergency Medicine Doctors, 2019, pp. 170–171. (In Russ.)
- Reznik O. N., Skvortsov A. E., Teplov V. M. Application of extracorporeal membrane oxygenation in the practice of cardiopulmonary resuscitation: review and prospects of technology // *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 92–97. (In Russ.) Doi:10.24884/0042-4625-2018-177-4-92-97
- Skvortsov A. E., Reznik O. N., Komedev S. S. Prospects for the use of extracorporeal membrane oxygenation in the practice of cardiopulmonary resuscitation // *Emergency medical care*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 72–76. (In Russ.) Doi:10.24884/2072-6716-2018-19-1-72-76
- Teplov V. M., Komedev S. S., Skvortsov A. E. An emergency patient with an unrecoverable heart rhythm as a complex problem of prehospital and hospital stages of emergency medical care // *Emergency medical care*, 2018, vol. 19, no. 4, pp. 17–21. (In Russ.) Doi:10.24884/2072-6716-2018-19-4-17-21
- Teplov V. M., Komedev S. S., Skvortsov A. E. The first experience of using extracorporeal membrane oxygenation in the complex of extended cardiopulmonary resuscitation in an inpatient emergency department // *Emergency medical care*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 67–71. (In Russ.) Doi:10.24884/2072-6716-2018-19-1-67-71.
- Abrams D., MacLaren G., Lorusso R. et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications // *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48, no. 1, pp. 1–15. Doi: 10.1007/s00134-021-06514-y.
- Chen Y. S., Lin J. W., Yu H. Y. et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis // *Lancet*, 2008, vol. 372, pp. 554–561. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60958.
- ECLS International Summary of Statistics / Extracorporeal Life Support Organization. (Epub.), Available: <https://www.elso.org/registry/international-summaryandreports/internationalsummary.aspx> (Accessed: 09.02.2023).
- Register / Statistics / Russian Society of ECMO Specialists. (In Russ.) (Epub.), Available: <https://xn--j1aeg1d.xn--p1ai/regitr/statistika> (Accessed: 09.02.2023).
- New ERC Guidelines / European Resuscitation Council (Epub.), Available: <https://www.cprguidelines.eu> (Accessed: 09.02.2023).
- Ouweneel D. M., Schotborgh J. V., Limpens J. et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med*, 2016, vol. 42, pp. 1922–1934. Doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.
- Shin T. G., Jo I. J., Sim M. S. et al. Two-year survival and neurological outcome of in-hospital cardiac arrest patients rescued by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation // *Int J Cardiol*, 2013, vol. 168, pp. 3424–3430. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.183.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Теплов Вадим Михайлович

доцент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии
повреждений

E-mail: vadteplov@mail.ru, SPIN: 8399-5204

Прасол Денис Михайлович

ассистент кафедры скорой медицинской помощи
и хирургии повреждений

E-mail: denis.prasol@gmail.com, SPIN: 9626-8097

Коломойцев Владимир Владимирович

ассистент кафедры скорой медицинской помощи
и хирургии повреждений

E-mail: 89112441622@yandex.ru, SPIN: 2070-6247

Архангельский Никита Дмитриевич

ассистент кафедры скорой медицинской помощи
и хирургии повреждений

E-mail: arhanikmd@yandex.ru

Багненко Сергей Федорович

академик РАН, профессор, директор НИИ хирургии
и неотложной медицины, ректор

SPIN: 3628-6860

Теплов Vadim M.

Associate Professor of the Departments of Emergency Medical
Care and Injury Surgery

E-mail: vadteplov@mail.ru, SPIN 8399-5204

Prasol Denis M.

Assistant of the Departments of Emergency Medical Care
and Injury Surgery

E-mail: denis.prasol@gmail.com, SPIN 9626-8097

Kolomoitsev Vladimir V.

Assistant of the Departments of Emergency Medical Care
and Injury Surgery

E-mail: 89112441622@yandex.ru. SPIN 2070-6247

Arkhangelsky Nikita D.

Assistant of the Departments of Emergency Medical Care
and Injury Surgery

E-mail: arhanikmd@yandex.ru

Bagnenko Sergey F.

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor,
Director of the Research Institute of Surgery and Emergency
Medicine, Rector

SPIN: 3628-6860



Оценка эффективности Erector Spinae Plane (ESP) блока при эндовидеохирургических герниопластиках паховых грыж

В. И. ШАТАЛОВ, С. С. БЕЛОЛИПЕЦКИЙ, А. И. СТРОГОНОВ, А. В. ЩЕГОЛЕВ, П. Н. РОМАЩЕНКО, В. В. СЕМЕНОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность Erector Spinae Plane (ESP) блока в качестве компонента периоперационного обезболивания при эндовидеохирургических герниопластиках паховых грыж.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов, которым выполняли эндовидеохирургическую пластику паховых грыж. Всем пациентам, случайным образом разделенным на основную ($n=32$) и контрольную ($n=38$) группы, проводили общую комбинированную анестезию. В основной группе ее дополняли ESP-блоком, который выполняли ропивакаином на уровне L₁. Интраоперационно для анальгезии применяли фентанил. Показанием для его введения было повышение хирургического плетизмографического индекса (Surgical Pleth Index, SPI) более 50. В раннем послеоперационном периоде для обезболивания использовали кетопрофен и трамадол, которые вводили при развитии боли средней и высокой интенсивности. Эффективность ESP-блока оценивали путем сравнения суммарных доз анальгетических препаратов, которые потребовались для обезболивания во время операции и в раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп.

Результаты. В основной группе суммарные дозы фентанила и кетопрофена были статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). После операции трамадол применялся только у больных контрольной группы. У части пациентов основной группы, которым потребовалось обезболивание в раннем послеоперационном периоде ($n=15$), болевой синдром развивался только через 12 часов после окончания операции. Интраоперационная потребность в фентаниле у них не отличалась от других пациентов основной группы ($p>0,05$).

Выводы. При эндовидеохирургических герниопластиках паховых грыж применение ESP-блока в составе мультимодальной анальгезии способствует достижению хорошего уровня обезболивания как в интра-, так и в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ESP-блок, регионарная анестезия, мультимодальная анальгезия, эндовидеохирургическая герниопластика

Для цитирования: Шаталов В. И., Белоліпецкий С. С., Строгонов А. И., Щеголев А. В., Ромащенко П. Н., Семенов В. В. Оценка эффективности erector spinae plane (esp) блока при эндовидеохирургических герниопластиках паховых грыж // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 24–35. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-24-35.

Evaluation of the effectiveness of the erector spinae plane (ESP) block in endovideosurgical hernioplasty inguinal hernias

V. I. SHATALOV, S. S. BELOLIPETSKII, A. I. STROGONOV, A. V. SHCHEGOLEV, P. N. ROMASHCHENKO, V. V. SEMENOV

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

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effectiveness of the erector spinae plane block (ESP-block) as a component of perioperative analgesia in endovideosurgical hernioplasty of inguinal hernias.

Materials and methods. The study included 70 patients who underwent endovideosurgical plastic surgery of inguinal hernias. All patients randomly divided into the main ($n=32$) and control ($n=38$) groups, were given general combined anesthesia. In the main group, it was supplemented with the ESP-block, which was performed with ropivacaine at the L1 level. Intraoperatively, fentanyl was used for analgesia. The indication for its introduction was an increase in the Surgical Pleth Index (SPI) of more than 50. In the early postoperative period, ketoprofen and tramadol were used for analgesia, which were administered with the development of moderate and high intensity of the pain. The effectiveness of the ESP-block was evaluated by comparing the total doses of analgesic drugs that were required for analgesia during surgery and in the early postoperative period in patients of both groups.

Results. In the main group, the total doses of fentanyl and ketoprofen were statistically significantly lower compared to the control group ($p<0.01$). After surgery, tramadol was used only in patients of the control group. In some patients of the main group who required analgesia in the early postoperative period ($n=15$), the pain syndrome developed only 12 hours after the end of the surgery. Their intraoperative need for fentanyl did not differ from other patients of the main group ($p>0.05$).

Conclusion. In endovideosurgical hernioplasty of inguinal hernias, the use of the ESP-block as part of multimodal analgesia contributes to achieving a good level of analgesia both intra- and in the early postoperative period.

Key words: ESP-block, regional anesthesia, multimodal analgesia, endovideosurgical hernioplasty

For citation: Shatalov V. I., Belolipetskii S. S., Strogonov A. I., Shchegolev A. V., Romashchenko P. N. Evaluation of the effectiveness of the erector spinae plane (ESP) block in endovideosurgical hernioplasty inguinal hernias. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 24–35. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-24-35.

Для корреспонденции:
Владимир Игоревич Шаталов
E-mail: vishatalov@yandex.ru

Correspondence:
Vladimir I. Shatalov
E-mail: vishatalov@yandex.ru

Введение

Ежегодно в мире выполняют около 20 миллионов грыжесечений. Среди них одним из наиболее часто выполняемых хирургических вмешательств является эндовидеохирургическая герниопластика паховых грыж [3]. Этот метод лечения обладает

целым рядом преимуществ перед традиционным открытым грыжесечением. Так, при сопоставимых клинических результатах использование эндовидеохирургической техники позволяет сократить длительность госпитализации на 1,28 дня и снизить стоимость лечения на 2400\$ США [20]. Это достигается, в том числе, за счет реализации программы

ускоренного восстановления пациента (так называемой «fast-track хирургии»), одним из важнейших направлений которой является установление надежного контроля над периоперационной болью. Однако применение с этой целью опиатных анальгетиков сопряжено с риском развития таких хорошо известных побочных эффектов, как тошнота, рвота и запор, а использование различных нестероидных противовоспалительных средств далеко не всегда может быть эффективно [18]. Использование же нейроаксиальных методов препятствует ранней активизации пациентов, что противоречит современному подходу к лечению.

В связи с этим перспективным представляется использование в качестве компонента интра- и послеоперационной анальгезии так называемого ESP-блока. Это относительно новая методика регионарной анестезии, выполняемая под ультразвуковым (УЗ) контролем, при которой местный анестетик вводят в межфасциальное пространство между поперечными отростками позвонков и *m. erector spinae*, что вызывает блокаду спинномозговых нервов и, как следствие, обезболивает иннервируемой ими области [9]. Целью исследования была оценка эффективности ESP-блока в качестве компонента периоперационного обезбоживания у пациентов, которым выполняли эндовидеохирургическую герниопластику паховых грыж.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе клиники факультетской хирургии ВМедА им. С. М. Кирова. Проведенное исследование является рандомизированным открытым. Были отобраны 70 пациентов, поступивших на плановую пластику паховой грыжи. Письменное информированное согласие получено от каждого пациента, включенного в исследование. Критериями включения также явились: паховая грыжа без признаков ущемления, возраст от 18 до 80 лет. Критериями невключения послужили любые противопоказания к проведению регионарной анестезии.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Распределение групп выполнено с помощью заранее определенной случайной последовательности 1:1. Изначально в первую (основную) группу были включены 35 пациентов, которым выполняли сочетанную анестезию с использованием общей комбинированной анестезии и ESP-блока. Однако у 3 пациентов при выполнении регионарной анестезии не удалось добиться четкой УЗ визуализации анатомических ориентиров и иглы, в связи с чем они были переведены во вторую (контрольную) группу, в которой проводили только общую комбинированную анестезию. Таким образом, общее количество больных, вошедших в группу сравнения, составило 38 человек.

В основной группе ESP-блок выполняли всем пациентам до индукции общей анестезии. Перед

началом манипуляции у каждого больного был обеспечен периферический венозный доступ. ESP-блок проводили в положении пациента сидя на операционном столе со спущенными вниз ногами. В процессе его выполнения контролировали артериальное давление и насыщение гемоглобина кислородом, осуществляли электрокардиографический мониторинг во II отведении.

Исходя из локализации области оперативного вмешательства и соответствующей ей зоны сегментарной чувствительной иннервации, инъекцию анестетика осуществляли на уровне ипсилатерального поперечного отростка L_1 . Далее высокочастотный линейный ультразвуковой (УЗ) датчик располагали на стороне оперативного вмешательства параллельно позвоночному столбу в сагиттальной плоскости на уровне остистого отростка L_1 . Для визуализации верхушки поперечного отростка L_1 датчик смещали в латеральном направлении до появления характерной акустической тени (рис. 1).

После ее позиционирования в центре экрана ультразвукового аппарата начинали введение УЗ-контрастной иглы, которую продвигали в продольной плоскости датчика до контакта с поперечным отростком L_1 позвонка (рис. 2, а). Правильное положение кончика иглы в подфасциальном пространстве *m. erector spinae* определяли введением 2–4 мл изотонического раствора NaCl. Положение считалось правильным, если введенный раствор приподнимал *m. erector spinae* над поперечным отростком, не расширяя при этом саму мышцу (рис. 2, б). После этого осуществляли дробное введение 30 мл 0,5% ропивакаина с обязательным выполнением аспирационной пробы. Когда манипуляция завершалась, пациента переводили в горизонтальное положение и начинали проведение общей комбинированной анестезии.

В соответствии с упреждающей стратегией мультимодальной анальгезии перед индукцией анестезии всем пациентам осуществляли инфузию 100 мл 1%-ного раствора парацетамола [1]. Одновременно с этим с целью дальнейшего контроля глубины анестезии налаживали систему BIS-мониторинга.

В обеих группах индукцию в анестезию осуществляли с использованием пропофол в дозировке 1,5–2,5 мг/кг (до целевых значений BIS-индекса 40–60), наркотического анальгетика фентанила (3 мкг/кг), миорелаксанта рокурония бромид (0,6 мг/кг). После интубации трахеи или установки надгортанного воздуховода поддержание анестезии осуществляли по принятым клиническим протоколам с использованием севофлурана. Глубину анестезии контролировали и регулировали по BIS-индексу, целевыми значениями которого являлся интервал от 40 до 60.

Все операции проводили одной хирургической бригадой на одном и том же оборудовании с применением одинаковых расходных материалов. Интраоперационное обезбоживание проводили на основании оценки уровня анальгезии. Количественным показателем его адекватности служил

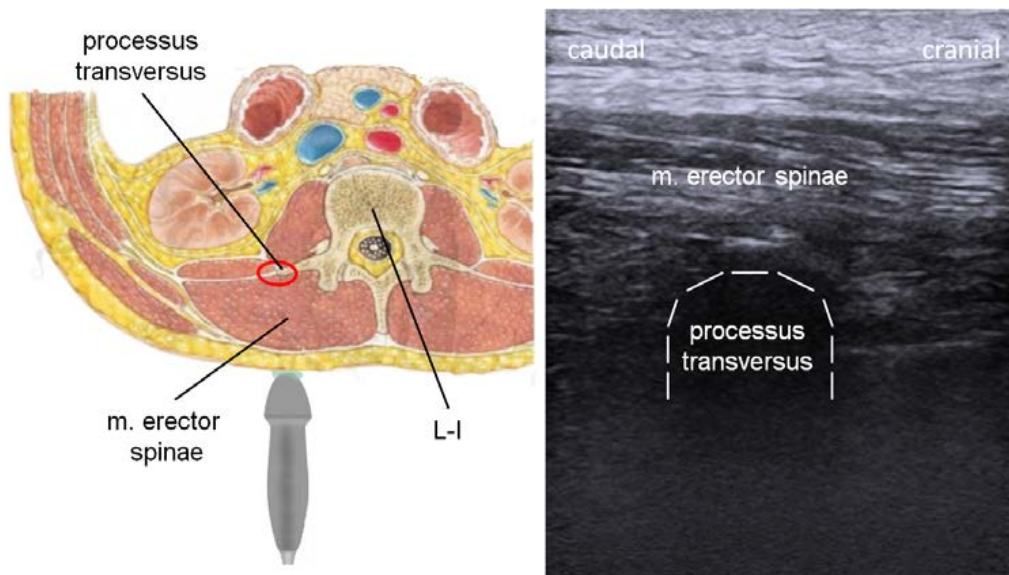


Рис. 1. Ультразвуковое изображение верхушки поперечного отростка L1

Fig. 1. Ultrasound image of the tip of the transverse process of L1

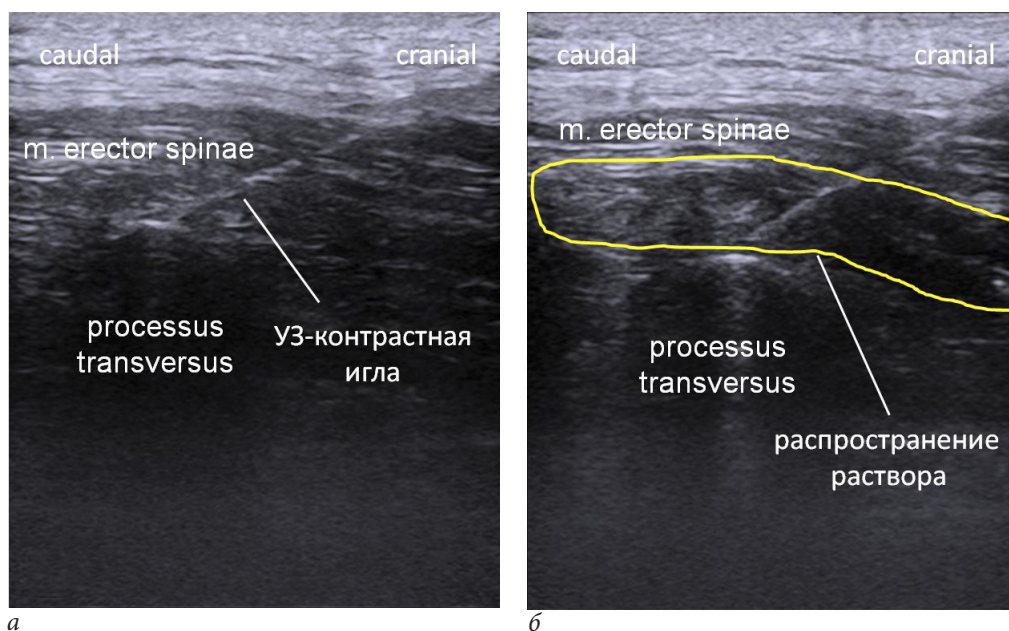


Рис. 2. Ультразвуковое изображение позиционирования иглы и распространения раствора

Fig. 2. Ultrasound image of needle positioning and solution spreading

SPI, регистрируемый с помощью монитора анестезиологической станции GE B650. Этот метод основан на анализе вариабельности сердечного ритма и фотоплетизмографии, которая косвенно отражает тонус периферических сосудов. При болевой импульсации и активации симпатической нервной системы происходит дистальная вазоконстрикция, что влияет на амплитуду пульсовой волны. Значения $SPI \leq 50$ расцениваются как клинически значимая анальгезия с низкой вероятностью реакции на болевые раздражители [17]. Для косвенной оценки интраоперационного обезболивания фиксировали следующие показатели: систолическое артериальное давление (АДсист.), диастолическое артериальное давление (АДдиаст.), среднее артериальное давление (САД), ЧСС. В обеих группах регистрацию

данных выполняли каждые 3 минуты. Показаниями для введения 0,1 мг фентанила являлись: повышение уровня SPI выше 50, подъем АДсист. и/или АДдиаст. на 20 мм рт. ст. и более, подъем САД на 10 мм рт. ст. и более, прирост ЧСС на 15 уд. в мин. в течение более 3 минут.

Для исследования интенсивности боли в послеоперационном периоде использовали 10-балльную цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ), с которой все пациенты были ознакомлены накануне хирургического вмешательства при осмотре анестезиологом [1]. Оценку уровня боли проводили через 1, 4, 8, 12 и 24 часа после окончания операции. Если значение ЦРШ становилось 4 балла и более, что соответствовало боли средней интенсивности, внутривенно вводили 100 мг кетопрофена. В соответствии с фар-

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп, (M±SD)*

Table 1. Characteristics of patients of the main and control groups, (M±SD)*

Показатель	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=38)
Пол, женщины/мужчины	3/29	5/33
Возраст, лет	53,6±7,4	52,3± 8,1
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2±2,2	25,9±2,4
Продолжительность операции, мин	76±7,6	72±8,4
Продолжительность анестезии, мин	94±11,3	89±10,6

* M – среднее; SD – стандартное отклонение.

макокинетику препарата повторное введение при необходимости осуществляли через 12 часов. При отсутствии эффекта от кетопрофена в течение 1 часа выполняли инъекцию 100 мг трамадола. Дальнейшее сохранение болевого синдрома предусматривало внутримышечное введение 20 мг промедола.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 29.0. В случае распределения, отличного от нормального, анализ данных проводили с применением следующих непараметрических методов статистической обработки: тест с U-критерием Манна–Уитни для двух несвязанных выборок и непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллеса для трех и более несвязанных групп. Различия признавались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение групп по возрасту, полу, основным антропометрическим показателям, продолжительности операций и анестезий указано в табл. 1. Оно не выявило статистически значимых различий, что позволило исключить потенциальное влияние этих факторов на результаты работы (табл. 1).

Оценку эффективности ESP-блока в периоперационном периоде проводили путем сравнения основной и контрольной групп между собой по суммарной дозе фентанила, потребовавшейся для обеспечения интраоперационной аналгезии, выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и общей дозе анальгетиков, потребовавшихся для его купирования. Анализ полученных результатов показал, что потребность в фентаниле имела статистически значимые отличия между исследуемыми группами (U-критерий=184; $p < 0,01$) (рис. 3). При этом интраоперационная потребность в наркотическом анальгетике в группе, где применяли ESP-блок, была ниже по сравнению с группой, где проводили только общую комбинированную анестезию, и ее медианное значение составило 200 мкг. У пациентов же контрольной группы этот показатель был 300 мкг (табл. 2).

Анализ выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде показал, что значимые различия отмечались только в течение первого часа после операции (U-критерий=66; $p < 0,01$). Интенсивность боли, измеренная по ЦРШ, была

статистически значимо выше у пациентов контрольной группы по сравнению с основной (рис. 4). Ее медианное значение у пациентов, которым проводили только общую комбинированную анестезию, равнялось 5 баллам, что соответствовало боли средней интенсивности. В то же время в группе, где аналгезию дополняли ESP-блоком, 75% (3-й квартиль) больных оценили этот показатель не более чем в 3 балла, что характеризовало боль как слабую (табл. 3). На дальнейших этапах наблюдения статистически значимых различий по интенсивности болевого синдрома между ними выявлено не было. Большинство пациентов обеих групп оценивали его выраженность не выше 3 баллов по ЦРШ.

Суммарная доза анальгетиков, потребовавшихся для достижения удовлетворительного уровня обезболивания в раннем послеоперационном периоде, статистически значимо отличалась между группами (табл. 2). Анализ показал, что в основной группе потребовалось статистически значимо меньшее количество кетопрофена, чем в контрольной группе (U-критерий=331; $p < 0,01$). Использование же трамадола пациентам, которым выполнялся ESP-блок, не потребовалось совсем, в то время как у больных контрольной группы его назначали в 22% случаев. Применение промедола не потребовалось ни одному пациенту в обеих исследуемых группах.

Часть пациентов основной группы нуждалась в дополнительном обезболивании в раннем послеоперационном периоде. Одной из наиболее вероятных причин этого рассматривалась неэффективность ESP-блока у этих больных. Для проверки этой гипотезы основная группа была разделена на две подгруппы. В подгруппу А (n=17) вошли пациенты, которые не нуждались ни в каком обезболивании после операции. В подгруппу Б (n=15) были включены больные, которым в соответствии с обозначенными критериями потребовалось как минимум однократное введение анальгетического препарата. Далее с помощью критерия Краскела–Уоллеса было проведено сравнение исследуемых показателей между выделенными подгруппами и контрольной группой. Оценку эффективности ESP-блока также проводили по суммарной дозе фентанила, выраженности болевого синдрома и потребности в анальгетических препаратах в раннем послеоперационном периоде.

В результате непараметрического дисперсионного анализа было установлено: суммарная доза

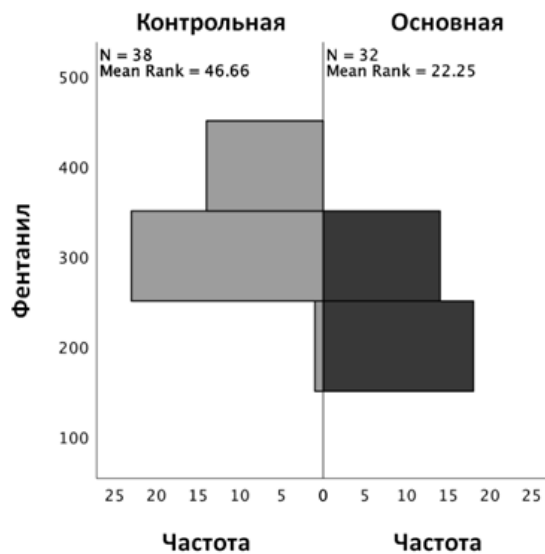


Рис. 3. Различия в суммарной дозе фентанила у пациентов основной и контрольной групп

Fig. 3. Differences in the total dose of fentanyl in patients of the main and control groups

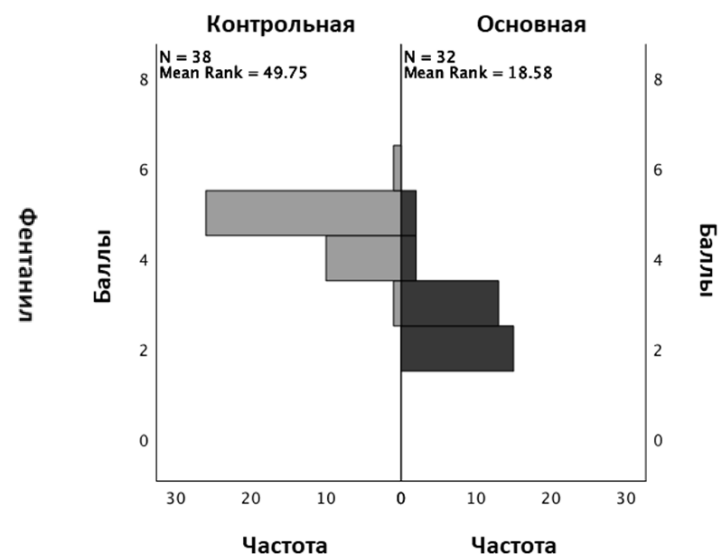


Рис. 4. Различия в интенсивности боли через 1 час после операции у пациентов основной и контрольной групп

Fig. 4. Differences in pain intensity 1 hour after surgery in patients of the main and control groups

Таблица 2. Описательная статистика суммарной дозы анальгетиков, потребовавшихся для периоперационного обезболивания в основной и контрольной группах

Table 2. Descriptive statistics of the total dose of analgesics required for perioperative analgesia in the main and control groups

Статистические характеристики	Фентанил	Кетопрофен	Трамадол
Основная группа (n=32)			
Среднее	243,75	65,63	0
Медиана	200	100	0
Мода	200	0	0
Минимум	200	0	0
Максимум	300	200	0
Перцентили:			
10	200	0	0
25	200	0	0
50	200	100	0
75	300	100	0
90	300	200	0
Контрольная группа (n=38)			
Среднее	334,21	121,05	21,05
Медиана	300	100	0
Мода	300	100	0
Минимум	200	100	0
Максимум	400	200	100
Перцентили:			
10	300	100	0
25	300	100	0
50	300	100	0
75	400	100	0
90	400	200	100
Уровень значимости p	<0,01	<0,01	<0,001

фентанила, потребовавшаяся для интраоперационного обезболивания, статистически значимо отличается между группами ($H(2, N=70)=30,361$; $p<0,001$) (рис. 5). Последующее попарное сравнение групп между собой с помощью критерия Манна–

Уитни установило, что различий по суммарной дозе фентанила в подгруппах А и Б выявлено не было (U -критерий=120,5; $p>0,05$), однако в каждой из них она была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,01$) (табл. 2, 4).

Таблица 3. Интенсивность боли по ЦРШ у пациентов основной и контрольной групп

Table 3. Pain intensity by NRC in patients of the main and control groups

Статистические характеристики	Уровень боли через 1 ч, баллы	Уровень боли через 4 ч, баллы	Уровень боли через 8 ч, баллы	Уровень боли через 12 ч, баллы	Уровень боли через 24 ч, баллы
<i>Основная группа (n=32)</i>					
Среднее	2,72	2,75	2,88	3,44	2,53
Медиана	3	3	3	3	3
Мода	2	3	3	3	3
Минимум	2	2	2	2	2
Максимум	5	4	3	4	3
Перцентили 10	2	2	2	3	2
25	2	2	3	3	2
50	3	3	3	3	3
75	3	3	3	4	3
90	4	3	3	4	3
<i>Контрольная группа (n=38)</i>					
Среднее	4,71	2,61	2,76	3,13	2,61
Медиана	5	3	3	3	3
Мода	5	3	3	3	3
Минимум	3	2	2	2	2
Максимум	6	3	3	4	3
Перцентили 10	4	2	2	2	2
25	4	2	3	3	2
50	5	3	3	3	3
75	5	3	3	3	3
90	5	3	3	3	3
Уровень значимости p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

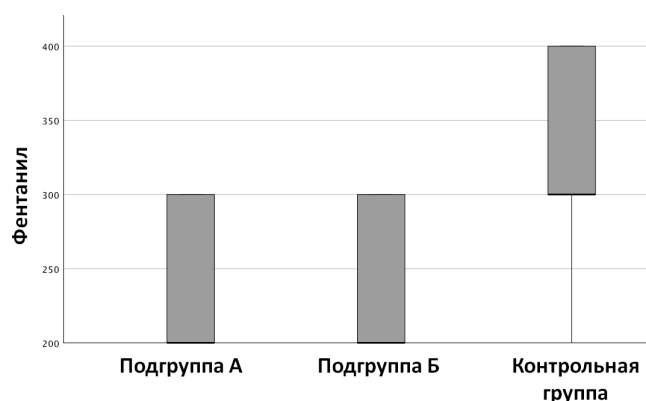


Рис. 5. Результаты сравнения суммарной дозы фентанила в подгруппах А, Б и контрольной группе по критерию Краскела–Уоллеса

Fig. 5. Results of comparing the total dose of fentanyl in subgroups A, B and the control group by the Kruskal–Wallis test

Аналогичные закономерности были выявлены при анализе интенсивности боли в первый час после завершения операции. Критерий Краскела–Уоллеса продемонстрировал наличие статистически значимых отличий между сравниваемыми группами по этому показателю ($H=45,709$, (2, $N=70$); $p<0,001$) (рис. 6). Попарное сравнение с применением критерия Манна–Уитни продемонстрировало, что уро-

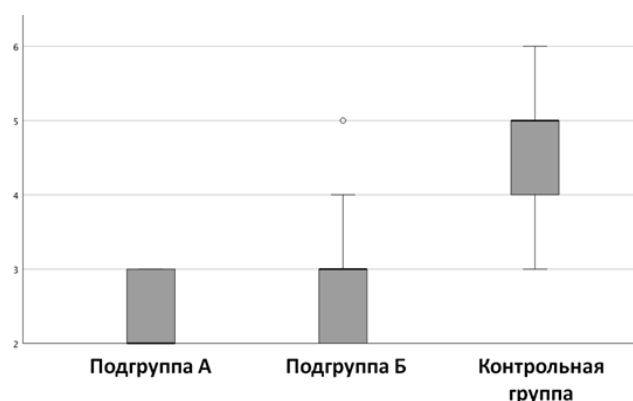


Рис. 6. Результаты сравнения уровня боли через 1 час после окончания операции в подгруппах А, Б и контрольной группе по критерию Краскела–Уоллеса

Fig. 6. Results of comparing the pain intensity 1 hour after the end of surgery in subgroups A, B and the control group by the Kruskal–Wallis test

вень боли был статистически значимо выше в контрольной группе по сравнению как с подгруппой А (U -критерий=3,5; $p<0,01$), так и с подгруппой Б (U -критерий=63; $p<0,01$). Различий же по этому показателю внутри основной группы выявлено не было. Сравнение интенсивности боли на последующих этапах исследования установило, что через 12 часов после завершения операции отличия по этому

Таблица 4. Описательная статистика суммарной дозы анальгетиков, потребовавшихся для периоперационного обезболивания в подгруппах А и Б

Table 4. Descriptive statistics of the total dose of analgesics required for perioperative analgesia in subgroups A and B

Статистические характеристики	Фентанил	Кетопрофен	Трамадол
<i>Подгруппа А (n=17)</i>			
Среднее	246,67	0	0
Медиана	200	0	0
Мода	200	0	0
Минимум	200	0	0
Максимум	300	0	0
Перцентили 10	200	0	0
25	200	0	0
50	200	0	0
75	300	0	0
90	300	0	0
<i>Подгруппа Б (n=15)</i>			
Среднее	241,18	123,53	0
Медиана	200	100	0
Мода	200	100	0
Минимум	200	100	0
Максимум	300	200	0
Перцентили 10	200	100	0
25	200	100	0
50	200	100	0
75	300	150	0
90	300	200	0
Уровень значимости p	>0,05	<0,001	>0,05

показателю также носили статистически значимый характер ($H=24,795$, (2, $N=70$); $p<0,001$). Однако болевой синдром на этом этапе исследования был выше среди пациентов, вошедших в подгруппу Б, и его интенсивность статистически значимо отличалась от подгруппы А (U-критерий=6,5; $p<0,01$) и контрольной группы (U-критерий=84,5; $p<0,01$). Мода и медиана этого показателя составила 4 балла. В то же время между больными основной группы, которые не нуждались в дополнительном обезболивании, и пациентами контрольной группы статистических отличий по выраженности болевого синдрома выявлено не было, а показатели центральной тенденции у них не превышали 3 баллов (табл. 3, 5).

Анализ суммарной дозы кетопрофена, потребовавшейся для достижения адекватного уровня анальгезии, показал отсутствие значимых отличий между подгруппой Б и контрольной группой (U-критерий=315; $p>0,05$) (табл. 2, 4).

Обсуждение

Описанный впервые в 2016 г. М. Forero et al. [9], ESP-блок представляет собой относительно новый метод регионарной анестезии, заключающийся во введении под УЗ навигацией местного анестетика в пространство между верхушками поперечных

отростков позвонков и m. erector spinae. Авторы успешно применили его для лечения болевого синдрома у пациентов с метастазами в ребра, а также последствиями их множественных переломов.

В настоящее время большинство исследователей считают, что в основе анальгетического эффекта этого метода лежит проникновение местного анестетика в паравертебральное пространство, приводящее к блокаде расположенных там спинномозговых нервов. При этом препарат распространяется в краниальном и каудальном направлениях, захватывая, как правило, по 2–3 сегмента и вызывая тем самым обезбоживание довольно широкой области. Так, экспериментальное исследование Н. Yang et al., выполненное на трупах, в целом подтвердило точку зрения авторов метода [27]. Оно продемонстрировало, что при выполнении ESP-блока на уровне Th₅ вводимый краситель проникал в паравертебральное пространство и распространялся там на 1–2 сегмента, окрашивая спинномозговые нервы. Схожие с ними данные получили Е. Vidal и S. Diwan [8, 26]. Они также установили, что применяемый при ESP-блоке раствор попадает в паравертебральное пространство, но по их результатам область его распространения была значительно шире и захватывала 4–7 сегментов.

В нескольких исследованиях было установлено, что вводимый препарат может поступать не

Таблица 5. Интенсивность боли по ЦРШ у пациентов основной группы, не нуждавшихся в дополнительном обезболивании (подгруппа А) и получавших дополнительную анальгетическую терапию (подгруппа Б)

Table 5. Pain intensity by NRC in patients of the main group who did not need additional analgesia (subgroup A) and received additional analgesic therapy (subgroup B)

Статистические характеристики	Уровень боли через 1 ч, баллы	Уровень боли через 4 ч, баллы	Уровень боли через 8 ч, баллы	Уровень боли через 12 ч, баллы	Уровень боли через 24 ч, баллы
Подгруппа А (n=17)					
Среднее	2,47	2,67	2,80	2,87	2,67
Медиана	2	3	3	3	3
Мода	2	3	3	3	3
Минимум	2	2	2	2	2
Максимум	3	3	3	3	3
Перцентили 10	2	2	2	2	2
25	2	2	3	3	2
50	2	3	3	3	3
75	3	3	3	3	3
90	3	3	3	3	3
Подгруппа Б (n=15)					
Среднее	2,94	2,82	2,94	3,94	2,41
Медиана	3	3	3	4	2
Мода	2	3	3	4	2
Минимум	2	2	2	3	2
Максимум	5	4	3	4	3
Перцентили 10	2	2	3	3	2
25	2	2	3	4	2
50	3	3	3	4	2
75	4	3	3	4	3
90	5	3	3	4	3
Уровень значимости р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05

только в паравертебральное, но и в эпидуральное пространство и, следовательно, воздействовать как на нервные стволы, так и на их корешки [8, 12, 21]. Кроме этого, некоторые авторы не исключают и системного действия местного анестетика, развивающегося после его резорбции. Однако вряд ли этот эффект является основным в механизме действия ESP-блока [28].

Вместе с тем J. Ivanusic et al. в своем эксперименте при введении контраста на уровне Th₅ описали его распространение только на dorsal ramus спинномозговых нервов. Проникновение же раствора в паравертебральное пространство было минимальным [13]. Аналогичные данные получили Y. Shibata et al., которые в своем исследовании на трупах также не выявили распространение красителя в область прохождения вентральных ветвей спинномозговых нервов [22].

Учитывая такое большое количество различных точек зрения на механизм развития ESP-блока, можно констатировать, что в настоящее время единого мнения по этому вопросу нет, и он по-прежнему остается дискуссионным. Распространение местного анестетика может зависеть от таких факторов, как объем и скорость его введения, а также от уровня выполняемой блокады. Влияние этих факторов требует дальнейшего исследования. Противоречивые

данные исследований, выполненных на трупах, также требуют уточнения, поскольку эта экспериментальная модель не всегда в полной мере воспроизводит реальные условия распространения препарата. Распределение раствора в мертвых тканях может искажаться за счет изменения их эластичности, а также из-за отсутствия движения грудной клетки, происходящее у живого человека при дыхании, и которое, в свою очередь, способствует перемещению местного анестетика в пространствах между различными анатомическими структурами [15].

Несмотря на отсутствие четкого понимания механизма действия ESP-блока, а также убедительной доказательной базы, подтверждающей его эффективность, этот метод регионарного обезбоживания постепенно приобретает широкую популярность во многих странах мира. Относительная простота и безопасность ESP-блока в сочетании с хорошим анальгетическим эффектом привлекла к нему внимание многих анестезиологов. В последнее время стало появляться большое количество публикаций, демонстрирующих его эффективность для обеспечения интра- и послеоперационного обезбоживания при широком спектре хирургических вмешательств [2, 10, 11, 19]. Значительная часть из них является по своей сути демонстрациями клинических наблюдений. Но, вместе с этим, опубликовано

несколько рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих, что ESP-блок позволяет снизить потребность в анальгетиках, сократить сроки пребывания в палатах пробуждения и послеоперационного обезболивания, улучшить комфорт, психологическое и эмоциональное состояние пациентов, а также расширить их двигательную активность в раннем послеоперационном периоде.

Так, С. Aksu et al. исследовали эффективность этого метода обезболивания у 50 пациенток, прооперированных по поводу рака молочной железы. ESP-блок выполняли на 2 уровнях Th₂ и Th₄ путем введения в общей сложности 20 мл 0,25% раствора бупивакаина. Исследователями было установлено, что в группе, в которой применяли этот метод, на 75% снизилась потребность в применении морфина в раннем послеоперационном периоде. При этом уровень анальгезии, оценивавшийся по 10-балльной шкале, был сопоставим с контрольной группой, в которой обезболивание осуществляли наркотическим анальгетиком, и его медианные показатели на всех этапах исследования не превышали значений, соответствующих умеренной интенсивности боли [6].

В исследовании S. Tulgar et al. изучалась эффективность ESP-блока для обезболивания пациентов после плановых лапароскопических холецистэктомий. Введение 20 мл 0,375%-го раствора бупивакаина осуществляли на уровне Th₉. Авторы установили, что применение этого метода обеспечивает поддержание хорошего уровня анальгезии, что позволяет существенно снизить потребность в трамадоле в первые сутки после операции [24]. Y. Yao с et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ESP-блока при торакоскопических операциях. В качестве местного анестетика в основной группе использовали 0,5% раствор ропивакаина, вводившийся в объеме 25 мл на уровне Th₅. Пациентам контрольной группы вводили аналогичный объем изотонического раствора NaCl. Анализ результатов показал, что качество восстановления, оцененное по шкале QoR-40, в первые сутки после операции было значимо выше в группе, в которой выполняли ESP-блок. Кроме того, у этих пациентов был менее выражен болевой синдром и, как следствие, уменьшалась потребность в наркотических анальгетиках [28].

S. Krishna et al. успешно применили билатеральный ESP-блок у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию. Для этого использовали 0,375% ропивакаин, который вводили на уровне Th₆. В группе сравнения после окончания операции для анальгезии вводили 1000 мг парацетамола и 50 мг трамадола. Результаты исследования показали, что ESP-блок обеспечивает более длительный и выраженный уровень анальгезии, чем внутривенно вводимые препараты [16].

В настоящее время большая часть публикаций посвящена оценке эффективности ESP-блока, выполнявшегося на уровне грудного отдела позвоночника, и применявшегося при торакальных и

кардиохирургических операциях, а также при оперативном лечении заболеваний молочных желез и различной патологии верхнего этажа брюшной полости. Несмотря на выраженные различия в строении и расположении мышц относительно костных структур, а, следовательно, и анатомии межфасциальных пространств, есть ряд исследований, подтверждающих возможность использования этого метода регионарной анальгезии не только в области грудного отдела позвоночника, но и на поясничном уровне. В экспериментальном исследовании De Lara Gonzalez et al., произведенном на трупах, ESP-блок выполняли на уровне 4-го поясничного позвонка. В ходе изучения было установлено, что вводимый краситель распространялся на переднюю часть поперечных отростков и задний медиальный край поясничной мышцы и окрашивал стволы L₃ и L₄ спинномозговых нервов. При этом также отмечалось его краниокаудальное распространение до уровня L₁–L₅ [7].

Результаты этой работы подтверждаются данными, полученными при клинических исследованиях. Так, ряд авторов, применяя компьютерную и магнитно-резонансную томографии, изучали распространение местного анестетика, смешанного с контрастным веществом, при выполнении ESP-блока на поясничном уровне для обезболивания операций на нижних конечностях, а также купирования болевого синдрома, вызванного компрессией корешков межпозвоноквыми грыжами L₃–L₄ и L₄–L₅ [5, 25]. В указанных исследованиях было продемонстрировано, что вводимый препарат не только проникает к нервным стволам, расположенным на уровне блока, но и захватывает по 2–3 сегмента в краниальном и каудальном направлении и, кроме этого, способен проникать в эпидуральное пространство через межпозвоноквые отверстия.

Возможность применения ESP-блока, выполняемого на поясничном уровне, была продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований. Так, A. Kamel et al. сравнивали эффективность этого метода с блокадой поперечного пространства живота (TAP-блоком) при гистерэктомиях. По их данным, у пациенток, которым проводили билатеральный ESP-блок с применением 0,375%-ного раствора бупивакаина, длительность анальгезии была значительно выше и в среднем составляла около 14 часов, а необходимость в дополнительном обезболивании наркотическими анальгетиками – существенно ниже, чем у больных, которым осуществляли TAP-блок [14].

S. Singh et al. в проспективном контролируемом исследовании, выполненном на пациентах, которым осуществляли операции по поводу деструктивно-дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника, также показали, что ESP-блок, выполненный на этом уровне, обеспечивает хорошее обезболивание в раннем послеоперационном периоде и снижает потребность в других анальгетиках, включая наркотические [23].

Результаты нашего исследования также подтверждают возможность применения ESP-блока на поясничном уровне. Они согласуются с данными других авторов и в целом демонстрируют схожий эффект от применения этого метода регионарной анестезии. Наше исследование показало, что ESP-блок целесообразно применять в составе мультимодальной аналгезии, что позволяет обеспечить хороший уровень обезболивания как в интра-, так и в послеоперационном периоде. За счет применения этого метода в основной группе потребность в фентаниле во время анестезии была значимо ниже, чем в группе сравнения. Аналогичные результаты были получены М. Abu Elyazed et al., которые в своем рандомизированном исследовании изучили возможность применения ESP-блока у пациентов при открытой герниопластике в эпигастральной области. Они проводили манипуляцию билатерально на уровне Th₇ и использовали для этого по 20 мл 0,25% раствора бупивакаина с каждой стороны. Результаты этого исследования также показали, что ESP-блок снижает интраоперационное потребление фентанила [4].

Качество аналгезии в раннем послеоперационном периоде также было выше у пациентов, которым выполняли этот метод регионарной анестезии. Для достижения удовлетворительного уровня обезболивания у больных основной группы потребовалось значительно меньшее количество кетопрофена и удалось полностью обойтись без опиоидных аналгетиков. Через 1 час после окончания хирургического вмешательства практически никто из них не нуждался в дополнительном обезболивании.

Кроме того, анализ показал, что у пациентов основной группы, которым было необходимо введение аналгетических препаратов, болевой синдром стал носить выраженный характер только через 12 часов после операции. Вместе с этим, интраоперационная потребность в фентаниле у них была такой же, как и у других пациентов основной группы, которые не нуждались ни в каком дополнительном обезболивании. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, по-видимому, у подавляющего большинства больных, которым выполняли ESP-блок, этот метод регионарной анестезии был эффективен, что позволило достичь хорошего уровня аналгезии в периоперационном периоде. Применение у них же кетопрофена носило отсроченный характер и было необходимо лишь у половины пациентов, что, вероятно, было связано с прекращением действия ропивакаина и регрессом блока.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало возможность эффективного применения ESP-блока ропивакаином на поясничном уровне. Наши результаты показали, что использование этого метода в составе мультимодальной аналгезии способствует достижению хорошего уровня обезболивания как в интра-, так и в раннем послеоперационном периоде при эндовидеохирургической герниопластике паховых грыж. Тем не менее, представляется целесообразным проведение дальнейших исследований, направленных на поиск методик, позволяющих пролонгировать аналгетический эффект ESP-блока.

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. Овечкин А. М., Баялиева А. Ж., Ежевская А. А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации // Вестн. интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – №4. – С.9–33. Doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
2. Стукалов А. В., Лахин Р. Е., Ершов Е. Н. Клинический случай применения ESP-блока в торакальной хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 57–62. Doi: 10.17816/1993-6508-2021-15-1-57-62.
3. Abdulhai S., Glenn I.C., Ponsky T. A. Inguinal Hernia // Clin. Perinatol. – 2017. – № 44. – P. 865–877. Doi: 10.1016/j.clp.2017.08.005.
4. Abu Elyazed M. M., Mostafa S. F., Abdelghany M. S. et al. Ultrasound-guided erector spinae plane block in patients undergoing open epigastric hernia repair // Anesth. Analg. – 2019. – Vol. 129. – P. 235–240. Doi: 10.1213/ANE.00000000000040071.
5. Ahiskalioglu A., Tulgar S., Celik M. et al. Lumbar erector spinae plane block as a main anesthetic method for hip surgery in high risk elderly patients: initial experience with a magnetic resonance imaging // Eurasian J. Med. – 2020. – Vol. 52. – P. 16–20. Doi: 10.5152/eurasianjmed.2020.19224.
6. Aksu C., Kuş A. Yörükoğlu H. U. et al. Analgesic effect of bi-level injection erector spinae plane block after breast surgery: a randomized controlled trial // J. Turkish Soc. Algol. – 2019. – Vol. 31. – P. 132–137. Doi: 10.14744/agri.2019.61687.
7. De Lara González S. J., Pomés J., Prats-Galino A. et al. Anatomical description of anaesthetic spread after deep erector spinae block at L-4 // Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. – 2019. – Vol. 66. – P. 409–416. Doi: 10.1016/j.redar.2019.07.001.

REFERENCES

1. Ovechkin A. M., Bayalieva A. Zh., Ezhevskaya A. A. et al. Postoperative analgesia. *Vestnik intensivnoi terapii*, 2019, no. 4, pp. 9-33. (In Russ.) Doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
2. Stukalov A. V., Lakhin Roman E., Ershov Evgeniy N. ESP-block in thoracic surgery: a case report. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 57-62. (In Russ.) Doi: 10.17816/1993-6508-2021-15-1-57-62.
3. Abdulhai S., Glenn I.C., Ponsky T.A. Inguinal Hernia. *Clin. Perinatol*, 2017, no. 44, pp. 865-877. Doi: 10.1016/j.clp.2017.08.005.
4. Abu Elyazed M. M., Mostafa S. F., Abdelghany M. S. et al. Ultrasound-guided erector spinae plane block in patients undergoing open epigastric hernia repair. *Anesth. Analg.*, 2019, vol. 129, pp. 235-240. Doi: 10.1213/ANE.0000000000004071.
5. Ahiskalioglu A., Tulgar S., Celik M. et al. Lumbar erector spinae plane block as a main anesthetic method for hip surgery in high risk elderly patients: initial experience with a magnetic resonance imaging. *Eurasian J. Med.*, 2020, vol. 52, pp. 16-20. Doi: 10.5152/eurasianjmed.2020.19224.
6. Aksu C., Kuş A. Yörükoğlu H. U. et al. Analgesic effect of bi-level injection erector spinae plane block after breast surgery: a randomized controlled trial. *J. Turkish Soc. Algol.*, 2019, vol. 31, pp. 132-137. Doi: 10.14744/agri.2019.61687.
7. De Lara González S. J., Pomés J., Prats-Galino A. et al. Anatomical description of anaesthetic spread after deep erector spinae block at L-4. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 2019, vol. 66, pp. 409-416. Doi: 10.1016/j.redar.2019.07.001.

8. Diwan S., Nair A. Is paravertebral-epidural spread the underlying mechanism of action of erector spinae plane block? // *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* – 2020. – Vol. 48. – P. 86–87. Doi: 10.5152/TJAR.2019.81226.
9. Forero M., Adhikary S.D., Lopez H. et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 41, № 5 – P. 621–627. Doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
10. Frassanito L., Zanfini B.A., Catarci S. et al. Erector spinae plane block for postoperative analgesia after total laparoscopic hysterectomy: case series and review of the literature // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 7. – P. 3892–3897. Doi: 10.26355/eurrev_202004_20855.
11. Goyal A., Kalgudi P., Sriganesh K. Ultrasound-guided erector spinae plane block for perioperative analgesia in cervical and thoracic spine surgeries – a case series // *Neurol. India.* – 2021. – Vol. 69, № 2. – P. 487–489. Doi: 10.4103/0028-3886.314568.
12. Hernández-Porras B. C., Rocha A., Juárez A. M. Phenol spread in erector spinae plane block for cancer pain // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2020. – Vol. 45, Iss. 8. – P. 671–672. Doi: 10.1136/RAPM-2019-100509.
13. Ivanusic J., Konishi Y., Barrington M. J. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2018. Vol. 43. – P. 567–571. Doi: 10.1097/AAP.0000000000000789.
14. Kamel A. A. F., Amin O. A. I., Ibrahim M. A. M. bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block versus transversus abdominis plane block on post-operative analgesia after total abdominal hysterectomy // *Pain Physician.* – 2020. – Vol. 23, № 4. – P. 375–382. PMID: 32709172.
15. Chin K. J., El-Boghdady K. Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review // *Can. J. Anaesth.* – 2021. – Vol. 68, № 3. – P. 387–408. Doi: 10.1007/s12630-020-01875-2.
16. Krishna S. N., Chauhan S., Bhoi D. et al. Bilateral erector spinae plane block for acute postsurgical pain in adult cardiac surgical patients: a randomized controlled trial // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2019. – Vol. 33. – P. 368–375. Doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.050.
17. Lim B. G. Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients // *Anesth. Pain Med. (Seoul).* – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. 380–392. Doi: 10.17085/apm.2019.14.4.380.
18. Liu S. S., Wu C. L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 3. – P. 689–702. Doi: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.
19. Luis-Navarro J. C., Seda-Guzmán M., Luis-Moreno C. et al. Erector spinae plane block in abdominal surgery: Case series // *Indian J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 62, № 7. – P. 549–554. Doi: 10.4103/ija.IJA_57_18.
20. Perez A. J., Strassle P. D., Sadava E. E. et al. Nationwide analysis of inpatient laparoscopic versus open inguinal hernia repair // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* – 2020. – Vol. 30. – P. 292–298. Doi: 10.1089/lap.2019.0656.
21. Schwartzmann A., Peng P., Maciel M. A. et al. A magnetic resonance imaging study of local anesthetic spread in patients receiving an erector spinae plane block // *Can. J. Anesth.* – 2020. – Vol. 67. – P. 942–948. Doi: 10.1007/s12630-020-01613-8.
22. Shibata Y., Kampitak W., Tansatit T. The novel costotransverse foramen block technique: distribution characteristics of injectate compared with erector spinae plane block // *Pain Physician.* – 2020. – Vol. 23. – P. E305–314.
23. Singh S., Choudhary N. K., Lalin D. et al. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in lumbar spine surgery: a randomized control trial // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 32, № 4. – P. 330–334. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000603.
24. Tulgar S., Kapakli M. S., Senturk O. et al. Evaluation of ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial // *J. Clin. Anesth.* – 2018. – Vol. 49. – P. 101–106. Doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.019.
25. Tulgar S., Selvi O., Senturk O. et al. Clinical experiences of ultrasound-guided lumbar erector spinae plane block for hip joint and proximal femur surgeries // *J. Clin. Anesth.* – 2018. – Vol. 47. – P. 5–6. Doi: 10.1016/j.jclinane.2018.02.014.
26. Vidal E., Giménez H., Forero M. et al. Erector spinae plane block: a cadaver study to determine its mechanism of action // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2018. – Vol. 65. – P. 514–519. Doi: 10.1016/j.redar.2018.07.004.
27. Yang H. M., Choi Y. J., Kwon H. J. et al. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study // *Anaesthesia.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1244–1250. Doi: 10.1111/anae.14408.
28. Yao Y., Fu S., Dai S. et al. Impact of ultrasound-guided erector spinae plane block on postoperative quality of recovery in video-assisted thoracic surgery: a prospective, randomized, controlled trial // *J. Clin. Anesth.* – 2020. – Vol. 63. – P. 109783. Doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109783.
8. Diwan S., Nair A. Is paravertebral-epidural spread the underlying mechanism of action of erector spinae plane block? *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.*, 2020, vol. 48, pp. 86–87. Doi: 10.5152/TJAR.2019.81226.
9. Forero M., Adhikary S. D., Lopez H. et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2016, vol. 41, no. 5, pp. 621–627. Doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
10. Frassanito L., Zanfini B. A., Catarci S. et al. Erector spinae plane block for postoperative analgesia after total laparoscopic hysterectomy: case series and review of the literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, vol. 24, no. 7, pp. 3892–3897. Doi: 10.26355/eurrev_202004_20855.
11. Goyal A., Kalgudi P., Sriganesh K. Ultrasound-guided erector spinae plane block for perioperative analgesia in cervical and thoracic spine surgeries – a case series. *Neurol*, 2021, vol. 69, no. 2, pp. 487–489. Doi: 10.4103/0028-3886.314568.
12. Hernández-Porras B. C., Rocha A., Juárez A. M. Phenol spread in erector spinae plane block for cancer pain. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2020, vol. 45, iss. 8, pp. 671–672. Doi: 10.1136/RAPM-2019-100509.
13. Ivanusic J., Konishi Y., Barrington M. J. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2018, vol. 43, pp. 567–571. Doi: 10.1097/AAP.0000000000000789.
14. Kamel A. A. F., Amin O. A. I., Ibrahim M. A. M. bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block versus transversus abdominis plane block on post-operative analgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain Physician*, 2020, vol. 23, no. 4, pp. 375–382. PMID: 32709172.
15. Chin K. J., El-Boghdady K. Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review. *Can. J. Anaesth.*, 2021, vol. 68, no. 3, pp. 387–408. Doi: 10.1007/s12630-020-01875-2.
16. Krishna S. N., Chauhan S., Bhoi D. et al. Bilateral erector spinae plane block for acute postsurgical pain in adult cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2019, vol. 33, pp. 368–375. Doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.050.
17. Lim B. G. Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients. *Anesth. Pain Med. (Seoul)*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 380–392. Doi: 10.17085/apm.2019.14.4.380.
18. Liu S. S., Wu C. L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, no. 3, pp. 689–702. Doi: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.
19. Luis-Navarro J. C., Seda-Guzmán M., Luis-Moreno C. et al. Erector spinae plane block in abdominal surgery: Case series. *Indian J. Anaesth.*, 2018, vol. 62, no. 7, pp. 549–554. Doi: 10.4103/ija.IJA_57_18.
20. Perez A. J., Strassle P. D., Sadava E. E. et al. Nationwide analysis of inpatient laparoscopic versus open inguinal hernia repair. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, 2020, vol. 30, pp. 292–298. Doi: 10.1089/lap.2019.0656.
21. Schwartzmann A., Peng P., Maciel M. A. et al. A magnetic resonance imaging study of local anesthetic spread in patients receiving an erector spinae plane block. *Can. J. Anesth.*, 2020, vol. 67, pp. 942–948. Doi: 10.1007/s12630-020-01613-8.
22. Shibata Y., Kampitak W., Tansatit T. The novel costotransverse foramen block technique: distribution characteristics of injectate compared with erector spinae plane block. *Pain Physician*, 2020, vol. 23, pp. E305–314.
23. Singh S., Choudhary N. K., Lalin D. et al. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2020, vol. 32, no. 4, pp. 330–334. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000603.
24. Tulgar S., Kapakli M. S., Senturk O. et al. Evaluation of ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Anesth.*, 2018, vol. 49, pp. 101–106. Doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.019.
25. Tulgar S., Selvi O., Senturk O. et al. Clinical experiences of ultrasound-guided lumbar erector spinae plane block for hip joint and proximal femur surgeries. *J. Clin. Anesth.*, 2018, vol. 47, pp. 5–6. Doi: 10.1016/j.jclinane.2018.02.014.
26. Vidal E., Giménez H., Forero M. et al. Erector spinae plane block: a cadaver study to determine its mechanism of action. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 2018, vol. 65, pp. 514–519. Doi: 10.1016/j.redar.2018.07.004.
27. Yang H. M., Choi Y. J., Kwon H. J. et al. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, pp. 1244–1250. Doi: 10.1111/anae.14408.
28. Yao Y., Fu S., Dai S. et al. Impact of ultrasound-guided erector spinae plane block on postoperative quality of recovery in video-assisted thoracic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *J. Clin. Anesth.*, 2020, vol. 63, pp. 109783. Doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109783.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6

Шаталов Владимир Игоревич

кандидат медицинских наук, старший преподаватель
кафедры военной анестезиологии и реаниматологии
E-mail: vishatalov@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-2801-4645, SPIN: 5118-7283

Белоліпецкіі Сергей Сергеевич

врач отделения анестезиологии и реанимации клиники
факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова
E-mail: bessvma66613@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4806-4922

Строгонов Алексей Игоревич

врач отделения анестезиологии и реанимации клиники
факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова
E-mail: strogonof@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1202-9359

Щеголев Алексей Валерьянович

доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры
(начальник клиники) военной анестезиологии
и реаниматологии
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X, SPIN: 4107-6860

Ромашченко Павел Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, начальник кафедры факультетской хирургии
им. С. П. Фёдорова
E-mail: romashchenko@rambler.ru,
ORCID: 0000-0001-8918-1730, SPIN: 3850-1792

Семенов Валерий Владимирович

кандидат медицинских наук, старший преподаватель
кафедры факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова
E-mail: semvel-85@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1025-332X,
SPIN: 1481-2595

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Military Medical Academy by S. M. Kirov,
6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Shatalov Vladimir I.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Teacher of Military Anesthesiology
and Intensive Care Department
E-mail: vishatalov@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-2801-4645, SPIN: 5118-7283

Belolipetskii Sergei S.

Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department
of the Clinic of Faculty Surgery named after S. P. Fedorov
E-mail: bessvma66613@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4806-4922

Strogonov Aleksey I.

Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department
of the Clinic of Faculty Surgery named after S. P. Fedorov
E-mail: strogonof@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1202-9359

Shchegolev Aleksey V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Military Anesthesiology
and Intensive Care Department (Head of the Clinic)
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X, SPIN: 4107-6860

Romashchenko Pavel N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department
of Faculty Surgery named after S. P. Fedorov
E-mail: romashchenko@rambler.ru,
ORCID: 0000-0001-8918-1730, SPIN: 3850-1792

Semenov Valery V.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Teacher of the Department
of Faculty Surgery named after S. P. Fedorov
E-mail: semvel-85@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1025-332X,
SPIN: 1481-2595



Частота типовых осложнений морфина при его интратекальном и эпидуральном введении во время артропластики коленного сустава

С. В. СОКОЛОВ¹, В. А. ГЛУЩЕНКО^{2,3}, А. Е. МИХНИН^{2,4}

¹ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнить эффективность и безопасность применения морфина при нейроаксиальных блокадах при артропластике коленного сустава.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 60 медицинских историй болезни пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава за период с 2017 по 2019 г. Все пациенты оперированы под общей анестезией с ИВЛ в сочетании с эпидуральной или спинальной анальгезией опиатами. Пациентам 1-й группы ($n=20$) после катетеризации эпидурального пространства на уровне L_{1-2} вводили раствор морфина 1% – 0,3 мл эпидурально. Пациентам 2-й группы ($n=20$) вводили раствор морфина 1% – 0,01 мл интратекально на уровне L_{3-4} . Пациентам 3-й группы ($n=20$) выполняли стандартную сочетанную анестезию: общую с ИВЛ и эпидуральную анальгезию на уровне L_{1-2} раствором 0,2% ропивакаина в виде инфузии 6 мл/час. Все пациенты получали инфузию 0,2% раствора ропивакаина эпидурально 6 мл/час на уровне L_{1-2} в послеоперационном периоде.

Оценивали частоту развития тошноты, рвоты, кожного зуда, головной боли, уровень послеоперационного болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале через 6 часов после окончания операции.

Результаты. Уровень болевого синдрома у пациентов, которым проводили интратекальное и эпидуральное обезбоживание морфином, был одинаково низким, тогда как у пациентов, получавших эпидуральную анальгезию ропивакаином, уровень болевого синдрома был статистически значимо выше, что потребовало дополнительного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и/или наркотических анальгетиков парентерально. Частота тошноты, рвоты, кожного зуда и головных болей была максимальной во 2-й группе, значительно ниже в 1-й, в то время как в 3-й кожный зуд не встречался.

Вывод. Использование морфина при нейроаксиальных блокадах при артропластике коленного сустава безопасно и положительно влияет на качество анестезии и послеоперационного обезбоживания.

Ключевые слова: спинальная анестезия, эпидуральная анальгезия, морфин, тошнота, рвота, зуд, болевой синдром, эндопротезирование, коленный сустав

Для цитирования: Соколов С. В., Глущенко В. А., Михнин А. Е. Частота типовых осложнений морфина при его интратекальном и эпидуральном введении во время артропластики коленного сустава // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 36–40. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-36-40.

Frequency of typical complications of morphine during its intrathecal and epidural introduction in knee arthroplasty

S. V. SOKOLOV¹, V. A. GLUSHCHENKO^{2,3}, A. E. MIKHININ^{2,4}

¹ Hospital for War Veterans, Saint Petersburg, Russia

² NMRC of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to compare the efficacy and safety of morphine in neuraxial blocks during knee arthroplasty.

Materials and methods. A retrospective analysis of 60 medical histories of patients who underwent total knee arthroplasty for the period from 2017 to 2019 was performed. All patients were operated under general anesthesia with mechanical ventilation in combination with epidural or spinal analgesia with opiates. Patients of the 1st group ($n=20$) after catheterization of the epidural space at the level of L_{1-2} were injected with a morphine solution 1% – 0.3 ml epidurally. Patients of the 2nd group ($n=20$) were injected with a morphine solution 1% – 0.01 ml intrathecally at the level of L_{3-4} . Patients of the 3rd group ($n=20$) underwent standard combined anesthesia: general anesthesia with mechanical ventilation and epidural analgesia at the level of L_{1-2} with a solution of 0.2% ropivacaine in the form of an infusion of 6 ml/hour. All patients received infusion of 0.2% solution of ropivacaine epidurally 6 ml/hour at the level of L_{1-2} in the postoperative period.

The incidence of nausea, vomiting, pruritus, headache and the level of postoperative pain syndrome were assessed on a numerical rating scale 6 hours after the end of the surgery.

Results. The level of pain syndrome in patients who received intrathecal and epidural analgesia with morphine was equally low, while in patients who received epidural analgesia with ropivacaine, the level of pain syndrome was statistically significantly higher, which required the additional prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or narcotic analgesics parenterally. The frequency of nausea, vomiting, pruritus and headaches was maximum in the 2nd group, significantly lower in the 1st, while in the 3rd, pruritus did not occur.

Conclusion. The use of morphine in neuraxial block in knee arthroplasty has a positive effect on the quality of anesthesia and postoperative pain relief.

Key words: spinal anesthesia, epidural analgesia, morphine, nausea, vomiting, pruritus, pain syndrome, arthroplasty, knee joint

For citation: Sokolov S. V., Glushchenko V. A., Mikhnin A. E. Frequency of typical complications of morphine during its intrathecal and epidural administration in knee arthroplasty. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2023, Vol. 20, № 1, P. 36–40. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-36-40.

Для корреспонденции:
Сергей Викторович Соколов
E-mail: medical-waste@rambler.ru

Correspondence:
Sergey V. Sokolov
E-mail: medical-waste@rambler.ru

Введение

Предотвращение развития болевого синдрома после артропластики коленных суставов остается значимой проблемой. Он замедляет реабилитацию, ведет к развитию различных осложнений у пациентов, а также ухудшает качество жизни 20% оперированных пациентов [5, 9]. Одним из препаратов, обеспечивающих качественную и длительную послеоперационную анальгезию при его спинальном и эпидуральном введении, является морфин [6]. Однако ряд авторов настаивает, что риски и побочные эффекты интратекального применения морфина, такие как тошнота, рвота, кожный зуд и угнетение дыхания, не допускают его рутинного применения [3]. Тем не менее, применение морфина обеспечивает качественное обезболивание, что снижает частоту таких осложнений раннего послеоперационного периода, как делирий, инфаркт миокарда, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и нарушение мозгового кровообращения [1, 7]. Многие авторы успешно применяют введение низких доз опиоидов с помощью интратекальных помп для длительного лечения как онко-ассоциированного, так и не онко-ассоциированного болевого синдрома [4]. При этом все больше работ показывают, что интратекальное и эпидуральное введение опиатов способствует снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома и потребности в анальгетиках, не влияя на сроки госпитализации [2, 8].

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность применения морфина при нейроаксиальных блокадах при артропластике коленного сустава.

Материалы и методы

После одобрения локальным этическим комитетом проведен ретроспективный анализ 60 медицинских историй болезни пациентов отделения травматологии и ортопедии СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», которым было выполнено тотальное цементное эндопротезирование коленного сустава в период с 2017 по 2019 г. В исследование вошли 46 женщин и 14 мужчин в возрасте 76 ± 6 лет. Пациенты были разделены на 3 сопоставимые по своим характеристикам группы: пациентам 1-й группы ($n=20$) после катетеризации эпидурального пространства на уровне L_{1-2} и выполнения теста на эпидуральное расположение катетера (раствор лидокаина 2% – 4,0 мл эпидурально) вводили раствор морфина 1% – 0,3 мл эпидурально в разведении до

5,0 мл 0,9% NaCl. Пациентам 2-й группы ($n=20$) после установки эпидурального катетера на уровне L_{1-2} с выполнением тест-дозы по общепринятой методике вводили раствор морфина 1% – 0,01 мл интратекально¹ на уровне L_{3-4} (использовались иглы типа Spinosan 25G). Пациентам 3-й группы ($n=20$) выполняли стандартную сочетанную анестезию: общую с ИВЛ + эпидуральную анальгезию на уровне L_{1-2} раствором 0,2% ропивакаина в виде инфузии со скоростью 6 мл/час. Во всех исследуемых группах в послеоперационном периоде проводили эпидуральную анальгезию раствором 0,2% ропивакаина на уровне L_{1-2} в виде инфузии со скоростью 6 мл/час.

Всем пациентам проводили стандартное обследование и интраоперационный мониторинг, включавший в себя неинвазивное измерение артериального давления (систолическое, диастолическое, среднее), частоты сердечных сокращений (ЧСС), насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) и ЭКГ в трех стандартных отведениях. Оперативные вмешательства проводили под общей анестезией с ИВЛ. Индукцию анестезии осуществляли пропофолом 1,5 мг/кг внутривенно, анальгезию обеспечивали раствором фентанила 4–8 мкг/кг внутривенно, поддержание анестезии севофлураном 0,9–1,0 МАК после интубации трахеи на фоне релаксации (внутривенно цисатракурый безилат 150 мкг/кг, поддержание релаксации болюсными его введениями по 30 мкг/кг). С целью снижения риска осложнений в результате гипотонии у пожилых пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию, в интраоперационном периоде среднее артериальное давление поддерживали на уровне 90 ± 5 мм рт. ст. путем инфузии фенилэфрина со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг×мин. В обеих группах интраоперационная инфузионная терапия включала введение полиионных растворов 10 мл/кг×ч.

Через 6 часов после окончания операции фиксировали такие параметры, как уровень болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), наличие тошноты и рвоты, кожного зуда, послеоперационных головных болей. Оценивали динамику изменения частоты дыхательных движений (ЧДД) и насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2). Отдельно велся учет так называемой удовлетворенности пациента анестезией, когда пациента просили поставить оценку качеству послеоперационного обезболивания по шкале от 1 до 5, где 5 – максимальная удовлетворенность.

Полученные в ходе исследования данные были представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения; для выявления различий между

¹ Редакция обращает внимание, что в России, в отличие от других стран, морфин можно вводить согласно Инструкции по применению препарата внутрь, п/к, в/м, в/в и эпидурально. Для интратекального введения будет предназначен только морфин Московского эндокринного завода, выпуск которого запланирован на ближайшее время.

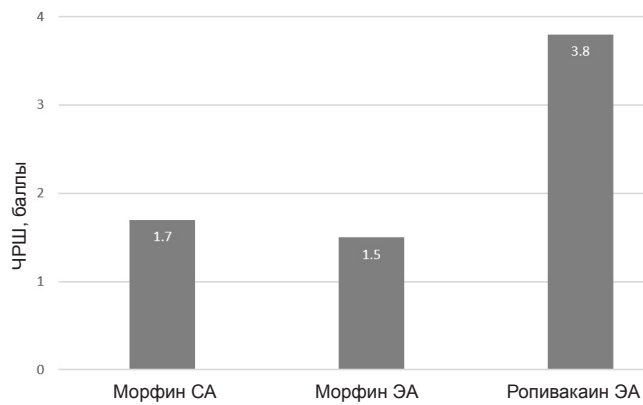


Рис. 1. Уровень послеоперационного болевого синдрома в баллах числовой рейтинговой шкалы

Fig. 1. The level of postoperative pain syndrome in points of the numerical rating scale

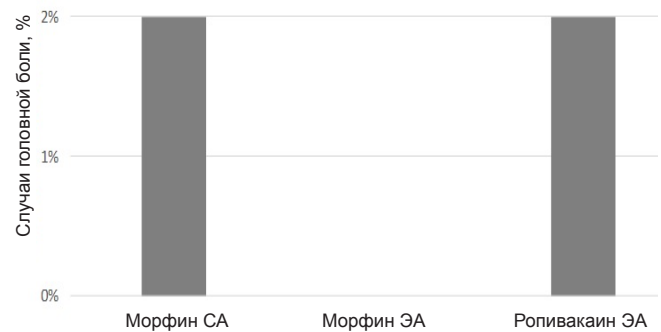


Рис. 2. Относительное число головных болей в послеоперационном периоде

Fig. 2. The relative number of headaches in the postoperative period

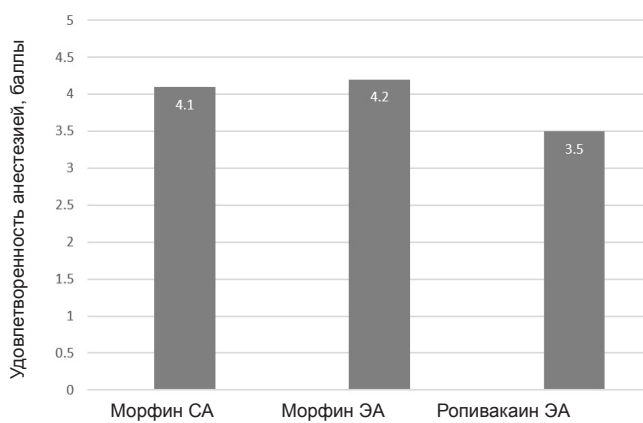


Рис. 3. Удовлетворенность анестезией в баллах (1–5)

Fig. 3. Satisfaction with anesthesia in points (1–5)

выборками использовались критерии U-Манна–Уитни и χ^2 . Различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для обработки данных был использован пакет прикладных программ с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24.0.

Результаты

Уровень послеоперационного болевого синдрома был ожидаемо низким у пациентов 1-й и 2-й групп; составил $1,7 \pm 0,6$ баллов по ЧРШ в 1-й группе и $1,5 \pm 0,6$ баллов по ЧРШ во 2-й группе (рис. 1). Статистически значимая разница по уровню болевого синдрома между этими группами по критерию U-Манна–Уитни отсутствовала ($p = 0,2458$). В 3-й группе уровень болевого синдрома составил $3,8 \pm 0,8$ баллов по ЧРШ, что значимо отличалось от 1-й и 2-й групп ($p < 0,01$ по критерию U-Манна–Уитни).

Послеоперационная головная боль не встречалась в 1-й группе, отмечалась в 1 случае во 2-й группе и в 1 случае в 3-й группе (рис. 2). Головная боль у пациента 2-й группы не носила постпункционный характер, не имела зависимости с пози-

ционным изменением положения тела, длилась менее суток и не имела какого-либо органического субстрата. Таким образом, не получена статистически значимая разница по частоте встречаемости головной боли в группе спинального применения морфина по сравнению с группами эпидурального применения морфина и эпидуральной анальгезии ропивакаином ($p > 0,05$ по критерию U-Манна–Уитни).

Кожный зуд не встречался в 3-й (контрольной) группе, в 1-й группе – 2 случая и 5 случаев во 2-й группе. Статистическая обработка данных по критерию χ^2 показала низкий уровень значимости отличий между исследуемыми группами, $p > 0,05$.

Послеоперационная тошнота и рвота в 1-й группе выявлена у 3 пациентов, во 2-й – у 7 пациентов, в 3-й группе – у 3 пациентов.

Статистическая обработка данных по критерию χ -квадрат показала низкий уровень значимости отличий между исследуемыми группами, $p > 0,05$.

Субъективная удовлетворенность анестезией, измеренная по 5-балльной шкале, составила в 1-й группе $4,2 \pm 0,6$ баллов, во 2-й группе $4,1 \pm 0,6$ баллов и в 3-й группе – $3,5 \pm 0,6$ баллов (рис. 3). Разница показателей между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группами была статистически значима по критерию U-Манна–Уитни с $p < 0,01$. Разницы между 1-й и 2-й группами выявлено не было ($p > 0,05$ по критерию U-Манна–Уитни).

Ни у одного из пациентов не было зафиксировано нарушений функций тазовых органов в виде нарушения мочеиспускания и дефекации. Также в послеоперационном периоде (первые сутки в отделении интенсивной терапии) не отмечено значимых отклонений ЧДД и SpO_2 .

Обсуждение

Несмотря на значительно (30-кратно) меньшую дозу интратекально вводимого морфина по сравнению с эпидуральным путем его применения, мы не

смогли объяснить тенденцию к увеличению частоты послеоперационной тошноты, рвоты и кожного зуда во 2-й группе. При этом данные осложнения носили кратковременный характер и эффективно купировались симптоматической терапией, поэтому удовлетворенность пациента анестезией определялась именно качеством обезболивания.

Однако при статистической обработке данных мы не получили достоверной разницы в частоте послеоперационной тошноты, рвоты и кожного зуда во всех исследуемых группах.

Полученные в ходе выполненного исследования данные показали, что применение морфина в составе нейроаксиальной аналгезии значительно снижает уровень послеоперационного болевого синдрома, повышает субъективную удовлетворенность пациентов результатом анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств. Это подтверждается имеющимся исследованием отечественных и зарубежных авторов по этой теме [1, 2]. В данной работе не учитывались такие соматические осложнения, как инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, кровоте-

чения из острых язв или эрозий желудочно-кишечного тракта в связи с тем, что в относительно небольшой выборке из 60 пациентов их не было; кроме того, пациенты получали базовую терапию и профилактику язвенных и тромботических осложнений. Условием работы было наличие возможности круглосуточного наблюдения пациентов в палатах интенсивной терапии, что позволило бы предотвратить такие возможные осложнения, как центральная остановка дыхания, выраженная брадикардия и гипотония. Таким образом, мы считаем, что применение морфина при спинальной либо эпидуральной аналгезии при артропластике коленного сустава может быть рекомендовано к практическому применению в отделениях травматологии и ортопедии.

Выводы

Использование морфина при нейроаксиальных блокадах при артропластике коленного сустава безопасно и положительно влияет на качество анестезии и послеоперационного обезболивания.

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. Соколов С. В., Заболотский Д. В., Корячкин В. А. Профилактика послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста в ортопедической практике // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 41–46. Doi: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46.
2. Alan V., Hash B., Lee N. et al. The effect of intraoperative intrathecal opioid administration on the length of stay and postoperative pain control for patients undergoing lumbar interbody fusion // *Acta Neurochirurgica*. – 2022. – Vol. 164, № 11. P. 3061–3069. Doi: 10.1007/s00701-022-05359-8.
3. Anger M., Valovska T., Beloeil H., et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76. – P. 1082–1097. Doi:10.1111/anae.15498.
4. Björn S., Nikolaos K., Mustafa A. et al. Long-term outcome and adverse events of intrathecal opioid therapy for nonmalignant pain syndrome // *Pain Practice*. – 2020. – Vol. 20. – P. 8–15. – Doi:10.1111/papr.12818.
5. Christian J., Christopher E., Jeremy M. et al. Perioperative pain management in hip and knee arthroplasty // *The Orthopedic clinics of North America*. – 2017. – Vol. 48. – P. 407–419. – Doi: 10.1016/j.jocl.2017.05.001.
6. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis // *Anaesthesia*. – 2009. – Vol. 64. – P. 643–651. Doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05817.x.
7. Mark V., Max S. I., Robert J. et al. Intrathecal morphine is associated with less delirium following hip fracture surgery: a register study // *anesthesiology and pain medicine*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–8. – Doi: 10.5812/2Faapm.106076.
8. Trivedi R., John J., Ghodke A. et al. Intrathecal morphine in combination with bupivacaine as pre-emptive analgesia in posterior lumbar fusion surgery: a retrospective cohort study // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2022. – Vol. 17. – P. 241. Doi: 10.1186/s13018-022-03124-2.
9. Yong-Hao P., Cheryl L., Felicia J. et al. Predicting individual knee range of motion, knee pain, and walking limitation outcomes following total knee arthroplasty // *Acta Orthopaedica*. – 2019. – Vol. 90. – P. 179–186. Doi: 10.1080/17453674.2018.1560647.

REFERENCES

1. Sokolov S. V., Zabolotsky D. V., Koryachkin V. A. Prevention of postoperative delirium in elderly and senile patients in orthopedic practice. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 41–46. Doi:10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46.
2. Alan V., Hash B., Lee N. et al. The effect of intraoperative intrathecal opioid administration on the length of stay and postoperative pain control for patients undergoing lumbar interbody fusion. *Acta Neurochirurgica*, 2022, vol. 164, no. 11, pp. 3061–3069. Doi:10.1007/s00701-022-05359-8.
3. Anger M., Valovska T., Beloeil H., et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, pp. 1082–1097, Doi:10.1111/anae.15498.
4. Björn S., Nikolaos K., Mustafa A. et al. Long-term outcome and adverse events of intrathecal opioid therapy for nonmalignant pain syndrome. *Pain Practice*, 2020, vol. 20, pp. 8–15. Doi:10.1111/papr.12818.
5. Christian J., Christopher E., Jeremy M. et al. Perioperative pain management in hip and knee arthroplasty. *The Orthopedic clinics of North America*, 2017, vol. 48, pp. 407–419, Doi:10.1016/j.jocl.2017.05.001.
6. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. *Anaesthesia*, 2009, vol. 64, pp. 643–651. Doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05817.x.
7. Mark V., Max S. I., Robert J. et al. Intrathecal morphine is associated with less delirium following hip fracture surgery: a register study. *Anesthesiology and pain medicine*, 2020, vol. 10, pp. 1–8. Doi: 10.5812/2Faapm.106076.
8. Trivedi R., John J., Ghodke A. et al. Intrathecal morphine in combination with bupivacaine as pre-emptive analgesia in posterior lumbar fusion surgery: a retrospective cohort study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2022, vol. 17, pp. 241. Doi: 10.1186/s13018-022-03124-2.
9. Yong-Hao P., Cheryl L., Felicia J. et al. Predicting individual knee range of motion, knee pain, and walking limitation outcomes following total knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica*, 2019, vol. 90, pp. 179–186. Doi: 10.1080/17453674.2018.1560647.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколов Сергей Викторович

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

Глуценко Владимир Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
научным отделением анестезиологии, реаниматологии
и альгологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава
России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68
Профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 197022, Россия,
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru, SPIN: 1274-9977,
Тел.: 8 (812) 4399555

Михнин Александр Евгеньевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
торакального отделения
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава
России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68
Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д. 41
E-mail: dr-alex5@yandex.ru, SPIN: 8979-4035,
Тел.: 8 (812) 4399555

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sokolov Sergei V.

Intensivist
Hospital for War Veterans, 21/2, Narodnaya str., St. Petersburg,
193079, Russia
E-mail: medical-waste@rambler.ru

**Glushchenko Vladimir A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head
of the Scientific Department of Anesthesiology, Resuscitation
and Algology**

«NMRC of Oncology named after N. N. Petrov», 68,
Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758,
Russia
Professor of Departments of Anesthesiology and Intensive
Care
Pavlov University
6, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru, SPIN 1274-9977,
Tel.: 8 (812) 4399555

Mikhnin Alexander E.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Thoracic
Department
«NMRC of Oncology named after N. N. Petrov», 68,
Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758,
Russia
Professor of the Department of Oncology
North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg,
191015, Russia
E-mail: dr-alex5@yandex.ru, SPIN 8979-4035,
Tel.: 8 (812) 4399555



Предоперационное использование прегабалина для предотвращения тошноты и рвоты после лапароскопической холецистэктомии

A. A. SAHIB¹, M. A. Z. SASAA², M. F. H. ALAGHA³

¹ Учебная больница Аль-Садер, заведующий отделением анестезии и интенсивной терапии, Наджаф, Ирак

² Нафедра методов анестезии, Университетский Колледж Аль-Мустакбаль, Хилла, Бабиль, Ирак

³ Медицинские технологии, Женский Университет Аль-Захраа, Ирак

РЕЗЮМЕ

Обоснование. После лапароскопической холецистэктомии часто развивается тошнота и рвота, которую купируют внутривенным введением противорвотных препаратов. В то же время известно, что прегабалин, назначаемый перорально перед операцией для потенцирования эффекта опиоидов и нестероидных противовоспалительных средств во время анестезии, также обладает противорвотным действием.

Цель: оценить возможность с помощью перорально назначаемого прегабалина снизить частоту послеоперационной тошноты и рвоты при лапароскопической холецистэктомии.

Материалы и методы. Рандомизированное двойное слепое исследование. 100 пациентов I класса по классификации Американского общества анестезиологов были протестированы и разделены на две группы. В 1-й группе никакие противорвотные средства до операции не использовали. Пациенты 2-й группы за 30 минут до начала анестезии получали 75 мг прегабалина перорально. Наблюдение за пациентами после операции осуществляли в послеоперационной палате и в общей хирургической палате в течение 24 часов, фиксируя факт появления тошноты и рвоты, назначения любых противорвотных препаратов и развивающихся их побочных эффектов. Оценку риска развития частоты послеоперационной тошноты и рвоты проводили с помощью шкалы Koivuranta.

Результаты. Статистический анализ с использованием пакета SPSS показал значительное уменьшение частоты послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов 2-й группы (прегабалин) по сравнению с 1-й.

Заключение. Предоперационный прием 75 мг прегабалина перорально оказывает противорвотное действие в послеоперационном периоде. Никаких значительных послеоперационных побочных эффектов при этом не отмечено.

Ключевые слова: перорально, прегабалиновая капсула, лапароскопическая холецистэктомия, общая анестезия

Для цитирования: Sahib A. A., Sasaa M. A. Z., ALagha M. F. H. Предоперационное использование прегабалина для предотвращения тошноты и рвоты после лапароскопической холецистэктомии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 41–46. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-41-46.

Preoperative pregabalin to prevent postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy

A. A. SAHIB¹, M. A. Z. SASAA², M. F. H. ALAGHA³

¹ Al Sader Teaching Hospital, Head of the Department of Anesthesia and Intensive Care, Najaf, Iraq

² Department of Anesthesia Techniques, Al-Mustaqbal University College, Hilla, Babil, Iraq

³ Medical and Health Technologies, Al-Zahraa University for Women, Iraq

ABSTRACT

Background. Postoperative laparoscopic cholecystectomy period is often associated with nausea and vomiting, which is stopped by an antiemetic injected intravenously. Meanwhile, it is known that the oral pregabalin before surgery to potentiate the effect of opioids and nonsteroidal anti-inflammatory medications during anesthesia also has an antiemetic effect.

The objective was to evaluate the effect of oral pregabalin to reduce the frequency of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy cases.

Methods and Materials. Randomized double blind study. One hundred patients of the American Society of Anesthesiology (ASA) class 1 were tested and divided into two groups. The first group did not receive any antiemetics preoperatively. The second group received 75 mg of oral pregabalin 30 minutes before anesthesia. We followed up patients postoperatively in the recovery room and general surgical ward for 24 hours, recorded the incidence of nausea and vomiting, prescription of any antiemetics and developing their side effects. We assessed the risk of developing the incidence of postoperative nausea and vomiting by the use of the Koivuranta score.

Results. Statistical analysis using SPSS showed a significant reduction of postoperative nausea and vomiting in the second group (pregabalin) compared with the first group.

Conclusion. Preoperative 75 mg of oral pregabalin has antiemetic effect on postoperative time. No significant postoperative side effects were noted.

Key words: orally, pregabalin capsule, laparoscopic cholecystectomy, general anesthesia

For citation: Sahib A. A., Sasaa M. A. Z., ALagha M. F. H. Preoperative pregabalin to prevent postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 41–46. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-41-46.

Для корреспонденции:
Mohammed Abdulzahra Sasaa
E-mail: Mohammed.abulzahra@uomus.edu.iq

Correspondence:
Mohammed A. Sasaa
E-mail: Mohammed.abulzahra@uomus.edu.iq

Introduction

As long as anesthesia is administered, postoperative nausea and vomiting (PONV) will continue to be frequent and upsetting comorbidity. Vomiting and nausea can significantly slow down recovery, raise staffing and drug expenses, and decrease patient satisfaction during perioperative procedures [3, 10].

Nausea is a conscious recognition of subconscious excitation in an area of the medulla closely associated with or a part of the vomiting center, [8] or it is a sensation of discomfort in the upper abdomen and a sensation of unease with involuntary urge to vomit [15]. While vomiting is a means by which the upper GIT rides its contents when any part of the upper GIT becomes irritated, distended or over-excitabile.

The PONV is the most feared postoperative symptom and can lead to impaired dressing, surgical repairs, and increased bleeding, pain and risk of gastric contents aspiration. If this is prolonged, it leads to electrolytes, fluid imbalance and dehydration. The PONV occurs after up to 90% of operative procedure. The common risk factors of PONV are young age, female gender, history of (PONV motion sickness) those, non-smokers, early mobilization after surgery, early drinking and eating after operation procedures (as laparoscopic gynecological, abdominal, ENT, squint), postoperative severe pain, narcotic premedication, possibly prolonged general anesthesia, gastric distention, stimulation of the pharynx, hypoxemia, hypotension, and dehydration [6, 9, 12].

The PONV can be reduced by avoiding triggers where possible, using antiemetic medications, techniques and procedures associated with a low incidence of PONV (e.g., propofol), and injecting intravenous fluids. With prophylaxis, the incidence is usually under 30% in high-risk cases. An effective approach for the prevention of PONV is the use of multiple strategies and different medications [9].

Pregabalin (C₈H₁₇NO₂) is a newer drug and recently introduced in 1990 [13] as anticonvulsive medication [2]. We evaluated the effect of oral pregabalin on postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy cases.

Materials and Methods

After obtaining the Ethical Code from the Al-Najaf Health Director, the study took place at AL-Sader Medical City in AL-Najaf AL-Ashraf, in the operating theatre, during the period from the 1st of November 2021 to the 10th of July 2022. One hundred patients were included in this study. Inclusion criteria: age ≥ 18 – < 55 years, for both gender (male and female), patients ASA physical status 1, procedures with a high risk of postoperative nausea and vomiting, elective operations under general anesthesia with laparoscopic cholecystectomy. Exclusion criteria: age ≥ 55 years, emergency operations, patient refusal, allergy to pregabalin, pregnant patients, patients tak-

ing preoperative antiemetic medication, patients with cardiac, respiratory, and endocrine diseases, total intravenous maintenance general anesthesia, and thiopental as an induction agent. The study was also approved by a local Committee of the Scientific Council of Anesthesia and Intensive Care. The data were enrolled using a pre-constructed form sheet. The detailed history was taken from each patient. Clinical examination was performed by general examination and vital signs measurement.

Patient data collection forum. Demographic data.

Age, sex, weight, medical history, history of previous surgery, history of nausea and vomiting, history of motion sickness, history of smoking, history of allergy, ASA physical status, blood pressure, pulse rate, SpO₂%, duration of surgery, postoperative nausea and vomiting, postoperative nausea, postoperative vomiting, postoperative antiemetic requirement, side effect of medications and Koivuranta score.

Patients were enlisted in this randomized trial, double-blind study, divided into two equal groups: the first group (50 patients) did not receive any antiemetic premedication preoperatively, and the second group (50 patients) received 75 mg of oral pregabalin capsule (Lyrica) with a small amount of pure water 30 minutes before anesthesia given to the patients by the anesthetist's hand. On the day of the operation, the anesthesia team and surgical team prepared the operating room, equipment and medications, then let the patient sit on the operating table, intravenous line, pulse oximetry probe, non-invasive blood pressure cuff were placed and secured, the baseline measurements of the vital signs were carried out. Three minutes' pre-oxygenation, general anesthesia started by propofol and atracurium, gentle manual ventilation and endotracheal intubation were done, start of mechanical ventilation, 1% isoflurane as maintenance, intravenous fluid injection, continuous monitoring of the patient parameters throughout the time of operation, surgery started with the supine position then change to reverse Trendelenburg position with left lateral tilt. During surgery, intravenous paracetamol of 10 mg/kg was injected with intravenous fluid and no antiemetic medications was given with continuous monitoring of patient parameters. As for the postoperative period, the research subjects were all admitted patients, the parameters that were used for assessment 24 hours postoperatively were duration of surgery (< or > 60 minutes), postoperative nausea, postoperative vomiting, postoperative nausea and vomiting, any antiemetic requirement, any side effect that could arise unexpectedly and Koivuranta score.

Statistical analysis. Data were entered and analyzed using the statistical package for social sciences (SPSS) software for windows, version 24. Descriptive statistics are presented as mean, standard deviation, frequencies, and proportions (%). The Chi-square test was used to compare the studied groups in categorical variables, while the student's t-test was used to compare means. The level of significance was set at (≤ 0.05) to be a

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups

Variable		Pregabalin group (N=50)		Control group (N=50)		P. value
		No	%	No	%	
Age (year)	< 30	19	38.0	12	24.0	0.34
	30 – 39	16	32.0	16	32.0	
	40 – 49	10	20.0	17	34.0	
	≥50	5	10.0	5	10.0	
	Mean±SD*	33.9±8.4	–	36.3±8.8	–	0.24
	Range	20 –50	–	20 –51	–	–
Gender	Male	10	20.0	6	12.0	0.28
	Female	40	80.0	44	88.0	
Smoking	Yes	3	6.0	6	12.0	0.30
	No	47	94.0	44	88.0	

* SD – standard deviation.

Table 2. History of nausea and vomiting and motion sickness of the studied groups

Variable		Pregabalin group (N=50)		Control group (N=50)		P. value
		No	%	No	%	
History of nausea and vomiting	Yes	5	10.0	10	20.0	0.16
	No	45	90.0	40	80.0	
History of motion sickness	Yes	3	6.0	6	12.0	0.30
	No	47	94.0	44	88.0	

significant difference or correlation. Finally, the results are presented in tables and figures with an explanatory paragraph for each using the Microsoft Word program version 2010.

Results

There were 100 patients managed with Laparoscopic cholecystectomy enrolled in this study and assigned into two groups with 50 patients in each. The demographic characteristics of the studied groups are shown in the table 1. There were no statistically significant differences between both groups in age, gender, or smoking history, ($P>0.05$). Furthermore, the mean age was 33.9 ± 8.4 (range: 20–50) years in the studied group and it was 36.3 ± 8.8 (range: 20–51) years in the control group. Regarding gender, females were predominant in both groups.

As shown in the table 2, 5 patients (10%) in the pregabalin group and 10 patients (20%) in the control group had a history of nausea and vomiting; additionally, a history of motion sickness was reported in 3 patients (6%) of the pregabalin group and 6 patients (12%) of the control group. However, no statistically significant differences were reported between both groups neither in the history of nausea and vomiting nor the history of motion sickness, in both comparisons ($P\text{value} >0.05$).

Regarding the duration of surgery, it was <60 minutes in the vast majority of patients, 96% of total patients in both groups (Fig. 1). Only 1 patient in the pregabalin group and 3 patients in the control group had a duration of > 60 minutes.

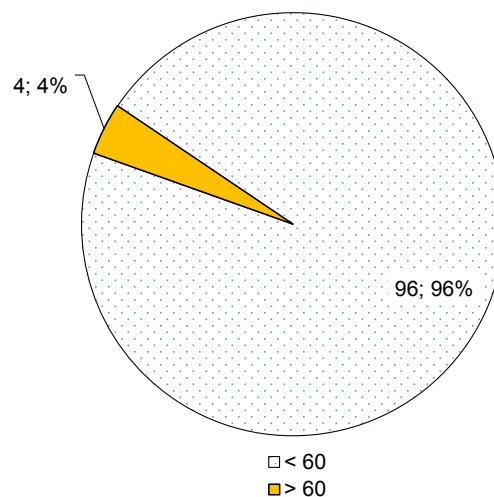


Fig. 1. Distribution of duration of surgery among total studied patients (N=100)

As shown in the table 3, none of the patients in the pregabalin group required antiemetics postoperatively compared to 4 (8%) patients in the control group, and the difference was statistically significant ($P=0.041$), that patients who received pregabalin were less likely to require antiemetics postoperatively. Furthermore, none of the patients who received pregabalin developed side effects.

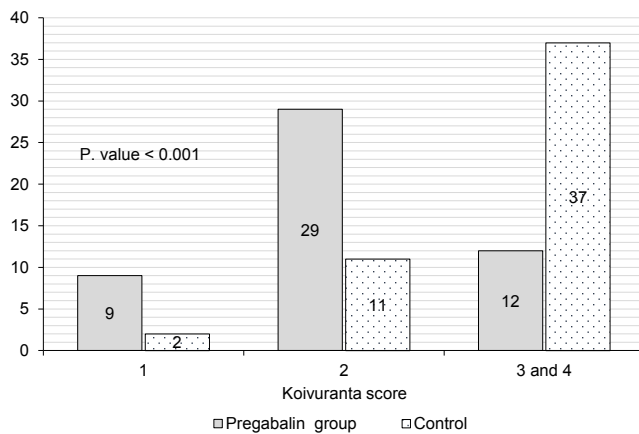
As shown in the table 4, postoperatively, nausea and vomiting were significantly less frequent among patients in the pregabalin group compared to the control group; 4 patients (8%) in the pregabalin group had nausea compared to 32 patients (64%) in the control group, ($P<0.001$). Similarly, vomiting was reported in

Table 3. Antiemetic required and side effects of Pregabalin of the studied groups

Variable		Pregabalin group (N=50)		Control group (N=50)		P. value
		№	%	№	%	
Antiemetic required	Yes	0	0.0	4	8.0	0.041
	No	50	100.0	46	92.0	
Side effect	Yes	0	0.0	–	–	–
	No	50	100.0	–	–	

Table 4. Postoperative nausea and vomiting status among the studied groups

Variable		Pregabalin group (N=50)		Control group (N=50)		P. Value
		№	%	№	%	
Postoperative nausea	Yes	4	8.0	32	64.0	<0.001
	No	46	92.0	18	36.0	
Postoperative vomiting	Yes	4	8.0	31	62.0	<0.001
	No	46	92.0	19	38.0	
Postoperative nausea and vomiting	Yes	7	14.0	32	64.0	<0.001
	No	43	86.0	18	36.0	

**Fig. 2.** Comparison of Koivuranta score among the studied group

4 patients (8%) in the pregabalin group and 31 (62%) in the control group, ($P<0.001$). Both nausea and vomiting were found in 7 patients (14%) in the pregabalin group and it was more frequent in 32 patients (64%) in the control group, ($P<0.001$).

Fig. 2 demonstrates the comparison of Koivuranta scores in the pregabalin group and the control group. It had been significantly found that patients in the pregabalin group had generally lower Koivuranta scores where 9 patients had a score of 1, 29 with a score of 2 and 12 patients with a score of 3 or 4 while in the control group only 2 patients had a score of 1, 11 had a score of 2 and 37 had a score of 3 or 4. The differences were statistically significant, ($P<0.001$).

The relationship of postoperative nausea, vomiting, and Koivuranta score with the age of patients in the pregabalin group are shown in the table 5; it is not statistically significant.

Relationship of postoperative nausea, vomiting, and Koivuranta score with the gender of patients in the pregabalin group are shown in the table 6. The only significant relationship was found between Koivuranta

score and gender, ($P<0.001$), where females had significantly higher Koivuranta score. None of the males in the pregabalin group had a score of 3 or 4 compared to 12 females (30%). While 70% of males had a score of 1 compared to 5% of females.

Discussion

In our study, we found no statistically significant differences between both groups in age, gender, or smoking history ($p>0.05$). Regarding gender, female were predominant in both groups. On the other hand, there was no statistically significant differences reported between both groups neither in history of nausea and vomiting nor the history of motion sickness ($p>0.05$), and it's also reported in the Isazadehfar, Mendes, M Arslan and their groups [1, 11, 14]. In the vast majority of total patients, the duration of surgery was less than 60 minutes. In our study, none of the patients in the pregabalin group required antiemetic premedication compared to the control group (8%) and the difference was statistically significant ($p=0.04$); so the patients who received pregabalin were less likely to require antiemetic postoperatively and none of them developed side effects.

Postoperative nausea and vomiting were significantly less frequent in the pregabalin group and more frequent in the control group: 8% in the pregabalin group had nausea compared to 64% in the control group, and 8% in the pregabalin group had vomiting compared to 62% in control group. 64% in the control group had both nausea and vomiting compared to 14% in the pregabalin group, while patients who had the same feature of surgery that treated with ondansetron showed to be more incidence of PONV 22.5% and much higher with metoclopramide 65% [16].

Following laparoscopic surgery, the prevalence of PONV ranged from 30% to 41% in patients who received dexamethasone and ondansetron, and it

Table 5. Relationship of postoperative nausea, vomiting, and Koivuranta score with the age of patients in the Pregabalin group

Variable		Age (year)								P. Value
		<30 (n=19)		30–39 (n=16)		40–49 (n= 10)		≥50 (n=5)		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Post-operative N&V	Yes	3	15.8	2	12.5	1	10.0	1	20.0	0.95
	No	16	84.2	14	87.5	9	90.0	4	80.0	
Post-operative Nausea	Yes	2	10.5	1	6.3	0	0.0	1	20.0	0.56
	No	17	89.5	15	93.8	10	100.0	4	80.0	
Post-operative Vomiting	Yes	2	10.5	1	6.3	1	10.0	0	0.0	0.87
	No	17	89.5	15	93.8	9	90.0	5	100.0	
Koivuranta Score	1.0	2	10.5	4	25.0	3	30.0	0	0.0	0.34
	2.0	11	57.9	11	68.8	4	40.0	3	60.0	
	3&4	6	31.6	1	6.3	3	30.0	2	40.0	

Table 6. Relationship of postoperative nausea, vomiting, and Koivuranta score with the gender of patients in the Pregabalin group

Variable		Male (n=10)		Female (n=40)		P. Value
		№	%	№	%	
Post-operative N&V	Yes	1	10.0	6	15.0	0.68
	No	9	90.0	34	85.0	
Post-operative Nausea	Yes	1	10.0	3	7.5	0.79
	No	9	90.0	37	92.5	
Post-operative Vomiting	Yes	0	0.0	4	10.0	0.30
	No	10	100.0	36	90.0	
Koivuranta Score	1.0	7	70.0	2	5.0	<0.001
	2.0	3	30.0	26	65.0	
	3&4	0	0.0	12	30.0	

decreased to 28% with an increased dose of both medications [4, 5], this number is still higher than our reported study with using pregabalin medication.

In the current study, we had significantly found that patients in the pregabalin group had lower Koivuranta scores compared to the control group. So postoperative nausea and vomiting were reduced in the pregabalin group compared to the control group. There were no statistically significant differences across postoperative nausea and vomiting and Koivuranta score in relation to age in the pregabalin group, so the incidence of post-operative nausea and vomiting is less likely to be affected by the age of the patients in the pregabalin group. Females in the pregabalin group had significantly higher Koivuranta scores compared to males, so females in the pregabalin group was more prone to nausea and vomiting postoperatively. One possible explanation is that the use of pregabalin, which is a GABA agonist agent by some mechanism, reduces nausea, vomiting, and antiemetic requirements, which was reported by other authors in support of our findings; Michael et al. [7]. Concluded that the preoperative pregabalin is associated with significant reduction of postoperative nausea and vomiting and should not only be considered

as part of a multimodal approach to postoperative analgesia but also for prevention of postoperative nausea and vomiting.

Conclusion

The preoperative oral pregabalin of 75 mg gives a significant antiemetic effect postoperatively extending beyond anesthesia time and reduce the requirements for antiemetic medication. No significant post-operative side effects due to the use of pregabalin were noted.

Recommendation

From the findings of our study, we suggest that anesthesiologists should select the best antiemetic treatment for their patients undergoing laparoscopic cholecystectomy on an individual basis until further studies on oral pregabalin are available. It is recommended to:

1. Use of preoperative oral pregabalin to reduce post-operative nausea and vomiting.
2. Use of preoperative oral pregabalin in other surgery.

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

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

REFERENCES

1. Arslan M., Çiçek R., Kalender Ü. H. et al. Preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Curr Ther Res*, 2011, vol. 72, no.1, pp. 1-12. Doi: 10.1016/j.curtheres.2011.02.002.
2. Butterworth J. F., Mackey D., Wasnick J. Adjuncts to Anesthesia, pregabalin. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*, 7e. McGraw Hill, 2022, pp. 463.
3. Carroll N. V., Miederhoff P.A., Cox F. M. et al. Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth*, 1994, vol. 6, pp. 364-369. Doi: 10.1016/s0952-8180(05)80004-2,
4. Cekmen N., Akcabay M., Mahli A. et al. Comparison of the effects of dexamethasone and metoclopramide on postoperative nausea and vomiting. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2003, vol. 25, pp. 137-143.
5. Elhakim M., Nafie M., Mahmoud K. et al. Dexamethasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*, 2002, vol. 49, no. 9, pp. 922-926. Doi: 10.1007/BF03016875.
6. Gan T. J., Belani K. G., Bergese S. et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, 2019, vol. 131, pp. 411-448. Doi: 10.1213/ANE.0000000000004833.
7. Grant M. C., Betz M., Hulse M. et al. The effect of preoperative pregabalin on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth & Analg.*, 2016, vol. 123, no. 5, pp. 1100-1107. Doi: 10.1213/ANE.0000000000001404.
8. Guyton A. C., Hall Jh. E. Philadelphia. Physiology of Gastrointestinal Disorders. 13th ed. 2015, chapter 67, unit XII, pp. 843-849.
9. Habib A. S., Gan T. J. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth*, 2004, vol. 51, no. 4, pp. 326-341. Doi: 10.1007/BF03018236.
10. Habib A. S., Chen Y. T., Taguchi A. et al. Postoperative nausea and vomiting following inpatient surgeries in a teaching hospital: a retrospective database analysis. *Curr Med Res Opin*, 2006, vol. 22, pp. 1093-1099. Doi: 10.1185/030079906X104830.
11. Isazadehfard K., Entezariasl M., Shahbazzadegan B. The comparative study of ondansetron and metoclopramide effects in reducing nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Medica Iranica*, 2017, vol. 55, no. 4, pp. 254-258. PMID: 28532137.
12. Koivuranta M. K., Laara E., Ryhanen P. T. Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic cholecystectomy. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Anaesthesia*, 1996, vol. 51, pp. 52-55. Doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07654.x.
13. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Edition. Sweetman S. C., eds., Pharmaceutical Press, 2009, pp. 502-503.
14. Mendes N. M., Souza Monteiro R., da Cruz Martins F. A. N. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastroplasties: a comparative study among three methods. *Revista brasileira de anestesiologia*, 2009, vol. 59, pp. 570-576. Doi: 10.1016/s0034-7094(09)70081-9.
15. Metz A., Hebbard G. Nausea & vomiting in adults – a diagnostic approach. Review. *Aust Fam Physician*, 2007, vol. 36, no. 9, pp. 688-692. PMID: 17885699.
16. Sandhu T., Tanvatcharaphan P., Cheunjongkolkul V. Ondansetron versus metoclopramide in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy: a prospective double-blind randomized study. *Asian J Surg*, 2008, vol. 31, no. 2, pp. 50-54 Doi: 10.1016/S1015-9584(08)60057-3.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sahib Ahmed Adnan

M.B.CH.B/F.I.C.M.S. Al Sader Teaching Hospital, Head of the Department of Anesthesia and Intensive Care, Najaf, Iraq.
E-mail: smralmmwry@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-1255-8696

Sasaa Mohammed Abdul Zahra

MSc. Anesthetist, Department of Anesthesia Techniques Al-Mustaqbal University College, Hilla, Babil, Iraq.
ORCID: 0000-0001-7101-3421

ALagha Muataz Fouad Hasan

Higher Diploma in Anaesthesiology and ICU College of Medical and Health Technologies, Al-Zahraa University for Women, Karbala 56100, Iraq.
E-mail: muataz.fouad@alzahraa.edu.iq



Прогнозирование дисфагии после вмешательств на задней черепной ямке

В. В. ПОДЛЕПИЧ, И. А. САВИН, В. Н. ШИМАНСКИЙ

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Прогнозирование дисфагии после вмешательств на структурах задней черепной ямки (ЗЧЯ) – ключевое звено в принятии решения о своевременной экстубации пациента. Преждевременная экстубация сопровождается риском аспирации, продленная экстубация приводит к постинтубационной дисфагии. Операции на ЗЧЯ осложняются нейрогенной дисфагией в 29–66% случаях. Применение классических методик диагностики дисфагии в раннем послеоперационном периоде у этих пациентов затруднено. Скрининговые тесты отличаются низкой специфичностью.

Цель. Разработать объективную и точную клинко-электрофизиологическую модель, способную прогнозировать дисфагию.

Материалы и методы. В исследование включены 123 пациента старше 16 лет с экстрацеребральными новообразованиями ЗЧЯ. Запись соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) производили до вмешательства и в раннем послеоперационном периоде в состоянии остаточной седации у интубированных пациентов. На основании клинической оценки пациенты разделены на 2 группы: без нарушения глотания и с дисфагией.

Результаты. Созданная модель позволяет идентифицировать 19 из 20 пациентов с дисфагией и 77 из 103 без дисфагии.

Вывод. Работа показала возможности объективного прогнозирования нейрогенной дисфагии на основании точной цифровой методики.

Ключевые слова: нейрогенная дисфагия, экстубация, вызванные потенциалы, задняя черепная ямка

Для цитирования: Подлепич В. В., Савин И. А., Шиманский В. Н. Прогнозирование дисфагии после вмешательств на задней черепной ямке // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 47–51. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-47-51.

Prediction of dysphagia after posterior fossa surgery

VITALIY V. PODLEPICH, IVAN A. SAVIN, VADIM N. SHIMANSKIY

National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

ABSTRACT

Prediction of dysphagia after posterior fossa surgery (PFS) is a cornerstone on the well-timed extubation. Premature extubation is associated with the risk of aspiration, prolonged extubation leads to post-intubation dysphagia. PFSs are complicated by neurogenic dysphagia in 29–66% of cases. The use of classical methods for diagnosing dysphagia in the early postoperative period is difficult. Screening tests are characterized by low specificity.

The objective was to develop an objective and accurate clinical and electrophysiological model capable of predicting dysphagia.

Materials and methods. The study included 123 patients over 16 years old with extracerebral posterior fossa tumors. Somatosensory evoked potentials (SSEPs) were recorded before the intervention and in the early postoperative period in a state of residual sedation in intubated patients. Patients were divided into two groups by clinical assessment: without swallowing disorders and with dysphagia.

Results. The model allows to identify 19 out of 20 patients with dysphagia and 77 out of 103 patients without dysphagia.

Conclusion. The research showed the possibility of objective prediction of neurogenic dysphagia based on an accurate digital method.

Key words: neurogenic dysphagia, extubation, evoked potentials, posterior fossa surgery

For citation: Podlepich V. V., Savin I. A., Shimanskiy V. N. Prediction of dysphagia after posterior fossa surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 47–51. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-47-51.

Для корреспонденции:

Виталий Вячеславович Подлепич
E-mail: vpodlepich@nsi.ru

The author responsible for the correspondence:

Vitaly V. Podlepich
E-mail: vpodlepich@nsi.ru

Введение

Раннее прогнозирование дисфагии после вмешательств на структурах задней черепной ямки (ЗЧЯ) является важным звеном в принятии клинического решения о безопасной экстубации пациента или продлении протекции дыхательных путей [9]. Экстубация пациента с дисфагией сопровождается риском аспирации содержимого ротоглотки в дыхательные пути пациента, развитием аспирационной пневмонии, реинтубацией и усугублением неврологического дефицита [13]. С другой стороны, неоправданное продление протекции дыхательных путей оротрахеальной трубкой приводит к необхо-

димости седации для преодоления дискомфорта и синхронизации с аппаратом ИВЛ, а также к постинтубационной дисфагии [19].

Оперативные вмешательства на структурах ЗЧЯ осложняются нейрогенной дисфагией в 29–66% случаях [23, 24]. Попытки предсказать неврологический исход у пациентов с опухолями ЗЧЯ предпринимались неоднократно [6, 11, 18].

Применение классических методик (BSE¹, VFSS² и FEES³) диагностики дисфагии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с опухолями ЗЧЯ невозможно в связи с остаточной седацией, необходимостью протекции дыхательных путей [22]. Современные скрининговые тесты, например, EAT-10⁴

¹ BSE – bedside swallowing evaluation – прикроватный тест глотания.

² VFSS ВФС – видео-флюороскопическое исследование глотания.

³ FEES ФЭОГ – функциональная эндоскопическая оценка глотания.

⁴ EAT – Eating Assessment Tool.

[7], 3-WST⁵ [12], CRT⁶ [16] отличаются высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что не позволяет точно выявлять пациентов с дисфагией [3]. Ранее нами разработана Шкала Оценки Неврологического Дефицита, которая позволяет прогнозировать нарастание или регресс неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде [5]. Однако ее прогностические возможности для диагностики дисфагии недостаточны.

Цель – разработать объективную и точную клинико-электрофизиологическую модель, способную прогнозировать дисфагию.

Материалы и методы

В исследование включены 123 пациента старше 16 лет. Медиана возраста составила 52,5 лет [40,0; 62,0]. Среди них 30 лиц мужского пола. В исследование включали пациентов с экстрацеребральными новообразованиями ЗЧЯ. Среди них было 82 пациента (67%) с невриномами слухового или тройничного нервов, 31 пациент (25%) с менингиомами петроклиальной локализации, 10 пациентов (8%) с объемными образованиями другой гистологической структуры. Перечисленные образования ЗЧЯ первично выявлены у 111 пациентов (90,2%), 12 пациентов (9,8%) оперированы по поводу рецидива опухоли. В исследование вошли 58 пациентов (47,2%) с преимущественно левосторонним расположением опухоли и 65 пациентов (52,8%) с преимущественно правосторонним расположением основного процесса. Гидроцефалия до оперативного вмешательства была выявлена у 15 пациентов (12,2%), и у одного из них до операции был установлен вентрикуло-перитонийный шунт. Сопутствующие соматические заболевания оценивали по шкале Charlson [10]. Запись соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) производили по стандартной методике [2] до вмешательства и в раннем послеоперационном периоде немедленно после операции в состоянии остаточной седации (пропофол) у интубированных пациентов.

Для анализа были использованы электрофизиологические параметры ССВП: латентности пиков, межпиковые интервалы, амплитуды пиков и площади под кривой пиков [1, 2].

Послеоперационную дисфагию оценивали по результатам неврологического осмотра, проведенного после пробуждения и экстубации пациента, а в случае однозначной невозможности экстубации – на очевидных признаках бульбарных нарушений. Пациенты были разделены на две группы: без нарушения глотания (1-я группа, $n=103$) и пациенты с нарушением глотания (2-я группа, $n=20$).

Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом Минздрава России 25 ноября 2020 г. (№ 11/2020).

Статистическая обработка результатов включала два этапа. На первом этапе был выполнен сравнительный анализ с целью выявления клинических и электрофизиологических критериев, имеющих статистически значимую связь с нарушением глотания. Второй этап включал построение статистической модели – диагностического прогностического (решающего) правила на основе тех признаков, по которым были найдены статистически значимые различия между группами пациентов с или без нарушения глотания. При построении математической модели использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Для определения пороговых значений и меры точности (чувствительность, специфичность с 95% доверительными интервалами) использовали анализ ROC-кривых. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS версия 16.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Обнаружено, что латентности пиков $n13$, $n20$, $p25$, амплитуды пиков $n13$, межпиковых интервалов (МПИ) $n13-n20$, площадей под кривыми пиков (AUC) $n13-p14$ ССВП, полученных до оперативного вмешательства у пациентов без нарушения глотания, статистически значимо отличаются от ответов, полученных при записи в раннем послеоперационном периоде ($p<0,001$). У пациентов с нарушениями глотания эти же ответы статистически не различались при записи до и после операции ($p>0,05$) (таблица).

В связи с установленной закономерностью для оценки динамики ответов ССВП до и после оперативного вмешательства было использовано отношение каждого из полученных значений.

Путем анализа корреляционных матриц выделены клинические категориальные переменные: пол пациента, рецидивность опухоли (первичная или повторная операция), наличие гидроцефалии до вмешательства, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, а также дополнительный электрофизиологический критерий: наличие/отсутствие пика $n18$ ССВП.

На втором этапе анализа в результате применения обратной пошаговой процедуры была рассчитана чувствительность 75,0% (95%CI 67,35%–82,65%) и специфичность 98,01% (95%CI 95,40%–99,9%). Проверка согласия Хомера–Лемешова для выполненной регрессии составила 0,23, R-квадрат Нейджела–Керкера 0,64.

В результате ROC-анализа с помощью критерия Юдена были определены оптимальные показатели чувствительности 99,0% (95%CI 97,24%–99,99%) и специфичности 75,0% (95%CI 67,35%–82,65%). Площадь под ROC кривой составила 0,94, стандартная ошибка 0,03 (рисунок).

Статистическая модель позволила идентифицировать 19 из 20 пациентов с дисфагией и 77 из 103

⁵ 3-oz water swallow test.

⁶ Cough reflex test.

Список независимых переменных (компоненты ответов ССВП и клинических параметров) с рассчитанными весовыми коэффициентами «В»

A list of independent variables (components of SSEP responses and clinical parameters) with calculated weight coefficients «B»

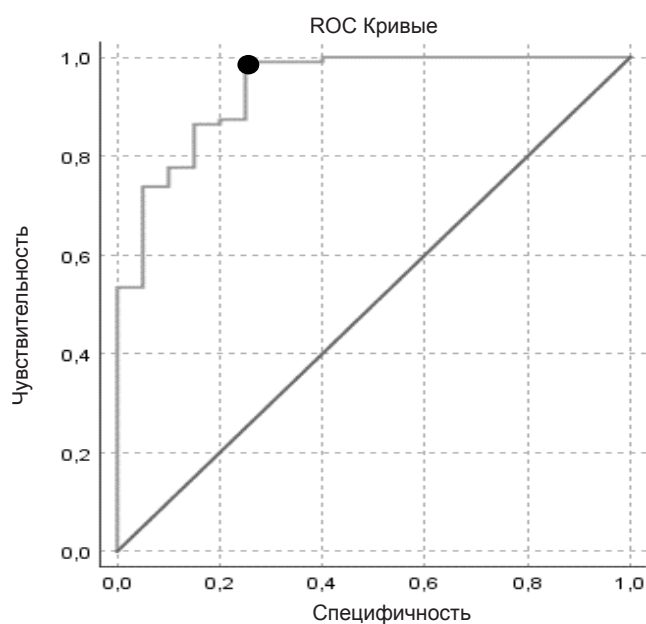
Предикторы, включенные в уравнение логистической регрессии	Коэфф. «В»
Отношение латентностей пика n13 ССВП до и после операции слева (у. е.)	–93,167
Отношение латентностей пика n13 ССВП до и после операции справа (у. е.)	157,630
Отношение латентностей пика n20 ССВП до и после операции слева (у. е.)	104,779
Отношение латентностей пика n20 ССВП до и после операции справа (у. е.)	–231,529
Отношение латентностей пика p25 ССВП до и после операции слева (у. е.)	–9,935
Отношение латентностей пика p25 ССВП до и после операции справа (у. е.)	–3,037
Отношение латентностей пика p45 ССВП до и после операции слева (у. е.)	32,246
Отношение латентностей пика p45 ССВП до и после операции справа (у. е.)	–6,641
Отношение МПИ N13–N20 до и после операции при стимуляции слева (у. е.)	–3,080
Отношение МПИ N13–N20 до и после операции при стимуляции справа (у. е.)	–0,720
Отношение амплитуд N13 до и после операции при стимуляции слева (у. е.)	–29,539
Отношение амплитуд N13 до и после операции при стимуляции справа (у. е.)	51,147
Отношение площадей под кривыми N13–LP до и после операции при стимуляции слева (у. е.)	–1,887
Отношение площадей под кривыми N13–LP до и после операции при стимуляции справа (у. е.)	–0,500
Пол пациента (1 – женщина, 2 – мужчина)	1,182
Артериальная гипертензия в анамнезе (1 – есть, 2 – нет)	0,979
Первичная или рецидивирующая опухоль (1 – первичная, 2 – рецидив)	–23,241
Гидроцефалия до операции (1 – есть, 2 – нет)	1,991
Пик на 18 мс ССВП до операции (1 – определяется, 0 – не определяется)	–2,290
Пик на 18 мс ССВП после операции (1 – определяется, 0 – не определяется)	–1,196
Константа	56,145

без дисфагии. Показатель точности составил 0,78. Шанс обнаружить дисфагию в 1-й группе составил 19,0, шанс ошибочно диагностировать дисфагию во 2-й группе составил 0,34. Отношение шансов составило 56,27 (95%CI 7,18– 441,26), стандартная ошибка отношения шансов 1,05.

Обсуждение

Невозможность объективной и точной прикроватной диагностики дисфагии затрудняет принятие решение об экстубации пациента после нейрохирургического вмешательства на ЗЧЯ [16]. В сомнительных ситуациях до сих пор используется пробная экстубация [13]. Неудачная пробная экстубация и последующая реинтубация многократно повышают риск аспирации и, как следствие – нозокомиальной пневмонии и летального исхода [14]. Постэкстубационная дисфагия, возникающая в результате продолжительной оротрахеальной интубации, увеличивает риск неблагоприятного исхода [21, 25]. Ранняя трахеостомия у нейрохирургических пациентов с дисфагией позволяет избежать осложнений длительной оротрахеальной интубации и раньше начать реабилитацию глотания [4, 20].

Ранее выявление дисфагии после операций по поводу экстрацеребральных новообразований ЗЧЯ позволяет прогнозировать дальнейшую тактику ведения пациента, оптимизировать седативную терапию, избежать пробной экстубации пациентов, определить показания к ранней трахеостомии и реабилитации.



ROC-кривая. Чувствительность и специфичность отношений 7 компонентов ответов ССВП с добавлением 5 комплементарных компонентов ответов, 6 категориальных переменных, включая наличие/отсутствие пика n18 для прогнозирования нарушений глотания в раннем послеоперационном периоде

ROC-curve. Sensitivity and specificity of the relationship of 7 components of SSEP responses with the addition of 5 complementary components of responses, 6 categorical variables, including the presence/absence of peak n18 for predicting swallowing disorders in the early postoperative period

Используемый в нашей работе метод широко применяется для прогнозирования неврологических исходов после ЧМТ, перенесенных глобальной гипоксии, ишемического инсульта, внутримозговых кровоизлияний [8, 15, 17]. Однако применение клинко-электрофизиологических критериев для оценки дисфагии в раннем послеоперационном периоде используется впервые. Также следует отметить инновационный подход в применении динамических показателей ответов соматосенсорных вызванных потенциалов.

Созданная модель ограничена тем, что позволяет выявить дисфагию, но не способна предопределить ее тяжесть. Для решения текущих практических задач требуется выполнение более масштабных работ с применением современных способов обработки информации.

Тем не менее, выполненная работа показала возможности объективного прогнозирования нейрогенной дисфагии на основании точной цифровой методики у пациентов с экстрацеребральными опухолями ЗЧЯ в состоянии седации сразу после вмешательства и объективизировать процесс принятия решения о дальнейшей тактике протекции дыхательных путей.

Вывод

Создана объективная и точная клинко-электрофизиологическая модель, способная прикроватьно прогнозировать дисфагию в раннем послеоперационном периоде до момента прекращения седации и экстубации пациентов с экстрацеребральными опухолями ЗЧЯ после нейрохирургических вмешательств.

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. Александров Н. Ю. Вызванные потенциалы в диагностике поражений нервной системы / Под ред. Н. А. Белякова. СПб.: 2001. – 64 с.
2. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс. – 2003. – 264 с.
3. Горячев А. С., Савин И. А., Пуцилло М. В. и др. Шкала оценки и терапевтическая стратегия при нарушении глотания у больных с повреждением ствола головного мозга // Вопросы нейрохирургии. – 2006. – № 4. – С. 24–28.
4. Горячев А. С., Савин И. А., Горшков К. М. и др. Ранняя трахеостомия у больных с опухолями задней черепной ямки в послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 2. – С. 58–60.
5. Подлепич В. В., Савин И. А., Горячев А. С. и др. Использование кортикальных ответов ССВП для выявления нарушений глотания у пациентов в раннем послеоперационном периоде после оперативного вмешательства на структурах // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 4. – С. 47–52. PMID: 24749310.
6. Шиманский В. Н., Одаманов Д. А., Рыжова М. В. и др. Хирургическая тактика при удалении вестибулярных шванном после стереотаксического радиологического лечения. Результаты операций и морфологические изменения в опухолях после облучения // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 6. – С. 38–52. Doi: 10.17116/neiro20188206138.
7. Belafsky P. C., Mouadeb D. A., Rees C. J. et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10) // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2008. – Vol. 117, № 12. – P. 919–24. Doi: 10.1177/000348940811701210.
8. Bosco E., Zanatta P., Ponzin D. et al. Prognostic value of somatosensory-evoked potentials and CT scan evaluation in acute traumatic brain injury // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 299–305. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000040.
9. Bruder N., Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 282–293. Doi: 10.1097/00008506-199910000-00009.
10. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–83. Doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
11. Copeland W. R., Carlson M. L., Neff B. A. et al. Management of residual tumor after limited subtotal resection of large vestibular schwannomas: lessons learned and rationale for specialized care // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 105. – P. 737–744. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.108.
12. DePippo K. L., Holas M. A., Reding M. J. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke // *Arch Neurol.* – 1992. – Vol. 49 (12). – P. 1259–61. Doi: 10.1001/archneur.1992.00530360057018.
13. Epstein S. K. Decision to extubate in the intensive care unit // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28, № 5. – P. 535–546. Doi: 10.1164/rccm.201208-1523CI.

REFERENCES

1. Aleksandrov N. Yu. Evoked potentials in the diagnosis of lesions of the nervous system. N. A. Belyakov, eds., St. Petersburg, 2001, pp. 64. (In Russ.)
2. Gnezdzitsky V. V. Evoked brain potentials in clinical practice. Moscow, MEDpress, 2003, pp. 264. (In Russ.)
3. Goryachev A. S., Savin I. A., Pucillo M. V. Evaluation scale and therapeutic strategy in violation of swallowing in patients with brain stem damage. *Voprosi neurokhirurgii*, 2006, no. 4, pp. 24–28. (In Russ.)
4. Goryachev A. S., Savin I. A., Gorshkov K. M. et al. Early tracheostomy in patients with tumors of the posterior cranial fossa in the postoperative period. *Anesthesiologia I Reanimatologia*, 2004, no. 2, pp. 58–60. (In Russ.)
5. Podlepick V. V., Savin I. A., Goryachev A. S. et al. Application of short-latency cortical somato-sensory evoked potentials for evaluation of swallowing disorders in early period after posterior fossa surgery. *Anesthesiologia I Reanimatologia*, 2014, no. 4, pp. 47–52. PMID: 24749310. (In Russ.)
6. Shimansky V. N., Odamanov D. A., Ryzhova M. V. Surgical tactics in the removal of vestibular schwannomas after stereotactic radiological treatment. Results of operations and morphological changes in tumors after irradiation. *Voprosi neurokhirurgii*, 2018, vol. 82, no. 6, pp. 38–52. (In Russ.) Doi: 10.17116/neiro20188206138.
7. Belafsky P. C., Mouadeb D. A., Rees C. J. et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2008, vol. 117, no. 12, pp. 919–24. Doi: 10.1177/000348940811701210.
8. Bosco E., Zanatta P., Ponzin D. et al. Prognostic value of somatosensory-evoked potentials and CT scan evaluation in acute traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.*, 2014, vol. 26, no. 4, pp. 299–305. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000040.
9. Bruder N., Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol.*, 1999, vol. 11, no. 4, pp. 282–293. Doi: 10.1097/00008506-199910000-00009.
10. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–83. Doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
11. Copeland W. R., Carlson M. L., Neff B. A. et al. Management of residual tumor after limited subtotal resection of large vestibular schwannomas: lessons learned and rationale for specialized care. *World Neurosurg.*, 2017, vol. 105, pp. 737–744. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.108.
12. DePippo K. L., Holas M. A., Reding M. J. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol.*, 1992, vol. 49, no. 12, pp. 1259–61. Doi: 10.1001/archneur.1992.00530360057018.
13. Epstein S. K. Decision to extubate in the intensive care unit. *Intensive Care Med.*, 2002, vol. 28, no. 5, pp. 535–546. Doi: 10.1164/rccm.201208-1523CI.

14. Epstein S. K., Ciubotaru R. L., Wong J. B. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, № 1. – P. 186–192. Doi: 10.1001/jama.2018.13763.
15. Grippo A., Carrai R., Scarpino M. et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma // *Acta Neurol Scand*. – 2017. – Vol. 135, № 6. – P. 641–648. Doi: 10.1111/ane.12659.
16. Kallesen M., Psirides A., Huckabee M. L. Comparison of cough reflex testing with videoendoscopy in recently extubated intensive care unit patients // *J Crit Care*. – 2016. – Vol. 33. – P. 90–94. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.02.004.
17. Manninen P. H., Patterson, S., Lam A. M. et al. Evoked potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery: a comparison of two modalities // *Can J Anaesth*. 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 92–97. Doi: 10.1007/BF03009798.
18. Matsui T. Therapeutic strategy and long-term outcome of meningiomas located in the posterior cranial fossa // *Neurol Med Chir*. – 2012. – Vol. 52, № 10. – P. 704–713. Doi: 10.2176/nmc.52.704.
19. McIntyre M., Doeltgen S., Dalton N. et al. Post-extubation dysphagia incidence in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis // *Aust Crit Care*. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 67–75. Doi: 10.1016/j.aucc.2020.05.008.
20. McIntyre M., Doeltgen S., Shao C. et al. The incidence and clinical outcomes of postextubation dysphagia in a regional critical care setting // *Aust Crit Care*. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 107–112. Doi: 10.1016/j.aucc.2021.03.008.
21. Ogawa M., Satomi-Kobayashi S., Hamaguchi M. et al. Postoperative dysphagia as a predictor of functional decline and prognosis after undergoing cardiovascular surgery // *European journal of cardiovascular nursing*. – 2022. – Sep. – zvacc084. Doi: 10.1093/eurjcn/zvac084.
22. Rugiu M. G., Role of videofluoroscopy in evaluation of neurologic dysphagia // *Acta Otorhinolaryngol*. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 306–316. PMID: 18320837.
23. Suri A., Bansal S., Sharma B. S. et al. Management of hypoglossal schwannomas: single institutional experience of 14 cases // *J Neurol Surg B Skull Base*. – 2014. – Vol. 75, № 3. – P. 159–164. Doi: 10.1055/s-0033-1356924.
24. Wadhwa R., Toms J., Chittiboina P. et al. Dysphagia following posterior fossa surgery in adults // *World Neurosurg*. – 2014. – Vol. 82, № 5. – P. 822–827. Doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.035.
25. Zuercher P., Moser M., Waskowski J. et al. Dysphagia post-extubation affects long-term mortality in mixed adult ICU patients-data from a large prospective observational study with systematic dysphagia screening // *Crit Care Explor*. – 2022. – Vol. 4, № 6. – e0714. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000714.
14. Epstein S. K., Ciubotaru R. L., Wong J. B. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest*, 1997, vol. 112, no. 1, pp. 186-192. Doi: 10.1001/jama.2018.13763.
15. Grippo A., Carrai R., Scarpino M. et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand*, 2017, vol. 135, no. 6, pp. 641-648. Doi: 10.1111/ane.12659.
16. Kallesen M., Psirides A., Huckabee M. L. Comparison of cough reflex testing with videoendoscopy in recently extubated intensive care unit patients. *J Crit Care*, 2016, vol. 33, pp. 90-94. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.02.004.
17. Manninen P. H., Patterson, S., Lam A. M. et al. Evoked potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery: a comparison of two modalities. *Can J Anaesth*, 1994, vol. 41, no. 2, pp. 92-97. Doi: 10.1007/BF03009798.
18. Matsui T. Therapeutic strategy and long-term outcome of meningiomas located in the posterior cranial fossa. *Neurol Med Chir*, 2012, vol. 52, no. 10, pp. 704-713. Doi: 10.2176/nmc.52.704.
19. McIntyre M., Doeltgen S., Dalton N. et al. Post-extubation dysphagia incidence in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*, 2021, vol. 34, no. 1, pp. 67-75. Doi: 10.1016/j.aucc.2020.05.008.
20. McIntyre M., Doeltgen S., Shao C. et al. The incidence and clinical outcomes of postextubation dysphagia in a regional critical care setting. *Aust Crit Care*, 2022, vol. 35, no. 2, pp. 107-112. Doi: 10.1016/j.aucc.2021.03.008.
21. Ogawa M., Satomi-Kobayashi S., Hamaguchi M. et al. Postoperative dysphagia as a predictor of functional decline and prognosis after undergoing cardiovascular surgery. *European journal of cardiovascular nursing*, 2022, sep., zvacc084. Doi: 10.1093/eurjcn/zvac084.
22. Rugiu M. G., Role of videofluoroscopy in evaluation of neurologic dysphagia. *Acta Otorhinolaryngol*, 2007, vol. 27, no. 6, pp. 306-316. PMID: 18320837.
23. Suri A., Bansal S., Sharma B. S. et al. Management of hypoglossal schwannomas: single institutional experience of 14 cases. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2014, vol. 75, no. 3, pp. 159-164. Doi: 10.1055/s-0033-1356924.
24. Wadhwa R., Toms J., Chittiboina P. et al. Dysphagia following posterior fossa surgery in adults. *World Neurosurg*, 2014, vol. 82, no. 5, pp. 822-827. Doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.035.
25. Zuercher P., Moser M., Waskowski J. et al. Dysphagia post-extubation affects long-term mortality in mixed adult ICU patients-data from a large prospective observational study with systematic dysphagia screening. *Crit Care Explor*, 2022, vol. 4, no. 6, e0714 Doi: 10.1097/CCE.0000000000000714.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
125047, Россия Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

Подлепич Виталий Вячеславович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии
E-mail: vpodlepich@nsi.ru, SPIN: 9677-4794,
Тел.: 8 (499) 250-90-40

Савин Иван Анатольевич

доктор медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии
E-mail: Savin@nsi.ru, Тел.: 8 (499) 250-90-40

Шиманский Вадим Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
5 нейрохирургическим отделением (околостволовые опухоли)
E-mail: shimava@nsi.ru, Тел.: 8 (499) 972-86-42

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center for Neurosurgery named
after Academician N. N. Burdenko
16, 4th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russia

Podlepich Vitaliy V.

Intensivist of the Intensive Care Unit
E-mail: vpodlepich@nsi.ru, SPIN 9677-4794,
Tel.: 8 (499) 250-90-40

Savin Ivan A.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department
of Intensive Care Unit
E-mail: Savin@nsi.ru, Tel.: 8 (499) 250-90-40

Shimanskiy Vadim N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 5th Neurosurgical
Department
E-mail: shimava@nsi.ru, Tel.: 8 (499) 972-86-42



Проблемы экспертной оценки медицинской помощи

Н. Г. ШАПОВАЛОВ¹, С. А. СУМИН²

¹ Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

² Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

РЕЗЮМЕ

Юридическое давление на медицинского работника в настоящее время является фактором снижения престижа профессии врача. Неправедливая оценка качества оказания медицинской помощи приводит к упрощению подходов при реализации юридически «рискованных» технологий лечения и деградации здравоохранения. Существенными проблемами являются недостаточная сформированность компетенций у специалистов, привлекаемых к экспертной работе, и пробелы в правоприменении клинических рекомендаций. Профессиональные медицинские некоммерческие организации имеют рычаги влияния для улучшения ситуации. Устранение данных недочетов будет способствовать объективной и справедливой юридической трактовке действий медработника при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: экспертиза, ятрогения, медицинская помощь, медицинская услуга, юридическое преследование, врачебная ошибка

Для цитирования: Шаповалов Н. Г., Сумин С. А. Проблемы экспертной оценки медицинской помощи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 52–56. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-52-56.

Problems of expert assessment of medical care

N. G. SHAPOVALOV¹, S. A. SUMIN²

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

ABSTRACT

Legal pressure on the medical worker is currently a factor in reducing the prestige of the medical profession. An unfair assessment of the quality of medical care leads to a simplification of approaches to the implementation of legally «risk» treatment technologies and the degradation of healthcare. Significant problems are the insufficient formation of competencies among specialists involved in expert work, and gaps in the enforcement of clinical recommendations. Professional medical non-profit organizations have leverage to improve the situation. The elimination of these shortcomings will contribute to an objective and fair legal interpretation of the actions of a medical worker in medical care.

Key words: expertise, iatrogenic, medical care, medical service, legal prosecution, medical error

For citation: Shapovalov N. G., Sumin S. A. Problems of expert assessment of medical care. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 52–56. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-52-56.

Для корреспонденции:

Константин Геннадьевич Шаповалов
E-mail: shkg26@mail.ru

Correspondence:

Konstantin G. Shapovalov
E-mail: shkg26@mail.ru

За последнее десятилетие в России существенно возросло юридическое давление на работников системы здравоохранения [2, 6, 11]. Это связано с трансформацией морали современного общества и представлений об этике поведения, что, в том числе, нашло отражение в Федеральном законе № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. Среди них представляются наиболее значимыми следующие тенденции:

– формирующийся у населения всеобщий потребительский экстремизм, в том числе при оказании медицинской помощи (медицинских услуг);

– активная цифровизация и доступность для населения медицинской профессиональной информации, которая воспринимается обывателями поверхностно, без учета всех аспектов медицинской помощи и индивидуальных особенностей пациента;

– активная модернизация диагностической базы системы здравоохранения, внедрение порядков оказания медицинской помощи, стандартов и клинических рекомендаций, что определило переход в системе взаимоотношений «врач – пациент» от присущей советскому периоду патерналистской модели к технологическо-правовой;

– вследствие введения дефиниции «медицинская услуга» в ст. 2 Федерального закона № 323-ФЗ

«Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» произошло формирование потребительского отношения населения к медицинской помощи с явлениями потребительского экстремизма, троллинга и буллинга медработников;

– отсутствие внятной позиции государства в вопросе защиты врачей от правовых рисков на фоне вышеперечисленных тенденций, что сформировало презумпцию виновности медработника [6, 9].

В результате изменения взглядов общества на работу системы здравоохранения существенно возросло недовольство населения качеством и доступностью медицинских услуг, что привело к стремительному росту числа жалоб и обращений в Следственный комитет РФ. Это послужило основой для создания при данном ведомстве судебно-экспертного центра, частично выполняющего функции экспертизы качества оказания медицинской помощи и управления системой здравоохранения. Однако и это не решило проблемы. Некоторые судебно-медицинские экспертизы, выполненные под эгидой Следственного комитета РФ, по-прежнему имеют существенные разночтения. Следует констатировать, что система расследования дел, связанных с аспектами медицинской помощи, в настоящее время оказалась не готова к адекватному и спра-

ведливому их рассмотрению. В стране неуклонно растет недовольство медработников выносимыми судебными решениями, с которыми профессиональное медицинское сообщество не согласно и считает их несправедливыми. Речь должна идти о **судебно-следственных ошибках** по делам, связанным с так называемыми врачебными ошибками.

Каковы причины такой ситуации? Ведущими проблемными моментами необъективного рассмотрения «медицинских дел» Следственным комитетом представляются следующие: 1) недостаточная компетентность специалиста, привлекаемого к рассмотрению случаев оказания медицинской помощи, по аспектам методологии проведения экспертизы, работы с нормативными и иными документами, формулирования заключения; 2) недостаточная сформированность ряда аспектов правоприменения и статуса клинических рекомендаций оказания медицинской помощи.

Постоянно нарастающее юридическое давление, несправедливые, с точки зрения профессионального медицинского сообщества, судебные решения по «медицинским делам», приводят к цепочке неблагоприятных последствий. В первую очередь, представляется крайне неблагоприятной ситуация с кадровым обеспечением медицинских организаций по так называемым юридически «рисковым» специальностям: хирургии, акушерству и гинекологии, неонатологии, анестезиологии-реаниматологии. При осуществлении профессиональной деятельности по этим направлениям врачу постоянно приходится сталкиваться с необходимостью выполнения операций или манипуляций, среди результатов которых неминуемы неблагоприятные исходы – смерть пациента либо ограничение его функциональных возможностей [5]. В таких случаях, как правило, неизбежны жалобы, следственные проверки и судебные разбирательства. Поэтому для выпускников специалитета при выборе специальности дальнейшей подготовки в ординатуре фактор юридического давления является весьма существенным. В перспективе система здравоохранения однозначно столкнется с нарастающим тотальным дефицитом врачей по «рисковым» специальностям, особенно на уровне центральных районных больниц.

Еще одной неблагоприятной тенденцией, признанной в настоящее время федеральным министром здравоохранения М. А. Мурашко [12], является стремление врачей избежать выполнения юридически рискованных вмешательств путем избыточного поиска противопоказаний, затягивания времени при принятии клинического решения, оформления коллегиального отказа от операции/манипуляции в соответствии со статьей 48 «Врачебная комиссия и консилиум врачей» Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [9]. Следствием данной тенденции является снижение качества оказания медицинской помощи, ожидаемой продолжительности жизни, деградация медицины.

Наконец, возрастающее количество гражданских исков по делам, связанным с оказанием медицинской помощи, сопровождается увеличением оттока финансовых средств из медицинских организаций, что косвенно усугубляет кадровый дефицит, ухудшает их обеспечение лекарственными препаратами и расходными материалами.

В совокупности данные тенденции угрожают **деградацией национальной системы здравоохранения**.

В мировоззрении существенной части медицинского сообщества источником возрастающего юридического давления является следственный комитет, судебная власть и пациентское сообщество. Однако такая позиция представляется неверной. Краеугольным камнем при рассмотрении «медицинских» дел для передачи их в суд или вынесения судебного решения является экспертное заключение. Штатные эксперты следственного комитета, как правило, не обладают компетенциями по профессиональным вопросам отдельных медицинских специальностей. Поэтому к участию в судебно-медицинской экспертизе активно привлекаются практикующие «узкие» специалисты. Таким образом соблюдается важнейший правовой принцип «равный судит равного». Однако привлекаемые специалисты системы здравоохранения часто не обладают достаточными компетенциями методологии судебно-медицинской экспертизы [1, 4]. Это сопровождается необоснованной категоричностью и субъективностью выводов, приведением размышлений, домыслов, фантазий, на основании которых выносится вывод о наличии недостатков при оказании медицинской помощи и причинно-следственной связи с неблагоприятным исходом лечения [1, 6, 7]. Несмотря на наличие формальной ответственности привлекаемого эксперта, приходится сталкиваться с безнаказанностью, цинизмом и произволом эксперта [1].

В регламентирующих экспертизу документах имеются указания на возможность опротестовать позицию эксперта. Так, статья 70 «Отвод эксперта» Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации (Федеральный закон № 174-ФЗ от 18.12.2001 г.) предусматривает отстранение привлекаемого специалиста и его заключения в случае обнаружения его некомпетентности: «1. *Решение об отводе эксперта принимается в порядке, установленном частью первой статьи 69 настоящего Кодекса.* 2. *Эксперт не может принимать участие в производстве по уголовному делу:*

1) при наличии обстоятельств, предусмотренных статьей 61 настоящего Кодекса. Предыдущее его участие в производстве по уголовному делу в качестве эксперта или специалиста не является основанием для отвода;

2) если он находился или находится в служебной или иной зависимости от сторон или их представителей;

3) если обнаружится его некомпетентность» [8].

Однако в реальной практике подобные решения представляются маловероятными.

Безусловным подтверждением несостоятельности системы судебно-медицинской экспертизы по делам, связанным с оказанием медицинской помощи, является систематическое наличие нескольких противоречащих друг другу заключений авторитетных экспертов по одному и тому же делу. Для объективной, справедливой оценки действий медицинского работника требуется существенное изменение текущих требований к привлекаемому в качестве эксперта специалисту [11]. Как минимум, у него должны быть сформированы профессиональные компетенции по вопросам экспертизы качества оказания медицинской помощи, в том числе, в судебно-медицинском аспекте [4, 7]. Очевидно, необходимы механизмы общественно-профессионального признания специалиста экспертом, а также его отстранения от данного вида деятельности.

Другой весомой проблемой оценки действий врача при оказании им медицинской помощи является отсутствие однозначных рамок нормативных документов и иных источников информации, на которые имеет право ссылаться эксперт. В текущем варианте изложения статьи 37 «Организация оказания медицинской помощи» Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» указывается:

«1. Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти» [9].

Как следует из приведенного фрагмента, при оценке оказания медицинской помощи эксперт вправе опираться на перечисленные 4 вида документов. Однако далеко не по каждой клинической ситуации в них имеется исчерпывающая информация. В связи с этим привлекаемые к экспертизе специалисты используют иные источники в качестве документов, ссылаясь на так называемое «обычное правило» или «обычай». Так, в Федеральном законе № 51-ФЗ от 30.11.1994 г. «Гражданский кодекс Российской Федерации» имеется статья 5 «Обычай» [3]: *«Обычаем признается сложившееся и широко применяемое в какой-либо области предпринимательской или иной деятельности, не предусмотренное законодательством правило поведения, независимо от того, зафиксировано ли оно в каком-либо документе».*

Такое положение приводит к ситуации, когда привлекаемый к экспертизе специалист фактически использует любые источники медицинской информации, которые посчитает нужным: ныне недействующие или не утвержденные клинические рекомендации, отмененные нормативные документы, рекомендации иностранных общественных профессиональных организаций, публикации, монографии и учебники прошлого века, давно утратившие статус адекватного источника сведений. Все это и является субстратом произвола такого специалиста, когда, пользуясь неограниченным перечнем применяемых при экспертной оценке медицинских знаний, он способен обосновать любое заключение по рассматриваемому делу [1].

Придание клиническим рекомендациям с 2022 г. статуса нормативно-правового акта также не способствовало определенности в оценке действий медработников. Причин этому несколько. Еще до внесения положений о клинических рекомендациях в Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» у профессионального сообщества к ним имелось немало претензий [10]. Основными среди них представлялись следующие:

- положения клинических рекомендаций для работы медицинских специалистов в отечественной системе здравоохранения основаны на зарубежных исследованиях, выполненных в иных системах здравоохранения, зачастую с отличающимися для конкретной специальности профессиональными компетенциями, с иными условиями и ресурсами для оказания медицинской помощи;
- ряд положений клинических рекомендаций не соответствуют реалиям материально-технического и кадрового обеспечения национальной системы здравоохранения, некоторые из них внесены «на вырост» и могут быть реализованы только после изменения порядков оказания медицинской помощи с дополнительным переоснащением медицинских организаций;
- среди положений клинических рекомендаций встречаются неоднозначные и противоречивые формулировки, допускающие двоякое толкование;
- огромный массив информации в разработанных и непрерывно обновляемых клинических рекомендациях обычному человеку «держать в голове» не представляется возможным.

Важнейшей проблемой порядка рассмотрения клинических рекомендаций является отсутствие механизмов оценки их выполнимости специалистами практического звена. В отличие от ранее имевшейся процедуры обсуждения, в текущем механизме от нее отстранены главные специалисты регионов, что приводит к «оторванности» положений клинических рекомендаций от реалий практического звена здравоохранения.

Весьма обидным является осознание, что очевидная вина за недостатки экспертной деятельности и разработки клинических рекомендаций,

несомненно, лежит на профессиональном медицинском сообществе как структуре, принимающей в этом непосредственное участие.

Для устранения текущих недостатков юридического статуса и возможностей применения клинических рекомендаций представляется целесообразным реализация следующих мер:

– широкое внедрение системы цифровой поддержки принятия клинических решений – с внедрением электронной истории болезни, интеграцией с порталом клинических рекомендаций Минздрава РФ, больничной аптекой, инструкциями по применению препаратов и т. д.;

– внедрение механизма адекватной юридической экспертизы и практической выполнимости клинических рекомендаций;

– установление нетривиального регламента о возможности применения при экспертизе качества оказания медицинской помощи исключительно раздела «Критерии оценки качества» клинических рекомендаций.

Реализация данных предложений, на наш взгляд, позволит существенно повысить компетентность специалистов, привлекаемых к судебно-медицинской экспертизе, объективизировать экспертную оценку качества оказания медицинской помощи, в том числе в рамках судебно-медицинской экспертизы, повысить степень доверия медработников к следственному процессу. В конечном же итоге это даст возможность восстановить справедливость в юридической трактовке действий врача в нашей стране.

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. Божченко А. П. Категоричные выводы и их обоснованность в заключениях судебно-медицинских экспертиз по делам о профессиональных правонарушениях медицинских работников // Медицинское право. – 2020. – № 3. – С. 14–20.
2. Горбачев В. И., Нетесин Е. С., Козлов А. И., Сумин С. А., Горбачева С. М. Аналитический обзор по уголовным делам против врачей-анестезиологов-реаниматологов за последние пять лет // Вестн. интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 19–24.
3. Гражданский кодекс Российской Федерации от 30.11.1994 № 51-ФЗ. Справочно-правовая система «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5142 (дата обращения: 30.01.2023).
4. Сумин С. А., Горбачев В. И., Ярославкин Р. А., Шаповалов К. Г., Гребеньков А. Б. Основные понятия и термины, рекомендуемые к использованию при экспертной оценке неблагоприятного исхода заболевания и неблагоприятного результата оказания медицинской помощи по специальности «анестезиология-реаниматология» // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 111–117. Doi: 10.17116/anaesthesiology2022011111.
5. Сумин С. А., Кузьков В. В., Горбачев В. И., Шаповалов К. Г. Рекомендации по проведению катетеризации подключичной и других центральных вен // Вестн. интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 7–18. Doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-7-18.
6. Сумин С. А., Горбачев В. И., Ярославкин Р. А., Шаповалов К. Г., Нетесин Е. С. Юридическое преследование врача : этапы и защита: [Как ведется борьба с «подлыми шпионами и убийцами под маской профессоров-врачей» в наши дни]. – М. : Медицинское информационное агентство. – 2021. – 120 с.
7. Сумин С. А., Ярославкин Р. А., Шаповалов К. Г. Рекомендации о составлении выводов врачом-анестезиологом-реаниматологом, участвующим в комплексных судебно-медицинских экспертизах // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 3. – С. 76–83.
8. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 № 174-ФЗ (ред. от 01.07.2021 с изм. от 23.09.2021). Справочно-правовая система «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/ (дата обращения: 30.01.2023).
9. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021). Справочно-правовая система «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 30.01.2023).
10. Шаповалов К. Г., Сумин С. А., Ярославкин Р. А. Клинические рекомендации как юридическая основа уголовного преследования медработника // Забайкальский мед. вестн. – 2021. – № 1. – С. 68–73. Doi: 10.52485/19986173_2021_1_68.

REFERENCES

1. Bozhchenko A. P. Categorical conclusions and their validity in the conclusions of forensic medical examinations in cases of professional offenses of medical workers. *Medical Law*, 2020, no. 3, pp. 14–20. (In Russ.)
2. Gorbachev V. I., Netesin E. S., Kozlov A. I., Sumin S. A., Gorbacheva S. M. Analytical review of criminal cases against anesthesiologists-resuscitators over the past five years. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanov*, 2020, no. 1, pp. 19–24. (In Russ.)
3. Civil Code of the Russian Federation of november 30, 1994 no. 51-FZ. Reference legal system “ConsultantPlus” (In Russ.) (Epub.), Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5142 (Accessed: 30.01.2023).
4. Sumin S. A., Gorbachev V. I., Yaroslavkin R. A., Shapovalov K. G., Grebenkov A. B. Basic concepts and terms recommended for use in the expert assessment of the adverse outcome of the disease and the adverse outcome of the provision of medical care in the specialty “anesthesiology-resuscitation”. *Anesthesiology and resuscitation*, 2022, no. 1, pp. 111–117. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology2022011111.
5. Sumin S. A., Kuzkov V. V., Gorbachev V. I., Shapovalov K. G. Recommendations for catheterization of the subclavian and other central veins. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanov*, 2020, no. 1, pp. 7–18. (In Russ.) Doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-7-18.
6. Sumin S. A., Gorbachev V. I., Yaroslavkin R. A., Shapovalov K. G., Netesin E. S. Legal persecution of a doctor: stages and protection: [How is the fight against “vile spies and murderers under the guise of professors-doctors” nowadays]. Moscow, Medical Information Agency, 2021, 120 p. (In Russ.)
7. Sumin S. A., Yaroslavkin R. A., Shapovalov K. G. Recommendations on drawing up conclusions by an anesthesiologist-resuscitator participating in complex forensic medical examinations. *Anesthesiology and resuscitation*, 2020, no. 3, pp. 76–83. (In Russ.)
8. Code of Criminal Procedure of the Russian Federation of December 18, 2001 no. 174-FZ (as amended on July 1, 2021, as amended on September 23, 2021). Reference legal system “ConsultantPlus” (In Russ.) (Epub.), Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/. (Accessed: 30.01.2023).
9. Federal Law “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation” dated november 21, 2011 no. 323-FZ (as amended on July 2, 2021). Reference legal system “ConsultantPlus” [Electronic resource]. (In Russ.) (Epub.), Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (Accessed: 30.01.2023). (In Russ.)
10. Shapovalov K. G., Sumin S. A., Yaroslavkin R. A. Clinical recommendations as a legal basis for the criminal prosecution of a medical worker. *Transbaikalian Medical Bulletin*, 2021, no. 1, pp. 68–73. (In Russ.) Doi: 10.52485/19986173_2021_1_68.

11. Шаповалов К. Г., Сумин С. А., Ярославкин Р. А. Проверка сообщения о ненадлежащем оказании медицинской помощи (доследственная проверка) – что следует знать анестезиологу-реаниматологу // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 85–89.
12. Глава Минздрава призвал декриминализировать врачебную деятельность [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gazeta.ru/social/news/2022/09/24/18643441.shtml> (дата обращения: 30.01.2023).
11. Shapovalov K. G., Sumin S. A., Yaroslavkin R. A. Checking the report of improper medical care (pre-investigation check) – what the anesthesiologist-resuscitator should know. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 85–89. (In Russ.)
12. Head of Ministry of Health called to decriminalize medical activity. (In Russ.) (Epub.), Available: <https://www.gazeta.ru/social/news/2022/09/24/18643441.shtml> (Accessed: 30.01.2023).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Шаповалов Константин Геннадьевич

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPIN: 6086-5984

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Сумин Сергей Александрович

заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Института непрерывного образования
E-mail: ser-sumin@ya.ru, ORCID: 0000-0002-7053-2278, SPIN: 9449-550

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Chita State Medical Academy
39a, Gorky str., Chita, 672000, Russia*

Shapovalov Konstantin G.

*Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care
E-mail: shkg26@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPIN: 6086-5984*

*Kursk State Medical University
3, K. Marx str., Kursk, 305029, Russia*

Sumin Sergei A.

*Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of Continuing Education
E-mail: ser-sumin@ya.ru, ORCID: 0000-0002-7053-2278, SPIN: 9449-550*



Электрокардиостимуляция при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей (клинический случай)

К. В. ПШЕНИСНОВ¹, М. А. УДАЛЬЦОВ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, В. А. КАЗИАХМЕДОВ^{1,2}, В. В. ЕСИКОВ², Г. В. ЛАПИН²,
В. Е. ИРОНОСОВ¹

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

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Тяжелые отравления кардиотропными препаратами у детей, сопровождающиеся выраженными нарушениями ритма и синдромом малого сердечного выброса, встречаются достаточно редко, но при этом иногда могут заканчиваться фатально.

Цель: продемонстрировать успешное применение электрокардиостимуляции при остром отравлении пропafenоном у ребенка трех лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения тяжелого отравления пропafenоном у ребенка 3 лет, потребовавшего проведения кардиостимуляции. Особое внимание уделено анализу нарушений ритма, приведших к остановке сердца по типу электрической активности без пульса, и эффективности своевременного проведения электрокардиостимуляции для купирования брадиаритмии. На фоне проводимой терапии достигнуто стойкое восстановление правильного синусового ритма спустя 6 часов от подключения временного электрокардиостимулятора.

Заключение. Наличие стойких нарушений ритма по типу брадиаритмии при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей является показанием для экстренного применения электрокардиостимуляции.

Ключевые слова: отравление, пропafenон, дети, электрокардиостимуляция, электрическая активность без пульса

Для цитирования: Пшенисн К. В., Удальцов М. А., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А., Есиков В. В., Лапин Г. В., Иронос В. Е. Электрокардиостимуляция при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 57–63. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-57-63.

Electrocardiostimulation in acute poisoning with antiarrhythmic drugs in children (clinical case)

K. V. PSHENISNOV¹, M. A. UDALTCOV², YU. S. ALEKSANDROVICH¹, V. A. KAZIAKHMEDOV^{1,2}, V. V. ESIKOV², G. V. LAPIN², V. E. IRONOSOV¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Children's Hospital named after N. F. Filatov Saint, Petersburg, Russia

ABSTRACT

Severe poisoning with cardiotropic drugs in children, accompanied by pronounced rhythm disorders and low cardiac output syndrome, is quite rare, but sometimes they can end fatally.

The objective was to demonstrate the successful use of electrocardiostimulation in acute propafenone poisoning in a child of three years old.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the features of the course of severe propafenone poisoning in a three-year-old child who required pacing was carried out. Special attention was paid to the analysis of rhythm disorders that led to cardiac arrest by the type of electrical activity without a pulse, high efficiency of timely electrocardiostimulation in order to relieve bradyarrhythmia. Against the background of the therapy, a stable recovery of the correct sinus rhythm was achieved six hours after the connection of a temporary electrocardiostimulator.

Conclusion. The presence of persistent bradyarrhythmia-type rhythm disorders in acute poisoning with antiarrhythmic drugs in children is an indication for the emergency use of electrocardiostimulation.

Key words: poisoning, propafenone, children, electrocardiostimulation, electrical activity without pulse

For citation: Pshenishov K. V., Udaltcov M. A., Aleksandrovich Yu. S., Kaziakhmedov V. A., Esikov V. V., Lapin G. V., Ironosov V. E. Electrocardiostimulation in acute poisoning with antiarrhythmic drugs in children (clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 57–63. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-57-63.

Для корреспонденции:
Константин Викторович Пшенисн
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:
Konstantin V. Pshenishov
E-mail: Psh_k@mail.ru

Непреднамеренные отравления у детей раннего возраста являются одной из наиболее частых причин госпитализации в стационар, при этом тяжелое течение и неблагоприятные исходы заболевания крайне редки [1, 6, 7].

Чаще всего осложнения возникают при значительной передозировке психотропными препаратами, применении лекарственных средств с целью суицида и употреблении опиатов, что, в свою очередь, потенцирует острую дыхательную недостаточность центрального генеза и острый респираторный дистресс-син-

дром, которые, на фоне прогрессирования гипоксемии, приводят к фатальным последствиям [6, 7].

Случаи отравления кардиотропными препаратами встречаются очень редко, хотя именно они наиболее опасны и могут привести к внезапной смерти ребенка. Широко известны кардиотоксические эффекты трициклических антидепрессантов, при отравлении которыми вероятность развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца крайне высока, однако тяжелые аритмии встречаются при употреблении других препаратов, оказывающих

действие на проводящую систему сердца. Это особенно справедливо для сердечных гликозидов и различных классов антиаритмических препаратов, большинство из которых отпускается в аптечной сети без рецепта [4, 5].

При острых отравлениях противоаритмическими препаратами могут отмечаться как кардиальные (артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма, гемодинамические расстройства), так и экстракардиальные симптомы (нарушения сознания, зрения, гипогликемия, тошнота и рвота) [5–7].

Одним из таких препаратов является пропafenон – противоаритмический препарат IC класса. Его фармакологические эффекты заключаются в блокировании натриевых каналов, уменьшении максимальной скорости деполяризации в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, угнетении автоматизма, удлинении времени проведения по синоатриальному узлу и предсердиям.

Основная отличительная особенность препарата – высокий процент связывания с белками (97%), достаточно быстрое время начала действия (спустя 1 час после приема) и длительный период полувыведения, который может достигать 12 часов, а у пациентов с замедленным метаболизмом – и 32 часов [5].

Клиническими проявлениями передозировки пропafenона являются нарушения ритма, а именно удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание желудочков. На фоне снижения сократительной способности сердца отмечаются выраженные гемодинамические нарушения. В тяжелых случаях могут развиваться тонико-клонические судороги.

В доступной литературе имеются лишь единичные описания тяжелых отравлений пропafenоном как у взрослых, так и у детей, при этом ряд ученых отмечают, что в данной ситуации необходима тщательная коррекция гипокальциемии [8, 10, 11, 13]. В одной из недавних публикаций описывают случай полного выздоровления у 36-летней женщины после длительной сердечно-легочной реанимации (в общей сложности 340 минут за время госпитализации) при отравлении пропafenоном тяжелой степени, при этом они указывают, что бикарбонат натрия, инотропные препараты и применение кардиостимулятора не предотвращали развития остановок сердца. Благоприятный исход был достигнут благодаря применению механических устройств для поддержания сердечного выброса (155 минут) и гемоперфузии [11].

Таким образом, при оказании помощи данной категории пациентов одним из основных элементов терапии является устранение жизнеугрожающих тахи- или брадиаритмий, которые могут стать причиной синдрома малого сердечного выброса и системной гипоперфузии [1, 6, 7]. Наиболее эффективным методом лечения брадиаритмий, сопровождающихся синдромом малого сердечного выбро-

са, является временная электрокардиостимуляция, которая в педиатрической общереанимационной практике используется достаточно редко, что и явилось основанием для настоящей публикации.

Цель исследования: демонстрация успешного применения электрокардиостимуляции при остром отравлении пропafenоном тяжелой степени у ребенка 3 лет.

Клинический случай

В июне 2021 г. в ОРИТ ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова Санкт-Петербурга поступила девочка 3 лет, которая за 2,5 часа до поступления в стационар употребила 4 таблетки пропafenона по 150 мг. Спустя 1,5 часа после случайного употребления таблеток родители отметили ухудшение состояния ребенка, когда появилась рвота, развились генерализованные тонико-клонические судороги, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На момент прибытия скорой помощи сознание ребенка угнетено до сопора (оценка по шкале комы Глазго 11 баллов), дыхание спонтанное, $SpO_2=93\%$, кожа бледная, влажная, отмечается синусовая брадикардия (ЧСС=76 ударов/минуту), артериальная гипотензия (АД=70/40 мм рт. ст.), гипотермия ($t=36,0^\circ C$).

Бригадой скорой помощи выполнена катетеризация периферической вены, с целью купирования судорог внутривенно введено 5 мг сибазона. Для устранения брадикардии введен 0,1%-ный раствор атропина сульфата, без эффекта. Начата оксигенотерапия через лицевую маску, внутривенно капельно введено 200 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Во время транспортировки в стационар на ЭКГ-мониторе зарегистрированы выраженные нарушения внутрижелудочковой проводимости с замещающим идиовентрикулярным ритмом (рис. 1).

В дальнейшем отмечены расстройства внутрижелудочковой проводимости с развитием брадикардии – ЧСС=60 ударов в минуту (рис. 2).

В последующем зарегистрирован идиовентрикулярный ритм с ЧСС 30 ударов/минуту, переход в электрическую активность без пульса (рис. 3).

По жизненным показаниям ребенок доставлен в ОРИТ ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова.

На момент поступления в ОРИТ сознание ребенка угнетено до уровня глубокой комы, двусторонний мидриаз без фотореакции, отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции (время наполнения капилляров более 4 с), кожа бледно-серая, конечности прохладные, брадипноэ (8–14 в минуту). На периферических артериях пульс не пальпируется, на магистральных – нитевидный, аритмичный, слабого наполнения. Артериальное давление не измеряется, по ЭКГ-монитору идиовентрикулярный ритм.

Инициированы реанимационные мероприятия: закрытый массаж сердца, ИВЛ 100% кислородом, выполнены интубация трахеи, катетеризация внутренней яремной вены, введен адреналин. Спустя 30 минут

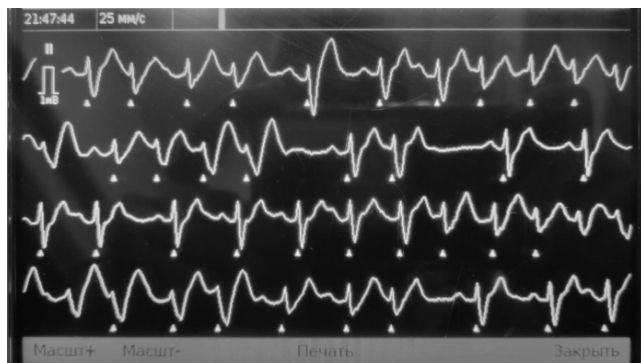


Рис. 1. Нарушения внутрижелудочковой проводимости с замещающим идиовентрикулярным ритмом

Fig. 1. Intraventricular conduction disorders with a substitutive idioventricular rhythm

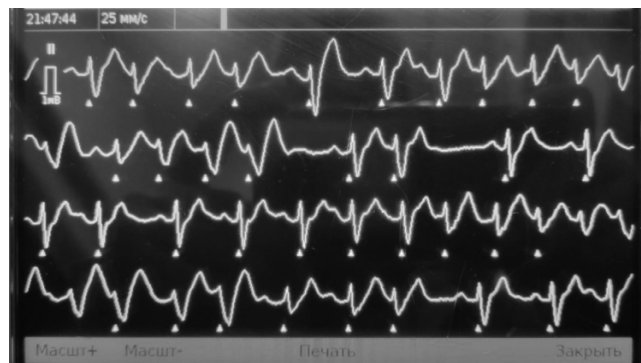


Рис. 2. Выраженная синусовая брадикардия

Fig. 2. Pronounced sinus bradyarrhythmia

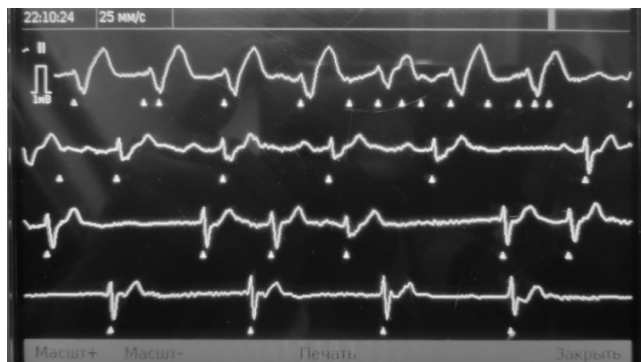


Рис. 3. Электрическая активность без пульса

Fig. 3. Electrical activity without pulse

от момента начала реанимации появились глухие тоны сердца, ЧСС=75 уд./минуту, АД=55/30 мм рт. ст. Начата постоянная инфузия добутина (10 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) и адреналина (0,1 10 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹). Продолжена инвазивная ИВЛ с целью поддержания нормокапнии и нормоксемии. Имеющаяся гипотермия потребовала активного согревания. Фармакологические особенности пропafenона, а именно длительный период его полувыведения, явились основанием для проведения эндокардиальной кардиостимуляции (аппарат Medtronic 5388 в режиме VVI с частотой импульсов 25/минуту, амплитудой стимуляции 6 mA). Дистальный конец эндокардиального электрода под рентген-контролем был установлен в правый желудочек сердца (рис. 4), зарегистрирован устойчивый ритм временного кардиостимулятора (рис. 5). Так как гемодинамика оставалась нестабильной, потребовалось продолжение инфузии симпатомиметиков в указанных дозах.

Спустя 45 минут от поступления в ОРИТ и 10 минут от момента установки электрода электрокардиостимулятора развились генерализованные тонико-клонические судороги, купированы внутривенным введением реланиума. Сознание угнетено до уровня глубокой комы, отмечен двусторонний мидриаз без фотореакции.

В связи с нестабильной гемодинамикой продолжена инфузия добутина в прежней дозе (10 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹), скорость введения адреналина уве-

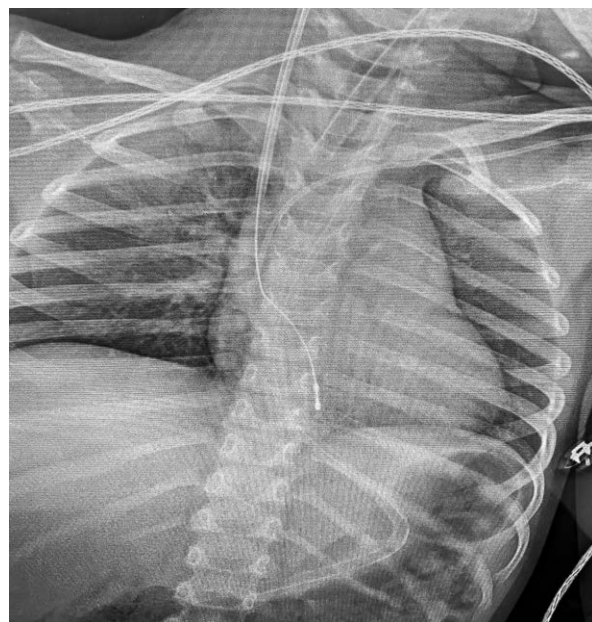


Рис. 4. Положение дистального конца эндокардиального электрода

Fig. 4. Position of the distal end of the endocardial electrode

личена до 0,4 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. На фоне постоянной инфузии симпатомиметиков ЧСС=140 ударов в минуту, АД=75/35 мм рт. ст. Почасовой темп диуреза составил 0,8 мл·кг⁻¹·ч⁻¹.

По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови отмечался декомпенсированный смешанный ацидоз, гипоксемия, гиперлактатемия (pH=6,9; pCO₂=48 мм рт. ст.; pO₂=25 мм рт. ст., лактат=10 ммоль/л). В клиническом анализе крови выраженный лейкоцитоз (L=75·10⁹/л), нейтропения, лимфоцитоз. В биохимическом анализе крови выявлены гипергликемия, гипоальбуминемия, увеличение ферментативной активности аланин- и аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, концентрации креатинина. Концентрация электролитов находилась в пределах референсных значений. По данным коагулограммы отмечены умеренно выраженные изменения со стороны плазменно-коагуляционного гемостаза (таблица).

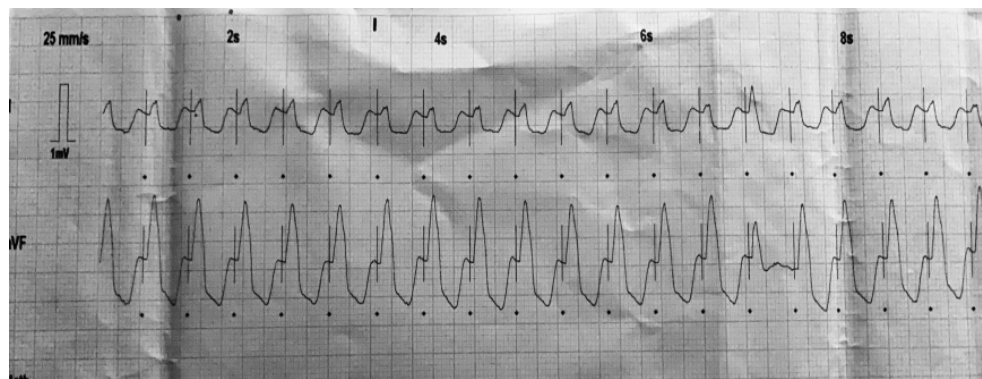


Рис. 5. Устойчивый ритм временного электрокардиостимулятора

Fig. 5. Persistent rhythm of the temporary electrocardiostimulator

Данные лабораторного обследования

Laboratory examination data

Показатель	Норма	При поступлении в ОРИТ
Биохимический анализ крови		
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	5–60	113
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	5–84	170
Альбумин, г/л	38–48	28
Белок общий, г/л	48–76	50
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–22	5,9
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,5	17,2
Креатинин, мкмоль/л	18–37	77
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1–975	482
Креатинфосфокиназа, Ед/л	1–149	162
Мочевина, ммоль/л	1–7	5
Коагулограмма		
Активность протромбина по Квику, %	70–120	55
МНО	<1,25	1,39
АПТВ, с	26–36	38
Протромбиновое время, с	12–17	19
Фибриноген, г/л	2–6	1,7

Органы грудной клетки без патологических изменений, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости, гепатоспленомегалия. В токсико-химическом анализе мочи обнаружен пропafenон.

После проведения реанимационных мероприятий и первичной стабилизации состояния выполнено промывание желудка в общем объеме 50 мл/кг, начата энтеросорбция (полифепан, дюфалак). Интенсивная терапия полиорганной дисфункции включала в себя седацию, анальгезию (тиопентал, 4 мг·кг⁻¹·ч⁻¹; фентанил 3 мкг·кг⁻¹·ч⁻¹), продленную инвазивную ИВЛ и гемодинамическую поддержку (добутамин 7,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹; норадреналин 0,1 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹). Дотацию жидкости проводили в объеме возрастной потребности с использованием сбалансированных кристаллоидных растворов. С целью предотвращения отека головного мозга на фоне судорог проводили осмотерапию (3%-ный раствор натрия хлорида, 5 мл/кг), постоянную ин-

фузию 25%-ного раствора магния сульфата в дозе 50 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. Для элиминации жидкости и поддержания нулевого гидробаланса по показаниям вводили петлевые диуретики (фуросемид, 1 мг/кг).

С целью коррекции декомпенсированного метаболического ацидоза использовали раствор натрия гидрокарбоната, гипокальциемию корригировали внутривенным введением кальция глюконата. Гипергликемия купирована на фоне постоянной инфузии инсулина в дозе 0,025–0,05 Ед/кг в час. Для улучшения функционального состояния центральной нервной системы проводили метаболическую и нейропротекторную терапию [3].

На фоне описанного лечения удалось достичь стабилизации состояния ребенка, через 6 часов от постановки кардиостимулятора частота импульсов на кардиостимуляторе снижена, отмечено восстановление правильного синусового ритма с ЧСС=130/мин (рис. 6), ВЭКС отключен.

Через сутки с момента поступления отмечено полное восстановление сознания. Ребенок предъявляет

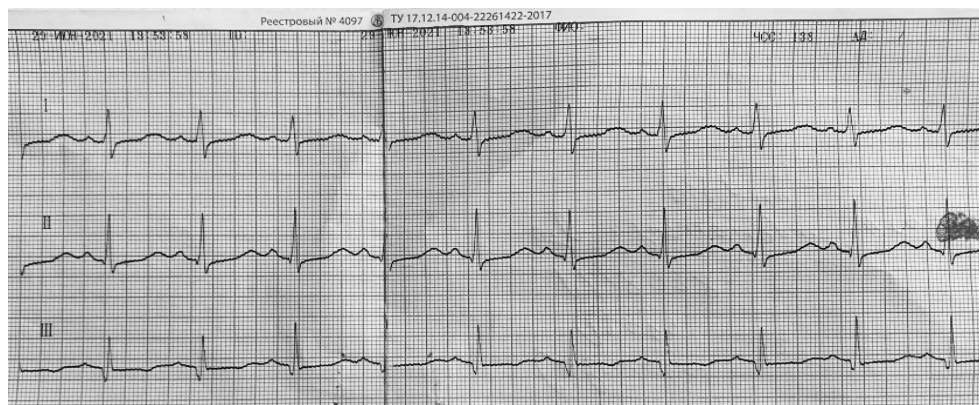


Рис. 6. Восстановление правильного синусового ритма

Fig. 6. Restoration of the correct sinus rhythm

жалобы на слабость, артериальное давление в пределах возрастных референсных значений. Уровень кальция в сыворотке крови составил 1,6 ммоль/л, глюкозы – 6,0–8,5 ммоль/л.

Спустя 7 суток от момента поступления ребенок переведен в профильное отделение в компенсированном состоянии, без неврологического дефицита. На 20-е сутки выписан из стационара под наблюдение участкового врача-педиатра.

Обсуждение

В представленном случае спустя 1,5 часа после приема токсических доз пропafenона у ребенка развились синусовая брадикардия и жизнеугрожающие нарушения ритма, приведшие к синдрому малого сердечного выброса, системной гипоперфузии и гипоксии [1, 6, 7].

Благоприятный исход отравления был обусловлен своевременным оказанием квалифицированной помощи на всех этапах лечения. В частности, обоснованная респираторная поддержка (оксигенотерапия) с одновременным купированием судорог предотвратили прогрессирование нарушений газообмена и необратимое поражения головного мозга, хотя даже после стабилизации состояния и установки временного электрокардиостимулятора в ОРИТ стационара у ребенка возник второй эпизод судорог, который, вероятнее всего, был обусловлен перенесенной гипоксией и прогрессированием внутричерепной гипертензии. Волемическая поддержка на догоспитальном этапе способствовала гемодилюции и уменьшению концентрации препарата в плазме крови [2].

Вся терапия госпитального этапа соответствовала международным и отечественным клиническим рекомендациям и была направлена на устранение

кардиотоксических эффектов пропafenона, купирование нарушений ритма сердца, поддержание адекватного дыхания и циркуляции [1, 6, 7, 12]. Мероприятия по удалению не всосавшегося препарата были начаты сразу после восстановления приемлемой спонтанной циркуляции.

Гипогликемия, являющаяся патогномичным симптомом отравления β -блокаторами, в данном случае отсутствовала, поэтому назначения высококонцентрированных растворов глюкозы и глюкагона, которые рассматриваются как препараты первой линии при данном отравлении, не потребовалось [12]. Напротив, у ребенка имела место гипергликемия (17,2 ммоль/л), потребовавшая назначения инсулина, что, вероятнее всего, было обусловлено введением адреномиметиков в больших дозах и инсулинорезистентностью на фоне критического состояния.

С целью предотвращения отека головного мозга на фоне 2 эпизодов судорог применяли осмодиуретики, после первичной стабилизации состояния для достижения нулевого гидробаланса применяли петлевые диуретики, что полностью позволило реализовать концепцию инфузионной терапии, известную как ROSE [9].

Заключение

Отличительной особенностью данного случая явилось успешное применение временной электрокардиостимуляции при остром отравлении пропafenоном тяжелой степени у ребенка раннего возраста, что способствовало его полному выздоровлению несмотря на достаточно длительный эпизод системной гипоперфузии. Ранняя установка ВЭКС позволила достичь стабилизации гемодинамики и обеспечить адекватный сердечный выброс до восстановления правильного синусового ритма.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И., Пшениснгов К. В. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: изд-во «Н-Л», 2014. – 976 с.
2. Александрович Ю. С., Пшениснгов К. В. Волемическая поддержка при критических состояниях у детей. СПб.: изд-во СПбГПМУ. – 2019. – 124 с.
3. Александрович Ю. С., Пшениснгов К. В. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояниях у детей // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 61–76. Doi: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74.
4. Коваленко Л. А., Долгинов Д. М., Ковальчук А. С. и др. Применение внешнего электрокардиостимулятора в комплексном лечении детей с острым отравлением блокаторами кальциевых каналов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. VII, № 3. – С. 87–89.
5. Клиническая фармакология для педиатров : учебник / под ред. Е. В. Ших, В. Н. Дроздова – М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2021. – 1008 с. Doi: 10.33029/9704-6196-9-CPP-2021-1-1008.
6. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н., Коваленко Л. А. и др. Токсикология в педиатрии. Руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2022. – 336 с.
7. Маркова И. В., Афанасьев В. В., Цыбульский Э. К. Клиническая токсикология детей и подростков. В 2 частях. СПб.: Специальная литература. – 1999. – 400 с.
8. Chen X., Yang Z. Successful treatment of propafenone-induced cardiac arrest by calcium gluconate // Am J Emerg Med. – 2017. – Vol. 35, № 8. – P. 1209.e1–1209.e2. Doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.006.
9. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C. S. et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model // Br J Anaesth. – 2014. – Vol. 113, № 5. – P. 740–747. Doi: 10.1093/bja/aeu300.
10. Keramari S., Poutoglidis A., Poutoglidou F. et al. Propafenone poisoning of a female adolescent after a suicide attempt // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 7. – e16576. Doi: 10.7759/cureus.16576.
11. Ling B., Geng P., Tan D. et al. Full recovery after prolonged resuscitation from cardiac arrest due to propafenone intoxication: A case report // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 15. – e0285. Doi: 10.1097/MD.00000000000010285.
12. Lott C., Truhlář A., Alfonzo A. et al. European resuscitation council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances // Resuscitation. – 2021. – Vol. 161. – P. 152–219. Doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.
13. McHugh T. P., Perina D. G. Propafenone ingestion // Ann Emerg Med. – 1987. – Vol. 16, № 4. – P. 437–40. Doi: 10.1016/s0196-0644(87)80367-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 5
им. Н. Ф. Филатова» Комитета Здравоохранения
Санкт-Петербурга, 192289, Россия, Санкт-Петербург,
Бухарестская ул., д. 134

Пшениснгов Константин Викторович

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии
факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Удальцов Максим Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Детская
городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова»
E-mail: udalmax@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1054-9702

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu. S., Gordeev V. I., Pshenisniov K. V. Intensive care of critical conditions in children. SPb., N-L, 2014, pp. 976. (In Russ.)
2. Aleksandrovich Yu. S., Pshenisniov K. V. Volemic support for critical conditions in children. SPb.: izd-vo SPbGPMU, 2019, pp. 124. (In Russ.)
3. Aleksandrovich Yu. S., Pshenisniov K. V. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. General Resuscitation, 2014, vol. 10, no. 3, pp. 61-76. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74.
4. Kovalenko L. A., Dolginov D. M., Koval'chuk A. S., Afukov I. I. Using an external electric cardiac pacemaker in complex treatment of children with acute poisoning with calcium channel blockers. Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine, 2017, vol. VII, no. 3, pp. 87-89. (In Russ.)
5. Clinical pharmacology for pediatricians. E. V. Shih, V. N. Drozdov, eds. Moscow, GEOTAR-Media, 2021, pp. 1008.
6. Luzhnikov E. A., Suhodolova G. N., Kovalenko L. A., Chugunova O. L. Toxicology in pediatrics. Physician's Guide. Moscow, GEOTAR-Media, 2022, pp. 336.
7. Markova I. V., Afanas'ev V. V., Cybul'kin Je. K. Clinical toxicology of children and adolescents. In 2 parts. SPb., Special'naja literatura, 1999, pp. 400. (In Russ.)
8. Chen X., Yang Z. Successful treatment of propafenone-induced cardiac arrest by calcium gluconate. Am J Emerg Med, 2017, vol. 35, no. 8, pp. 1209.e1-1209.e2. Doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.006.
9. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C. S. et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. Br J Anaesth, 2014, vol. 113, no. 5, pp. 740-747. Doi:10.1093/bja/aeu300.
10. Keramari S., Poutoglidis A., Poutoglidou F., Kaiafa G., Keramaris M. Propafenone poisoning of a female adolescent after a suicide attempt. Cureus, 2021, vol. 13, no. 7, e16576. Doi: 10.7759/cureus.16576.
11. Ling B., Geng P., Tan D., Walline J. Full recovery after prolonged resuscitation from cardiac arrest due to propafenone intoxication: A case report. Medicine (Baltimore), 2018, vol. 97, no. 15, e0285. Doi: 10.1097/MD.00000000000010285.
12. Lott C., Truhlář A., Alfonzo A. et al. European resuscitation council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation, 2021, no. 161, pp. 152-219. Doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.
13. McHugh T. P., Perina D. G. Propafenone ingestion. Ann Emerg Med, 1987, vol. 16, no. 4, pp. 437-40. Doi: 10.1016/s0196-0644(87)80367-0..

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

Children's Hospital named after N.F. Filatov,
134, Buharestskaya str., Saint Petersburg, 192289, Russia

Pshenisnov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional
Professional Education of the Saint-Petersburg State Pediatric
Medical University
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Udal'tsov Maksim A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care of the Children's City
Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov
E-mail: udalmax@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1054-9702

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Казиахмедов Виталий Анварович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный специалист по токсикологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова»
E-mail: vac-spb@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7243-2852

Есиков Валентин Владимирович

заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова»
E-mail: medicus_est@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8980-1848

Латин Георгий Владимирович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова»
E-mail: Lapin_george@mail.ru, ORCID: 000-0002-4846-6227

Иронов Вячеслав Евгеньевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
E-mail: ironosov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2723-067X

Aleksandrovich Yury S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Kaziakhmedov Vitaliy A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Chief Specialist in Toxicology of the Children's City Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov
E-mail: vac-spb@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7243-2852

Esikov Valentin V.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Children's City Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov
E-mail: medicus_est@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8980-1848

Lapin Georgiy V.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Children's City Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov
E-mail: udalmax@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4846-6227

Ironosov Vyacheslav E.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
E-mail: ironosov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2723-067X



Успешная сердечно-легочная реанимация с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (клинический случай)

Е. Г. ГАВРИЛОВА, В. М. ТЕПЛОВ, Д. М. ПРАСОЛ, В. В. БУРЫКИНА, Е. А. АЛЕКСАНДРОВА, Л. М. КАЛМАНСОН

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

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай лечения пациента 64 лет с внезапной клинической смертью. В комплексе реанимационных мероприятий применялся аппарат автоматической компрессии грудной клетки, а также при поступлении в стационар в кратчайшие сроки была подключена вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация как основной метод поддержания эффективного кровообращения. Продemonстрированы взаимодействие мультидисциплинарной команды, особенности принятия решений при выборе метода поддержки гемодинамики, описаны возникшие при этом осложнения и возможные трудности.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, экстракорпоральная мембранная оксигенация, кровообращение, гемодинамика

Для цитирования: Гаврилова Е. Г., Теплов В. М., Прасол Д. М., Буркина В. В., Александрова Е. А., Калмансон Л. М. Успешная сердечно-легочная реанимация с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 64–68. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-64-68.

Successful cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation (clinical case)

E. G. GAVRILOVA, V. M. TEPOV, D. M. PRASOL, V. V. BURYKINA, E. A. ALEKSANDROVA, L. M. KALMANSON

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

A clinical case of treatment of a 64-year-old patient with cardiac arrest is presented. In the complex of resuscitation measures, an automatic chest compression machine was used, and upon admission to the hospital, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation was connected as the main method of maintaining effective blood circulation as soon as possible. The interaction of a multidisciplinary team was demonstrated, the features of decision-making when choosing a hemodynamic support method, the complications that arose and possible difficulties were described.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, extracorporeal membrane oxygenation, blood circulation, hemodynamics

For citation: Gavrilova E. G., Teplov V. M., Prasol D. M., Burykina V. V., Aleksandrova E. A., Kalmanson L. M. Successful cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation (clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 64–68. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-64-68.

Для корреспонденции

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

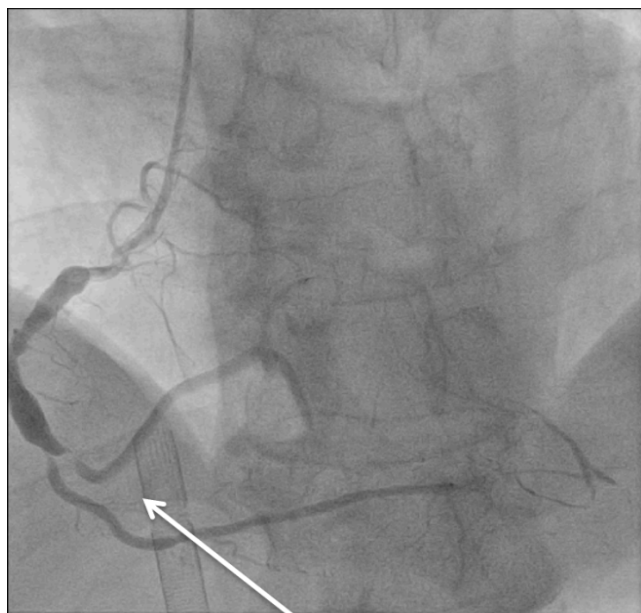
Correspondence

Elena G. Gavrilova
E-mail: egavrilova70@mail.ru

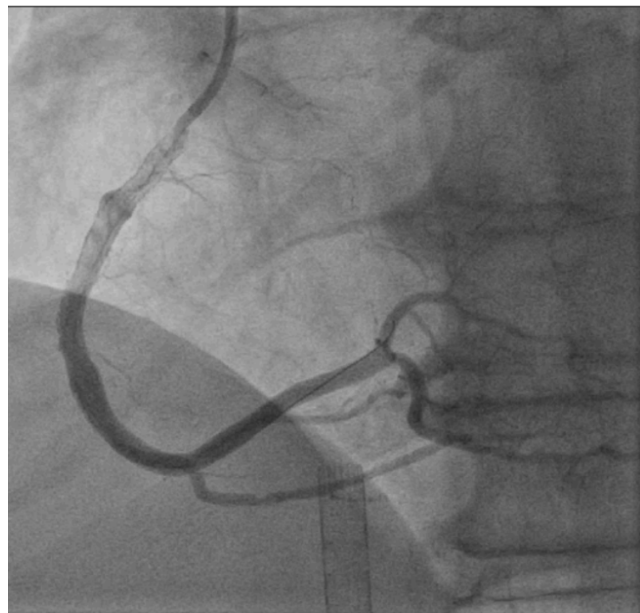
Экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) в рамках расширенной сердечно-легочной реанимации (ЭСЛР) стали использовать в медицинской практике с конца 80-х годов прошлого столетия, что было связано с появлением компактной соответствующей аппаратуры, внедрением методов чрескожной канюляции сосудов, а также разработкой и применением в клинике электромеханических устройств для непрямого массажа сердца [1, 3]. В настоящее время ЭСЛР при рефрактерной желудочковой фибрилляции демонстрирует хорошие результаты, обеспечивая в различных центрах выживаемость в этой первоначально совершенно неперспективной группе пациентов от 6 до 59% [2]. В России ЭКМО при внезапной остановке кровообращения применяется крайне редко, хотя в ряде случаев использование этой технологии при сердечно-легочной реанимации (СЛР) может дать шанс на спасение жизни пациента.

Представляемое нами клиническое наблюдение демонстрирует успешное применение вено-артериального ЭКМО в рамках расширенной сердечно-легочной реанимации у пациента с внезапной останов-

кой кровообращения. Пациент 3., 64 лет, около 11:20 на улице потерял сознание, прохожим вызвана бригада скорой медицинской помощи, первая помощь пациенту не оказывалась. Спустя 8 минут врачами скорой помощи зафиксирована асистолия, инициированы мероприятия СЛР с применением аппарата автоматической компрессии грудной клетки LUCAS. Выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), внутривенно введен 1 мг адреналина. В 11:55, спустя 35 минут от потери сознания, пациента доставили в стационарное отделение скорой медицинской помощи клиники ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. При поступлении на электрокардиограмме – фибрилляция желудочков. Выполнена дефибрилляция (200 Дж) двукратно с интервалом в 5 минут, после которой восстановлена электрическая активность сердца в виде идиовентрикулярного ритма с частотой сокращения желудочков 75 в минуту. При скрининговой эхокардиографии зарегистрировано отсутствие эффективных сокращений сердца. При анализе артериальной крови выявлены метаболический декомпенсированный лактат-ацидоз (pH 7,088, HCO₃act – 10,1 ммоль/л,



a



b

Рис. 1. Коронарография пациента З. № 1, 64 лет: а – правая коронарная артерия, стрелкой указана зона критического стеноза; б – вид коронарной артерии после баллонной ангиопластики и стентирования

Fig. 1. Coronarography of man Z. № 1, 64 years old: a – right coronary artery, arrow – critical stenosis zone; б – right coronary artery after balloon angioplasty and stent replacement

BE – 17,8 ммоль/л, лактат – 11,7 ммоль/л) и нормокапния (рСО₂ 35 мм рт. ст.).

Выставлены показания для начала механической поддержки кровообращения, в том числе исходя из того, что критерии для ее инициации по большинству позиций не противоречили рекомендациям Организации экстракорпоральной поддержки жизни (Extracorporeal Life Support Organization – ELSO) [2]: возраст до 70 лет, наличие свидетеля остановки кровообращения, наличие электрической активности сердца, нормокапния. Кроме того, у пациента были сохранены фотореакция, роговичный рефлекс и реакция на интубационную трубку. В пользу пациента расценили отсутствие информации о наличии у него неизлечимых заболеваний.

Использован вено-артериальный периферический способ ЭКМО (ВА ЭКМО). В 12:23 начата канюляция бедренных сосудов, в 12:35 завершена процедура подключения к ЭКМО. Расчетная объемная скорость составила 4,5 л/мин. Производительность ЭКМО – 3,8 л/мин (84% от расчетного сердечного выброса).

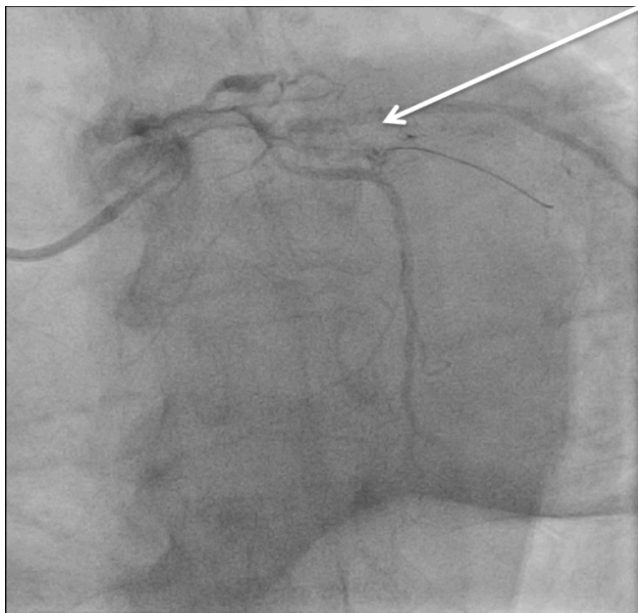
На фоне проведения ВА ЭКМО и неэффективной собственной деятельности сердца пациента в 13:50 доставили в отделение рентген-хирургии для выполнения экстренной коронарографии. Выявлено, что правая коронарная артерия (ПКА) диффузно стенозирована на протяжении проксимальной и средней третей до 80%, также обнаружен стеноз 99% в средней трети (рис. 1). Выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПКА (рис. 2). Кроме того, обнаружен стеноз 99% в проксимальной трети ветви тупого края второго порядка левой коронарной артерии (ВТК 2 ЛКА) (рис. 3). Выполнена транслюминальная баллонная

ангиопластика и стентирование ВТК 2 ЛКА (рис. 4). После реваскуляризации и восстановления перфузии коронарных артерий зарегистрировано восстановление сердечного ритма и сокращений сердца.

Таким образом, время от потери сознания до восстановления самостоятельного кровообращения составило 230 минут. Из них 70 минут кровообращение поддерживалось при помощи автоматической компрессии грудной клетки аппаратом LUCAS. Полное замещение насосной функции сердца при помощи ВА ЭКМО в рамках СЛР длилось 152 минуты.

После восстановления самостоятельного кровообращения – АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 89 уд/мин, ритм: фибрилляция предсердий. Это позволило снизить производительность ЭКМО до 26% от расчетной скорости. Сохранялась потребность в фармакологической поддержке гемодинамики (норадреналин 0,2 мкг/кг/мин). Через 7 часов после реваскуляризации на ЭКГ зарегистрирован ритм трепетания предсердий с проведением 2:1, тахисистолическая форма, с частотой 138 уд/мин, а также очаговые изменения в нижней и передне-верхушечно-боковой стенке левого желудочка в виде QR и выраженной элевации сегмента ST во II, III, aVF, V1-V6 отведениях. Признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса (рис. 3).

Эффективная реваскуляризация сердца, восстановление самостоятельных сокращений желудочков, стабилизация гемодинамики, снижение доз адреномиметической поддержки, снижение уровня лактата до 5,5 ммоль/л на фоне уменьшения производительности ЭКМО до минимально возможных значений, позволили поставить вопрос о прекращении механической поддержки кровообращения. Принималось во внимание также то, что



а



б

Рис. 2. Коронарография пациента З. № 2, 64 лет: а – левая коронарная артерия, стрелкой указана зона окклюзии ветви тупого края огибающей артерии; б – вид левой коронарной артерии после баллонной ангиопластики и стентирования

Fig. 2. Coronarography of man Z. № 2, 64 years old: а – left coronary artery, arrow – occlusion zone of the branch of the obtuse edge of the envelope artery; б – left coronary artery after balloon angioplasty and stent replacement

артериальная канюля почти полностью перекрывала просвет правой общей бедренной артерии, что могло быть чревато тромбозом дистального участка артерии с развитием в последующем ишемии конечности. Поскольку пациенту была введена нагрузочная доза двойной антиагрегантной терапии (аспирин+клопидогрель) и применены прямые антикоагулянты (гепарин 5000 ЕД), а также не была исключена вероятность распространенного мультифокального атеросклероза с поражением не только коронарных сосудов, но и артерий нижних конечностей, канюли из бедренных сосудов удалили открытым способом в операционной.

Лечение больного продолжили в палате реанимации и интенсивной терапии СоСМП. На ЭКГ, выполненной через 15 часов после реваскуляризации миокарда, отмечена обратная динамика острого инфаркта миокарда, что проявилось в уменьшении частоты сердечных сокращений до 105 уд./мин, снижении сегмента ST к изолинии, появлении двухфазного зубца Т в левых грудных отведениях, а также исчезновении ранее выявленной блокады правой ножки пучка Гиса (рис. 4). Однако в последующем отмечены нарушения ритма в виде двукратных эпизодов наджелудочковой тахикардии и однократного эпизода желудочковой тахикардии, купированные электроимпульсной терапией (200 Дж). Постепенно стали нарастать признаки сердечной недостаточности, что потребовало увеличения доз адреномиметической поддержки (норадреналин 1,3 мкг/кг/мин, адреналин 0,5 мкг/кг/мин), продолжения ИВЛ, седации пациента и перевода его в специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии стационара (на вторые сутки после поступления).

В момент транспортировки пациента произошло еще более значимое ухудшение его состояния со снижением АД до 40/20 мм рт. ст. при ЧСС 98–100 уд./мин, усугублением циркуляторной гипоксии, метаболического ацидоза (лактат 12,5 ммоль/л). Тяжесть состояния объяснялась течением кардиогенного шока вследствие острого инфаркта миокарда, формирования синдрома ишемии-реперфузии с развитием мультиорганной дисфункции (по шкале SOFA 8 баллов). С учетом всех обстоятельств дальнейшую поддержку сердечной деятельности продолжили фармакологическими средствами.

В течение первых суток удалось снизить дозы адреналина до 0,1 мкг/кг/мин, а норадреналина до 0,5 мкг/кг/мин. На третьи сутки состояние пациента позволило полностью прекратить вазопрессорную поддержку, потребность в небольших дозах инотропной поддержки сохранялась еще двое суток, т. е. в течение периода острого ремоделирования миокарда.

К исходу вторых суток после клинической смерти на фоне седации были зафиксированы миоклонические судороги и асимметрия глубоких сухожильных рефлексов. Выполнена компьютерная томография головы: данных за интракраниальные геморрагические и ишемические изменения не получено, грубые очаговые изменения головного мозга исключены.

В эти же сроки, несмотря на проведение ИВЛ, отмечено усугубление нарушений газообмена в легких, что проявилось развитием острого респираторного синдрома со снижением респираторного индекса до 283, а также острого повреждения почек и печени (максимальные значения креатинина достигали 359 ммоль/л, синдром цитолиза проявлялся повышением трансаминаз). Однако к исходу первой недели пребывания в стационаре отмечена выраженная

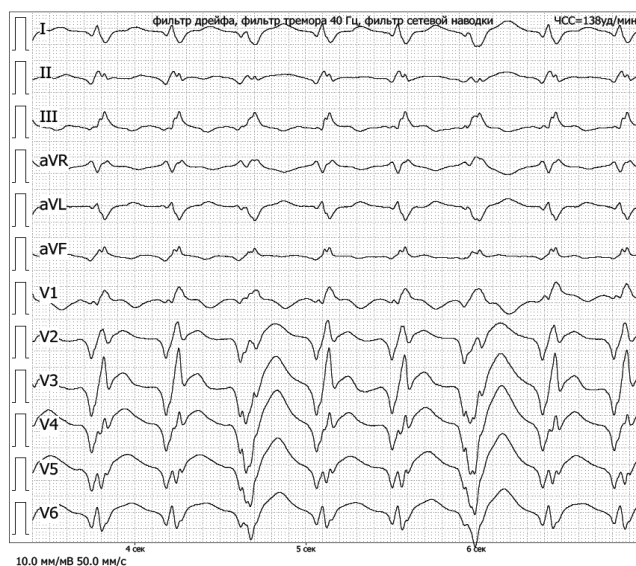


Рис. 3. ЭКГ спустя 7 часов после выполнения реваскуляризации

Fig. 3. ECG 7 hours after revascularization

положительная динамика, которая заключалась в регрессе маркеров органного повреждения, восстановлении респираторного индекса до нормальных значений, снижении уровня креатинина до 147 мкмоль/л и печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы (АСТ) с 399 до 153 Е/л и аланинаминотрансферазы (АЛТ) с 190 до 35 Е/л, снижении тяжести органной дисфункции по шкале SOFA.

Медикаментозную седацию проводили в течение 72 часов, по истечении трех суток при выведении в диагностическое окно пациент начал открывать глаза и фиксировать взгляд в ответ на обращение. Постепенно он стал выполнять сначала простые, затем и более сложные команды. На 8-е сутки в ОРИТ: пациент в ясном сознании, адекватен, ориентирован в месте, времени и собственной личности, команды выполняет в полном объеме, сохраняется сниженный мышечный тонус в верхних и нижних конечностях в виду астенизации. Аппетит сохранен. Есть эмоционально окрашенные реакции. Дыхание самостоятельное, но через трахеотомическую канюлю (наложена на третьи сутки, поскольку в тот момент было трудно прогнозировать, как будет протекать пострениционная болезнь). Гемодинамика стабильная, без потребности в медикаментозной поддержке, но при физической нагрузке (активизация в пределах постели) сохраняются явления сердечной недостаточности, которые проявляются слабостью и умеренной одышкой. Диурез без стимуляции, в достаточном количестве, креатинин крови 129 ммоль/л.

Дальнейшее течение, однако, по-прежнему было тревожным. Явления сердечной недостаточности в полной мере не купированы. В течение 4-х недель после перенесенной клинической смерти у пациента возникали неоднократные эпизоды желудочковой тахикардии, что требовало проведения электроимпульсной терапии до 5 раз в сутки. При контрольной коронарографии, однако, все поставленные



Рис. 4. ЭКГ спустя 15 часов после выполнения реваскуляризации, 08.11.2022 6:44

Fig. 4. ECG 15 hours after revascularization, 08.11.2022 6:44

стенты проходимы, новых клинически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. На 44-е сутки пребывания в ОРИТ – выраженная астенизация, белково-энергетическая недостаточность. Тем не менее, пациент в ясном сознании, отлучен от ИВЛ, удалена трахеотомическая канюля, самостоятельное дыхание эффективное, закономерные возникавшие инфекционные осложнения успешно купированы. Больной сам себя обслуживает, расширяет двигательный режим, что позволило на 53-е сутки перевести его в профильное кардиологическое отделение для продолжения лечения.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует, что ЭКМО действительно может дать шанс вернуть человека к жизни, казалось бы, в самой безнадежной ситуации. Однако нам хотелось бы акцентировать внимание на том, что кроме ключевой своей функции, заключающейся в поддержании перфузии тканей, этот метод дает возможность применить другие жизнеспасующие технологии (в нашем случае – ангиопластику и стентирование коронарных артерий). С этих позиций ЭКМО может выступать как «мост к принятию решения» и давать возможность выигрывать время для диагностики и устранения причин внезапной сердечной смерти. То, что временный фактор при проведении СЛР вообще, а в случае коронарогенной причины развития остановки сердца в частности, чрезвычайно важен для успешности реанимационных мероприятий, не подлежит сомнению. Но и понятно, что обычные методы сердечно-легочной реанимации, даже начатые своевременно, не позволяют реализовывать всю технологическую цепочку действий, которые требуется осуществлять для восстановления кровообращения в миокарде в таких ситуациях.

Продemonстрированный случай также показывает, что включение в алгоритмы СЛР ЭКМО не столько предотвращает, сколько влечет за собой появление новых как клинических, так и организационных проблем. Вероятно, не каждое учреждение готово их решать, поскольку они связаны с существенным увеличением затрат учреждения, необходимостью вовлечения в процесс лечения междисциплинарных команд,

психологическими и юридическими моментами принятия решений о содержании и продолжительности применения новой реанимационной тактики. Реализуя такой подход в нашем учреждении, мы исходим из необходимости искать варианты улучшения исходов при внезапной сердечной смерти, и данный случай свидетельствует о том, что включение ЭКМО в алгоритм СЛР – как раз один из таких вариантов.

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. Grasselli G., Pesenti A., Marcolin R. et al. Percutaneous vascular cannulation for extracorporeal life support (ECLS): a modified technique // *Int J Artif Organs*. – 2010. – Vol. 33, № 8. – P.553–557. Doi: 10.1177/039139881003300806.
2. Richardson A. S. C., Tonna J. E., Nanjaya V. et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization // *ASAIO J*. – 2021. – Vol. 67, № 3. P. 221–228. Doi: 10.1097/MAT.0000000000001344.
3. Walpoth B. H., Locher T., Leupi F. et al. Accidental deep hypothermia with cardiopulmonary arrest: Extracorporeal blood rewarming in 11 patients // *Eur. J. Cardiothorac Surg*. – 1990. – Vol. 4. – P. 390–393. Doi 10.1016/1010-7940(90)90048-5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Гаврилова Елена Геннадьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной Центра по лечению коронавирусной инфекции E-mail: egavrilova70@mail.ru

Теплов Вадим Михайлович

доцент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений E-mail: vadteplov@mail.ru

Прасол Денис Михайлович

ассистент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, E-mail: denis.prasol@gmail.com

Александрова Елизавета Аркадьевна

ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, E-mail: elizaveta.kozhev@mail.ru

Калмансон Лев Михайлович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии E-mail: Lev.Kalmanson@gmail.com

REFERENCES

1. Grasselli G., Pesenti A., Marcolin R. et al. Percutaneous vascular cannulation for extracorporeal life support (ECLS): a modified technique. *Int J Artif Organs*, 2010, vol. 33, no 8, pp. 553–557. Doi: 10.1177/039139881003300806.
2. Richardson A. S. C., Tonna J. E., Nanjaya V. et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*, 2021, vol. 67, no 3, pp. 221–228. Doi: 10.1097/MAT.0000000000001344.
3. Walpoth B. H., Locher T., Leupi F. et al. Accidental deep hypothermia with cardiopulmonary arrest: Extracorporeal blood rewarming in 11 patients. *Eur. J. Cardiothorac Surg*, 1990, vol. 4, pp. 390–393. Doi 10.1016/1010-7940(90)90048-5.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Gavrilova Elena G.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2 of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Intensive Care Department of the COVID Treatment Medical Center. E-mail: egavrilova70@mail.ru

Teplov Vadim M.

Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Surgery of Injuries E-mail: vadteplov@mail.ru

Prasol Denis M.

Assistant of the Department of Emergency Medical Care and Surgery of Injuries, E-mail: denis.prasol@gmail.com

Aleksandrova Elizaveta A., Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department E-mail: elizaveta.kozhev@mail.ru

Kalmanson Lev M.

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department № 5 of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care E-mail: Lev.Kalmanson@gmail.com



Протективные технологии современных методов респираторной поддержки в неонатальной практике

В. Е. РЮМИН, С. В. КИНЖАЛОВА, Г. Н. ЧИСТЯКОВА, И. И. РЕМИЗОВА, П. А. КАДОЧНИКОВА

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

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ литературы по применению современных протективных режимов инвазивной респираторной поддержки недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рассмотрены положительные и отрицательные стороны используемых методов инвазивной вентиляции легких, которые в настоящее время нашли широкое применение в качестве метода респираторной терапии в акушерских стационарах любого уровня, в том числе у категории детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Современная протективная ИВЛ предусматривает два основных направления снижения вентилятор-индуцированного повреждения легких: уменьшение дыхательного объема (V_t) и принцип допустимой (пермиссивной) гиперкапнии. Применение методики пермиссивной гиперкапнии и режимов с целевым объемом позволяет снизить вероятность вентилятор-индуцированного повреждения легких у новорожденных детей. Несмотря на ограничение показаний к ИВЛ в современной неонатологии и широкому применению неинвазивной вентиляции, для пациентов, действительно нуждающихся в ИВЛ, применение режимов с целевым объемом дает лучшие шансы на уменьшение осложнений вентиляции.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром новорожденных, биотравма, инвазивная респираторная поддержка

Для цитирования: Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Кадочникова П. А. Протективные технологии современных методов респираторной поддержки в неонатальной практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 69–80. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-69-80.

Protective technologies of modern methods of respiratory support in neonatal practice

V. E. RYUMIN, S. V. KINZHALOVA, G. N. CHISTYAKOVA, I. I. REMIZOVA, P. A. KADOCHNIKOVA

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The article presents an analysis of literature data on modern protective regimens for invasive respiratory support in premature newborns with respiratory distress syndrome. We have considered positive and negative aspects of the used methods of invasive ventilation of the lungs, which are currently widely used as a method of respiratory therapy in obstetric hospitals at any level, even in the category of children with extremely and very low birth weight. Modern protective mechanical ventilation provides for 2 main directions for reducing ventilator-induced lung damage: a decrease in tidal volume (V_t) and the principle of tolerable (permissive) hypercapnia. The use of the technique of permissive hypercapnia and regimens with a target volume can reduce the likelihood of ventilator-induced lung injury in newborns. Despite the limited indications for mechanical ventilation in modern neonatology and the widespread use of non-invasive ventilation, for patients who really need mechanical ventilation, the use of volume-targeted regimens offers the best chance of reducing ventilation complications.

Key words: neonatal respiratory distress syndrome, biotrauma, invasive respiratory support

For citation: Ryumin V. E., Kinzhalova S. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I., Kadochnikova P. A. Protective technologies of modern methods of respiratory support in neonatal practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 69–80. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-69-80.

Для корреспонденции:

Рюмин Владислав Евгеньевич
E-mail: vladish2018@mail.ru

Correspondence:

Vladislav E. Ryumin
E-mail: vladish2018@mail.ru

Современная тенденция выхаживания глубоко недоношенных новорожденных требует внедрения и освоения новых перинатальных технологий, среди которых одно из главенствующих мест занимают респираторные технологии, включающие в себя методики протезирования функции внешнего дыхания посредством искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной респираторной поддержки (кислородотерапия, СРАР-терапия). Вышеуказанные методы респираторной терапии признаны высокоэффективными и очень востребованными при оказании реанимационной помощи новорожденным. Следует подчеркнуть, что в качестве стартового метода в современной неонатологии предпочитают использовать неинвазивную респираторную поддержку (НРП), которая, наряду с ИВЛ, требует правильного выполнения методик и четкого обоснования назначения данного вида лечения на всех этапах взаимодействия «врач – пациент» [5, 33].

Преимуществом между респираторной стратегией на этапе родильного зала и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТн) способствует снижению частоты осложнений, связанных с данной составляющей комплексной интенсивной терапии. В последнее время появилось достаточно доказательств того, что, по возможности следует избегать ИВЛ у недоношенных детей, а если вентиляция необходима – свести к минимуму продолжительность ее использования [46]. Несмотря на это, многим детям изначально требуется применение инвазивной ИВЛ для достижения «оптимальных» значений оксигенации. Идеальные целевые значения насыщения кислородом окончательно не установлены, но, согласно данным исследования NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis), насыщение артериальной крови O_2 в пределах от 90 до 94% считается достаточным для недоношенных новорожденных [7].

Невзирая на повсеместное внедрение стартовой НРП, часть новорожденных из числа глубоко недоношенных довольно часто нуждаются в проведении ИВЛ, что, как правило, связано с неэффективностью спонтанного дыхания. В результате возможно развитие нежелательных осложнений, связанных с инвазивностью данной методики. Однако при некоторых врожденных состояниях, сопровождающихся синдромом полиорганной недостаточности, длительная ИВЛ может стать необходимой для спасения жизни таких новорожденных [32, 36, 46].

В повседневной клинической практике врачи-специалисты регулярно сталкиваются с парадоксальной ситуацией: чем дольше ребенок требует респираторной поддержки, тем больше проблем возникает с восстановлением жизненно важных функций. При длительной ИВЛ у части пациентов формируется бронхолегочная дисплазия и другие осложнения неонатального периода (ретинопатия недоношенных, лейкомаляционные изменения головного мозга и т.д.). Легочные осложнения, возникающие при длительной ИВЛ в периоде новорожденности, носят сочетанный мультифакторный характер. Они известны специалистам под терминами «вентилятор-ассоциированное повреждение легких» и «вентилятор-индуцированное повреждение легких» (VALI и VILI).

С целью сокращения частоты формирования VALI совершенствуются и развиваются протективные технологии респираторной терапии, включающие в себя щадящие режимы искусственной вентиляции легких, происходит повсеместное распространение ранних и преемственных методик НРП, неинвазивное введение препаратов сурфактанта новорожденным детям с респираторным дистресс-синдромом [9, 17, 21, 23, 25, 44].

Вентилятор-индуцированное повреждение легких. Основные повреждающие факторы. Внедрение протективных технологий респираторной поддержки с применением пациент-триггерных режимов ИВЛ в ОРИТн повысило степень безопасности при лечении дыхательных расстройств у детей, относящихся к группам высокого риска, уменьшило количество органных и системных осложнений, сократило суммарную продолжительность ИВЛ. Однако это до конца не устранило проблему возникновения ИВЛ-ассоциированных повреждений легких. Необходимо отметить, что существует принципиальное отличие спонтанного дыхания без респираторной поддержки от аппаратных дыхательных циклов при проведении ИВЛ, заключающееся в том, что самостоятельное дыхание происходит при атмосферном давлении. Давление, поток, дыхательный объем и минутная вентиляция легких формируются благодаря работе диафрагмы и дыхательных мышц грудной клетки по созданию отрицательного давления в плевральной полости, а сам дыхательный цикл и его ключевые параметры контролируются дыхательным центром. При аппаратном дыхании методом принудительного «вдува-

ния» газовой смеси через эндотрахеальную трубку пациент всегда дышит при давлении несколько выше атмосферного. Степень превышения естественного атмосферного давления зависит от выбранного режима ИВЛ. Все ключевые параметры аппаратной ИВЛ, устанавливаемые специалистом (частота дыхательных циклов, поток, давление на вдохе и выдохе, время вдоха, дыхательный объем), могут оказаться недостаточными, нормальными или избыточными для пациента в конкретной клинической ситуации, особенно при наличии у него самостоятельных попыток дыхания. Кроме протезирующего и возможного протективного компонента такого типа дыхания, нередко эти параметры могут нести повреждающий ятрогенный потенциал как на пораженные (скомпрометированные), так и на неизмененные легкие. Какой из этих параметров или их сочетание превалирует в развитии повреждения легких при длительной вентиляции при различной легочной и внелегочной патологии у разных групп целевых пациентов, широко дискутируется до сих пор [12, 21].

При проведении новорожденным традиционной вентиляции легких с контролем по давлению (PCV) наиболее критичным параметром, помимо концентрации кислорода, долгое время считалось высокое инспираторное давление (P_{in}), точнее, высокая амплитуда положительного давления ΔP [$P_{in} - PEEP$ ($PEEP$ или $ПДКВ$ – положительное давление в конце выдоха)], которой приписывалось развитие одного из важных компонентов вентилятор-индуцированного повреждения легких (VILI) – баротравмы. Так, формирующийся в результате баротравмы синдром утечки воздуха чаще связывали именно с избыточным инспираторным давлением, точнее, с высокой разницей между альвеолярным и плевральным давлениями (транспульмонарным градиентом) [12, 21].

Избыточному дыхательному объему (V_t), вызывающему возможное развитие другого компонента VILI – волюмотравмы, отводилось вторичное значение в повреждении легких, до тех пор, пока не был уточнен безопасный диапазон для различных групп целевых вентилируемых пациентов. После ряда экспериментальных и клинических исследований было показано, что не изолированное воздействие того или иного изучаемого параметра вентиляции, а сочетание различных респираторных комбинаций, и в первую очередь «давление-объем», приводит к ИВЛ-ассоциированному повреждению легких.

Доказано, что комбинация неблагоприятных эффектов механической вентиляции вызывает все изученные ятрогенные повреждения легких (баротравма, волюмотравма, ателектатическая травма, биотравма), сопровождающиеся перераздутием легочной ткани, ателектазами, отеком легких, синдромом утечки воздуха, провоспалительными реакциями и др. Из изученных комбинаций, таких как «высокое давление – большой объем», «низкое давление – большой объем», «высокое давление –

низкий объем», первые две комбинации обладают наибольшим повреждающим потенциалом и, по многочисленным данным, приводят к развитию VILI и VALI [9, 18, 30, 47].

Напротив, при комбинации «высокое давление – низкий объем» большинством исследователей не было выявлено патологических реакций со стороны легких. Это позволило сделать предварительный вывод, что не высокое давление в дыхательных путях, а высокий V_t несет ответственность за возникновение VILI. В последующих исследованиях анализ комбинации «низкое давление – низкий объем» показал гетерогенность влияния на легкие у разных групп пациентов. Такая комбинация в ряде случаев тоже вызывала VILI. Однако степень поражения легких зависела от того, какие легкие (пораженные или интактные) вентилировались, а также от РЕЕР. В дальнейшем было показано, что при выраженных нарушениях вентиляции низкая ΔP [низкая амплитуда между инспираторным давлением (P_{in}) и давлением на выдохе (РЕЕР)] при $V_t=4-6$ мл/кг имеет удовлетворительный клинический эффект с наименьшим повреждающим эффектом при респираторном дистресс-синдроме новорожденных у недоношенных детей. Таким образом, именно V_t на сегодняшний день является ключевым параметром, определяющим безопасность вентиляции [12, 29, 50]. В последующих исследованиях было показано, что традиционная вентиляция как с очень низкими, так и с очень высокими объемами всегда приводит к повреждению легких. В первом случае – к ателектатической травме с возможным развитием каскада патологических органных и системных реакций, во втором случае – к баротравме с запуском возможных мультиорганных поражений [19, 44].

У новорожденных, в первую очередь у недоношенных, такие патологические изменения могут усугублять первичное поражение легких и, в конечном итоге, приводить к хроническим заболеваниям легких, в частности к бронхолегочной дисплазии. Это характерно в первую очередь для пациентов с первичным дефицитом сурфактанта – недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ).

Концепция «биологической травмы». Концепция биотравмы – это совокупность биохимических процессов высвобождения про- и противовоспалительных медиаторов вследствие механической вентиляции. Цитокины являются низкомолекулярными белками – трансмиттерами сигнала между клетками, участвующими в воспалительном ответе, и продуцируются клетками бронхиального и альвеолярного эпителия. Баланс между провоспалительными цитокинами (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, TGF β) является существенным для формирования иммунного ответа. В экспериментальных работах выявлены значительные различия концентрации воспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже при проведении ИВЛ в различных режимах, что

обуславливает теоретическую базу изучения вентилатор-индуцированного повреждения легких. Выброс медиаторов в кровоток рассматривается как системная воспалительная реакция организма в ответ на механическое повреждение легких [23, 25]. В результате клинических исследований установлено, что цитокины, эндотоксины, бактериальные возбудители, проникая в системную циркуляцию при проведении ИВЛ, запускают вентилатор-ассоциированное системное воспаление и могут приводить к прогрессированию полиорганной недостаточности у пациентов с острым повреждением легких [44].

Основным фактором успеха профилактики и лечения VILI у новорожденных с РДС, безусловно, является адекватная респираторная поддержка. Именно некорректная вентиляция больных с поврежденными легкими является основной причиной развития дальнейших повреждений, полиорганной недостаточности, летальности и развития инвалидирующих хронических заболеваний легких, к которым следует отнести бронхолегочную дисплазию. В зарубежной литературе рядом авторов освещена роль матриксных металлопротеиназ (MMP-9, GS-CSF) и IL-8, IL-16, IL-18 в формировании иммунного ответа у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и бронхолегочной дисплазией классической и новой форм. Установлено, что степень тяжести исходного состояния коррелирует с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, кроме того, уровни матричных металлопротеиназ находятся в прямой зависимости от степени поражения легочной ткани [6, 37].

Все вышеперечисленное закономерно приводит к увеличению реанимационного и общегоспитального койко-дня и долгосрочным респираторным, церебральным и системным потерям и ограничениям [44]. Совместно с ключевыми параметрами вентиляции, вызывающими VILI, рассматривается также токсическое действие повышенных концентраций кислорода у новорожденных с неустойчивым оксидативным статусом [1].

Часть осложнений, возникающих при проведении механической вентиляции легких, вызваны объективными причинами, часть связаны с субъективными факторами. К объективным причинам можно отнести: ИВЛ респираторами с ограниченными функциональными возможностями, отсутствие оборудования для полноформатного респираторного мониторинга (графического и мониторинга легочной механики), недостаточную ресурсную базу конкретного отделения, дефицит медицинского персонала и недостаточно высокий уровень его обученности. К субъективным – использование в практике устаревших принципов респираторной поддержки, некорректный выбор вентиляционной стратегии без учета реальных потребностей пациента, недооценка/переоценка врачом-специалистом легочных и внелегочных дисфункций, связанных с процессом ИВЛ.

Важными элементами являются отсутствие общепринятых в отделении алгоритмов респиратор-

ной поддержки пациентов с различной врожденной и перинатальной патологией, недооценка данных респираторного мониторинга, недостаточное увлажнение дыхательной смеси, избыточная кислородотерапия, низкое качество медицинского ухода. На фоне изменения подходов к респираторной поддержке, реализации новых технических возможностей и оптимизации алгоритмов в неонатологию внедряются новые оригинальные режимы и респираторные программы, повышающие безопасность и эффективность традиционной вентиляции легких и направленные на увеличение выживаемости новорожденных и снижение инвалидизации недоношенных детей [44].

Развитие ИВЛ и респираторной поддержки у новорожденных. Все аппараты ИВЛ возможно поделить по способности формирования основного контролируемого параметра аппаратных вдохов на две группы: генераторы объема (VCV/ VLV – Volume Controlled Ventilation/ Volume Limited Ventilation – вентиляция с контролем по объему/ вентиляция с лимитируемым объемом) и генераторы давления (PCV/ PLV – Pressure Controlled Ventilation/ Pressure Limited Ventilation – вентиляция с контролем по давлению / вентиляция с лимитируемым давлением). Некоторые производители выделяют респираторы, работающие как генераторы потока (FICV – Flow Controlled Ventilation – вентиляция с контролем по потоку) в отдельную группу, хотя, по существу, ее можно считать вентиляцией как с контролем по давлению, так и с контролем по объему. С начала клинического использования автоматических аппаратов ИВЛ и до настоящего времени VCV по-прежнему считается традиционной вентиляцией взрослых и детей в анестезиологической и реанимационной практике. У новорожденных и младенцев исторически PCV считалась традиционным типом вентиляции, используемой в основном при лечении тяжелых форм неонатального респираторного дистресс-синдрома, а VCV остается альтернативным типом вентиляции в редких клинических ситуациях. Опыт применения объемной вентиляции новорожденных в 1960–1970-е годы с использованием «уменьшенных копий» респираторов для взрослых показал, что многих новорожденных с острой дыхательной недостаточностью можно спасти [3].

Однако в процессе эксплуатации были выявлены серьезные проблемы с рутинным использованием данного типа вентиляции у новорожденных детей и младенцев. Отслеживание малых дыхательных объемов и низких скоростей потока в те годы еще не было точным, поэтому при утечке газа между эндотрахеальной трубкой и трахеей было невозможно отследить истинный дыхательный объем (V_t). У части пациентов отмечалась неравномерность пневматизации в первую очередь в гетерогенно «поврежденных» легких. Время вдоха невозможно было установить вручную, так как оно зависело от установленной скорости потока и установленного отношения вдоха к выдоху – частота аппаратных

дыхательных циклов была вторичной и зависела от указанных установок (анестезиологический принцип регулировки частоты аппаратных дыханий). Выраженные колебания давления на вдохе (P_{in}) от неоправданно низких до недопустимо высоких цифр с быстро изменяющимися биомеханическими свойствами легких новорожденных в различных патологических состояниях неизбежно приводили к объемной и баротравме легких. Установление «нормального» в те годы и технически доступного $V_t=12$ мл/кг с однородно пораженными легкими и сохраненными спонтанными попытками дыхания могло привести к непреднамеренно высокому значению P_{in} и, соответственно, высокому и нестабильному среднему значению давления в дыхательных путях (МАР). Повышение уровня постоянного положительного давления на выдохе (РЕЕР), когда этот параметр был введен в практику на постоянной основе, всегда приводило к повышению P_{in} с теми же последствиями [11].

В 70-е годы прошлого столетия был предложен принцип постоянного потока (Continues Flow) в дыхательном контуре как на вдохе, так и на выдохе, что позволило перейти на более безопасный и эффективный для новорожденных с респираторным дистресс-синдромом тип вентиляции – PCV [28]. В данном типе вентиляции был использован принцип установленного лимита P_{in} в формировании аппаратного цикла дыхания на основе постоянного потока при выдохе, что достигалось мануальной регуляцией постоянного потока, который изменял нарастание давления в дыхательных путях не выше предела установленного P_{in} . В сочетании с циклированием вдоха по времени (Time Cycling) такой тип вентиляции (ТСРЛ-вентиляция) позволил более равномерно распределять газовую смесь как в гомогенно, так и в гетерогенно пораженных легких у новорожденных с тяжелыми дыхательными расстройствами [20, 40, 41]. При использовании такого типа ИВЛ колебания инспираторного давления (вне заданного лимита) невозможны из-за особенностей работы клапана выдоха, так как открытие клапана выдоха происходит по окончании установленного времени вдоха, а также после достижения лимита давления. Внедрение в клиническую практику ТСРЛ-вентиляции существенно улучшило показатели выживаемости и заболеваемости новорожденных с ОНМТ [20, 52].

В досурфактантный период стабильное P_{in} и стабильное постоянное время вдоха (T_i) расценивались как максимально благоприятные параметры для эффективного расправления спавшихся альвеол и передачи давления на мембрану легочных капилляров, улучшающих газообмен. Выраженные изменения дыхательного объема не отслеживались, технические возможности его качественного мониторинга отсутствовали, а «монотонность» вентиляции расценивалась как преимущество. При этом клинические эффекты во многом зависели от правильности и обоснованности установки

необходимого предела потока, а рекомендации по его регулировке нередко носили упрощенный характер. При низком потоке может возрастать риск развития неравномерной пневматизации легких, при слишком высоком – риск формирования турбулентности газа и развитие феномена autoPEEP. Тем не менее, TSP-вентиляция, называемая иногда «неонатальная вентиляция», до сих пор популярна у многих производителей и врачей-специалистов. Несмотря на очевидные преимущества такого типа вентиляции перед VCV, у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью на начальном этапе развития неонатальной респираторной техники не удалось избежать всех вентиляционных осложнений и снижения вентиляционной активности (продолжительности вентиляции). Долгое время считалось, что одной из причин развития у недоношенных бронхолегочной дисплазии является сама вентиляция легких, и, в частности, «монотонно высокий» уровень P_{in} с фиксированным временем вдоха при неизменной (фиксированной) частоте дыхательных циклов и выраженных колебаниях V_t [17]. Во многом это зависело не столько от типа вентиляции (VCV или PCV), сколько от выбора режимов и «респираторного драйва пациента». Доступные в те годы режимы вентиляции – принудительная вентиляция (CMV) и перемежающаяся принудительная вентиляция (IMV, IPPV) могли быть эффективны в плане коррекции гиповентиляции и гипоксемии при гомогенно пораженных легких только в идеальных условиях. Это отсутствие спонтанных попыток пациента или отсутствие «конфликтов» при спонтанных дыхательных попытках с аппаратными дыхательными циклами, при адекватно установленных параметрах. Однако при гетерогенном поражении легких или при способности пациента самостоятельно генерировать и сохранять определенную частоту дыхания, «конфликты» пациента с респиратором и заданными врачом параметрами вентиляции, «не устраивающими» ребенка, приводили к десинхронизации с аппаратом ИВЛ, нередко сопровождающейся «борьбой» пациента с респиратором и «респираторным изнурением» пациента. При этом не учитывались колебания дыхательного объема, зависящие от динамически изменяющихся биомеханических свойств легких, например, при улучшении вентиляционно-перфузионного соотношения. Все это приводило к усугублению легочного «повреждения» и серьезным пролонгированным легочным и системным осложнениям в том случае, если сам пациент не адаптируется к проводимой ему ИВЛ. Единственной мерой решения данной проблемы в те годы являлась медикаментозная синхронизация (седация и/или миоплегия), что, по данным многочисленных исследований, увеличивало зависимость пациента от респираторной поддержки, а также способствовало увеличению длительности пребывания детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в ОРИТ и их летальности [52].

Усовершенствование неонатальной респираторной техники в 1980–1990-е годы позволило успешно применить новый принцип вентиляции – синхронизацию аппаратных дыхательных циклов с дыхательными попытками пациента – триггерные системы различных систем. Данные системы позволили улавливать спонтанные попытки пациента и синхронизировать все или часть из них с аппаратными дыхательными циклами с заранее установленными параметрами. Режимы, использующие такие принципы вентиляции, были объединены общим термином – «пациент-триггерная вентиляция» (PTV). С внедрением в неонатальную вентиляцию периферических датчиков потока, наиболее чутко улавливающих спонтанную дыхательную активность даже у глубоко недоношенных новорожденных, появилась возможность не только повышения комфортности вентиляции за счет уменьшения работы дыхания пациента, но и более точной калькуляции расширенных показателей легочной механики даже при низкотоковой вентиляции с очень маленькими дыхательными объемами. После внедрения в эти же годы нового типа регуляции потоков – отдельные регулируемые инспираторный и экспираторный потоки, а также введения в программы ИВЛ ряда производителей триггерных систем, появилась возможность синхронизации аппаратного дыхания в любой фазе с учетом потребностей пациента. Появление микропроцессорных аппаратов ИВЛ привело к возможности создания профиля потока, близкого к профилю здорового человека, программой нелимитируемого («вариабельного») потока.

При использовании нисходящего потока происходит быстрое увеличение давления в дыхательных путях и удержание его (инспираторное давление выглядит как давление плато) – это и есть вентиляция с управляемым давлением (pressure-controlled ventilation или pressure support ventilation) [3, 4, 11, 35]. Таким образом, появилась возможность отказа от классической лимитируемой PLV и, соответственно, регулируемого потока в пользу более безопасной контролируемой PCV, существенно упрощающей установку и регулировку отдельных параметров вентиляции.

Благодаря быстрым изменениям скорости потока в автоматическом режиме в различных клинических ситуациях (в зависимости от потребности пациента) при таком типе инспираторного потока требуемое давление вдоха может быть достигнуто без установленного предела, с использованием других принципов циклирования с максимальной «герметизацией» при возможных утечках помимо интубационной трубки. Отдельная регуляция экспираторного потока позволяет, в том числе, более тонко настраивать чувствительность и время отклика триггерных систем при использовании датчиков потока. Особенно актуален этот вариант регуляции инспираторного и экспираторного потоков при гомогенно пораженных легких с высоким (патологическим) сопротивлением [51].

В объемной вентиляции появилась аналогичная программа регуляции потока – «поток по потребности» (Demand Flow), которая позволила ряду производителей вновь внедрить ее в стандартные программы неонатальной вентиляции, а в дальнейшем существенно усовершенствовать. Этот же период времени ознаменовался широким внедрением в клиническую практику неонатального графического и цифрового респираторного мониторинга, позволяющего отслеживать и визуализировать многие константы и переменные легочной механики в реальном масштабе времени [13].

Эти опции позволили провести ряд фундаментальных исследований, радикально изменивших многие принципы и алгоритмы традиционной вентиляции легких [11, 22, 24, 29]. С течением времени новые направления в инвазивной респираторной поддержке были объединены под общим термином «протективная вентиляция» как совокупность мер, направленных на профилактику легочных и системных повреждений при проведении вышеуказанной методики. В концепцию «протективной вентиляции» вошли концепции: «открытых легких», «гетерогенных легких», «малых дыхательных объемов» и тактика применения пермиссивной гиперкапнии [18].

Пермиссивная (допустимая) гиперкапния (ПГ) – это стратегия ИВЛ, при которой допускается высокий уровень парциального напряжения углекислого газа (CO_2) в крови для предотвращения повреждения легких, вызванного высокими дыхательными объемами. Несмотря на ограниченность знаний о физиологических эффектах пермиссивной гиперкапнии, имеются клинические данные, демонстрирующие его преимущества в нескольких клинических сценариях. Так, к примеру, у новорожденных детей данный метод получил широкое распространение, особенно в группе экстремально недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию к концу неонатального периода. Особенности данной тактики респираторной терапии освещены в зарубежной литературе и применяются в ОРИТн. Допустимый уровень PaCO_2 артериализированной крови, по многим исследованиям, составляет 60–93 мм рт. ст. при $\text{pH} > 7,2$, что позволяет избежать высоких дыхательных объемов и чрезмерного растяжения легких при проведении ИВЛ. В крупном многоцентровом исследовании «пермиссивная гиперкапния и дексаметазон у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении» только 1% детей с пермиссивной гиперкапнией нуждался в проведении ИВЛ на 36-й неделе гестационного возраста в сравнении с 16% детей в группе нормокапнии ($p < 0,01$). Использование малых дыхательных объемов и ПГ кажется безопасным и снижает повреждение легких у недоношенных детей [43].

Современный этап развития респираторных технологий. В контексте современных респираторных стратегий работу каждого респиратора по

обеспечению адекватного газообмена и, соответственно, все существующие режимы традиционной конвективной вентиляции рационально разделить на несколько групп по принципу взаимодействия системы «респиратор-пациент» [3].

Первый принцип работы вентилятора – принудительная вентиляция, вентилятор действует самостоятельно от пациента, полностью замещая функции легких при отсутствии спонтанной дыхательной активности. Принудительная вентиляция – идеальный вариант вентиляции легких в анестезиологической практике. Респиратор подает дыхательные циклы исключительно с показателями, установленными специалистом с лимитируемым (неизменным) потоком вне зависимости от того, есть у пациента самостоятельная дыхательная активность или нет. Это режим CMV с постоянным количеством аппаратных вдохов с циклированием по времени, установленным специалистом, для поддержания приемлемой или оптимальной минутной вентиляции. Второй режим – IMV, используемый при появлении спонтанных дыхательных попыток пациента, в котором реализуется уменьшенное количество аппаратных вдохов, с циклированием по времени, между которыми пациент может дышать самостоятельно, в режиме CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – положительное постоянное давление в дыхательных путях). Протезирующие функции такой вентиляции несомненны, но протективные функции при появлении спонтанных попыток пациента малоэффективны или крайне сомнительны. Для этого режима характерны выраженные колебания V_t , выраженные нарушения оксигенации крови, воздушные ловушки, синдром утечки воздуха, высокий риск развития внутричерепных кровоизлияний и др. [31, 33].

Второй принцип – вентилятор берет часть «работы» пациента на себя и замещает все или часть его дыхательных функций, синхронизируя самостоятельные дыхательные попытки с аппаратными дыхательными циклами и уменьшая часть работы пациента по инициации самостоятельного дыхания. Этот принцип обеспечивают традиционные пациент-триггерные режимы – синхронизированно-принудительной вентиляции A/C (Assist Control) и SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation).

В режиме A/C (aCMV) при отсутствии спонтанных попыток пациента респиратор работает в принудительной части режима (Control Mode) как режим CMV, с частотой и параметрами, установленными специалистом. При появлении спонтанных попыток пациента, уловленных триггерной системой, активируется вторая часть режима (Assist Mode). Каждая попытка пациента будет поддержана аппаратными циклами ровно с теми же параметрами, что и в принудительной части этого режима. Принципы работы – управление по давлению (или объему), ограничение (лимит) по давлению (или объему), циклирование по времени – первичная

переменная (или потоку и/или давлению) зависит от конкретного аппарата ИВЛ и его программного обеспечения. Протезирующие функции такой вентиляции несомненны. Протективные – достаточно высокие, но зависят от ряда факторов: частоты аппаратных дыхательных циклов, темпа и частоты самостоятельных дыхательных попыток, чувствительности и отклика триггерной системы, выбранных специалистом параметров, в первую очередь T_i (время вдоха) и P_{in} , – риск гипер- или гиповентиляции, гипер- или гиповентиляции с возможными легочными и органными повреждениями. Второй режим – синхронизированно-прерывистая принудительная вентиляция – SIMV. По существу, это тот же А/С, только с уменьшенным числом аппаратных (резервных) вдохов (в идеале меньше, чем число спонтанных попыток вдоха пациента), с установкой так называемого резервного (базового) количества аппаратных вдохов и несколько иным принципом синхронизации. В этом режиме не все попытки вдоха пациента поддерживаются респиратором с теми же параметрами, которые установил врач-специалист. Часть времени пациент может дышать самостоятельно (как в режиме СРАР) без инициации аппаратных дыхательных циклов (без дополнительной активной поддержки респиратора), а часть дыхательных попыток будет синхронизироваться, избегая «конфликтов» благодаря программе «триггерных окон», и почти всегда будет соответствовать базовому количеству, установленному специалистом. При этом принудительные вдохи могут быть иницированы как пациентом (Assisted-вдохи), так и аппаратом (Controlled-вдохи) в случае, когда попытка вдоха пациентом не обнаружена за заданный период дыхания. В режиме стандартной синхронизированной вентиляции (SIMV) в отличие от А/С возможно кратковременное снижение частоты вентиляции ниже установленного значения аппаратных вдохов. Например, если пациент инициирует принудительный вдох в момент начала цикла дыхания, а следующий вдох не инициирует по истечении времени «триггерного окна», то мониторируемое значение частоты вентиляции может быть меньше установленного значения. Таким образом, в режиме SIMV реальная частота принудительных вдохов может быть меньше либо равна установленной частоте. Принципы работы управления те же, что и в режиме А/С. Протезирующие функции такой вентиляции эффективны, если имеется достаточный темп самостоятельного дыхания, а количество аппаратных вдохов удовлетворяет потребности пациента в минутной вентиляции легких, поэтому данный вид вентиляции считается более адаптивным в сравнении с А/С при подготовке ребенка к самостоятельному дыханию. В ряде исследований, освещающих сравнение пациент-триггерных режимов А/С и SIMV с принудительными режимами CMV (IMV), показывают, что режим А/С и SIMV в сравнении с IMV ассоциируется с сокращением зависимости пациента от аппарата ИВЛ [16, 35, 49].

Третий принцип работы – пациент распределяет самостоятельно «работу» дыхания с респиратором. При этом автономность пациента определяется тем, что часть параметров вентиляции он может не только самостоятельно инициировать, но и регулировать их без вмешательства врача-специалиста с поддержкой респиратора (relatively stable support). В него входит группа синхронизированных режимов респираторной поддержки – Respiratory Support. Классический пример – это поддержка давления – PSV – Pressure Support Ventilation. Данный режим реализован на основе PCV-вентиляции и относится к группе пациент-триггерных режимов. Он отличается от традиционных синхронизированных режимов в первую очередь поток-циклическим принципом управления дыханием, а также тем, что время вдоха на графиках разное, и поток кончается, не достигая изолинии, раньше окончания потока вдоха. Доказано, что поток-циклический принцип вентиляции в сравнении с циклированием по времени имеет определенные преимущества в плане безопасности вентиляции и сокращении общего количества дней на ИВЛ по сравнению с традиционной пациент-триггерной вентиляцией [27, 42].

Пациент в режиме PSV способен самостоятельно регулировать частоту и темп дыхания, а также скорость необходимого потока и, самое важное, определять время вдоха. Более того, пациент может прекратить вдох самостоятельно в любой момент, прекратив поток вдоха, и не зависеть от предустановленного времени вдоха, что зависит от его респираторной активности. Таким образом, дыхательный объем и, соответственно, минутная вентиляция легких являются результатом совместного усилия респиратора и пациента в различной пропорции, что в конечном итоге способствует формированию респираторной автономности пациента (уменьшению его зависимости от респиратора). Данный режим можно считать комбинацией режима СРАР с аппаратной поддержкой самостоятельного дыхания в пропорциях, определяемых уровнем спонтанной дыхательной активности и уровнем поддержки давления от респиратора. Протезирующие функции данного режима ограничены, протективные – очень хорошие, если темп, частота самостоятельного дыхания и уровень поддержки давления адекватны для поддержания оптимальной минутной вентиляции легких. Очевидно, что перевод новорожденного на данный режим может быть хорошим маркером готовности новорожденного к переходу на полностью самостоятельное дыхание без респираторной поддержки. Поскольку данный режим работает по принципу «прямой пропорциональности» – чем сильнее дыхательная попытка, тем больше скорость потока и скорость нарастания давления, и наоборот, – имеются определенные ограничения его использования, например, при недостаточном уровне поддержки давления, церебральном угнетении, апноэ или слабости дыхательной мускулатуры. Показано, что, получая значительную свободу

и самостоятельность при изолированной PSV-вентиляции, пациент все же не может обойтись без относительной разгрузки выполняемой самостоятельно работы дыхания, особенно на начальной стадии вентиляции [9, 44].

При респираторном изнурении и очень высокой работе дыхания данный режим в изолированном варианте (CPAP/PSV) может приводить к гиперкапнии, гипоинфляции и респираторному угнетению, если не будут приняты определенные меры, например, активация апной вентиляции или перевод на другой, более «жесткий», контролируемый режим вентиляции. Следует помнить, что для повышения эффективности и безопасности PSV-режима необходимо правильно отрегулировать чувствительность инспираторной триггерной системы и экспираторного триггера и обязательно проводить постоянный мониторинг легочной механики и реальных показателей вентиляции. Это необходимо для подбора комфортного V_t и адекватной минутной вентиляции легких, особенно в стартовой фазе использования этого режима респираторной поддержки [9].

Отметим, что у каждого производителя имеются собственные программные версии режима PSV с различными регулируемыми и контролирующими опциями, нивелирующие часть ограничений и способствующие повышению эффективности данного режима респираторной поддержки. Учитывая особенности данного режима, описанные выше, рядом производителей был предложен блестящий компромиссный вариант – совмещение (комбинация) данного режима с режимом SIMV. Комбинация SIMV+PSV может использоваться вне зависимости от выбора типа вентиляции – VCV или PCV.

Именно SIMV-сегмент такой комбинированной вентиляции может предоставить пациенту относительную разгрузку при высоких энергетических затратах при формировании самостоятельных PSV-циклов. В такой комбинации профилактикой возможного респираторного угнетения и/или тахипноэ может служить базовое количество предустановленных SIMV-циклов с более жесткой конфигурацией параметров, чем PSV-циклы. Такая комбинация синхронизированных режимов оказалась максимально эффективной: сочетание протезирующих и протективных свойств с формированием так называемой зоны респираторного комфорта в планировании подготовки ребенка к переводу на самостоятельное дыхание.

Исследования, посвященные комбинированному режиму SIMV/PSV в когорте новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, выглядят оптимистично, поскольку предполагают включение PS как дополнение к SIMV в течение первых 28 дней, что, в свою очередь, может играть существенную роль в снижении продолжительности механической вентиляции у детей с ЭНМТ и ОНМТ, и это может привести к снижению зависимости от кислорода [8, 26, 34, 39].

Четвертый принцип – принцип респираторной терапии гибридными режимами ИВЛ / принцип

«защиты легких». Он ограничивает повреждающее действие физических факторов искусственной вентиляции на организм пациента, комбинируя в себе вышеперечисленные режимы ИВЛ, основываясь на современном тренде – стратегии оптимизации «целевого дыхательного объема». Так, в неонатальной вентиляции были предложены и в дальнейшем реализованы два основных направления протективной вентиляции.

Первое направление – вентиляция со сверхвысокими частотами дыхания и очень низким дыхательным объемом (0,5–2,0 мл/кг), то есть High-Frequency Oscillatory Ventilation / Высокочастотная осцилляционная искусственная вентиляция легких (HFOV/ВЧИВЛ), позволившая использовать рекрутирование альвеол и реализовать концепцию «открытого легкого» при тяжелых интерстициальных поражениях легких [28, 29].

Второе направление – протективная вентиляция в традиционных комбинированных принудительных и синхронизированных режимах вентиляции и респираторной поддержки. Использование данного направления продолжает совершенствоваться и реализуется посредством сложного аппаратного управления всем респираторным циклом пациента. Основным отличием от классической пациент-триггерной вентиляции при таком подходе является ограничение целевого дыхательного объема ($V_t = 4–6$ мл/кг массы тела в зависимости от гестационного возраста новорожденного) одного аппаратного вдоха с подбором индивидуальных давлений вдоха/выдоха и инспираторного времени. Учитывая использование в разных клинических ситуациях различных параметров ИВЛ с индивидуальным подбором под пациента, данная методика требует высокоточного непрерывного графического и цифрового мониторинга, включающего в себя, в том числе, мониторинг капнографии (экскреторной либо транскутанной) и оксигенации [9, 10, 14, 33, 38, 44, 45].

Как правило, проводимый тип вентиляции соответствует комбинации режима А/С с ограничением V_t и выступает как альтернатива традиционному VCV, широко используемому в практике взрослых и педиатрических ОРИТ. Однако VCV может гарантировать постоянный контроль и доставку требуемого дыхательного объема лишь в идеальных условиях при полной синхронизации пациента с аппаратом ИВЛ, что в современных реалиях у новорожденных неприменимо. Многочисленные исследования указывают на то, что рутинная синхронизация с аппаратом ИВЛ новорожденным не рекомендована, так как увеличивает негативные отдаленные неврологические исходы.

ИВЛ посредством режима VCV ассоциирована с рисками развития баротравмы и волюмотравмы при появлении спонтанных дыхательных попыток, вследствие изменения комплаенса и резистентности легочной ткани. Также стоит отметить, что в неонатальной практике для проведения ИВЛ используются безманжетные интубационные труб-

ки, что увеличивает риск формирования утечки газовой смеси вдоль нее и, соответственно, уменьшает эффективность объемной вентиляции легких [14, 15].

Учитывая вышеописанные риски, объемная вентиляция в классическом варианте нечасто используется в неонатологии, считаясь альтернативным вариантом несмотря на совершенствование качества респираторного мониторинга с включением раздельного измерения дыхательного объема вдоха и выдоха (V_{ti} и V_{te}), включением микропроцессорного контроля потока и дополнительных пневматических компенсационных систем в современных респираторах последних поколений. Именно поэтому было предложено данное направление протективной вентиляции – концепция «целевого дыхательного объема», использующая комбинированные принудительные и синхронизированные режимы вентиляции, которые являются одними из самых востребованных и используемых в настоящее время [37, 46]. Многие исследователи и специалисты используют различные аббревиатуры, объединяющие все хорошее, что может дать это направление вентиляции, но не всегда отражающие сущность указанного алгоритма. Наиболее часто употребляются аббревиатуры VT (volume targeted), VL (volume limit), VC (volume control), VP (volume preset), TV (tidal volume), VG (volume guaranty). Их применение варьирует в зависимости от компьютерных версий респираторов разных производителей и поколений, толкований и собственных представлений авторов о морфологии данных респираторных программ. Еще большая путаница наблюдается в названиях «фирменных» аббревиатур новых режимов и респираторных программ, использующих алгоритм «целевого дыхательного объема». Нередко мы имеем дело со смешиванием ключевых дефиниций, объединяя типы контроля вентиляции и режимы вентиляции или дублируя «фирменные» версии, что в терми-

нологическом плане нельзя считать приемлемым [39, 40]. На самом деле все гибридные режимы с двойным контролем либо по-прежнему работают в классическом TSP1 - типе вентиляции (вариант PCV), либо используют флоу-циклический (Flow cycling) тип вентиляции, как в режиме респираторной поддержки PSV. Итак, новые режимы и респираторные программы «целевого дыхательного объема», объединяющие несколько семейств режимов и вентиляционных программ, таких как VAPS, PRVC и VG, объединены основной целью – достижение оптимального заданного дыхательного объема с целью снижения риска баро- и волюмотравмы легких новорожденного, что активно применяется в современной неонатальной практике [2].

Заключение

Несмотря на все разнообразие режимов, типов, аппаратов ИВЛ, выбор оптимального метода и режима ИВЛ является одной из центральных клинических задач, решение которой имеет большое значение в интенсивной терапии новорожденных. Основной задачей ИВЛ является поддержание оптимального (приемлемого) газообмена и недопущение или снижение вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Выбор метода респираторной поддержки требует дифференцированного подхода с учетом анатомо-физиологических особенностей организма новорожденного, морфо-функциональных отличий легких при различных патологических состояниях, которые приводят к дыхательной недостаточности. Метод инвазивной ИВЛ продолжает повсеместно использоваться в стационарах любого уровня даже в категории крайне незрелых детей, что является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса, совершенствование которого за последние десятилетия существенно продвинулось и продолжает развиваться.

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. Аверин А. П., Романенко К. В. Внедрение нового алгоритма управления оксигенацией при интенсивной респираторной терапии новорожденных «Автоматическая регуляция кислорода по показателям пульсоксиметрии» в неонатологическую практику // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – Т. 3, № 5. – С. 99–104.
2. Аверин А. П., Романенко К. В., Романенко В. А. Эволюция подходов к протективной вентиляции легких в неонатологии (обзор литературы). Часть 2 // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 3, № 13. – С. 85–98.
3. Афукон И. И., Степаненко С. М., Михельсон В. А. Искусственная вентиляция легких методом управляемого давления и гарантированного объема у новорожденных // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 33–37. Doi:10.15360/1813-9779-2005-6-33-37.
4. Гриппи М. А. Патология легких. 2-е изд., испр. М.: Бином, 2014. – 304 с.
5. Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н. и др. Использование неинвазивной респираторной поддержки в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 71–79. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-71-79.

REFERENCES

1. Averin A. P., Romanenko K. V. Introduction of a new algorithm for managing oxygenation in intensive respiratory therapy of newborns "Automatic regulation of oxygen by pulse oximetry" in neonatal practice. *Neonatology: news, opinions, training*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 99-104. (In Russ.)
2. Averin A. P., Romanenko K. V., Romanenko V. A. Evolution of approaches to protective ventilation in neonatology (literature review). Part 2. *Neonatology: News. Opinions. Training*, 2016, vol. 3, no. 13, pp. 85-98. (In Russ.)
3. Afukon I. I., Stepanenko S. M., Mikhelson V. A. Artificial lung ventilation by controlled pressure and guaranteed volume in newborns. *General resuscitation*, 2005, vol. 1, no. 6, pp. 33-37. Doi:10.15360/1813-9779-2005-6-33-37. (In Russ.)
4. Grippie M. A. Pathophysiology of the lungs. 2nd edition. Moscow, Binom, 2014, pp. 304. (In Russ.)
5. Ryumin V. E., Kinzhalova S. V., Chistyakova G.N. et al. The use of non-invasive respiratory support in the treatment of respiratory distress syndrome of newborns. *Bulletin of Anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 71-79. (In Russ.)

6. Aggarwal A., Baker C. S., Evans T. W. et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome // *European Respiratory Journal*. – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 895–901. Doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x.
7. Askie L. M., Darlow B. A., Finer N. et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants / Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 21. – P. 2190–2201. Doi: 10.1001/jama.2018.5725.
8. Auer-Hackenberg L., Haselmann C., Brandner J. et al. When synchronized isn't synchronous- an experimental benchmarking study on the efficiency of SIMV in very-low-birth weight premature infants // *Minerva Pediatr (Torino)*. – 2021. – Advance online publication. Doi: 10.23736/S2724-5276.21.06538-1.
9. Baker C. D. Mechanical ventilation during chronic lung disease // *Clinics in perinatology*. – 2021. – Vol. 48, № 4. – P. 881–893. Doi: 10.1016/j.clp.2021.08.004.
10. Blazek E. V., East C. E., Jauncey-Cooke J. et al. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2021. – Vol. 3, № 3. – CD009969. Doi: 10.1002/14651858.CD009969.pub2.
11. De Monte V., Bufalari A., Grasso S. et al. Respiratory effects of low versus high tidal volume with or without positive end-expiratory pressure in anesthetized dogs with healthy lungs // *American journal of veterinary research*. – 2018. – Vol. 79, № 5. – P. 496–504. Doi: 10.2460/ajvr.79.5.496.
12. De Prost N., Ricard J. D., Saumon G. et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications // *Annals of intensive care*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 28. Doi: 10.1186/2110-5820-1-28.
13. Donn S. M. Neonatal pulmonary graphics / A Clinical Pocket Atlas. // Springer-Verlag New York. – 2015. – ISBN 13. – 9781493920167.
14. Donn S. M., Sinha S. K. Volume guarantee ventilation // *Manual of Neonatal Respiratory Care*. 5nd ed. – 2022. – P. 305–310. Doi: 10.1007/978-3-319-39839-6.
15. Donn S. M., Sinha S. K. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? // *Seminars in neonatology*. – 2003. – Vol. 8, № 6. – P. 441–448. Doi: 10.1016/S1084.
16. Dowse G., Perkins E., Thomson J. et al. Synchronized Inflation Generate Greater Gravity-Dependent Lung Ventilation in Neonates // *The Journal of pediatrics*. – 2021. – Vol. 228. – P. 24–30. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.043.
17. Dreyfuss D., Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? // *Intensive Care Med*. – 1992. – Vol. 18, № 3. – P. 139–141. Doi: 10.1007/BF01709236.
18. Edmark L., Auner U., Hallén J. et al. A ventilation strategy during general anaesthesia to reduce postoperative atelectasis // *Upsala journal of medical sciences*. – 2014. – Vol. 119, № 3. – P. 242–250. Doi: 10.3109/03009734.2014.909546.
19. Ehrenkranz R. A., Walsh M. C., Vohr B. R. et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116, № 6. – P. 1353–1360. Doi: 10.1542/peds.2005-0249.
20. Fanaroff A. A., Stoll B. J., Wright L. L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2007. – Vol. 196, № 2. – P. 147. Doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
21. Firestone K. S., Beck J., Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates // *Clinics in perinatology*. – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 707–724. Doi: 10.1016/j.clp.2016.07.007.
22. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 164, № 9. – P. 1701–1711. Doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103121.
23. Gattinoni L., Carlesso E., Cadringer P. et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention // *The European respiratory journal. Supplement*. – 2003. – Vol. 47. – P. 15–25. Doi: 10.1183/09031936.03.00021303.
24. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of «baby lung» // *Intensive care medicine*. – 2005. – Vol. 31, № 6. – P. 776–784. Doi: 10.1007/s00134-005-2627-z.
25. Gattinoni L., Protti A. Ventilation in the prone position: For some but not for all? // *Canadian Medical Association journal*. – 2008. – Vol. 178, № 9. – P. 1174–1176. Doi: 10.1503/cmaj.080359.
26. González-López A. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury // *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. – 2011. – Vol. 301, № 4. – P. 500–509. Doi: 10.1152/ajplung.00010.2011.
27. Greenough A., Rossor T., Sundaresan A. et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – Vol. 9, № 9. Doi: 10.1002/14651858.CD000456.pub5.
28. Gregory G. A., Kitterman J. A., Phibbs R. H. et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure // *The New England journal of medicine*. – 1971. – Vol. 284, № 24. – P. 1333–1340. Doi: 10.1056/NEJM197106172842401.
29. Hickling K. G., Henderson S. J., Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in se-
6. Aggarwal A., Baker C. S., Evans T. W. et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal*, 2000, vol. 15, no. 5, pp. 895–901. Doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x.
7. Askie L. M., Darlow B. A., Finer N. et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants / Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*, 2018, vol. 319, no. 21, P. 2190–2201. Doi: 10.1001/jama.2018.5725.
8. Auer-Hackenberg L., Haselmann C., Brandner J. et al. When synchronized isn't synchronous- an experimental benchmarking study on the efficiency of SIMV in very-low-birth weight premature infants. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2021. Doi: 10.23736/S2724-5276.21.06538-1.
9. Baker C. D. Mechanical ventilation during chronic lung disease. *Clinics in perinatology*, 2021, vol. 48, no. 4, pp. 881–893. Doi: 10.1016/j.clp.2021.08.004.
10. Blazek E. V., East C. E., Jauncey-Cooke J. et al. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, vol. 3, no. 3, CD009969. Doi: 10.1002/14651858.CD009969.pub2.
11. De Monte V., Bufalari A., Grasso S. et al. Respiratory effects of low versus high tidal volume with or without positive end-expiratory pressure in anesthetized dogs with healthy lungs. *American journal of veterinary research*, 2018, vol. 79, no. 5, pp. 496–504. Doi: 10.2460/ajvr.79.5.496.
12. De Prost N., Ricard J. D., Saumon G. et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Annals of intensive care*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 28. Doi: 10.1186/2110-5820-1-28.
13. Donn S. M. Neonatal pulmonary graphics / A Clinical Pocket Atlas. New York, Springer-Verlag, 2015.
14. Donn S. M., Sinha S. K. Volume guarantee ventilation. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. 5nd ed, 2022, pp. 305–310. Doi: 10.1007/978-3-319-39839-6.
15. Donn S. M., Sinha S. K. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Seminars in neonatology*, 2003, vol. 8, no. 6, pp. 441–448. Doi: 10.1016/S1084.
16. Dowse G., Perkins E., Thomson J. et al. Synchronized Inflation Generate Greater Gravity-Dependent Lung Ventilation in Neonates. *The Journal of pediatrics*, 2021, vol. 228, pp. 24–30. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.043.
17. Dreyfuss D., Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med*, 1992, vol. 18, no. 3, pp. 139–141. Doi: 10.1007/BF01709236.
18. Edmark L., Auner U., Hallén J. et al. A ventilation strategy during general anaesthesia to reduce postoperative atelectasis. *Upsala journal of medical sciences*, 2014, vol. 119, no. 3, pp. 242–250. Doi: 10.3109/03009734.2014.909546.
19. Ehrenkranz R. A., Walsh M. C., Vohr B. R. et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 2005, vol. 116, no. 6, pp. 1353–1360. Doi: 10.1542/peds.2005-0249.
20. Fanaroff A. A., Stoll B. J., Wright L. L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007, vol. 196, no. 2, pp. 147. Doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
21. Firestone K. S., Beck J., Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates. *Clinics in perinatology*, 2016, vol. 43, no. 4, pp. 707–724. Doi: 10.1016/j.clp.2016.07.007.
22. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001, vol. 164, no. 9, pp. 1701–1711. Doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103121.
23. Gattinoni L., Carlesso E., Cadringer P. et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *The European respiratory journal. Supplement*, 2003, vol. 47, pp. 15–25. Doi: 10.1183/09031936.03.00021303.
24. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of «baby lung Intensive care medicine», 2005, vol. 31, no. 6, pp. 776–784. Doi: 10.1007/s00134-005-2627-z.
25. Gattinoni L., Protti A. Ventilation in the prone position: For some but not for all? *Canadian Medical Association journal*, 2008, vol. 178, no. 9, pp. 1174–1176. Doi: 10.1503/cmaj.080359.
26. González-López A. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 2011, vol. 301, no. 4, pp. 500–509. Doi: 10.1152/ajplung.00010.2011.
27. Greenough A., Rossor T., Sundaresan A. et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016, vol. 9, no. 9, CD000456. Doi: 10.1002/14651858.CD000456.pub5.
28. Gregory G. A., Kitterman J. A., Phibbs R. H. et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *The New England journal of medicine*, 1971, vol. 284, no. 24, pp. 1333–1340. Doi: 10.1056/NEJM197106172842401.
29. Hickling K. G., Henderson S. J., Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe

- vere adult respiratory distress syndrome // *Intensive care medicine* – 1990. – Vol. 16, № 6. – P. 372–377. Doi: 10.1007/BF01735174.
30. HiFO study group. Randomized study of high frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome // *The Journal of pediatrics*. – 1993. – Vol. 122, № 4. – P. 609–19. Doi: 10.1016/s0022-3476(05)83548-6.
31. Hummler H., Gerhardt T., Gonzalez A. et al. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates // *Pediatric pulmonology*. – 1996. – Vol. 22, № 5. – P. 305–313. Doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199611)22:5<305:AID-PPUL3>3.0.CO;2-J.
32. Isayama T., Iwami H., McDonald S. et al. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants / A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316, № 6. P. 611–624. Doi: 10.1001/jama.2016.10708.
33. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open // *Intensive care medicine*. – 1992. – Vol. 18, № 6. – P. 319–321. Doi: 10.1007/BF01694358.
34. Lazoff S. A., Bird K. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation. – StatPearls Publishing. – 2022.
35. Lin X., Yang C. A comparison of the effect of bi-level positive airway pressure and synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2021. Vol. 11. – P. 1–7. Doi: 10.1080/14767058.2021.1881059.
36. Mahmoud R. A., Roehr C. C., Schmalisch G. Current methods of noninvasive ventilatory support for infants // *Paediatric respiratory reviews*. – 2011. – Vol. 12. – P. 196–205. Doi: 10.1016/j.prrv.2010.12.001.
37. Morty R. E. Recent advances in the pathogenesis of BPD // *Seminars in perinatology*. – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 404–412. Doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.001.
38. Platen P. V., Pomprapa A., Lachmann B. et al. The dawn of physiological closed-loop ventilation—a review // *Critical care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 121–122. Doi: 10.1186/s13054-020-2810-1.
39. Reyes Z. C., Claire N., Tauscher M. K. et al. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, № 4. – P. 1409–1417. Doi: 10.1542/peds.2005-2923.
40. Reynolds E. O. Pressure wave-form and ventilator settings for mechanical ventilation in very severe hyaline membrane disease // *International anesthesiology clinics*. – 1974. – Vol. 12, № 4. – P. 259–280. Doi: 10.1097/00004311-197412040-00015.
41. Reynolds E. O., Taghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease // *Archives of disease in childhood*. – 1974. – Vol. 49, № 7. – P. 505–515. Doi: 10.1136/adc.49.7.505.
42. Schulzke S., Pillow J., Ewald B. et al. Flow-cycled versus time-cycled synchronized ventilation for neonates // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. 7. – CD008246. Doi: 10.1002/14651858.
43. Silvestre C., Vyas H. Is permissive hypercapnia helpful or harmful? // *Paediatrics and Child Health*. – 2014. – Vol. 25, № 4. Doi: 10.1016/j.paed.2014.10.014. ПРОВЕРИТЬ ССЫЛКУ, ТАКОГО НОМЕРА НЕТ
44. Slutsky A. S., Ranieri M. Ventilator-induced lung injury // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 369, № 22. – P. 2126–2136. Doi: 10.1056/NEJMra1208707.
45. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 432–450. Doi: 10.1159/000499361.
46. Tehrani F. T. Automatic control of mechanical ventilation. Pt 1: Theory and history of the technology // *Journal of clinical monitoring and computing*. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 409–415. Doi: 10.1007/s10877-008-9150-z.
47. Terragni P., Ranieri V. M., Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury // *Current Opinion in Critical Care*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 20–25. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000172.
48. Tobin M. J. Ventilator monitoring, and sharing the data with patients // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 163. – P. 810–811. Doi: 10.1164/ajrccm.163.4.ed0201e.
49. Verveniati A., Fouzas S., Tzifas S. et al. Work of Breathing in Mechanically Ventilated Preterm Neonates // *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 430–436. Doi: 10.1097/PCC.0000000000002277.
50. Yehya N. Lessons learned in acute respiratory distress syndrome from the animal laboratory // *Annals of translational medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 19. – P. 503. Doi: 10.21037/atm.2019.09.33.
51. Zimmerman K. O., Smith P. B., Benjamin D. K. et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – Vol. 180. – P. 99–104. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.001.
52. Zou J., Sun T., Song X. et al. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data // *Respiratory research*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 90. Doi: 10.1186/s12931-022-02011-y.
- adult respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 1990, vol. 16, no. 6, pp. 372-377. Doi: 10.1007/BF01735174.
30. HiFO study group. Randomized study of high frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics*, 1993, vol. 122, no. 4, pp. 609-19. Doi: 10.1016/s0022-3476(05)83548-6.
31. Hummler H., Gerhardt T., Gonzalez A. et al. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates. *Pediatric pulmonology*, 1996, vol. 22, no. 5, pp. 305-313. Doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199611)22:5<305:AID-PPUL3>3.0.CO;2-J.
32. Isayama T., Iwami H., McDonald S. et al. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants / A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016, vol. 316, no. 6, pp. 611-624. Doi: 10.1001/jama.2016.10708.
33. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive care medicine*, 1992, vol. 18, no. 6, pp. 319-321. Doi: 10.1007/BF01694358.
34. Lazoff S. A., Bird K. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation. StatPearls Publishing, 2022.
35. Lin X., Yang C. A comparison of the effect of bi-level positive airway pressure and synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2021, vol. 11, pp. 1-7. Doi: 10.1080/14767058.2021.1881059.
36. Mahmoud R. A., Roehr C. C., Schmalisch G. Current methods of noninvasive ventilatory support for infants. *Paediatric respiratory reviews*, 2011, vol. 12, pp. 196-205. Doi: 10.1016/j.prrv.2010.12.001.
37. Morty R. E. Recent advances in the pathogenesis of BPD. *Seminars in perinatology*, 2018, vol. 42, no. 7, pp. 404-412. Doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.001.
38. Platen P. V., Pomprapa A., Lachmann B. et al. The dawn of physiological closed-loop ventilation – a review. *Critical care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 121-122. Doi: 10.1186/s13054-020-2810-1.
39. Reyes Z. C., Claire N., Tauscher M. K. et al. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 4, pp. 1409-1417. Doi: 10.1542/peds.2005-2923.
40. Reynolds E. O. Pressure wave-form and ventilator settings for mechanical ventilation in very severe hyaline membrane disease. *International anesthesiology clinics*, 1974, vol. 12, no. 4, pp. 259-280. Doi: 10.1097/00004311-197412040-00015.
41. Reynolds E. O., Taghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease. *Archives of disease in childhood*, 1974, vol. 49, no. 7, pp. 505-515. Doi: 10.1136/adc.49.7.505.
42. Schulzke S., Pillow J., Ewald B. et al. Flow-cycled versus time-cycled synchronized ventilation for neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, vol. 7, CD008246. Doi: 10.1002/14651858.
43. Silvestre C., Vyas H. Is permissive hypercapnia helpful or harmful? *Paediatrics and Child Health*, 2014, vol. 25, no. 4. Doi: 10.1016/j.paed.2014.10.014. ПРОВЕРИТЬ ССЫЛКУ, ТАКОГО НОМЕРА НЕТ
44. Slutsky A. S., Ranieri M. Ventilator-induced lung injury. *The New England journal of medicine*, 2019, vol. 369, no. 22, pp. 2126-2136. Doi: 10.1056/NEJMra1208707.
45. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology*, 2019, vol. 115, no. 4, pp. 432-450. Doi: 10.1159/000499361.
46. Tehrani F. T. Automatic control of mechanical ventilation. Pt 1: Theory and history of the technology. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 409-415. Doi: 10.1007/s10877-008-9150-z.
47. Terragni P., Ranieri V. M., Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *Current Opinion in Critical Care*, 2015, vol. 21, no. 1, pp. 20-25. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000172.
48. Tobin M. J. Ventilator monitoring, and sharing the data with patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001, vol. 163, pp. 810-811. Doi: 10.1164/ajrccm.163.4.ed0201e.
49. Verveniati A., Fouzas S., Tzifas S. et al. Work of Breathing in Mechanically Ventilated Preterm Neonates. *Pediatric critical care medicine*, 2020, vol. 21, no. 5, pp. 430-436. Doi: 10.1097/PCC.0000000000002277.
50. Yehya N. Lessons learned in acute respiratory distress syndrome from the animal laboratory. *Annals of translational medicine*, 2019, vol. 7, no. 19, pp. 503. Doi: 10.21037/atm.2019.09.33.
51. Zimmerman K. O., Smith P. B., Benjamin D. K. et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants. *The Journal of pediatrics*, 2017, vol. 180, pp. 99-104. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.001.
52. Zou J., Sun T., Song X. et al. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data. *Respiratory research*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 90. Doi: 10.1186/s12931-022-02011-y.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1
Тел.: (343) 371-87-68; (343) 371-10-57,
Факс: 371-87-73, E-mail: omm@niiomm.ru

Рюмин Владислав Евгеньевич

очный аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ»
E-mail: vladish2018@mail.ru

Кинжалова Светлана Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «НИИ ОММ»
E-mail: sveking@mail.ru

Чистякова Гузель Нуховна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ»
E-mail: 7@niiomm.ru

Ремизова Ирина Ивановна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ»
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

Кадочникова Полина Андреевна

заочный аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ»
E-mail: polinakadochnikova@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Protection
1, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia
Phone: (343) 371-87-68; (343) 371-10-57,
Fax 371-87-73, E-mail: omm@niiomm.ru

Ryumin Vladislav E.

Full-time Postgraduate Student of the Neonatal Intensive Care Unit of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection
E-mail: vladish2018@mail.ru

Kinzhlova Svetlana V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Intensive Care Unit of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection
E-mail: sveking@mail.ru

Chistyakova Guzel N.

Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection
E-mail: 7@niiomm.ru

Remizova Irina I.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection
E-mail: RemizovaII@yandex.ru

Kadochnikova Polina A.

Part-time Postgraduate Student of the Neonatal Intensive Care Unit of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Infancy Protection
E-mail: polinakadochnikova@gmail.com



Фармакологические методы стабилизации крови в экстракорпоральном контуре (обзор литературы)

М. С. МЕНДИБАЕВ¹, С. Е. РАБОТИНСКИЙ²

¹ Городская клиническая больница им. В. П. Демихова, Москва, Россия

² Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Резюмированы возможные преимущества и риски применения различных антикоагулянтов во время гемоперфузии. Тромбообразование в экстракорпоральном контуре приводит к снижению эффективности терапии, дополнительным трудозатратам, рискам для пациента и экономическим потерям. В то же время относительно избыточная антикоагуляция на фоне имеющихся расстройств гемостаза может приводить к тяжелым геморрагическим осложнениям, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз пациентов. В статье описаны причины гепаринорезистентности, основные приемы ее преодоления, приведены практические рекомендации по антикоагулянтному обеспечению гемосорбции. Известно, что рутинные методы оценки гемостаза (например, количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время) не способны оценить баланс про/антикоагулянтов. Авторами предложен обоснованный персонализированный подход к антикоагулянтному обеспечению процедур экстракорпоральной гемокоррекции в зависимости от патологии пациента и данных тромбоэластограммы, уровня антитромбина III.

Ключевые слова: гемосорбция, тромбоэластограмма, гепаринорезистентность, антикоагуляция, экстракорпоральный контур

Для цитирования: Мендибаев М. С., Работинский С. Е. Фармакологические методы стабилизации крови в экстракорпоральном контуре (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 81–88. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-81-88.

Pharmacological methods for blood stabilization in the extracorporeal circuit (review of literature)

MAKARIY S. MENDIBAЕV¹, STANISLAV E. RABOTINSKY²

¹ Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Municipal Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

ABSTRACT

We summarize the possible benefits and risks of using various anticoagulants during hemoperfusion. Clotting in the extracorporeal circuit can lead to a decrease in the effectiveness of therapy, additional workload, risk to the patient and economic losses. At the same time, relatively excessive anticoagulation against the background of existing hemostasis disorders can lead to severe hemorrhagic complications, which in turn worsen the prognosis of patients. The article describes the causes of heparin resistance, the main techniques for overcoming it, and provides practical guidelines for anticoagulant therapy during hemoperfusion. It is well known that routine methods of monitoring hemostasis (such as platelet count, activated partial thromboplastin time) are unable to assess the balance of pro/anticoagulants. The authors have proposed a reasonable personalized approach to anticoagulant therapy of extracorporeal blood purification depending on the pathology in patient and thromboelastography (TEG) data, and antithrombin III levels.

Key words: hemoperfusion, thromboelastogram, heparin resistance, anticoagulation, extracorporeal circuit

Для цитирования: Mendibaev M. S., Rabotinsky S. E. Pharmacological methods for blood stabilization in the extracorporeal circuit (review of literature). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 81–88. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-81-88.

Для корреспонденции:

Макарий Сергеевич Мендибаев
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru

Correspondence:

Makariy S. Mendibaev
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru

Введение

По данным ряда исследователей, своевременное применение методов гемосорбции как в монотерапии, так и в сочетании с методами заместительной органной терапии, такими как заместительная почечная терапия (ЗПТ), экстракорпоральная мембранная оксигенация, позволяет улучшить исходы у пациентов с септическим шоком, тяжелым острым панкреатитом, острым респираторным дистресс-синдромом [2, 28, 29, 47].

Количество тромбозов контуров во время гемосорбции может достигать 24% [47]. Однако, по данным 3 рандомизированных клинических исследований, двукратная двухчасовая селективная гемосорбция липополисахарида (ЛПС) сопровождалась тромбозом экстракорпорального контура с частотой

от 6 до 11% [8, 11, 36]. Y. Kawazoe et al. в своей работе продемонстрировали, что более продолжительная селективная гемосорбция ЛПС (в среднем 5,5 ч) у пациентов с септическим шоком может быть связана с лучшими клиническими исходами, чем стандартная двухчасовая процедура [18]. При гемосорбции цитокинов имеются многочисленные данные о преимуществах сочетания гемосорбции с ЗПТ [6, 23, 38].

Преждевременное тромбообразование в экстракорпоральном контуре является нежелательным явлением, так как приводит к снижению эффективности терапии, дополнительным рискам для здоровья пациента, и экономическим потерям. Предотвращение тромбообразования в экстракорпоральном контуре обеспечивается как с помощью фармацевтических (адекватной антикоагуляции),

так и с помощью нефармацевтических (рациональный подход к режиму работы и выбору компонентов экстракорпорального контура) вмешательств. В обзоре даны практические рекомендации по диагностике и преодолению гепаринорезистентности, персонализированному выбору антикоагуляции.

Материалы и методы

Мы провели описательный обзор литературы, полученной в результате поиска в компьютерной базе данных (PubMed, Medline), с акцентом на исследования по антикоагуляции при процедурах экстракорпоральной гемокоррекции. Оценив перечисленные публикации, мы обобщили данную литературу в практических рекомендациях.

Проблема гепаринорезистентности и контроля гемостаза при проведении гемосорбции

Основным антикоагулянтом, используемым при проведении процедур экстракорпоральной гемокоррекции, является нефракционированный гепарин (НФГ). Еще на этапе заполнения экстракорпорального контура от 5000 до 20 000 единиц НФГ считается допустимым добавить в промыочный раствор [41].

НФГ является предпочтительным антикоагулянтом во время ЗПТ вследствие внепочечного клиренса. Из-за большого количества сульфатных групп молекулы НФГ имеют сильный отрицательный заряд, в результате чего способны неспецифически связываться с белками, эндотелием, макрофагами и искусственными поверхностями [1]. Существенным плюсом НФГ считается возможность использования антидота (протамина сульфата) [41]. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) ограничивает большая по сравнению с НФГ зависимость от почечного клиренса. Таким образом, пациенты с почечной недостаточностью потенциально подвержены пролонгированному действию антикоагулянтов и риску кровотечения. Считается, что наиболее эффективным и безопасным является постоянное введение низкомолекулярных гепаринов, обеспечивающее уровень анти-Ха-активности в пределах 0,2–0,35 Ед/мл [1, 17, 26].

По данным двух метаанализов, применение НМГ **с целью обеспечения антикоагуляции во время гемодиализа** оказалось как минимум столь же безопасным, как применение НФГ [24, 30].

Особую категорию пациентов составляют пациенты с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ). Сложность заключается в том, что диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении в практике врача интенсивной терапии является очень сложным. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ГИТ – функциональный тест высвобождения серотонина (SRA) – в Российской Федерации недоступен. Доступно исследование суммарных антител к комплексу гепарин – PF4, обладающие, несмотря на высокую чувствительность, низкой специфичностью, особенно у пациентов в критиче-

ских состояниях (ЭКМО, септический шок, тяжелые системные заболевания и другие состояния) [3]. Поэтому важно провести оценку клинической вероятности ГИТ по шкале 4Т и оценить динамику роста уровня тромбоцитов после смены антикоагулянта [39]. В то же время само подозрение на ГИТ требует от врача назначения антикоагулянтов в лечебной дозе и категорическую отмену гепаринов, включая «замки» ЦВК. Одним из альтернативных антикоагулянтов является специфический ингибитор анти-Ха фактора – фондапаринукс натрия. Синтетический пентасахарид фондапаринукс натрия обладает наименьшей молекулярной массой 1,7 кДа, в то же время он на 95% связывается с антитромбином III. Известно, что фондапаринукс не взаимодействует с рецептором тромбоцитов PF4, не вступает в перекрестную реакцию с антителом к гепарину [40]. Кроме того, в отличие от гепарина, фондапаринукс не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов, что в условиях уже имеющейся тромбоцитопении может быть положительной чертой препарата [13]. Считается, что фондапаринукс в дозе 0,03 мг/кг обеспечивает адекватную антикоагуляцию при процедуре интермиттирующей гемодиализации, не приводит к кумуляции и кровотечениям [32]. Высокопоточный диализ и гемодиализация приводят к увеличению процедурного клиренса препарата, что может потребовать больших болюсов или ежедневного введения для поддержания системной антикоагуляции у пациентов с гепарин индуцированной тромбоцитопенией [10]. Для оценки антикоагулянтного действия фондапаринукса может быть использован хромогенный тест анти-фактор Ха активности, однако требуется специфическая калибровка коагулометра по препарату.

НФГ вводится системно и проявляет дозозависимый эффект, низкие дозы несут риски тромбообразования в контуре с развитием коагулопатий потребления, а высокие – риски кровотечений. Способность рутинных коагуляционных тестов – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПТ) – отражать гипокоагуляцию *in vivo* ставится под сомнение [27].

Очевидно, что доза вводимого НФГ должна быть персонализирована для каждого пациента исходя из состояния его гемостаза. L. Chen-Tse et al. (2018) предлагают оценивать гемостаз пациента перед проведением экстракорпоральной детоксикации по следующим показателям – АЧТВ, МНО и число тромбоцитов [25].

Однако данный подход не учитывает фактор гепаринорезистентности, которая часто сопровождается критическими состояниями. Гепаринорезистентность подозревается, когда суточной дозы в 35000 МЕ недостаточно для достижения целевого, лечебного значения АЧТВ или активированного времени свертывания «ABK» [33]. Выделяют следующие предикторы гепаринорезистентности: активность антитромбина менее 60%, возраст пациента более 65 лет [35], уровень тромбоцитов более $300 \times 10^{12}/л$,

повышение уровня фактора VIII или фибриногена [48], повышения уровня острофазовых белков [49].

Гепаринорестинтность, вызванная недостаточной активностью антитромбина III, может быть скорректирована с помощью инфузии его концентрата. У пациентов с сепсисом, нуждающихся в ЗПТ и приобретенным дефицитом антитромбина III, антикоагулянты с нефракционированным гепарином плюс введение антитромбина III предотвращают преждевременное свертывание крови и могут способствовать улучшению исхода [12]. Однако связывание с НФГ ингибирует противовоспалительные эффекты антитромбина III [34]. Отмечается, что терапия однократными дозами антитромбина III может быть альтернативой постоянному введению низких доз гепарина у критически больных пациентов с циррозом печени во время ПЗПТ [7]. Причем длительное (более 4 дней) введение антитромбина III позволяет достичь повышения уровня антитромбина, однако не способно обратить вспять гиперкоагуляцию [14].

Регионарная цитратная антикоагуляция является привлекательной альтернативой гепарину, поскольку при правильном использовании она обеспечивает устойчивую антикоагуляцию непосредственно в экстракорпоральном контуре, не увеличивая риск кровотечения у пациента. Регионарная цитратная антикоагуляция обычно основана на использовании цитрата натрия. Антикоагулянтные свойства цитрата связаны с его высоким сродством к катиону кальция (Ca^{++}). Прямое введение цитрата натрия в экстракорпоральный контур приводит к связыванию катионов кальция в хелатные цитратно-кальциевые комплексы (ЦКК). Поскольку ионы кальция – обязательный кофактор большинства ферментов коагуляционного каскада, опосредованное цитратом снижение его уровня приводит к выраженному антикоагулянтному эффекту [43].

Уровень кальция, полученный из экстракорпорального контура, может значительно колебаться, что требует периодического контроля. По данным исследования, проводимого с целью установления порогового значения для кальция, при котором начинается коагуляция, было продемонстрировано, что уровень ионов кальция в плазме менее 0,33 ммоль/л достаточен для полного предотвращения коагуляции; напротив, кальций более 0,56 ммоль/л вряд ли вызовет нарушения коагуляции [16].

Результаты метаанализа 2015 рандомизированных исследований подтверждают, что регионарная цитратная антикоагуляция увеличивает срок службы фильтра и снижает частоту осложнений, перерывов в терапии и затраты по сравнению с гепариновой антикоагуляцией [4].

Более того, регионарная цитратная антикоагуляция была рекомендована в качестве антикоагулянтной стратегии выбора для пациентов, которым проводится постоянная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) независимо от риска кровотечения [19].

Впоследствии при ПЗПТ 30–70% введенных ЦКК удаляется через диализатор из-за их высокой растворимости в воде и низкой молекулярной массы (298 Да). Оставшиеся ЦКК попадают в системный кровоток, что несет риски осложнений. В условиях тяжелой дисфункции печени клиренс цитрата снижается примерно на 50%, что означает, что пациенты с печеночной недостаточностью более восприимчивы к накоплению цитрата. Считается, что регионарная цитратная антикоагуляция является безопасным методом антикоагулянтной терапии у пациентов с печеночной недостаточностью при тщательном мониторинге кислотно-щелочного состояния и электролитного баланса [22, 38, 46, 50]. Часть авторов полагает, что использование метода цитратно-кальциевой антикоагуляции лимитировано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и выделяет дополнительные предикторы цитратной интоксикации у пациентов с печеночной недостаточностью: лактат более 3,4 ммоль/л и протромбин по Квику менее 26% [22].

ЦКК являются слабыми кислотами и в норме в течение 10 минут метаболизируются до углекислого газа и воды в печени, мышцах и почках, включаясь в цикл Кребса (цикл лимонной кислоты). В норме 1 моль ЦКК метаболизируется до 3 моль бикарбоната (HCO_3^-), что приводит к «подщелачиванию» плазмы [9, 44].

У пациентов с циркуляторным шоком или митохондриальной дисфункцией создаются условия для накопления ЦКК в крови, что впоследствии приводит к цитратной интоксикации и метаболическому ацидозу [37]. Считается, что риск накопления цитрата во время регионарной цитратной антикоагуляции больше зависит от микроциркуляции, чем от функции печени. В обычных условиях внепеченочный метаболизм цитрата достаточен, чтобы справиться с количеством ЦКК, доставляемым при ПЗПТ. Однако при нарушении микроциркуляции отчетливо нарушается как печеночный, так и внепеченочный метаболизм ЦКК [15].

О цитратной интоксикации косвенно судят по увеличению соотношения (Ca общий/ Ca ионизированный) более 2,5. Тем не менее, соотношение Ca общий/ Ca ионизированный не всегда может предсказать цитратную интоксикацию [20, 21]. Измерение уровня ионизированного кальция в образцах после гемофильтра также может вводить в заблуждение при мониторинге регионарной цитратной антикоагуляции [45].

D. Khadzhynov et al. (2014, 2017) отмечают, что риск накопления цитрата во время регионарной цитратной антикоагуляции в хорошо отобранной группе пациентов низок даже в случае изначально тяжелой гиперлактатемии. При оценке риска накопления цитрата следует учитывать кинетику лактата, а не изначально повышенную концентрацию лактата. Накопление цитрата у пациентов, перенесших ПЗПТ с регионарной цитратной антикоагуляцией возникало исключительно у пациентов

с резистентным к терапии шоком и полиорганной недостаточностью [20, 21].

Считается, что цитрат имеет преимущество с точки зрения безопасности, эффективности и стоимости, однако почечный исход и смертность пациентов были сходными для антикоагулянтов на основе цитрата и гепарина [31, 42].

Обсуждение

Рутинный метод оценки тромбоцитов (например, количество тромбоцитов) не дает никакой информации об их функциональной активности. У критически больных пациентов наблюдаются различные уровни активации или дисфункции тромбоцитов, что также может повлиять на срок службы фильтра [5]. Поэтому, на наш взгляд, перспективным инструментом оценки баланса про/антикоагулянтов до и во время процедуры экстракорпоральной гемокоррекции может стать тромбоэластография. Для успешной персонализации антикоагулянтной терапии помимо изолированной оценки отдельных звеньев тромбоэластограммы ключевое значение имеет ее комплексная оценка.

Тромбоэластография – это интегральный метод оценки гемостаза, основанный на измерении вязко-эластических свойств кровяного сгустка, что позволяет оценить как плазменное, так и клеточное звено гемостаза с системой фибринолиза. Во-первых, используя специфический тест с гепаринойзой, возможно оценить вклад гепарина (НФГ, НМГ) в гемостаз пациента, что играет роль в диагностике гепаринорезистентности. Во-вторых, интерпретация тромбоэластограммы позволит определить исходное гипокоагуляционное состояние, тем самым вовремя скорректировать тактику антикоагулянтной терапии. В-третьих, метод тромбоэластографии обладает важным преимуществом перед стандартными коагулологическими тестами – простотой выполнения пробы (зачастую в России выполняется врачом анестезиологом-реаниматологом, трансфузиологом), что позволяет использовать метод прикроватно.

Использование НФГ в качестве антикоагулянта при ПЗПТ может быть прямо противопоказано при гепарин-индуцированной тромбоцитопении или значительно затруднено из-за гепаринорезистентности. В данной ситуации для большинства пациентов цитратно-кальциевая антикоагуляция является наиболее подходящим методом обеспечения антикоагуляции.

Однако для пациентов с высоким риском цитратной интоксикации предпочтителен более низкий кровоток. Снижение кровотока в большинстве аппаратов для ПЗПТ автоматически уменьшает поступление цитрата, а значит, и цитратно-кальциевых комплексов к пациенту. Эффект низкого кровотока можно компенсировать увеличением скорости потока диализата, что не приведет к увеличению фракции фильтрации и эффекту membrane clogging

(«засорению» мембраны) и снижению клиренса ЦЦК, как в случае увеличения потока замещающего раствора при гемофильтрации.

Данный описательный обзор является лишь обобщением представленной литературы, касающейся антикоагулянтной терапии во время процедур экстракорпоральной гемокоррекции. Мы ожидаем будущие проспективные исследования, оценивающие эффективность предложенного подхода в снижении риска преждевременных тромбозов контуров и геморрагических осложнений.

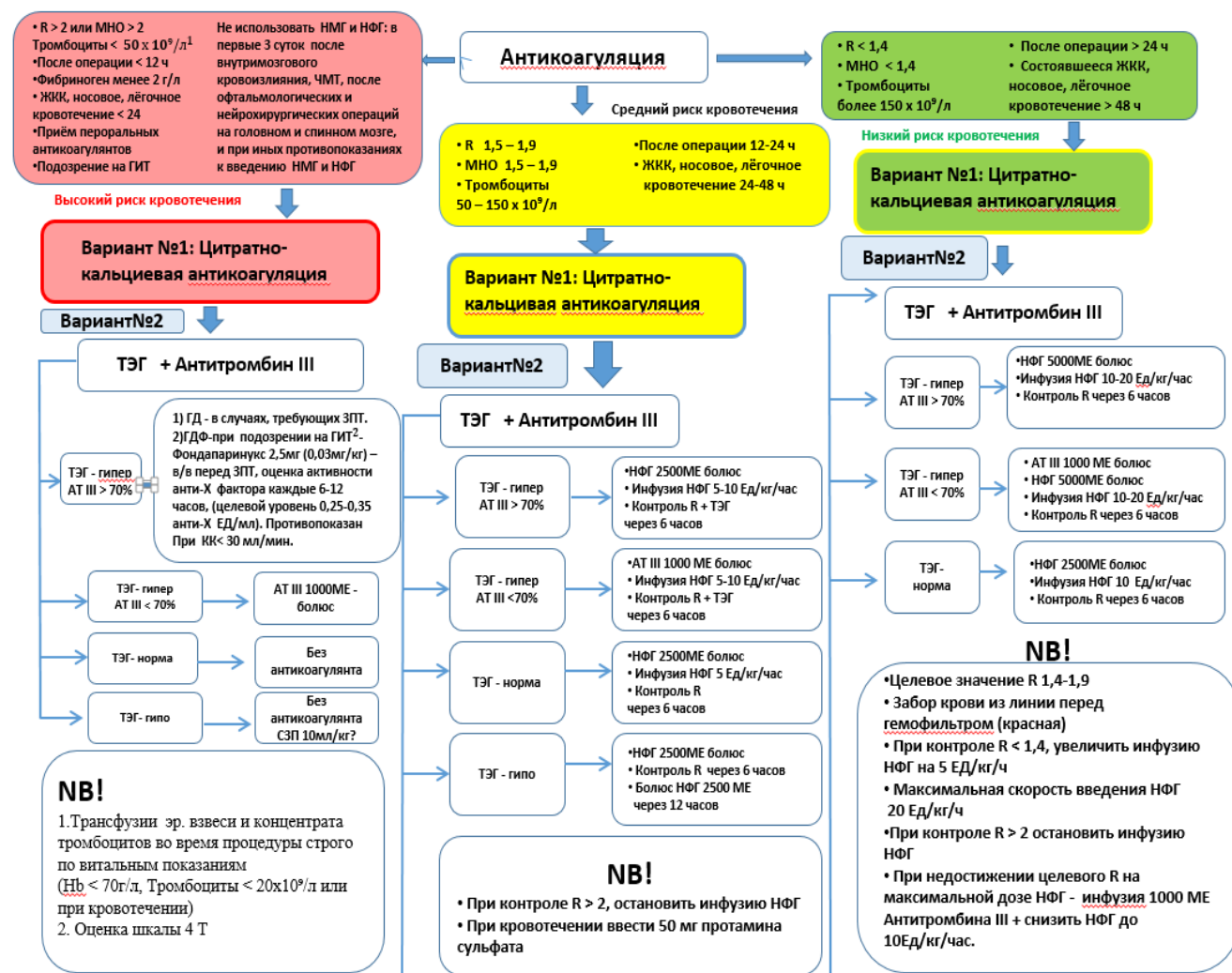
Практические рекомендации. Учитывая сложный механизм взаимодействия про- и антикоагулянтов и ограничения изолированной лабораторной оценки рутинных показателей, помимо рутинных показателей гемостаза (АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов) предлагается оценивать тромбоэластограмму и уровень антитромбина III. Далее в зависимости от клинического контекста (перенесенная операция или кровотечение) и полученных лабораторных данных пациенты делятся на 3 группы – высокого, среднего и низкого риска геморрагических осложнений.

Для каждой группы предлагается персонализированный алгоритм антикоагуляции с оценкой ТЭГ и уровня антитромбина III. К примеру, в случае низкого риска кровотечения при сочетании гиперкоагуляции и дефицита антитромбина III предлагается восполнить прежде дефицит антитромбина III, а после использовать НФГ в предлагаемой дозе. Напротив, при высоком риске кровотечений, в том числе в первые 72 часа после черепно-мозговой травмы или внутримозгового кровоизлияния, в качестве обеспечения антикоагуляции рекомендован цитратно-кальциевый метод, либо методики с полным отказом от введения гепаринов (НМГ и НФГ), при отсутствии абсолютных противопоказаний возможны другие варианты (рисунок)

При старте процедур экстракорпоральной гемокоррекции с регионарной цитратной антикоагуляцией помимо строго контроля кислотно-основного состояния крови и соотношения общего и ионизированного кальция необходимо обратить внимание на увеличение уровня лактата в течение 12 часов от начала процедуры. У данной группы пациентов во время проведения цитратно-кальциевой антикоагуляции:

- 1) уменьшите скорость кровотока на 20% от исходного для снижения поступления ЦЦК в кровоток;
- 2) увеличьте скорость потока диализата на 20% от исходного для увеличения клиренса циркулирующих цитратных комплексов;
- 3) при динамическом увеличении уровня лактата и/или повышении соотношения $Ca_{общий}/Ca_{ионизированный}$ рассмотрите возможность проведения процедуры без антикоагулянтов, либо альтернативные способы антикоагуляции.

При подозрении на гепарин-индуцированную тромбоцитопению (оценка по шкале клинической вероятности ГИТ 4Т) при отсутствии абсолютных



Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии во время экстракорпорального очищения крови: R – АЧТВ отношение; ГИТ – гепарининдуцированная тромбоцитопения; ТЭГ – тромбоэластограмма; ТЭГ-гипер – гиперкоагуляция по ТЭГ; ТЭГ-гипо – гипокоагуляция по ТЭГ; ТЭГ-норма – нормокоагуляция по ТЭГ; НФГ – нефракционированный гепарин; СЗП – свежемороженая плазма; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ГД – гемодиализ; ГДФ – гемодиализация; AT III – антитромбин III; КК – клиренс креатинина

Algorithm for choosing anticoagulant therapy during extracorporeal blood purification: R – APTT ratio; HIT – heparin-induced thrombocytopenia; TEG – thromboelastogram; TEG-hyper – hypercoagulation by TEG; TEG-hypo – hypocoagulation by TEG; TEG- norm – normal coagulation by TEG; UFH – unfractionated heparin; QFFP – quarantine fresh-frozen plasma; RRT – renal replacement therapy; HD – hemodialysis; HDF – hemodiafiltration; AT III – antithrombin III; CC – creatinine clearance

противопоказаний к введению НМГ и НФГ предлагается использовать в/в болюс фондапаринукса 0,03 мг/кг с оценкой уровня анти-Ха-активности (целевой уровень 0,2–0,35 ЕД/мл.) каждые 12 часов.

Заключение

Проведение методов экстракорпоральной гемокоррекции требует многоступенчатого подхода к обеспечению процедуры. Тромбообразование в экстракорпоральном контуре приводит к снижению эффективности терапии, рискам для пациента и экономическим потерям. С другой стороны, относительно избыточная антикоагуляция на фоне

имеющихся расстройств гемостаза ведет к тяжелым геморрагическим осложнениям. При нарушениях системы гемостаза у пациентов в критическом состоянии, рутинные методы оценки гемостаза не способны отразить реальное состояние системы гемостаза. В данной ситуации нам представляется наиболее важной стратификация пациентов по степени риска кровотечения, учету основной, сопутствующей патологии и лабораторных данных (оценка тромбоэластограммы, уровень антитромбина III). Предложенный алгоритм выбора антикоагулянтной терапии позволяет осуществить персонализированный подход к антикоагулянтному обеспечению процедур экстракорпоральной гемокоррекции.

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. Строков А. Г., Поз Я. Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 80–85.
2. Akil A., Ziegeler S., Reichelt J. et al. Use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2021. – Vol. 69, № 3. – P. 246–251. Doi: 10.1055/s-0040-1708479.
3. Arepally G. M., Ortel T. L. Heparin-induced thrombocytopenia // *Annu Rev Med.* – 2010. – Vol. 61. – P. 77–90. Doi: 10.1146/annurev.med.042808.171814.
4. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 2098–110. Doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
5. Baldwin I., Tan H. K., Bridge N. et al. A prospective study of thromboelastography (TEG) and filter life during continuous veno-venous hemofiltration // *Ren Fail.* – 2000. – Vol. 22, № 3. – P. 297–306. Doi: 10.1081/jdi-100100873.
6. Brouwer W. P., Duran S., Kuijper M. et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 317. Doi: 10.1186/s13054-019-2588-1.
7. Brunner R., Madl C., Druml W. et al. Single-dose application of antithrombin III as alternative anticoagulation during extracorporeal therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15 (Suppl 1). – P. 123. Doi: 10.1186/cc9543.
8. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 23. – P. 2445–2452. Doi: 10.1001/jama.2009.856.
9. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit // *NDT Plus.* – 2009. – Vol. 6. – P. 439–447. Doi: 10.1093/ndtplus/sfp136.
10. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – Vol. 7, № 9. – P. 499–508. Doi: 10.1038/nrneph.2011.88.
11. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. EUPHRATES trial investigators. Effect of targeted polymyxin b hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, № 14. – P. 1455–1463. Doi: 10.1001/jama.2018.14618.
12. du Cheyron D., Bouchet B., Bruel C. et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. R45. Doi: 10.1186/cc4853.
13. Eller T., Busse J., Dittich M. et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – Vol. 52, № 6. – P. 835–844. Doi: 10.1515/cclm-2013-0936.
14. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E. et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 6. – P. R160. Doi: 10.1186/cc5098.
15. Honore P. M., De Bels D., Redant S. et al. Inducible metabolic pathway for citrate metabolism in case of major liver dysfunction: fact or fiction? // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 166. Doi: 10.1186/s13054-019-2432-7.
16. James M. F., Roche A. M. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2004. – Vol. 18, № 5. – P. 581–586. Doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.016.
17. Joannidis M., Kountchev J., Rauchenzauner M. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 9. – P. 1571–1579. Doi: 10.1007/s00134-007-0719-7.
18. Kawazoe Y., Sato T., Miyagawa N. et al. Mortality effects of prolonged hemoperfusion therapy using a polymyxin b-immobilized fiber column for patients with septic shock: a sub-analysis of the DESIRE trial // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 309–314. Doi: 10.1159/000491744.
19. Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 204. Doi: 10.1186/cc11454.
20. Khadzhynov D., Dahlinger A., Schelter C. et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anti-
1. Strokov A. G., Poz Y. L. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2010, vol. 12, no. 4, pp. 80–85. (In Russ.) Doi:10.15825/1995-1191-2010-4-80-85.
2. Akil A., Ziegeler S., Reichelt J. et al. Use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021, vol. 69, no. 3, pp. 246–251. Doi: 10.1055/s-0040-1708479.
3. Arepally G.M., Ortel T.L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010, vol. 61, pp. 77–90. Doi: 10.1146/annurev.med.042808.171814.
4. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med.* 2015, vol. 41, no. 12, pp. 2098–110. Doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
5. Baldwin I., Tan H. K., Bridge N. et al. A prospective study of thromboelastography, (TEG) and filter life during continuous veno-venous hemofiltration. *Ren Fail.* 2000, vol. 22, no. 3, pp. 297–306. Doi: 10.1081/jdi-100100873.
6. Brouwer W. P., Duran S., Kuijper M. et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 317. Doi: 10.1186/s13054-019-2588-1.
7. Brunner R., Madl C., Druml W. et al. Single-dose application of antithrombin III as alternative anticoagulation during extracorporeal therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis. *Crit Care*, 2011, vol. 15(Suppl 1), pp. 123. Doi: 10.1186/cc9543.
8. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, vol. 301, no. 23, pp. 2445–2452. Doi: 10.1001/jama.2009.856.
9. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy, no. CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*, 2009, vol. 6, pp. 439–447. Doi: 10.1093/ndtplus/sfp136.
10. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol*, 2011, vol. 7, no. 9, pp. 499–508. Doi: 10.1038/nrneph.2011.88.
11. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. EUPHRATES trial investigators. effect of targeted polymyxin b hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 14, pp. 1455–1463. Doi: 10.1001/jama.2018.14618.
12. du Cheyron D., Bouchet B., Bruel C. et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care*, 2006, vol. 10, no. 2, R45. Doi: 10.1186/cc4853.
13. Eller T., Busse J., Dittich M. et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med*, 2014, vol. 52, no. 6, pp. 835–844. Doi: 10.1515/cclm-2013-0936.
14. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E. et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care*, 2006, vol. 10, no. 6, pp. R160. Doi: 10.1186/cc5098.
15. Honore P. M., De Bels D., Redant S. et al. Inducible metabolic pathway for citrate metabolism in case of major liver dysfunction: fact or fiction? *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 166. Doi: 10.1186/s13054-019-2432-7.
16. James M. F., Roche A. M. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, vol. 18, no. 5, pp. 581–586. Doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.016.
17. Joannidis M., Kountchev J., Rauchenzauner M. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med*, 2007, vol. 33, no. 9, pp. 1571–1579. Doi: 10.1007/s00134-007-0719-7.
18. Kawazoe Y., Sato T., Miyagawa N. et al. Mortality effects of prolonged hemoperfusion therapy using a polymyxin b-immobilized fiber column for patients with septic shock: a sub-analysis of the DESIRE trial. *Blood Purif*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 309–314. Doi: 10.1159/000491744.
19. Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 204. Doi: 10.1186/cc11454.
20. Khadzhynov D., Dahlinger A., Schelter C. et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate

- coagulation // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. e941–e946. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002501.
21. Khadzhynov D., Schelter C., Lieker I. et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation // *J Crit Care.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 265–271. Doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.015.
22. Klingele M., Stadler T., Fliser D. et al. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 294. Doi: 10.1186/s13054-017-1870-3.
23. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis F. et al. First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of adjuvant cytosorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. 2939. Doi: 10.3390/jcm10132939.
24. Lazrak H. H., René É., Elftouh N. et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 187. Doi: 10.1186/s12882-017-0596-4.
25. Lee C. T., Chao A., Lai C. H. et al. Heparin dosing score protocol for anticoagulation during polymyxin B hemoperfusion // *J Formos Med Assoc.* – 2018. – Vol. 117, № 7. – P. 652–653. Doi: 10.1016/j.jfma.2018.03.001.
26. Legrand M., Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy // *Semin Dial.* – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 416–422. Doi: 10.1111/sdi.12959.
27. Levi M., Meijers J. C. DIC: which laboratory tests are most useful // *Blood Rev.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 33–37. Doi: 10.1016/j.blre.2010.09.002.
28. Li X., Liu C., Mao Z. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis // *J Crit Care.* – 2021. – Vol. 63. – P. 187–195. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.09.007.
29. Li Z., Wang G., Zhen G. et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis // *Turk J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 198–202. Doi: 10.5152/tjg.2018.17415.
30. Lim W., Cook D. J., Crowther M. A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 12. – P. 3192–3206. Doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.
31. Liu C., Mao Z., Kang H. et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 144. Doi: 10.1186/s13054-016-1299-0.
32. Mahieu E., Claes K., Jacquemin M. et al. Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation // *Artif Organs.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 482–487. Doi: 10.1111/aor.12002.
33. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency // *Med Klin (Munich).* – 2009. – Vol. 104, № 6. – P. 441–449. Doi: 10.1007/s00063-009-1093-8.
34. Oudemans-van Straaten H. M., Kellum J. A., Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate? // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 202. Doi: 10.1186/cc9358.
35. Panicucci F., Sagripanti A., Conte B. et al. Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa in relation to age, sex and pathological condition // *Haemostasis.* – 1980. – Vol. 9, № 5. – P. 297–302. Doi: 10.1159/000214368. PMID: 7409613.
36. Payen D. M., Guilhot J., Launey Y. et al. ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 975–984. Doi: 10.1007/s00134-015-3751-z.
37. Ricci Z., Romagnoli S. Technical complications of continuous renal replacement therapy // *Contrib Nephrol.* – 2018. – Vol. 194. – P. 99–108. Doi: 10.1159/000485607.
38. Rugg C., Klose R., Hornung R. et al. Hemoadsorption with Cytosorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: a single-center retrospective 'genetic' matched analysis // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 28, № 12. – P. 539. Doi: 10.3390/biomedicines8120539.
39. Santoshi R. K., Patel R., Patel N. S. et al. Comprehensive review of thrombocytopenia with a spotlight on intensive care patients // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 8. – e27718. Doi: 10.7759/cureus.27718.
40. Hoppensteadt D., Walenga J. M., Fareed J. et al. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 313–341. Doi: 10.1016/s0889-8588(02)00091-6.
- anticoagulation. *Crit Care Med.* 2017, vol. 45, no. 9, pp. e941-e946. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002501.
21. Khadzhynov D., Schelter C., Lieker I. et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 265-271. Doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.015.
22. Klingele M., Stadler T., Fliser D. et al. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction. *Crit Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 294. Doi: 10.1186/s13054-017-1870-3.
23. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis F. et al. First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of adjuvant cytosorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 13, pp. 2939. Doi: 10.3390/jcm10132939.
24. Lazrak H. H., René É., Elftouh N. et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 187. Doi: 10.1186/s12882-017-0596-4.
25. Lee C. T., Chao A., Lai C. H. et al. Heparin dosing score protocol for anticoagulation during polymyxin B hemoperfusion. *J Formos Med Assoc*, 2018, vol. 117, no. 7, pp. 652-653. Doi: 10.1016/j.jfma.2018.03.001.
26. Legrand M., Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*, 2021, vol. 34, no. 6, pp. 416-422. Doi: 10.1111/sdi.12959.
27. Levi M., Meijers J.C. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 33-37. Doi: 10.1016/j.blre.2010.09.002.
28. Li X., Liu C., Mao Z. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2021, vol. 63, pp. 187-195. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.09.007.
29. Li Z., Wang G., Zhen G. et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*, 2018, vol. 29, no. 2, pp. 198-202. Doi: 10.5152/tjg.2018.17415.
30. Lim W., Cook D. J., Crowther M. A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*, 2004, vol. 15, no. 12, pp. 3192-3206. Doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.
31. Liu C., Mao Z., Kang H. et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 144. Doi: 10.1186/s13054-016-1299-0.
32. Mahieu E., Claes K., Jacquemin M. et al. Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation. *Artif Organs*, 2013, vol. 37, no. 5, pp. 482-487. Doi: 10.1111/aor.12002.
33. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency. *Med Klin (Munich)*, 2009, vol. 104, no. 6, pp. 441-449. Doi: 10.1007/s00063-009-1093-8.
34. Oudemans-van Straaten H. M., Kellum J. A., Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate? *Crit Care*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 202. Doi: 10.1186/cc9358.
35. Panicucci F., Sagripanti A., Conte B. et al. Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa in relation to age, sex and pathological condition. *Haemostasis*, 1980, vol. 9, no. 5, pp. 297-302. Doi: 10.1159/000214368. PMID: 7409613.
36. Payen D. M., Guilhot J., Launey Y. et al. ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 975-984. Doi: 10.1007/s00134-015-3751-z.
37. Ricci Z., Romagnoli S. Technical complications of continuous renal replacement therapy. *contrib nephrol*, 2018, vol. 194, pp. 99-108. Doi: 10.1159/000485607.
38. Rugg C., Klose R., Hornung R. et al. Hemoadsorption with Cytosorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: a single-center retrospective 'genetic' matched analysis. *Biomedicines*, 2020, vol. 28, no. 12, pp. 539. Doi: 10.3390/biomedicines8120539.
39. Santoshi R. K., Patel R., Patel N. S. et al. Comprehensive review of thrombocytopenia with a spotlight on intensive care patients. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 8, e27718. Doi: 10.7759/cureus.27718.
40. Hoppensteadt D., Walenga J. M., Fareed J. et al. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, vol. 17, no. 1, pp. 313-341. Doi: 10.1016/s0889-8588(02)00091-6.

41. Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy // *Contrib Nephrol*. – 2001. – Vol. 132. – P. 283–303. Doi: 10.1159/000060097.
42. Schilder L., Nurmohamed S. A., Bosch F. H. et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 472. Doi: 10.1186/s13054-014-0472-6.
43. Schneider A. G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? // *Crit Care*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 281. Doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
44. Schultheiß C., Saugel B., Phillip V. et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16, № 4. – R162. Doi: 10.1186/cc11485. PMID: 22913794; PMCID: PMC3580752.
45. Schwarzer P., Kuhn S.O., Stracke S. et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation // *Crit Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 321. Doi: 10.1186/s13054-015-1027-1.
46. Slowinski T., Morgera S., Joannidis M. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study // *Crit Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 349. Doi: 10.1186/s13054-015-1066-7.
47. Vincent J. L., Laterre P. F., Cohen J. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection // *Shock*. – 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 400–405. Doi: 10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a.
48. White D., MacDonald S., Bull T. et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit // *J Thromb Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, № 2. – P. 287–291. Doi: 10.1007/s11239-020-02145-0.
49. Young E., Podor T. J., Venner T. et al. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1997. – Vol. 17, № 8. – P. 1568–1574. Doi: 10.1161/01.atv.17.8.1568.
50. Zhang W., Bai M., Yu Y. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 22. Doi: 10.1186/s13054-019-2317-9.
41. Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol*, 2001, vol. 132, pp. 283–303. Doi: 10.1159/000060097.
42. Schilder L., Nurmohamed S. A., Bosch F. H. et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 472. Doi: 10.1186/s13054-014-0472-6.
43. Schneider A. G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 281. Doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
44. Schultheiß C., Saugel B., Phillip V. et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care*, 2012, vol. 16, no. 4, R162. Doi: 10.1186/cc11485. PMID: 22913794; PMCID: PMC3580752.
45. Schwarzer P., Kuhn S. O., Stracke S. et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation. *Crit Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 321. Doi: 10.1186/s13054-015-1027-1.
46. Slowinski T., Morgera S., Joannidis M. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care*, 2015, vol. 19, pp. 349. Doi: 10.1186/s13054-015-1066-7.
47. Vincent J. L., Laterre P. F., Cohen J. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*, 2005, vol. 23, no. 5, pp. 400–405. Doi: 10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a.
48. White D., MacDonald S., Bull T. et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, vol. 50, no. 2, pp. 287–291. Doi: 10.1007/s11239-020-02145-0.
49. Young E., Podor T. J., Venner T. et al. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, vol. 17, no. 8, pp. 1568–1574. Doi: 10.1161/01.atv.17.8.1568.
50. Zhang W., Bai M., Yu Y. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 22. Doi: 10.1186/s13054-019-2317-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4

Мендибаев Макарий Сергеевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 1
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru, SPIN: 7810-5957

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Работинский Станислав Евгеньевич

заведующий отделением, врач анестезиолог-реаниматолог отделения выездной реанимационной гематологической бригады E-mail: Stas101-86@mail.ru, SPIN: 8893-5460

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Demikhov City Clinical Hospital,
4, Shkuleva str., Moscow, 109263, Russia

Mendibaev Makariy S.

Intensivist of the Intensive Care Unit № 1
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru, SPIN: 7810-5957

Municipal Clinical Hospital № 52,
3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia

Rabotinskiy Stanislav E.

Head of the Department, Intensivist of the Department of the Mobile Resuscitation Hematology Team
E-mail: Stas101-86@mail.ru, SPIN: 8893-5460

Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы)

А. А. ИВКИН, Д. Г. БАЛАХНИН, Д. В. БОРИСЕНКО, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

Проведен анализ литературы в основных поисковых научных системах для выявления актуальных на сегодняшний день средств церебропротекции. Дана оценка как привычным, ставшим «традиционными» для кардиохирургии методам (гипотермия и др.), так и менее часто встречающимся в клинической практике фармакологическим подходам: использованию мелатонина, кетамина. Дана также характеристика некоторым препаратам, перспективным для решения этой задачи.

Ключевые слова: дети, церебропротекция, кардиохирургия, головной мозг, врожденные пороки сердца

Для цитирования: Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В. Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 89–96. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96.

Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature)

A. A. IVKIN, D. G. BALAKHNIN, D. V. BORISENKO, E. V. GRIGORIEV

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

The analysis of the literature in the main search scientific systems was carried out to identify the current means of cerebroprotection. The assessment is given both to the familiar methods that have become «traditional» for cardiac surgery (hypothermia, etc.) and pharmacological approaches that are less common in clinical practice: the use of melatonin, ketamine. The characteristics of some drugs that are promising for solving this problem are also given.

Key words: children, cerebroprotection, cardiac surgery, brain, congenital heart defects

For citation: Ivkin A. A., Balakhnin D. G., Borisenko D. V., Grigoriev E. V. Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 89–96. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96.

Для корреспонденции:

Артем Александрович Ивкин
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

Correspondence:

Artem A. Ivkin
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

Актуальность. Согласно исследованию, в котором зрелость головного мозга у детей первых 3-х месяцев жизни оценивали на основании данных магнитно-резонансной томографии [21], формирование структур головного мозга улучшалось после хирургической коррекции врожденного порока сердца (ВПС), что было связано с нормализацией гемодинамики и оксигенации. Однако такие технические особенности детской кардиохирургии, как частое использование донорской крови, большая длительность искусственного кровообращения (ИК), применение гипотермии и циркуляторного ареста, требуют применения методов церебропротекции [3]. У детей первых лет жизни церебральная гемодинамика характеризуется сниженной способностью к ауторегуляции, что делает их более чувствительными к церебральной гипоперфузии [41], поэтому в такой возрастной категории церебропротекция весьма актуальна.

Особую группу риска составляют новорожденные с критическими ВПС, такими как синдром гипоплазии левых и правых отделов сердца, транспозиция магистральных артерий, аномалии дуги аорты, тотальный аномальный дренаж легочных вен, общий артериальный ствол. У этих детей особенности внутрисердечной гемодинамики приводят к изменению соотношения системного и легочного кровотоков и сопровождаются церебральной

ишемией, в результате которой в предоперационном периоде до 30% детей с критическими ВПС имеют ишемические изменения по данным магнитно-резонансной томографии, а в послеоперационном периоде дополнительное повреждение у таких пациентов наблюдается примерно в 51% случаев [13]. Обусловлено это не только гемодинамической картиной порока, но и сложностью его хирургической коррекции.

Механизмы повреждений. Структурной единицей головного мозга является нейроваскулярная единица, представляющая собой комплекс из нейронов, астроцитов и микрососудов. В сочетании со специальными белками-переносчиками, которые осуществляют избирательный транспорт веществ, образуется гематоэнцефалический барьер, защищающий нейроны от внешних воздействий [42]. Существует два пути повреждения нейроваскулярной единицы: прямой и опосредованный – через системную воспалительную реакцию (СВР). Прямой путь, инициированный, например, гипоксией, приводит к активации микроглии и астроцитов, последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге, что ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем стимулирует клеточную гибель и глиоз [26]. Второй путь – церебрального повреждения – реализуется параллельно первому и заключается в действии си-

стемных цитокинов на нейроваскулярную единицу и гематоэнцефалический барьер, который уже не способен выполнять свою протективную функцию, так как нарушена его целостность. Таким образом, деструктивное действие уже оказывают как локальные, так и системные цитокины, которые суммарно приводят к экстравазации лейкоцитов в ткани головного мозга и нарушению его активности [32]. Исходя из такого патофизиологического механизма, необходимо профилактировать не только прямые деструктивные для мозга факторы (такие как гипоксия, ишемия или действие различных препаратов), но и контролировать уровень СВР. Это становится сложной задачей, учитывая множество факторов, инициирующих СВР при любой кардиохирургической операции – нарушения гемодинамики и газового состава крови, контакт крови пациента с контуром аппарата ИК и его ламинарный поток крови, продолжительность и объем операции.

Способы церебропротекции. Гипотермия. Одним из самых известных средств церебропротекции в кардиохирургии считается гипотермия, однако в течение долгого времени факт снижения метаболизма в условиях пониженной температуры не осознавался. Более того, считалось, что гипотермия увеличивает скорость метаболизма. Четкое понимание эффектов гипотермии стало возможным благодаря опытам, проведенным W. G. Bigelow в Канаде (1950). С тех пор выполнено большое количество исследований, посвященных роли гипотермии в защите головного мозга, и концепция ее использования, как и понимание механизмов ее действия, значительно поменялись. Нет сомнений, что при снижении температуры уменьшаются и метаболические потребности мозга, что лежит в основе протективного действия гипотермии. Однако существует и другой механизм, заключающийся в ограничении СВР, и, как следствие, нейровоспаления в условиях гипотермии. Но расчеты на такой эффект оказались преждевременными. На это указывают результаты исследований, проведенных начиная с конца 1990-х годов. К примеру, в одном из них было показано, что применение у детей гипотермии в диапазоне $27,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$ приводило к значимому снижению экспрессии L-селектина и $\beta 2$ -интегринов (CD11a, CD11b и CD11c) в течение 30 мин после завершения ИК. Однако по истечении этого времени их уровень становился таким же, как и в группе, где температура составляла $33,4 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Авторы исследования пришли к выводу, что гипотермия ($27,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$) способствует задержке высвобождения, но не снижению уровня медиаторов воспаления, также как и вероятности развития системного воспалительного ответа [15]. В другом исследовании, посвященном более глубокой гипотермии у детей (24°C против 34°C) продемонстрировано отсутствие различий в концентрации медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли (TNF)- α , IL-6 и IL-10, моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена (mHLA)-DR, Toll-подобных рецепторов TLR-2 и

TLR-4; то есть различий в СВР в зависимости от температуры не наблюдалось [39].

Помимо церебропротекции, долгое время считалось, что уменьшение метаболических потребностей всех органов и систем организма будет положительно сказываться на состоянии пациента и защитит его от возможной гипоксии при ИК. Однако многие современные работы опровергают такое положение. В сравнении 2 групп пациентов, в одной из которых ИК осуществляли при нормотермии, а у другой – в температурном диапазоне от 28 до 34°C , продемонстрировано отсутствие существенных различий в уровне сывороточного лактата, длительности ИК, времени искусственной вентиляции и пребывания в стационаре. Однако потребность в инотропной поддержке и переливании компонентов донорской крови была статистически значимо ниже в группе с более высокой температурой [25]. К аналогичным выводам пришли и исследователи другой рабочей группы, которые показали, что умеренная гипотермия (32°C) увеличивает потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде. Дополнительным выводом исследования стал факт того, что данная гипотермия не снижает уровень про- и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1Ra, фактор некроза опухоли – α , а также моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [35]. Таким образом, к недостаткам гипотермии можно отнести увеличение времени ИК, связанного с периодами охлаждения и согревания, и повышенную склонность к кровотечениям, которые ассоциированы с нарушениями коагуляционного гемостаза [17].

Тренды в работах по детской кардиохирургии последних лет и вовсе говорят в пользу нормотермического режима ИК. Это резюмировано в аналитическом исследовании у детей с оперативной коррекцией атриовентрикулярного канала, где был выявлен ряд преимуществ нормотермии. В частности, при нормотермическом ИК наблюдались такие положительные эффекты, как уменьшение времени ИК за счет исключения периода согревания ребенка, меньшая склонность к гипокоагуляции, меньший уровень лактатацидоза, лучшие показатели перфузии тканей, меньшее значение индекса инотропной поддержки, меньшее время ИВЛ и, как следствие, уменьшение сроков госпитализации [16]. Похожие данные с позиции лучших показателей уровня креатинина, снижения уровня лактата и времени проведения ИК были продемонстрированы в случае использования нормотермического режима при коррекции ВПС у детей [49]. Таким образом, эффективность и необходимость применения гипотермического режима у детей во время ИК остаются сомнительными как с точки зрения защиты всех органов, так и церебропротекции в частности. Подтверждает данный тезис и последний метаанализ от 2021 г., в который вошли 19 исследований, посвященных неврологическим осложнениям после гипотермического циркулярного ареста. По его

результатам было выявлено, что в среднем частота развития судорог по данным электроэнцефалографии в послеоперационном периоде составляла 14,9% [9]. Такие результаты не дают уверенности в эффективности церебропротективного действия гипотермии. Постоянный мониторинг показателей тканевой перфузии, в частности церебральной перфузии посредством NIRS-мониторинга, во время ИК у детей позволяет отказаться от глубокой гипотермии при проведении сложных и длительных хирургических коррекций. Возможность увеличения температуры по сравнению со стандартными подходами в схожих клинических ситуациях не демонстрирует повреждающего воздействия на ткани ребенка. Более того, подобный подход демонстрирует менее выраженную СВР в послеоперационном периоде у детей, оперированных в условиях нормотермического ИК. Данное наблюдение является дополнительным аргументированным вкладом на пути поиска оптимальной пациент-ориентированной стратегии ИК [44].

Фармакологические препараты. Учитывая, что одним из механизмов развития церебрального повреждения является повышенный уровень СВР и нейровоспаление, логичным кажется рассматривать их ограничение как метод церебропротекции. Глюкокортикостероиды по своему механизму действия способны редуцировать воспаление и могли бы выполнить роль ограничителя СВР и при кардиохирургических операциях. Однако лимитирующее СВР действие глюкокортикостероидов не находит своего отражения в послеоперационных когнитивных расстройствах. Подтверждением этому является работа S. C. Zyblewski (2022) [50], в которой была использована шкала Бейли, эталонная для диагностики когнитивных расстройств у детей раннего возраста [12]. Согласно данным исследования, статистически значимой разницы по когнитивному дефициту между группой детей, получивших метилпреднизолон при индукции анестезии в дозе 30 мг на кг, и контрольной группой, не выявлено. Как не зафиксировано и разницы между концентрацией маркера церебрального повреждения GFAP (Glial fibrillary acidic protein) опытной и контрольной групп. Интересен и вопрос эффективной дозировки используемых глюкокортикостероидов, в частности метилпреднизолона. В большинстве медицинских центров, занимающихся хирургическим лечением в США и в Великобритании, дозировка варьирует от 1 до 30 мг/кг [46]. При этом исследование, проведенное J. Keski-Nisula (2016), показало отсутствие различий по концентрации в крови интерлейкинов-6, 8 и 10 в группах детей, получавших 30 мг/кг против 5 мг/кг [28]. В другой работе проводилось сравнение пациентов детского возраста при коррекции им ВПС с введением метилпреднизолона в дозах 30 или 2 мг/кг. Аналогичным образом не выявлено статистически значимой разницы между группами по концентрации в крови интерлейкинов-6 и 8, а также нейтрофилов и С-реактивного белка [47].

Также не зафиксирована и разница между дозами в 10 и 30 мг/кг по уровню интерлейкинов-6 и 10 в исследовании С. Р. Hornik (2019), включавшем новорожденных с кардиохирургической операцией [20]. Касательно времени и кратности введения глюкокортикостероидов при кардиохирургических операциях также нет однозначности. Практикуется как однократное введение при индукции анестезии, так и двукратное, когда вторая доза вводится на начало ИК. В одном из исследований был даже продемонстрирован вариант двукратного введения с первой дозой за 8 часов до начала операции и второй – при индукции анестезии [18]. Однако при сравнении такой методики с однократным введением при индукции анестезии выяснилось, что концентрации интерлейкинов-6, 8, 10 и фактора некроза опухоли α отличались только в начале операции, но через 4, 12 и 24 часа статистически значимой разницы выявлено уже не было. Другое рандомизированное исследование с участием детей с радикальной коррекцией септального дефекта не выявило отличий по концентрации интерлейкинов-6, 8 и 10 между группой, получавшей метилпреднизолон при индукции анестезии и группой, где его вводили при начале ИК [28].

Описанные результаты подтверждаются и аналогичными исследованиями во взрослой когорте пациентов. Так, в исследовании, проведенном с участием 555 взрослых пациентов, которым проводили операции с ИК, двукратное введение метилпреднизолона в дозе 250 мг при индукции анестезии и при начале ИК не снижало частоту развития послеоперационного делирия. При этом восстановление когнитивных способностей было замедлено у пациентов с зарегистрированным делирием [33]. Аналогичные результаты получены и по дексаметазону при его введении в дозе 1 мг/кг при индукции анестезии в другом исследовании [34]. Подтверждены эти данные и самым крупным исследованием касательно метилпреднизолона, в которое было включено 7507 пациентов. Согласно ему, разницы по частоте развития послеоперационного делирия не наблюдалось [48].

Таким образом, на сегодняшний день не имеется достаточных данных для того, чтобы говорить о церебропротективном эффекте глюкокортикостероидов в кардиохирургии, однако многочисленные исследования подтверждают их лимитирующий эффект на развитие СВР. Дискутабельным остается вопрос выбора дозировки, учитывая описанное выше отсутствие эффекта от высоких доз, а также побочные явления глюкокортикостероидов, такие как гипергликемия, повышенная частота инфекционных осложнений и даже негативное влияние на эндотелиальный гликокаликс [31].

Помимо глюкокортикостероидов, интерес представляют последние исследования, посвященные применению мелатонина в детской анестезиологии. Известно, что у многих пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии нарушаются

циркадные ритмы, которые мелатонин способен восстанавливать [29]. Но, исходя из результатов работы, где изучались эффекты мелатонина при его введении детям до начала операции, можно говорить также и о его церебропротективном эффекте. Показано, что в группе пациентов, где он был применен, частота развития послеоперационного делирия была статистически значимо ниже [24]. Системный метаанализ протективной роли мелатонина в кардиохирургии подтвердил такие выводы [19].

Еще одним церебропротективным средством можно считать препарат, который в нашей стране больше известен как средство для анестезии – кетамин. При этом стоит отметить, что за рубежом в последние годы используется рацемический кетамин. Обоснованно считается, что из-за своего механизма действия на NMDA-рецепторы кетамин вызывает множество когнитивных нарушений в постнаркозном периоде. Однако в последние годы активно изучаются его церебропротективные свойства. Известно его лимитирующее влияние на выработку провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-8 и активацию противовоспалительных цитокинов [5]. Кроме того, ингибирующее действие кетамин оказывает и на группу белков HMGB1 (high-mobility group protein B1), которые принимают участие в развитии нейровоспаления и апоптозе нейронов [30]. Описанные свойства кетамина находят свое отражение в снижении частоты развития послеоперационного делирия при его применении в дозе 0,1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹, что подтверждается многочисленными исследованиями [37].

Нельзя не отметить, что в последние годы набирает популярность использования для церебропротекции метаболической терапии препаратов янтарной кислоты. Янтарная кислота является центральным субстратом цикла Кребса и может включаться в данный цикл в ионизированной форме, преодолевая клеточные и митохондриальные мембраны. За счет этого увеличивается утилизация кислорода, устраняется энергетический дефицит в клетках, и происходит элиминация свободного кислорода, что уменьшает интенсивность перекисных процессов [5]. Все это способствует защите клеток головного мозга от гипоксии и воздействия продуктов перекисного окисления. Работы отечественных авторов подтверждают нейропротекторное действие янтарной кислоты. Так, в одном из исследований отмечено уменьшение времени пробуждения после анестезии при интраоперационном применении препарата янтарной кислоты, а также наличие кардиопротективного эффекта [6]. Церебропротективное действие препаратов янтарной кислоты у детей подробно изучено в исследовании, в котором было доказано, что ее применение при тотальной внутривенной анестезии снижало частоту послеоперационных когнитивных нарушений в 8 раз по сравнению с контрольной группой [7].

Экспериментальные средства. Одним из путей церебрального повреждения при операциях с ИК является образование активных форм кислорода и азота при ишемии и последующей реперфузии. Помимо своего непосредственного повреждающего действия на головной мозг, такие соединения способны активировать СВР [45]. Данный метаболический каскад невозможен без участия ксантиноксидазы. По этой причине аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, является многообещающим фармакологическим агентом, который может обладать нейропротективными качествами. Исследования, проведенные на животных, и исследования на новорожденных продемонстрировали возможную нейропротективную роль аллопуринола [11]. Другое исследование продемонстрировало более низкую совокупную частоту судорог, комы, сердечно-сосудистых осложнений и смерти у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, у которых применяли аллопуринол [14]. Кроме того, применение аллопуринола при коррекции тетрады Фалло сопровождалось снижением использования инотропных препаратов, продолжительности искусственной вентиляции легких и длительности нахождения в отделении интенсивной терапии [10]. При всем этом не обнаружено серьезных побочных эффектов применения аллопуринола у детей во множестве проведенных исследований [23, 43]. В настоящее время проводится III фаза рандомизированного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования (CeRebrUm and CardIac Protection with ALlopurinol in Neonates with Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CRUCIAL)), направленного на выявление клинического эффекта от применения аллопуринола с критическими ВПС у детей [38]. Вероятно, данное исследование сможет дать наиболее исчерпывающий ответ на перспективы применения аллопуринола у детей в кардиохирургии.

Вторым препаратом, обладающим перспективой применения в качестве нейропротектора, является эритропоэтин – известный естественный стимулятор эритропоэза. Однако в исследованиях было замечено, что при травматических повреждениях головного мозга его концентрация в крови увеличивается, из чего был сделан вывод о его возможном влиянии на клетки головного мозга. Эксперименты показали, что эритропоэтин способен стимулировать пролиферацию клеток глии, а также дифференцировку и развитие прогениторных клеток мозга [22]. На данный момент не существует однозначных результатов исследования клинического эффекта церебропротективной роли эритропоэтина в детской кардиохирургии, поэтому необходимы дальнейшие работы по данному направлению. Учитывая физиологическую роль эритропоэтина для головного мозга, можно в дальнейшем рассчитывать на положительные результаты его применения. Дополнительным эф-

фектом его действия могло бы быть увеличение концентрации эритроцитов в периоперационном периоде, что актуально в кардиохирургии, так как лимитирует трансфузию, которая способна провоцировать развитие нейровоспаления [2].

Третьим препаратом, который способен оказывать защитное действие на головной мозг, может стать литий. Такой эффект лития основан на ингибировании гликогенсинтазы-3 β . Данный фермент участвует в процессе нейродегенерации и его ингибирование приводит к повышенной экспрессии шаперонов (важные нейропротективные факторы) и ингибированию проапоптотического фермента каспазы-3. [1]. На сегодняшний день нет исследований на кардиохирургической когорте пациентов, подтверждающих или опровергающих церебропротективную роль лития, однако работы с участием лабораторных животных выглядят весьма многообещающе и делают выводы о наличии у лития эффекта нейропротекции [36].

Заключение

Исходя из всего анализа литературы, можно заключить, что поиск оптимальных способов церебропротекции не только продолжается, но и будет набирать актуальность с каждым годом, учитывая рост числа таких операций во всем мире. Существует значимая доказательная база о средствах, долгое время считавшихся эффективными – гипотермии и глюкокортикостероидах. Последние исследования свидетельствуют о недостаточном уровне церебропротекции при их использовании и фиксируют внимание на их побочных эффектах. Хорошо в защите мозга проявили себя мелатонин и кетамин в минимальных дозировках. Однако этого недостаточно и, по всей видимости, вектор дальнейших исследований будет направлен на те экспериментальные препараты, по которым уже есть много гипотез, но пока не проведен клинический этап исследований.

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

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

Финансирование: исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

Funding: the research was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова С. А., Лосенков И. С., Бокхан Н. А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 93–100.
2. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Цепочкина А. В. и др. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 62–68. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-6.
3. Ивкин А. А., Борисенко Д. В., Цепочкина А. В. и др. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 54–61. Doi: 10.17116/anaesthesiology202104154.
4. Ковальчук В. В., Зуева И. Б., Нестерин К. В. и др. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 46–50. Doi: 10.17116/jnevro20181185246
5. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Линькова Н. С. и др. Алармин1 (hmgbl) и возрастная патология. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48, № 4. – С. 40–55.
6. Овезов А. М., Брагина С. В., Прокошев, П. В. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2010. – Т. 169, № 2. – С. 64–67.
7. Овезов А. М., Пантелева М. В., Луговой А. В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 28–33.
8. Салмина А. Б., Комлева Ю. К., Кувачева Н. В. и др. Воспаление и старение мозга // Вестник РАМН. – 2015. – № 1. – С. 17–21.
9. Alkhatip A. M., Kamel M. G., Farag E. M. et al. deep hypothermic circulatory arrest in the pediatric population undergoing cardiac surgery with electroencephalography monitoring: a systematic review and meta-analysis // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021. – Vol. 35, № 10. – P. 2875–2888. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.01.039.
10. Alwar S., Selvam M. S., Makhija N. et al. Effect of administration of allopurinol on postoperative outcomes in patients undergoing intracardiac repair

REFERENCES

1. Ivanova S. A., Losenkov I. S., Bokhan N. A. Role of glycogen synthase kinase-3 in the pathogenesis of mental disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry named after Korsakov*, 2014, vol. 114, no 6, pp. 93–100. (In Russ.)
2. Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Tsepokina A. V. et al. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 62–68. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68.
3. Ivkin A. A., Borisenko D. V., Tsepokina A. V. et al. Refusal of erythrocyte mass to fill the heart-lung machine as the basis for perioperative prevention of cerebral damage in children during cardiac surgery. *Anesthesiology and resuscitation*, 2021, no. 4, pp. 54–61. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology202104154.
4. Koval'chuk V. V., Zueva I. B., Nesterin K. V. et al. The use of citoflavin in neonatology and pediatrics as a factor improving therapeutic efficacy in patients with central nervous system lesions of various etiology. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*, 2018, vol. 118, no. 5–2, pp. 46–50. (In Russ.) Doi:10.17116/jnevro20181185246.
5. Kuznik BI, Havinson VH, Lin'kova NS, et al. Alarmin1 (hmgbl) and age pathology. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in the physiological sciences]*. 2017;48(4):40–55. (In Russ.)
6. Ovezov A. M., Bragina S. V., Prokoshev P. V. Cytoflavin in total intravenous anesthesia. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*, 2010, vol. 169, no. 2, pp. 64–67. (In Russ.)
7. Ovezov A. M., Panteleeva M. V., Lugovoy A. V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school age. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2017, vol. 117, no. 10, pp. 28–33. (In Russ.) Doi: 10.17116/jnevro201711710128–33.
8. Salmina A. B., Komleva Yu. K., Kuvacheva N. V. et al. Inflammation and aging of the brain. *Journal of RAMS*, 2015, no. 1, pp. 17–21. (In Russ.)
9. Alkhatip A. M., Kamel M. G., Farag E. M. et al. Deep Hypothermic Circulatory Arrest in the Pediatric Population Undergoing Cardiac Surgery With Electroencephalography Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 10, pp. 2875–2888. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.01.039.
10. Alwar S., Selvam M. S., Makhija N. et al. Effect of administration of allopurinol on postoperative outcomes in patients undergoing intracardiac repair

- of tetralogy of Fallot // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 335–343. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.115
11. Annink K. V., Franz A. R., Derks J. B. et al. Allopurinol: old drug, new indication in neonates? // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, № 38. – P. 5935–5942. Doi: 10.2174/1381612823666170918123307.
 12. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. – SA, TX: Harcourt Assessment Inc., 2006.
 13. Claessens N., Chau V., de Vries L. S. et al Brain injury in infants with critical congenital heart disease: insights from two clinical cohorts with different practice approaches // *J Pediatr.* – 2019. – Vol. 15. – P. 75–82. Doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.017.
 14. Clancy R. R., McGaurn S. A., Goin J. E. et al. Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest // *Pediatrics.* – 2001. – № 1. – P. 61–70. Doi: 10.1542/peds.108.1.61.
 15. Deist F. L., Menasché P., Kucharski C. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 9. – P. 354–358.
 16. Di Gregorio G., Sella N., Spiezia L. et al. Cardiopulmonary bypass-induced coagulopathy in pediatric patients: The role of platelets in postoperative bleeding. A preliminary study // *Artif Organs.* – 2021. – Vol. 45, № 8. – P. 852–860. Doi: 10.1111/aor.13912.
 17. Felfernig M., Blaicher S., Kettner C. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol. 18, № 7. – P. 467–470.
 18. Graham E. M., Atz A. M., McHugh K. E. et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – Vol. 147, № 3. – P. 902–908. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.010
 19. Han Y., Tian Y., Wu J. et al. Melatonin and its analogs for prevention of post-cardiac surgery delirium: a systematic review and meta-analysis // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 82–88. Doi: 0.3389/fcvm.2022.888211.
 20. Hornik C. P., Gonzalez D., Dumond J. et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 913–922. Doi: 10.1002/psp4.12470.
 21. Hottinger S. J., Liamlahi R., Feldmann M. et al. Postoperative improvement of brain maturation in infants with congenital heart disease // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 251–259. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.029.
 22. Juenemann M. B., Schleicher T., Yeniguen N. Neuroprotective mechanisms of erythropoietin in a rat stroke model // *Translational Neuroscience.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 48–59. Doi: 10.1515/tnsci-2020-0008.
 23. Kaandorp J. J., Benders M. J., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo-controlled trial // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 216–223.
 24. Kain Z. N., MacLaren J. E., Herrmann L. et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 44–49. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a91870.
 25. Kaplan M., Karaagac A. Can open heart surgery at patient's own temperature without active cooling // *Heart Surg. Forum.* – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 132–138. Doi: 10.1532/hsf.1985.
 26. Kaushal V., Schlichter L. C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra // *Journal of Neuroscience.* – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 2221–2230. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008.
 27. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K. T., et al. High-dose methylprednisolone has no benefit over moderate dose for the correction of tetralogy of fallot // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – Vol. 102, № 3. – P. 870–876. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.089.
 28. Keski-Nisula J., Suominen P. K., Olkkola K. T. et al. Effect of timing and route of methylprednisolone administration during pediatric cardiac surgical procedures // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 99, № 1. – P. 180–185. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.042.
 29. Lewis S. R., Pritchard M. W., Schofield-Robinson O. J. et al. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 5. Doi: 10.1002/14651858.CD012455.pub2.
 30. Li K., Yang J., Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways // *International Immunopharmacology.* – 2016. – Vol. 34. – P. 114–128.
 - tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018, vol. 155, no. 1, pp. 335–343. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.115.
 11. Annink K. V., Franz A. R., Derks J. B. et al. Allopurinol: Old Drug, New Indication in Neonates? *Curr Pharm Des.* 2017, vol. 23, no. 38, pp. 5935–5942. Doi: 10.2174/1381612823666170918123307.
 12. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. SA, TX: Harcourt Assessment Inc, 2006.
 13. Claessens N., Chau V., de Vries L. S. et al Brain Injury in Infants with Critical Congenital Heart Disease: Insights from Two Clinical Cohorts with Different Practice Approaches. *J Pediatr.* 2019, vol. 15, pp. 75–82. Doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.017.
 14. Clancy R. R., McGaurn S. A., Goin J. E. et al. Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics.* 2001, no. 1, pp. 61–70. Doi: 10.1542/peds.108.1.61.
 15. Deist F. Le, Menasché P., Kucharski C. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation.* 1995, vol. 92, no. 9, P. 354–358.
 16. Di Gregorio G., Sella N., Spiezia L. et al. Cardiopulmonary bypass-induced coagulopathy in pediatric patients: The role of platelets in postoperative bleeding. A preliminary study. *Artif Organs.* 2021, vol. 45, no. 8, pp. 852–860. Doi: 10.1111/aor.13912.
 17. Felfernig M., Blaicher A., Kettner S. C. Effects of temperature on partial thromboplastin time in heparinized plasma in vitro. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001, vol. 18, no. 7, pp. 467–470.
 18. Graham E. M., Atz A. M., McHugh K. E. et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014, vol. 147, no. 3, pp. 902–8. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.010.
 19. Han Y., Tian Y., Wu J. et al. Melatonin and Its Analogs for Prevention of Post-cardiac Surgery Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022, vol. 18, no. 9, pp. 82–88. Doi: 0.3389/fcvm.2022.888211.
 20. Hornik C. P., Gonzalez D., Dumond J. et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Methylprednisolone in Neonates Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019, vol. 8, no. 12, pp. 913–922. Doi: 10.1002/psp4.12470.
 21. Hottinger S. J., Liamlahi R., Feldmann M. et al. Postoperative Improvement of Brain Maturation in Infants With Congenital Heart Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022, vol. 34, no. 1, pp. 251–259. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.029.
 22. Juenemann M. B., Schleicher T., Yeniguen N. Neuroprotective mechanisms of erythropoietin in a rat stroke model. *Translational Neuroscience.* 2020, vol. 11, no. 1, pp. 48–59. Doi: 10.1515/tnsci-2020-0008.
 23. Kaandorp J. J., Benders M. J. N. L., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo-controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015, vol. 100, no. 3, pp. 216–223.
 24. Kain Z. N., MacLaren J. E., Herrmann L. et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 2009, vol. 11, no. 1, pp. 44–49. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a91870.
 25. Kaplan M., Karaagac A. Can Open Heart Surgery at Patient's Own Temperature Without Active Cooling. *Heart Surg. Forum.* 2018, vol. 21, no. 3, pp. 132–138.
 26. Kaushal V., Schlichter L. C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience.* 2008, vol. 28, no. 9, pp. 2221–2230. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008.
 27. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K. T. et al. High-Dose Methylprednisolone Has No Benefit Over Moderate Dose for the Correction of Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg.* 2016, vol. 102, no. 3, pp. 870–876. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.089.
 28. Keski-Nisula J., Suominen P. K., Olkkola K. T. et al. Effect of timing and route of methylprednisolone administration during pediatric cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015, vol. 99, no. 1, pp. 180–185. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.042.
 29. Lewis S. R., Pritchard M. W., Schofield-Robinson O. J. et al. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, vol. 10, no. 5, pp. 5. Doi: 10.1002/14651858.CD012455.pub2.
 30. Li K., Yang J., Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways. *International Immunopharmacology.* 2016, vol. 34, pp. 114–128.

31. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S. et al High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. 1386–1394. Doi: 10.1111/aas.12785.
32. Pozhilenkova E. A., Lopatina O. L., Komleva Y. K. et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 397–415. Doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.
33. Royse C. F., Saager L., Whitlock R. Impact of methylprednisolone on post-operative quality of recovery and delirium in the steroids in cardiac surgery trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled substudy // *Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 128, № 1. – P. 239. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001433.
34. Sauër A. M., Slooter A. J., Veldhuijzen D. S. et al. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 119, № 5. – P. 1046–1052. Doi: 10.1213/ANE.0000000000000248.
35. Schmitt K. R., Fedarava K., Justus G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass increases need for inotropic support but does not impact inflammation in children undergoing surgical ventricular septal defect closure // *Artif. Organs.* – 2016. – Vol. 40, № 5. – P. 470–479. Doi: 10.1111/aor.12587.
36. Shin W. J., Gwak M., Baek C. H. et al. Neuroprotective effects of lithium treatment following hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats // *Childs Nerv Syst.* – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 191–198. Doi: 10.1007/s00381-011-1627-2.
37. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M. C. et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 73–80. Doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
38. Stegeman R., Nijman M., Breur J. M. P. J. et al. Cerebrum and cardiac protection with allopurinol in neonates with critical congenital heart disease requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CRUCIAL): study protocol of a phase III, randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled, Dutch multicenter trial // *Trials.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 174. Doi: 10.1186/s13063-022-06098-y.
39. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142, № 1. – P. 174–180. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059.
40. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. et al. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial // *Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2011. – Vol. 142, № 1. – P. 174–80. Doi: 10.1016/j.jtcvs.
41. Sun L., Zhang K., Chen H. et al. Age-related changes in cerebral hemodynamics in children undergoing congenital cardiac surgery: a prospective observational study // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 6. – P. 1617–1624. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.099.
42. Torbett B. E., Baird A., Eliceiri B. P. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier // *Frontiers in Neuroscience.* – 2015. – Vol. 4, № 9. – P. 70. Doi: 10.3389/fnins.2015.00070.
43. Torrance H. L., Benders M. J., Derks J. B. et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 350–357. Doi: 10.1542/peds.2008-2228.
44. Torre S., Biondani E., Menon T. et al. Continuous metabolic monitoring in infant cardiac surgery: toward an individualized cardiopulmonary bypass strategy // *Artif Organs.* – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 65–72. Doi: 10.1111/aor.12609.
45. Bel F. v., Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: pharmacologic adjuncts to hypothermia // *Semin Perinatol.* – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 152–159. Doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.003.
46. Saet A. v., Zeilmaier-Roest G. A., Stolker R. J. et al. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 73. Doi: 10.3389/fcvm.2021.730157.
47. Varan B., Tokel K., Mercan S. et al. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose // *Pediatr Cardiol.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 437–441. Doi: 10.1007/s00246-002-0118-3.
48. Whitlock R. P., Devereaux P. J., Teoh K. H. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1243–1253. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00273-1.
49. Xiong T., Pu L., Ma Y. F. et al. Safety of normothermic cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: a system review and meta-analysis // *Front Pediatr.* – 2021. – Vol. 14, № 9. – P. 75. Doi: 10.3389/fped.2021.757551.
50. Zyblewski S. C., Martin R. H., Shipes V. B. et al. Intraoperative methylprednisolone and neurodevelopmental outcomes in infants after cardiac surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 113, № 6. – P. 2079–2084. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.006.
31. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S. et al High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, vol. 60, no. 10, pp. 1386–1394. Doi: 10.1111/aas.12785.
32. Pozhilenkova E. A., Lopatina O. L., Komleva Y. K. et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, vol. 28, no. 4, pp. 397–415. Doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.
33. Royse C. F., Saager L., Whitlock R. Impact of Methylprednisolone on Postoperative Quality of Recovery and Delirium in the Steroids in Cardiac Surgery Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Substudy. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, no. 1, pp. 239. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001433.
34. Sauër A. M., Slooter A. J., Veldhuijzen D. S. et al. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 2014, vol. 119, no. 5, pp.1046–1052. Doi: 10.1213/ANE.0000000000000248.
35. Schmitt K. R., Fedarava K., Justus G. Hypothermia During Cardiopulmonary Bypass Increases Need for Inotropic Support but Does Not Impact Inflammation in Children Undergoing Surgical Ventricular Septal Defect Closure. *Artif. Organs*, 2016, vol. 40, no. 5, pp. 470–479.
36. Shin W. J., Gwak M., Baek C. H. et al. Neuroprotective effects of lithium treatment following hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Childs Nerv Syst*, 2012, vol. 28, no. 2, pp.191–198. Doi: 10.1007/s00381-011-1627-2.
37. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M. C. et al. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 73–80. Doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
38. Stegeman R., Nijman M., Breur J. M. P. J. et al. CeRebUm and Cardiac Protection with ALlopurinol in Neonates with Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CRUCIAL): study protocol of a phase III, randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled, Dutch multicenter trial. *Trials*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 174. Doi: 10.1186/s13063-022-06098-y.
39. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 2011, vol. 142, no.1, pp. 174–180.
40. Stocker C. F., Shekerdemian L. S., Horton S. B. et al. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2011, vol. 142, no. 1, pp. 174–80. Doi: 10.1016/j.jtcvs.
41. Sun L., Zhang K., Chen H. et al. Age-Related Changes in Cerebral Hemodynamics in Children Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 36, no. 6, pp. 1617–1624. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.099.
42. Torbett B. E., Baird A., Eliceiri B. P. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, vol. 4, no. 9, pp. 70. Doi: 10.3389/fnins.2015.00070.
43. Torrance H. L., Benders M. J., Derks J. B. et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 1, pp. 350–357. Doi: 10.1542/peds.2008-2228.
44. Torre S., Biondani E., Menon T. et al. Continuous Metabolic Monitoring in Infant Cardiac Surgery: Toward an Individualized Cardiopulmonary Bypass Strategy. *Artif Organs*, 2016, vol. 40, no. 1, pp. 65–72. Doi: 10.1111/aor.12609.
45. Bel F. v., Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: pharmacologic adjuncts to hypothermia. *Semin Perinatol*, 2016, vol. 40, no. 3, pp. 152–159. Doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.003.
46. Saet A. v., Zeilmaier-Roest G. A., Stolker R. J. et al. Methylprednisolone in Pediatric Cardiac Surgery: Is There Enough Evidence? *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 22, no. 8, pp. 73. Doi: 10.3389/fcvm.2021.730157.
47. Varan B., Tokel K., Mercan S. et al. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr Cardiol*, 2002, vol. 23, no. 4, pp. 437–441. Doi: 10.1007/s00246-002-0118-3.
48. Whitlock R. P., Devereaux P. J., Teoh K. H. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, vol. 386, pp. 1243–1253. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00273-1.
49. Xiong T., Pu L., Ma Y. F. et al. Safety of Normothermic Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Cardiac Surgery: A System Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 2021, vol. 14, no. 9, pp. 75. Doi: 10.3389/fped.2021.757551.
50. Zyblewski S. C., Martin R. H., Shipes V. B. et al. Intraoperative Methylprednisolone and Neurodevelopmental Outcomes in Infants After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2022, vol. 113, no. 6, pp. 2079–2084. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.006.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Минобрнауки России, Россия, г. Кемерово, Сосновы
бульвар, д. 6

Ивкин Артем Александрович

младший научный сотрудник лаборатории
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии
критических состояний НИИ КПССЗ
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru, SPIN: 7708-9960

Балахнин Дмитрий Геннадьевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ
E-mail: balakhnindm@mail.ru

Борисенко Дмитрий Викторович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ
E-mail: DBorisenko1@yandex.ru

Григорьев Евгений Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной и лечебной работе НИИ КПССЗ
E-mail: grigoriev@hotmail.com SPIN: 2316-2287

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russia

Ivkin Artem A.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Anesthesiology,
Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions
of the Research Institute for Complex Problems of
Cardiovascular Diseases
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

Balakhnin Dmitry G.

Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive
Care Department of the Research Institute for Complex
Problems of Cardiovascular Diseases
E-mail: balakhnindm@mail.ru

Borisenko Dmitry V.

Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive
Care Department of the Research Institute for Complex
Problems of Cardiovascular Diseases
E-mail: DBorisenko1@yandex.ru

Grigoryev Evgeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research
and Medical Activities of the Research Institute for Complex
Problems of Cardiovascular Diseases
E-mail: grigoriev@hotmail.com