



**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 Палапинолау, 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



2 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, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

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

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, 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, № 2, 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

Корректор

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: vestnikanestean@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28

Подписан в печать 21.04.2023. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 13,5. Заказ № 77/23.

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 vestnikanestean@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. 2, 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

Corrector

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: vestnikanestean@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28

Passed for printing 21.04.2023. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 13,5. Order № 77/23.

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 vestnikanestean@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

Соколов Д. А., Козлов И. А.

Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии. 6

Стукалов А. В., Лахин Р. Е., Гарбузов Е. Ю., Ершов Е. Н., Стукалов Н. В.

Сравнение эффективности продленной ультразвук-ассистированной блокады в плоскости мышцы разгибателя спины и продленной эпидуральной анестезии при операциях минимально инвазивного коронарного шунтирования. 17

Майоров М. О., Федерякин Д. В., Белевский Е. В., Силаев В. Н., Токарева С. И.

Прогностическая ценность шкалы оценки трудной интубации в бариатрической хирургии. 29

Полупан А. А., Бирг Т. М., Ошоров А. В., Пашин А. А., Латышев Я. А., Савин И. А.

Изменение внутричерепного давления при проведении продленной заместительной почечной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. 36

Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Красносельский К. Ю., Казиахмедов В. А., Конев А. И., Козубов М. Ю.

Предикторы неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии. 44

COVID-19: СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Дрягина Н. В., Лестева Н. А., Денисова А. А., Кондратьева Е. А., Шабунина М. Ю., Кондратьев А. Н.

Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 54

Tabashi S., Abtahi D., Farzanegan B., Behagh S., Raji P., Dahi M., Moshari M., Vosoughian M., Dabir S., Sayyadi S., Tajbakhsh A.

Оценка насыщения кислородом как показателя для интубации трахеи у пациентов с COVID-19: проспективное когортное исследование. 66

Çekiç D., Genc A. B., Yaylacı S., Dheir H., Genc A. C., Yıldırım İ., Kocayigit H., Tuncer F. B., Toptan H., Çokluk E., Demiryurek B. E., Nalbant A., Kaya T., Tamer A., Karabay O.

Существует ли связь между средним уровнем MIDKINE и прогнозом заболевания COVID-19? 73

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Тухватуллина Р. Р., Матинян Н. В.

Злокачественная гипертермия (обзор литературы). 78

Гурин М. Н., Головач В. М., Берлев И. В., Глущенко В. А., Розенгард С. А.

Искусственная вентиляция легких у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических операциях в положении Тренделенбурга (обзор литературы). 85

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Цыганков К. А., Арсентьев Л. В., Щеголев А. В., Андреев А. А.

Внедрение контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» при обучении ординаторов по специальности «анестезиология и реаниматология». 91

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Дехнич А. В., Кузьменков А. Ю., Попов Д. А., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В.

Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови. 96

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Sokolov D. A., Kozlov I. A.

Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery6

Stukalov A. V., Lakhin R. E., Garbuzov E. Yu., Ershov E. N., Stukalov N. V.

Comparison of the efficiency of prolonged ultrasound-guided erector spinae plane block and prolonged epidural anesthesia in minimally invasive coronary bypass surgery17

Maiorov M. O., Federiakin D. V., Belevskii E. V., Silaev V. N., Tokareva S. I.

Prognostic value of the intubation difficulty scale in bariatric surgery29

Polupan A. A., Birg T. M., Oshorov A. V., Pashin A. A., Latyshev Ya. A., Savin I. A.

Intracranial pressure changes during continuous renal replacement therapy in acute period of severe traumatic brain injury36

Pshenishnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Krasnoselskiy K. Yu., Kaziakhmedov V. A., Konev A. I., Kozubov M. U.

Predictors of adverse outcome of severe infections in critically ill children44

COVID-19: TREATMENT STRATEGIES

Dryagina N. V., Lesteva N. A., Denisova A. A., Kondratyeva E. A., Shabunina M. Yu., Kondratyev A. N.

Prognostic significance of laboratory parameters in assessment the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19).....54

Tabashi S., Abtahi D., Farzanegan B., Behagh S., Raji P., Dahi M., Moshari M., Vosoughian M., Dabir S., Sayyadi S., Tajbakhsh A.

Evaluation of oxygen saturation as an indicator for tracheal intubation in patients with COVID-19: a prospective cohort study66

Çekiç D., Genc A. B., Yaylacı S., Dheir H., Genc A. C., Yıldırım İ., Kocayigit H., Tuncer F. B., Toptan H., Çokluk E., Demiryurek B. E., Nalbant A., Kaya T., Tamer A., Karabay O.

Is there an association between MIDKINE levels and the prognosis of COVID-19 disease?73

LITERATURE REVIEW

Tukhvatullina R. R., Matinyan N. V.

Malignant hyperthermia (literature review).....78

Gurin M. N., Golovach V. M., Berlev I. V., Glushchenko V. A., Rosengard S. A.

Artificial lung ventilation in patients with morbid obesity during laparoscopic operations in the Trendelenburg position (literature review)85

PROFESSIONAL EDUCATION

Tsygankov K. A., Arsentiev L. V., Shchegolev A. V., Andreenko A. A.

Implementation of the checklist «Organization of the workplace of an anesthesiologist» during the training of residents in the specialty: «Anesthesiology and Resuscitation»91

HELPING PRACTICING DOCTORS

Dekhnich A. V., Kuzmenkov A. Yu., Popov D. A., Shlyk I. V., Edelshtein M. V.

Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures96



Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии

Д. А. СОКОЛОВ^{1,2}, И. А. КОЗЛОВ³

¹ Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

² Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель – выполнить сравнительный анализ информативности потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) различных типов у больных, оперируемых по поводу заболеваний сосудов.

Материалы и методы. Обследовали 129 больных в возрасте 66 [61–70] лет, которым выполняли плановые сосудистые операции. Анализировали коморбидность, общеклинические показатели, специальные индексы кардиального риска (ИКР) и биомаркеры: N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и кардиоспецифический тропонин I.

Результаты. Зарегистрировали 21 (16,3%) периоперационное ССО у 17 (13,2%) больных. При однофакторной регрессии предикторами ССО явились ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОШ 4,5904; 95% ДИ 1,3119–5,9340; $p = 0,0171$), комбинация ИБС и хронической сердечной недостаточности (ОШ 2,9419; 95% ДИ 1,0140–8,5350; $p = 0,047$), класс ASA > 3 (ОШ 2,9402; 95% ДИ 1,0304–8,3899; $p = 0,0438$), выполнение операции высокого кардиального риска (ОШ 3,4741; 95% ДИ 1,1162–10,8126; $p = 0,0316$), пересмотренный ИКР Lee (ОШ 2,2353; 95% ДИ 1,2842–3,8911; $p = 0,0045$), ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ОШ 1,5312; 95% ДИ 1,0927–2,1456; $p = 0,0133$) и предоперационный уровень NT-proBNP (ОШ 1,0048; 95% ДИ 1,0021–1,0074; $p = 0,0004$). При многофакторной регрессии предикторами ССО явились выполнение операции высокого кардиального риска (ОШ 5,7439; 95% ДИ 1,1027–29,9181; $p = 0,0379$) и NT-proBNP (ОШ 1,0044; 95% ДИ 1,0015–1,0073; $p = 0,0033$). Уровень биомаркера > 218 пг/мл дискриминировал ССО с чувствительностью 82,4% и специфичностью 85,3% (ППК 0,825; 95% ДИ 0,747–0,887; $p < 0,0001$).

Заключение. При вмешательствах на сосудах наиболее значимыми предикторами ССО являются выполнение операции высокого кардиального риска и предоперационный уровень NT-proBNP > 218 пг/мл с уровнем чувствительности и специфичности, превышающими 80%.

Ключевые слова: индексы кардиального риска, предикторы осложнений, натрийуретические пептиды, NT-proBNP, некардиальная хирургия, периоперационные сердечно-сосудистые осложнения, кардиальные осложнения

Для цитирования: Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16

Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery

DMITRII A. SOKOLOV^{1,2}, IGOR A. KOZLOV³

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

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

ABSTRACT

The objective was to perform a comparative analysis of the information content of potential predictors of cardiovascular complications of various types in patients operated on for vascular diseases.

Materials and Methods. We examined 129 patients aged 66 [61–70] years who underwent elective vascular surgery. We analyzed comorbidity, general clinical indicators, special cardiac risk indices and biomarkers: N-terminal segment of B-type natriuretic peptide prohormone (NT-proBNP) and cardiospecific troponin I. We used logistic regression and ROC analysis.

Results. 21 (16.3%) perioperative cardiovascular complications were registered in 17 (13.2%) patients. In one-factor regression, the predictors of cardiovascular complications were coronary heart disease (OR 4.5904; 95% CI 1.3119–5.9340; $p = 0.0171$), combination of coronary heart disease and chronic heart failure (OR 2.9419; 95% CI 1.0140–8.5350; $p = 0.047$), ASA class > 3 (OR 2.9402; 95% CI 1.0304–8.3899; $p = 0.0438$), high cardiac risk surgery (OR 3.4741; 95% CI 1.1162–10.8126; $p = 0.0316$), Lee cardiac risk index (OR 2.2353; 95% CI 1.2842–3.8911; $p = 0.0045$), the American College of Surgeons cardiac risk index for assessing the risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest (OR 1.5312; 95% CI 1.0927–2.1456; $p = 0.0133$) and the preoperative level of the N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (OR 1.0048; 95% CI 1.0021–1.0074; $p = 0.0004$). In multivariate regression, the predictors of cardiovascular complications were high-risk cardiac surgery (OR 5.7439; 95% CI 1.1027–29.9181; $p = 0.0379$) and NT-proBNP (OR 1.0044; 95% CI 1.0015–1.0073; $p = 0.0033$). The biomarker level > 218 pg/ml discriminated against cardiovascular complications with sensitivity of 82.4% and specificity of 85.3% (AUC 0.825; 95% CI 0.747–0.887; $p < 0.0001$).

Conclusion. In vascular interventions, the most significant predictors of cardiovascular complications are high-risk cardiac surgery and the preoperative level of NT-proBNP > 218 pg/ml with a sensitivity and specificity level exceeding 80%.

Key words: cardiac risk indices, predictors of complications, natriuretic peptides, NT-proBNP, non-cardiac surgery, perioperative cardiovascular complications, cardiac complications

For citation: Sokolov D. A., Kozlov I. A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16

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

Correspondence:
Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

Количество оперативных вмешательств у пациентов высокого кардиального риска постоянно увеличивается, и это в максимальной степени актуализирует проблему профилактики периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3, 14, 24]. Разработаны отечественные и международные клинические рекомендации, направленные на снижение риска ССО после некардиальных операций [1–3, 11, 14, 24]. В них достаточно подробно описаны протоколы предоперационного обследования, направленного на объективную оценку состояния больных и прогнозирование вероятности ССО. Тем не менее, дискуссия об оптимальных методиках выявления и снижения кардиального риска продолжается.

В качестве предикторов периоперационных ССО рассматривают разные типы показателей – общеклинические, специальные расчетные, инструментальные и клиничко-лабораторные. Не вызывает сомнения, что вероятность неблагоприятного исхода могут повышать сердечно-сосудистая коморбидность [3, 15, 35, 42], пожилой и старческий возраст [21], сниженные функциональные резервы организма и выполнение оперативных вмешательств высокого риска [3, 4]. В качестве предикторов осложнений предлагают рассчитывать специальные индексы кардиального риска (ИКР) [17, 31, 34] и определять биомаркеры, чаще всего натрийуретический пептид В-типа (BNP) или N-терминальный отрезок его прогормона (NT-proBNP) и кардиоспецифический тропонин (сTn) [5, 8, 25, 37, 47]. Описан опыт как изолированного, так и совместного использования различных предикторов. Чаще всего рекомендуют многоступенчатый комплексный протокол оценки кардиального риска, включающий сбор анамнестических данных, физикальные, инструментальные и клиничко-лабораторные обследования [1, 3, 11]. Полная реализация такого протокола не всегда возможна в условиях дефицита времени на этапе предоперационной подготовки, поэтому особую актуальность приобретает выбор оптимальных предикторов, наиболее точно предсказывающих вероятность ССО, что позволит оптимизировать или изменить лечебную тактику. Кроме того, валидизированные за рубежом ИКР не всегда обеспечивают высокую прогностическую значимость в отечественной практике [10].

Изложенное определило цель настоящего исследования – выполнить сравнительный анализ информативности различных типов потенциальных предикторов ССО у больных, оперируемых по поводу заболеваний сосудов.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 50/2021).

Выполнили одноцентровое простое наблюдательное исследование. Проанализировали данные периоперационного обследования больных, которым выполняли хирургические вмешательства по поводу заболеваний сосудов.

Критерии включения в исследование: возраст 45–85 лет, наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании, плановые открытые сосудистые операции в условиях общей анестезии. *Критерии не включения:* клинически значимые пороки сердца, снижение фракции изгнания левого желудочка до уровня $< 40\%$, морбидное ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м^2 , уровень креатинина в крови $> 120 \text{ мкмоль/л}$. *Критерии исключения:* отмена операции, тяжелые интраоперационные хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства во время госпитализации, невозможность лабораторного определения биомаркеров по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 136 больных. Исключили пять больных, операции которых отменили, два пациента после операции отказались от участия в исследовании. Обследовали 129 больных (92 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 47 до 83 (66 [61–70]) лет. В возрасте старше 65 лет были 68 (52,7%) больных, старше 80 лет – 4 (3,1%). Физический статус больных соответствовал III–IV (3 [3–4]) функциональному классу по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA).

Больным выполнили оперативные вмешательства различного кардиального риска [3]:

- низкого: реконструкцию позвоночных артерий – в 10 (7,75%) наблюдениях, каротидную эндартерэктомию (при бессимптомном поражении) – в 27 (20,93%);
- среднего: каротидную эндартерэктомию (при наличии клинических симптомов) – в 71 (55,04%) наблюдении;
- высокого: операции на аорте и крупных сосудах – в 21 (16,28%) наблюдении.

Во время оперативных вмешательств использовали многокомпонентную общую анестезию с ИВЛ и стандартным мониторингом. Продолжительность анестезии – 120–510 (180 [180–240]) мин. По окончании операции всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Регистрировали следующие периоперационные ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный инфаркт миокарда, преходящую ишемию миокарда, развитие острой и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма, стойкую артериальную гипертензию, требовавшую мер интенсивной терапии. Развитие

одного или нескольких ССО считали композитной конечной точкой исследования.

Анализировали наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы: гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, сахарного диабета (СД), ОНМК в анамнезе.

Выполнили анализ информативности трех типов потенциальных предикторов периоперационных ССО: сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, общеклинических показателей (пол, возраст, класс ASA, выполнение оперативного вмешательства высокого риска), ИКР и биомаркеров.

Рассчитывали пересмотренный ИКР (ИКР Lee) [34], ИКР Американского Колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР MICA) [31], ИКР, разработанный В. Э. Хороненко и др. (ИКР Хороненко) [17].

Содержание NT-proBNP в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Дупех Тес., США). Верхняя граница референсных значений биомаркера при данной методике определения составляла 200 пг/мл.

Уровень сТН I в сыворотке крови количественно определяли с помощью набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Дупех Тес., США). Значимым превышением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, считали уровень $> 0,25$ нг/мл.

Забор проб крови для определения биомаркеров выполняли до оперативного вмешательства и подвергали центрифугированию; сыворотку замораживали и хранили при -20°C . Результаты лабораторного исследования анализировали ретроспективно.

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Объем выборки (N), необходимый для валидного регрессионного анализа, определили по формуле: $N > 104 + \text{число предикторов}$ [30].

Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание данных представили в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Вычисляли среднюю частоту признаков (P).

С помощью однофакторной и многофакторной логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных (потенциальные предикторы) на зависимую (композитная конечная точка), закодированную бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% ДИ и значимость влияния p . Для оценки разделительной способности предикторов (независимые переменные) выполнили ROC-анализ, в который включали только те показатели, которые были

ассоциированы с зависимой переменной по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95% ДИ и значение p . Качество модели считали при ППК $> 0,9$ – отличным, $0,89–0,8$ – очень хорошим, $0,79–0,7$ – хорошим, $0,69–0,6$ – средним, $< 0,6$ – неудовлетворительным. Пороговое значение переменной определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности/специфичности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За пороговое принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям [6, 39].

Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Зарегистрировали 21 (16,3%) периоперационное ССО у 17 (13,2%) больных (табл. 1). У трех (2,3%) больных диагностировали по два ССО.

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Гипертоническую болезнь диагностировали в 118 (91,5%) наблюдениях. Поскольку это заболевание было характерно для подавляющего большинства больных, из дальнейшего статистического анализа его исключили.

ИБС диагностировали в 55 (42,6%) наблюдениях, ХСН – в 28 (21,7%), ОНМК – в 38 (29,5%), сахарный диабет II типа – в 31 (24%). Одно или несколько из указанных сопутствующих заболеваний были характерны для 97 (75,2%) больных.

Независимым предиктором периоперационных ССО явилось наличие у больных ИБС (табл. 2). При ROC-анализе этот вариант коморбидности обеспечил модель среднего качества (ППК 0,627; 95% ДИ 0,538–0,711; $p = 0,047$). Наличие ИБС предсказывало ССО с чувствительностью 64,7% и специфичностью 60,7%, указывая на достаточно высокую вероятность ошибок первого и второго рода. Комбинация ИБС и эпизодов и/или симптомов ХСН также явилась значимым предиктором ССО. При ROC-анализе эта комбинация продемонстрировала практически такую же разделительную способность в отношении ССО, как и ИБС (ППК 0,632; 95% ДИ 0,542–0,715; $p = 0,040$). Наличие ИБС и/или ХСН предсказывало ССО с чувствительностью 64,7% и специфичностью 61,6%. Общая коморбидность с ССО ассоциирована не была.

Общеклинические показатели. Среди демографических и общеклинических показателей независимыми предикторами периоперационных ССО были оценка физического статуса больного по шкале ASA и высокий кардиальный риск оперативного вмешательства (табл. 3). При ROC-анализе оба предиктора обеспечили модели среднего качества с неудовлетворительным уровнем чувствительности.

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения, зарегистрированные в периоперационный период

Table 1. Cardiovascular complications registered in the perioperative period

Осложнение	n (%)
Кардиальная летальность	1 (0,8)
Инфаркт миокарда	1 (0,8)
Преходящая ишемия миокарда	3 (2,3)
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	9 (7,0)
ТЭЛА	1 (0,8)
ОНМК	1 (0,8)
Артериальная гипертензия, требующая мер интенсивной терапии	4 (3,1)
Композитная конечная точка	17 (13,2)

Таблица 2. Ассоциированность коморбидности и периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Table 2. Association of comorbidity and perioperative cardiovascular complications

Заболевание	ОШ	95% ДИ	p
ИБС	4,5904	1,3119–5,9340	0,0171
ХСН	0,4180	0,0978–1,7863	0,2392
Комбинация ИБС и/или ХСН	2,9419	1,0140–8,5350	0,047
ОНМК	1,8778	0,5942–5,9340	0,5721
Сахарный диабет	1,9988	0,5649–7,0726	0,2828
Наличие одного или нескольких заболеваний	3,1329	0,6782–14,4733	0,1436

Таблица 3. Ассоциированность общеклинических показателей и периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Table 3. Association of clinical indicators and perioperative cardiovascular complications

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Пол	1,3576	0,4122–4,4716	0,6152
Возраст > 65 лет	2,4000	0,7932–7,2613	0,1212
Возраст > 80 лет	2,2708	0,2224–23,1824	0,4890
Класс ASA	2,9402	1,0304–8,3899	0,0438
Высокий кардиальный риск операции	3,4741	1,1162–10,8126	0,0316

Таблица 4. Значения индексов кардиального риска и уровень биомаркеров у оперированных больных

Table 4. Values of cardiac risk indices and the level of biomarkers in operated patients

Показатель	Min	Max	Me [P25–P75]
ИКР Lee, баллы	1	5	2,0 [1,0–3,0]
ИКР MICA, %	0,47	7,13	0,73 [0,65–1,6]
ИКР Хороненко, усл. ед.	0,02	0,62	0,02 [0,02–0,05]
Предоперационный уровень NT-proBNP, пг/мл	23,99	1347,9	54,1 [42,35–215,08]
Предоперационный уровень cTnI, нг/мл	0,01	1,04	0,03 [0,02–0,06]

ППК оценки по ASA составила 0,619 (95% ДИ 0,530–0,703; $p = 0,069$). Класс ASA > 3 обеспечивал чувствительность 47,1% при специфичности 76,8%. ППК факта выполнения операции высокого кардиального риска составила 0,639 (95% ДИ 0,550–0,722; $p = 0,029$) при чувствительности 41,2% и специфичности 86,6%. Разделительная способность обоих предикторов, таким образом, оказалась неудовлетворительной за счет высокой вероятности ошибок первого рода. Гендерный признак, а также пожилой и старческий возраст не были ассоциированы с риском ССО.

При многофакторной логистической регрессии предикторов ССО общеклинического типа класс ASA (ОШ 1,7852; 95% ДИ 0,5331–5,9774; $p = 0,3473$)

и выполнение операции высокого риска (ОШ 3,4046; 95%-ный ДИ 0,9702–11,9477; $p = 0,056$) прогностической значимости не подтвердили.

ИКР и биомаркеры. Медианные значения ИКР не указывали на высокий кардиальный риск, а медианные уровни биомаркеров находились в пределах нормы (табл. 4). Вместе с тем показатели широко варьировались: в отдельных наблюдениях ИКР соответствовали максимальному кардиальному риску, а биомаркеры многократно превышали верхнюю границу референсных значений (табл. 4).

Значимыми предикторами ССО явились ИКР Lee, ИКР MICA и NT-proBNP (табл. 5). Разделительная способность ИКР Lee в отношении ССО характеризовалась моделью хорошего качества (рис. 1): ППК

Таблица 5. Ассоциированность индексов кардиального риска и биомаркеров с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями**Table 5.** Association of cardiac risk indices and biomarkers with perioperative cardiovascular complications

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
ИКР Lee	2,2353	1,2842–3,8911	0,0045
ИКР MICA	1,5312	1,0927–2,1456	0,0133
ИКР Хороненко	8,3861	0,2429–289,5308	0,2393
Предоперационный уровень NT-proBNP	1,0048	1,0021–1,0074	0,0004
Предоперационный уровень cTnI	41,2714	0,3688 – 4618,5650	0,1222

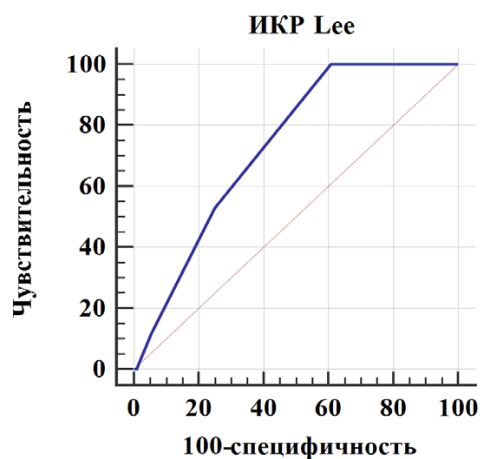
**Рис. 1.** ROC-кривая (чувствительность – специфичность) индекса кардиального риска Lee в отношении риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Fig. 1. ROC-curve (sensitivity-specificity) of the Lee Cardiac Risk Index in relation to the risk of perioperative cardiovascular complications

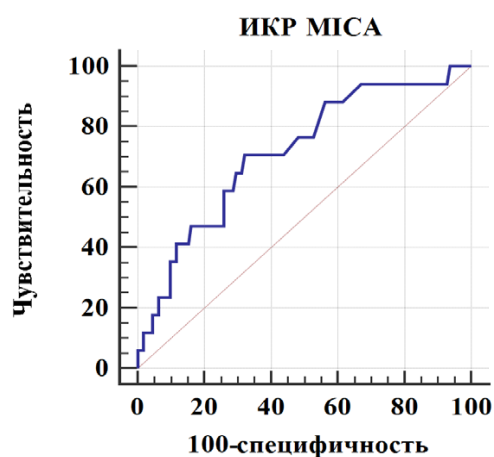
**Рис. 2.** ROC-кривая (чувствительность – специфичность) индекса кардиального риска MICA в отношении риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Fig. 2. ROC-curve (sensitivity-specificity) of the cardiac risk index MICA in relation to the risk of perioperative cardiovascular complications

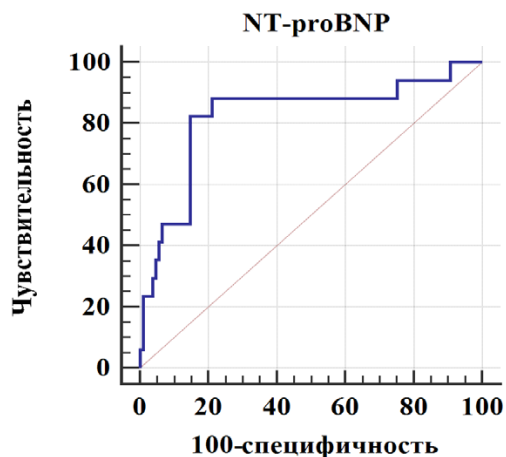
**Рис. 3.** ROC-кривая (чувствительность – специфичность) NT-proBNP в отношении риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Fig. 3. ROC-curve (sensitivity-specificity) of the NT-proBNP in relation to the risk of perioperative cardiovascular complications

0,732 (95% ДИ 0,647–0,806; $p < 0,0001$). Однако уровень чувствительности, а также сбалансированность чувствительности и специфичности прогноза были неудовлетворительными – оценка по ИКР Lee > 2 баллов дискриминировала ССО с чувствительностью 52,9% и специфичностью 75,0%. ИКР MICA

также обеспечил прогностическую модель хорошего качества (рис. 2): ППК 0,715 (95% ДИ 0,629–0,791; $p = 0,0015$). Оценка по ИКР MICA $> 0,82\%$ дискриминировала ССО с достаточно сбалансированными чувствительностью и специфичностью: 70,6% и 67,9%. Такие характеристики разделительной способности, не достигающие 80% уровня, не являются оптимальными для уверенного прогнозирования события.

Предоперационный уровень NT-proBNP продемонстрировал прогностическую модель очень хорошего качества (рис. 3): ППК 0,825 (95% ДИ 0,747–0,887; $p < 0,0001$). Уровень биомаркера > 218 пг/мл дискриминировал ССО с чувствительностью 82,4% и специфичностью 85,3%, вполне достаточными для уверенного прогноза. С помощью оценки NT-proBNP были правильно отклассифицированы 88,9% наблюдений.

Предоперационное содержание cTnI в крови, колебавшееся в большинстве (98,5%) наблюдений в пределах нормы, не было ассоциировано с ССО. Вместе с тем у 2 (1,5%) больных выявили предоперационный уровень биомаркера, превышавший верхнюю границу референсных значений; при этом в обоих наблюдениях зарегистрировали ССО.

При многофакторной логистической регрессии, включившей три независимых показателя, только

Таблица 6. Ассоциированность индекса кардиального риска и NT-proBNP с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями по данным многофакторной регрессии

Table 6. Association of cardiac risk index and NT-proBNP with perioperative cardiovascular complications according to multivariate regression data

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
ИКР Lee	1,4825	0,7792–2,8205	0,2302
ИКР MICA	1,2777	0,8289–1,9695	0,2671
Предоперационный уровень NT-proBNP	1,0038	1,0010–1,0065	0,0072

Таблица 7. Значимость разных типов предикторов сердечно-сосудистых осложнений по данным многофакторной регрессии

Table 7. Significance of different types of cardiovascular complications predictors according to multivariate regression data

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Сопутствующая ИБС	0,5122	0,1004–2,6130	0,4210
Класс ASA	0,8784	0,1094–7,0525	0,9029
Высокий кардиальный риск операции	5,7439	1,1027–29,9181	0,0379
ИКР Lee	1,9819	0,8893–4,4170	0,0943
ИКР MICA	0,9146	0,4001–2,0906	0,8324
Предоперационный уровень NT-proBNP	1,0044	1,0015–1,0073	0,0033

NT-proBNP сохранил предикторную значимость (табл. 6).

Сравнительная оценка информативности различных предикторов. При совместном анализе независимых предикторов ССО различных типов значимость подтвердили только два: высокий кардиальный риск оперативного вмешательства и предоперационный уровень NT-proBNP (табл. 7).

Несмотря на статистическую значимость риска операции, процент правильно отклассифицированных наблюдений по результатам многофакторной регрессии не увеличился по сравнению с анализом NT-proBNP в качестве единственного предиктора и составил 88,9%. При сравнительном анализе ROC-кривых ППК NT-proBNP была на 0,188 ($p = 0,0195$) больше, чем ППК предиктора «высокий кардиальный риск операции».

Обсуждение

Можно констатировать, что при операциях на сосудах ряд общеклинических, специальных расчетных и лабораторных показателей был ассоциирован с развитием ССО. Однако клиницисту для принятия конкретных решений об изменении или дополнении лечебно-диагностической тактики не всегда достаточно просто информации о повышенном риске ССО. Необходима количественная характеристика степени вероятности и точности такого прогноза, которые зависят от разделительной способности предиктора [6, 39]. Эта способность у показателей разных типов существенно варьировалась.

Одним из предикторов ССО явилась сопутствующая ИБС, характерная, по нашим данным, для более чем 40% больных рассматриваемой категории. ИБС является общепризнанным фактором риска ССО и кардиальной летальности в некардиальной хирургии [3, 15]. Алгоритмы медицинской тактики

при нестабильной ИБС и/или остром коронарном синдроме достаточно разработаны и освещены в соответствующих рекомендациях [2, 15]. Однако вопрос об оптимальной лечебно-диагностической тактике при стабильной ИБС нельзя признать полностью решенным. В настоящее время считают, что у бессимптомных больных с ИБС не следует расширять предоперационное обследование и можно выполнять плановые некардиохирургические операции, в том числе высокого риска [3, 11, 24, 28, 44]. Вместе с тем отсутствие анамнестических и клинических признаков ИБС не исключает тяжелого атеросклеротического поражения венечного русла вплоть до критических стенозов ствола левой коронарной артерии [15], наличие которых создает непосредственную угрозу для жизни. Тем не менее, рутинно выполнять у хирургических больных с ИБС нагрузочные тесты и/или использовать рентгеноконтрастные исследования, тем более коронароангиографию, невозможно и неоправданно [11].

По нашим данным, наличие ИБС или комбинация ИБС и ХСН, несмотря на отчетливую предикторную значимость, не обеспечивают точного прогноза ССО, что подтверждается низким (около 60%) уровнем чувствительности и специфичности, и не может само по себе влиять на лечебную тактику. Вместе с тем эти варианты коморбидности, несомненно, создают показания к дополнительному обследованию больных для выявления предикторов, способных более точно прогнозировать риск ССО [20, 24].

Наряду с сопутствующей ИБС, значимо ассоциированы с ССО были класс ASA, указывающий на тяжелое или крайне тяжелое состояние больных, и выполнение операций высокого риска. Крупное отечественное многоцентровое исследование STOPRISK указывает на важную роль этих показателей в прогнозировании риска неблагоприятных исходов некардиальных оперативных вмешательств

[4]. Вместе с тем чувствительность обоих предикторов не достигала 50%. Низкая чувствительность оценки по ASA в рассматриваемой клинической ситуации вполне закономерна, учитывая, что эта шкала не является специализированным инструментом для прогноза ССО [16, 22, 40, 43]. Тем не менее, попытки использовать шкалу ASA для оценки риска ССО, в том числе при операциях на сосудах, с разной степенью успеха предпринимаются на протяжении многих лет [19, 36, 40]. Характерно, что установленное пороговое значение оценки ASA совпало с уровнем (> 3), приводимым другими исследователями в качестве предиктора ССО [19].

Безусловно, большой объем и травматичность оперативного вмешательства являются важнейшими факторами, повышающими риск неблагоприятных исходов [4]. В полной мере это относится и к кардиальному риску, т. е. риску развития острого инфаркта миокарда и кардиальной смерти в течение 30 суток после операции $> 5\%$ [3, 11]. Низкая чувствительность этого предиктора, вероятно, частично обусловлена его «оператор-зависимостью». В разных странах, в разных клиниках и даже у разных хирургов травматичность одинаковых операций значительно варьируется. Постоянно происходит пересмотр взглядов на кардиальный риск оперативных вмешательств [26, 28, 33, 44]. Не углубляясь в детальный анализ этого вопроса, отметим, что национальные и международные клинические рекомендации единодушно относят к оперативным вмешательствам высокого кардиального риска все операции на сосудах за исключением каротидной эндартерэктомии. Это полностью подтвердилось у обследованных нами больных.

Некоторые клиницисты в качестве значимого предиктора ССО выделяют пожилой возраст, например, старше 65 лет [19, 21]. Не вызывает сомнений, что у гериатрических больных чаще диагностируют ИБС и другие сопутствующие заболевания [2, 4]. Кроме того, возраст входит во многие ИКР [15]. Однако, по нашим данным, при выполнении операций на сосудах возраст не имеет самостоятельной предикторной значимости.

В последние годы происходит отчетливое расширение возрастных рамок контингента больных, рассматриваемых в качестве группы риска ССО. К последней стали относить больных 45 лет и старше, а при операциях на сосудах всех взрослых в возрасте 18 лет и старше [20, 24]. Обследованные нами больные, оперированные на сосудах, были старше 45 лет. Поэтому отсутствие у них предикторной значимости возраста представляется вполне закономерным.

Одним из распространенных способов оценки риска развития периоперационных ССО являются количественные ИКР. Они входят во многие отечественные и зарубежные рекомендации по риск-снижающей стратегии в некардиальной хирургии [2, 3, 11, 44]. Предикторами ССО у обследованных больных явились ИКР Lee и ИКР МІСА. Оба этих ИКР считают наиболее валидными [9, 11, 14, 15, 18, 41].

Вместе с тем опубликованы данные о недостаточной информативности ИКР в реальной практике отечественного здравоохранения [10]. Нет полного удовлетворения при использовании ИКР и по мнению некоторых зарубежных авторов [27, 41]. ИКР Хороненко, хорошо зарекомендовавший себя в других клинических ситуациях [12, 13], у больных, оперируемых на сосудах, прогностической значимости не подтвердил.

Характеристики разделительной способности у ИКР Lee оказались явно неудовлетворительными. Чувствительность и специфичность ИКР МІСА, хотя и были более высокими и сбалансированными, не достигали уровня, достаточного для уверенного прогноза ССО [6, 39]. В этой связи следует отметить, что интерес к обязательному подсчету ИКР в последние годы начал снижаться, хотя входящие в них показатели рекомендуют обязательно учитывать [20, 24]. Например, у больных 45 лет и старше при наличии хотя бы одного из факторов риска, входящих в ИКР Lee, рекомендуют использование диагностических мер, направленных на более точную оценку степени кардиального риска.

К последним все чаще относят определение содержания в крови BNP и/или NT-proBNP [1, 3, 28, 44]. В самое последнее время эти биомаркеры стали занимать центральное место в алгоритмах оценки риска ССО [20, 24, 47]. Среди всех изученных потенциальных предикторов предоперационный уровень NT-proBNP продемонстрировал наилучшую разделительную способность. Содержание биомаркера в крови более 218 пг/мл указывало на риск ССО с чувствительностью и специфичностью, превышавшими 80%, что делает возможным достаточно уверенный прогноз.

Резко возросший в течение последних лет интерес к диагностическому и прогностическому использованию BNP/NT-proBNP в различных клинических ситуациях связан с их универсальностью и способностью оценивать функциональное состояние миокарда при различных заболеваниях. Наряду с механическим растяжением кардиомиоцитов, стимулами для синтеза BNP могут быть ишемия, воспаление, окислительный дистресс, некоторые циркулирующие биологически активные вещества и др. [38]. Ишемия миокарда, в том числе без клинических проявлений, сопровождается экспрессией гена, регулирующего синтез BNP [23, 29]. При ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы верифицированы генетические маркеры изменения синтеза BNP [32]. Это может объяснить высокую чувствительность и специфичность этой категории биомаркеров, отражающих индивидуальные функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у конкретного больного.

Внедрение контроля NT-proBNP в отечественную практику имеет некоторые особенности, обусловленные тем, что референсные значения и скрининговые уровни биомаркера, определенные с помощью отечественных реактивов для твердофазного иммуно-

ферментного анализа, практически в 1,5 раза ниже значений, устанавливаемых при иммунохемилюминесцентном анализе [7]. В международных рекомендациях в качестве прогностически неблагоприятного уровня NT-proBNP приводят значения около 350 пг/мл [20, 24, 47], которые заметно превышают ПЗ у обследованных больных. Поэтому, оценивая содержание NT-proBNP в крови, следует располагать информацией о варианте лабораторной методики и актуальных референсных значениях показателя [7].

Вторым биомаркером, активно обсуждаемых в рамках риск-снижающей стратегии, является сTn [20, 24, 37, 47]. По нашим данным, при использованной методике определения сTnI роль оценки его уровня оказалась двойственной. С одной стороны, его количественные значения не были ассоциированы с развитием ССО. Учитывая, что в 98,4% наблюдений уровень биомаркера находился в диапазоне референсных значений, можно констатировать, что любое значение сTnI, не выходящее за верхнюю границу нормы, не является предиктором ССО. С другой стороны, у больных с уровнем биомаркера, ее превышающим, диагностировали ССО, что подчеркивает клиническую значимость его мониторинга. Вероятно, у этих больных имело место повреждение миокарда, не проявлявшееся клинически [45], что, скорее всего, создавало противопоказания для планового оперативного вмешательства.

Полагаем, что содержание сTnI в крови, определенное с помощью использованной методики, которая не является высокочувствительной, является не столько прогностическим приемом по оценке риска ССО, сколько диагностической мерой, направленной на установление противопоказаний к операции, а также на своевременное выявление послеоперационных осложнений [20, 47].

Изложенное соображение справедливо только в отношении использованной лабораторной процедуры определения сTnI. Методики определения сTn не стандартизованы, результаты определения биомаркера в разных лабораториях могут значительно варьироваться, иметь различающиеся референсные

значения и чувствительность [46]. Есть основания полагать, что при использовании высокочувствительных методик измерения содержания сTn в крови удастся установить ПЗ биомаркера, формально не превышающее верхнюю границу нормы, но обладающее отчетливой разделительной способностью в отношении ССО [45].

При многофакторной регрессии, выполненной на завершающем этапе исследования, предикторную значимость подтвердили выполнение операции высокого кардиального риска и предоперационный уровень NT-proBNP. Этот результат соответствует наиболее современной рекомендации [20] оценивать BNP/NT-proBNP у всех больных старше 18 лет, которым планируют операции на сосудах. Авторы рекомендаций рассматривают этот прием в качестве основной меры по оценке кардиального риска. Результаты настоящего исследования дают полные основания поддержать эту точку зрения.

Выводы

1. На повышенную вероятность ССО при операциях на сосудах у больных 45 лет и старше указывает ряд общеклинических, специальных расчетных и лабораторных показателей. Периоперационные ССО ассоциированы с наличием ИБС или комбинации ИБС и ХСН, классом ASA > 3, выполнением операции высокого кардиального риска, ИКР Lee > 2 баллов, ИКР MICA > 0,82% и предоперационным содержанием в крови NT-proBNP > 218 пг/мл, однако только последний предиктор обеспечивал прогностическую модель очень хорошего качества и уровень чувствительности/специфичности, достаточный для уверенного прогноза ССО.

2. При многофакторной логистической регрессии предикторную значимость подтвердили только выполнение операции высокого кардиального риска и NT-proBNP, что дает основания рекомендовать максимально широкое использование этого биомаркера в некардиальной хирургии, особенно при операциях на сосудах.

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. Заболотских И. Б., Баутин А. Е., Замятин М. Н. и др. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 5–24. doi: 10.17116/anaesthesiology20190315.
2. Заболотских И. Б., Григорьев Е. В. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца / Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями / под ред. И. Б. Заболотских. М.: Практическая медицина, 2019. – С. 65–104.
3. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 3. – С. 5–16. doi: 10.17116/anaesthesiology20200315.
4. Заболотских И. Б., Трембач Н. В., Магомедов М. А. и др. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминаль-

REFERENCES

1. Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N. et al. Perioperative management of patients chronic heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 3, pp. 5–24. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology20190315.
2. Zabolotskikh I.B., Grigor'ev E.V. Perioperacionnoe vedenie pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca / Perioperacionnoe vedenie pacientov s soputstvuyushimi zaboevanyami. I.B. Zabolotskikh, eds., Moscow, Prakticheskaya medicina, 2019, pp. 65–104. (In Russ.).
3. Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E. et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 3, pp. 5–16. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology20200315.
4. Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Magomedov M.A. et al. Possibilities of preoperative assessment of the risk of an adverse outcomes after abdominal sur-

- ных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 4. – С. 12–27. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
5. Драпкина О. М., Джиоева О. Н. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 253–258. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2558.
 6. Ковалев А. А., Кузнецов Б. К., Ядченко А. А. и др. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 4. – С. 10–113. doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.
 7. Козлов И. А., Соколов Д. А. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике // Общая реаниматология. 2023. – Т. 19, № 1. – С. 4–12. doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2272.
 8. Комаров А. С., Соколов Д. А., Ганерт А. Н. и др. Миокардиальное повреждение у пациентов с гипертонической болезнью при остеосинтезе бедра и спинальной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 79–86. doi: 10.17816/1993-6508-2022-16-1-79-86.
 9. Котвицкая З. Т., Колотова Г. Б., Руднов В. А. и др. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 32–37. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.
 10. Мороз В. В., Добрушина О. Р., Стрельникова Е. П. и др. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 26–31. doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-26.
 11. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. Российское кардиологическое общество. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Neserdechne_operacii.pdf (дата обращения 25.01.2023).
 12. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 6–13. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13.
 13. Соколов Д. А., Любощевский П. А., Староверов И. Н. и др. Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 62–72. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72.
 14. Сумин А. Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 749–758. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-08.
 15. Сумин А. Н., Барабаш О. Л., Барабаш Л. С. Кардиальные операции при некардиальных хирургических операциях. – Кемерово: Кузбасвузиздат, 2013. – 176 с.
 16. Трэмбач Н. В., Заболотских И. Б. Модель прогнозирования критических инцидентов при обширных абдоминальных операциях // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 2. – С. 98–104. doi: 10.17116/anaesthesiology202102198.
 17. Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Лагутин М. Б. и др. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – Т. 4. – С. 22–27. PMID: 19827200.
 18. Эзугбая Б. С., Шолин И. Ю., Аветисян В. А. и др. Периоперационная оценка кардиологического риска при некардиохирургических оперативных вмешательствах // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – Т. 17. – С. 61–65. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-61-65.
 19. Acheampong D., Guerrier S., Lavarias V. et al. Risk factors contributing to cardiac events following general and vascular surgery // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2018. – № 33. – P. 16–23. doi: 10.1016/j.amsu.2018.08.001.
 20. Alphonsus C. S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery // *S. Afr. Med. J.* – 2021. – Vol. 111, № 10b. – P. 13424. PMID: 34949237.
 21. Banco D., Dodson J. A., Berger J. S. et al. Perioperative cardiovascular outcomes among older adults undergoing in-hospital noncardiac surgery // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2021. – Vol. 69, № 10. – P. 2821–2830. doi: 10.1111/jgs.17320.
 22. Cohen M. M., Duncan P. G. Physical status score and trends in anesthetic complications // *J. Clin. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 41, № 1. – P. 83–90. doi: 10.1016/0895-4356(88)90012-1.
 23. Cortés R., Roselló-Lleti E., Rivera M. et al. Expression of B-type natriuretic peptide forms in ischemic human hearts // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 158, № 2. – P. 199–204. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.014.
 24. Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Predictive value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2020, vol. 19, no. 5, p. 2558. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2558.
 25. Kovalev A.A., Kuznetsov B.K., Yadchenko A.A. et al. Assessment of the quality of a binary classifier in research. *Health and Ecology Issues*. 2020, no. 4, pp. 105–113. (In Russ.) doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.
 26. Kozlov I.A., Sokolov D.A. Assessment of the Myocardial Stress Biomarker NT-proBNP in Real Clinical Practice. *General Reanimatology*, 2023, vol. 19, no. 1. P. 4–12. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2272.
 27. Komarov A.S., Sokolov D.A., Ganert A.N. et al. Myocardial injury in patients with hypertonic disease at osteosynthesis of the hip and spinal anesthesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2022, vol. 16, no. 1, pp. 79–86. (In Russ.) doi: 10.17816/RA108001.
 28. Kotvitskaya Z.T., Kolotova G.B., Rudnov V.A. et al. Intraoperative risk factors of myocardial infarction in non-cardiac surgeries. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 32–37. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.
 29. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P. et al. Predictors of Cardiac Complications of Abdominal and Small Pelvic Surgery in Elderly and Senile Patients. *General Reanimatology*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. 26–31. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-26.
 30. Rekomendacii po ocenke i korrekcii serdechno-sosudistykh riskov pri neserdechnykh operatsiyah. Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo, Rabochaya gruppa RKO, 2022. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Neserdechne_operacii.pdf (Accessed 25.01.2023). (In Russ.)
 31. Sokolov D.A., Kozlov I.A. Information Value of Calculated Hematological Indices in the Assessment of Cardiac Risk in Oncological Surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 6–13. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13.
 32. Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A., Staroverov I.N. et al. Posthospital Cardiovascular Complications in Patients after Non-Cardiac Surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 62–72. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72.
 33. Sumin A.N. Actual Issues of the Cardiac Complications Risk Assessment and Correction in Non-Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. 749–758. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-08.
 34. Sumin A.N., Barabash O.L., Barabash L.S. Kardial'nye operacii pri nekarzial'nykh hirurgicheskikh operatsiyah. Kemerovo, Kuzbasvuzizdat, 2013, 176 p. (In Russ.)
 35. Trembach N.V., Zabolotskikh I.B. Critical incident prediction model in advanced abdominal surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2021, no 2, pp. 98–104. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202102198.
 36. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B., Shemetova M.M. Diagnosis and risk assessment of perioperative cardiovascular complications in geriatric patients in oncological surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 2009, vol. 4, pp. 22–27. (In Russ.) PMID: 19827200.
 37. Ezugbay B.S., Sholin I.Yu., Avetisyan V.A., Koryachkin V.A., Baturin D.A. Perioperacionnaya ocenkakardiologicheskogo riska pri nekarδιοhirurgicheskikh operativnykh vmeshatel'stvah. *Innovacionnaya medicina Kubani*, 2020, vol. 17, pp. 61–65. (In Russ.) doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-61-65.
 38. Acheampong D., Guerrier S., Lavarias V. et al. Risk factors contributing to cardiac events following general and vascular surgery. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2018, no. 33, pp. 16–23. doi: 10.1016/j.amsu.2018.08.001.
 39. Alphonsus C.S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery. *S. Afr. Med. J.*, 2021, vol. 111, no. 10b, pp. 13424. PMID: 34949237.
 40. Banco D., Dodson J.A., Berger J.S. et al. Perioperative cardiovascular outcomes among older adults undergoing in-hospital noncardiac surgery. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2021, vol. 69, no. 10, pp. 2821–2830. doi: 10.1111/jgs.17320.
 41. Cohen M.M., Duncan P.G. Physical status score and trends in anesthetic complications. *J. Clin. Epidemiol.*, 1988, vol. 41, no 1, pp. 83–90. doi: 10.1016/0895-4356(88)90012-1.
 42. Cortés R., Roselló-Lleti E., Rivera M. et al. Expression of B-type natriuretic peptide forms in ischemic human hearts. *Int. J. Cardiol.*, 2012, vol. 158, no. 2, pp. 199–204. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.014.

24. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
25. Duceppe E., Patel A., Chan M. T. V. et al. Preoperative N-terminal pro-b-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 172, № 2. – P. 96-104. doi: 10.7326/M19-2501.
26. Fleisher L. A., Beckman J. A., Brown K. A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 17. – P. 1707-17032. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.001.
27. Fronczek J., Polok K., Devereaux P. J. et al. External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123, № 4. – P. 421-429. doi: 10.1016/j.bja.2019.05.029.
28. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. – 2017. – Vol. 78, № 6. – P. 327-332. doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.
29. Goetze J. P., Christoffersen C., Perko M. et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17, № 9. P. 1105-1107. doi: 10.1096/fj.02-0796fje.
30. Green S. B. How many subjects does it take to do a regression analysis // *Multivariate Behav. Res.* – 1991. – Vol. 26, № 3. – P. 499-510. doi: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
31. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 4. – P. 381-387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309
32. Hahn M., Stamer U. M., Luedi M. M. et al. ASA Status, *NPPA/NPPB* Haplotype and coronary artery disease have an impact on BNP/NT-proBNP plasma levels // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 766. doi: 10.3390/cells11050766.
33. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. Heart. J.* – 2014. – Vol. 35, № 35. – P. 2383-2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
34. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 10. – P. 1043-1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
35. Lee L. K. K., Tsai P. N. W., Ip K. Y. et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review // *Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 74 (Suppl 1). – P. 67-79. doi: 10.1111/anae.14511.
36. Lundqvist B. W., Bergström R., Engloff E. Cardiac risk in abdominal aortic surgery // *Acta Chir. Scand.* – 1989. – Vol. 155, № 6-7. – P. 321-328. PMID: 2816216.
37. Machado M. N., Rodrigues F. B., Nakazone M. A. et al. Prediction of death after noncardiac surgery: potential advantage of using high-sensitivity troponin t as a continuous variable // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. e018008. doi: 10.1161/JAHA.120.018008.
38. Mahadavan G., Nguyen T. H., Horowitz J. D. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 160-166. doi: 10.1097/HCO.0000000000000036.
39. Mandrekar J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. 1315-1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.
40. Meyer A. C., Eklund H., Hedström M. et al. The ASA score predicts infections, cardiovascular complications, and hospital readmissions after hip fracture – A nationwide cohort study // *Osteoporos Int.* – 2021. – Vol. 32, № 11. – P. 2185-2192. doi: 10.1007/s00198-021-05956-w.
41. Mureddu G. F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 2017. – Vol. 87. – P. 16-20. doi: 10.4081/monaldi.2017.848.
24. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
25. Duceppe E., Patel A., Chan M.T.V. et al. Preoperative N-terminal pro-b-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 172, no. 2, pp. 96-104. doi: 10.7326/M19-2501.
26. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, vol. 50, no. 17, pp. 1707-17032. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.001.
27. Fronczek J., Polok K., Devereaux P.J. et al. External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2019, vol. 123, no. 4, pp. 421-429. doi: 10.1016/j.bja.2019.05.029.
28. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, 2017, vol. 78, no. 6, pp. 327-332. doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.
29. Goetze J.P., Christoffersen C., Perko M. et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.*, 2003, vol. 17, no. 9, pp. 1105-1107. doi: 10.1096/fj.02-0796fje.
30. Green S.B. How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate Behav. Res.*, 1991, vol. 26, no. 3, pp. 499-510. doi: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
31. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 4, pp. 381-387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309.
32. Hahn M., Stamer U.M., Luedi M.M. et al. ASA Status, *NPPA/NPPB* Haplotype and coronary artery disease have an impact on BNP/NT-proBNP plasma levels. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 5, p. 766. doi: 10.3390/cells11050766.
33. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart. J.*, 2014, vol. 35, no. 35, pp. 2383-2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
34. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043-1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
35. Lee L.K.K., Tsai P.N.W., Ip K.Y. et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review. *Anaesthesia*, 2019, vol. 74, suppl 1, pp. 67-79. doi: 10.1111/anae.14511.
36. Lundqvist B.W., Bergström R., Engloff E. Cardiac risk in abdominal aortic surgery. *Acta Chir. Scand.*, 1989, vol. 155, no. 6-7, pp. 321-328. PMID: 2816216.
37. Machado M.N., Rodrigues F.B., Nakazone M.A. et al. Prediction of death after noncardiac surgery: potential advantage of using high-sensitivity troponin t as a continuous variable. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021, vol. 10, no. 6, p. e018008. doi: 10.1161/JAHA.120.018008.
38. Mahadavan G., Nguyen T.H., Horowitz J.D. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr. Opin. Cardiol.*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 160-166. doi: 10.1097/HCO.0000000000000036.
39. Mandrekar J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J. Thorac. Oncol.*, 2010, vol. 5, no. 9, pp. 1315-1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.
40. Meyer A.C., Eklund H., Hedström M. et al. The ASA score predicts infections, cardiovascular complications, and hospital readmissions after hip fracture – A nationwide cohort study. *Osteoporos Int.*, 2021, vol. 32, no. 11, pp. 2185-2192. doi: 10.1007/s00198-021-05956-w.
41. Mureddu G.F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi Arch. Chest. Dis.*, 2017, vol. 87, pp. 16-20. doi: 10.4081/monaldi.2017.848.

42. Reis P, Lopes A. I., Leite D. et al. Incidence, predictors and validation of risk scores to predict postoperative mortality after noncardiac vascular surgery, a prospective cohort study // *Int. J. Surg.* – 2020. – № 73. – P. 89-93. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.12.010.
43. Roos L. L., Sharp S. M., Cohen M. M. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches // *J. Clin. Epidemiol.* – 1989. – Vol. 42, № 12. – P. 1193-206. doi: 10.1016/0895-4356(89)90118-2.
44. Smilowitz N. R., Berger J.S. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 3. – P. 279-290. doi: 10.1001/jama.2020.7840.
45. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
46. Thygesen K., Mair J., Katus H. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 18. – P. 2197-204. doi: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679.
47. Yurttas T., Hidvegi R., Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 351. doi: 10.3390/jcm9020351.
42. Reis P, Lopes A.I., Leite D. et al. Incidence, predictors and validation of risk scores to predict postoperative mortality after noncardiac vascular surgery, a prospective cohort study. *Int. J. Surg.*, 2020, no. 73, pp. 89-93. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.12.010.
43. Roos L.L., Sharp S.M., Cohen M.M. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches. *J. Clin. Epidemiol.*, 1989, vol. 42, no. 12, pp. 1193-206. doi: 10.1016/0895-4356(89)90118-2.
44. Smilowitz N.R., Berger J.S. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 3, pp. 279-290. doi: 10.1001/jama.2020.7840.
45. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, vol. 72, no. 18, pp. 2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
46. Thygesen K., Mair J., Katus H. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.*, 2010, vol. 31, no. 18, pp. 2197-204. doi: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679.
47. Yurttas T., Hidvegi R., Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 351. doi: 10.3390/jcm9020351.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколов Дмитрий Александрович

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», врач анестезиолог-реаниматолог.

150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7.

E-mail: d_inc@mail.ru, SPIN: 9298-7683,

ORCID: 0000-0002-8186-8236

Козлов Игорь Александрович

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

E-mail: iakozlov@mail.ru, SPIN: 9019-8498,

ORCID: 0000-0003-1910-0207

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sokolov Dmitrii A.

Yaroslavl State Medical University, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia.

Regional Clinical Hospital, anesthesiologist-resuscitator.

7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia.

E-mail: d_inc@mail.ru, SPIN: 9298-7683, ORCID:

0000-0002-8186-8236

Kozlov Igor A.

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky,

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia.

E-mail: iakozlov@mail.ru, SPIN: 9019-8498,

ORCID: 0000-0003-1910-0207



Сравнение эффективности продленной ультразвук-ассистированной блокады в плоскости мышцы разгибателя спины и продленной эпидуральной анестезии при операциях минимально инвазивного коронарного шунтирования

А. В. СТУКАЛОВ¹, Р. Е. ЛАХИН¹, Е. Ю. ГАРБУЗОВ², Е. Н. ЕРШОВ¹, Н. В. СТУКАЛОВ¹

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

² Городская больница № 40, г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение эффективности продленной ультразвук-ассистированной блокады в плоскости мышцы разгибателя спины и продленной торакальной эпидуральной анестезии при операциях MIDCAB.

Материалы и методы. Проведено проспективное двухцентровое рандомизированное исследование с участием 45 пациентов, которым выполнена операция MIDCAB. Помимо общей анестезии, в 1-й группе ($n = 22$) выполняли продленный ESP-блок, во 2-й группе ($n = 23$) выполняли продленную эпидуральную анестезию.

Результаты. Снижение артериального давления, вызванное развитием регионарного блока, на всех этапах анестезии было более выраженным при использовании эпидуральной анестезии. Во 2-й группе была выше дозировка норадреналина: 0,06 (0,05; 0,0725) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ в 1-й группе и 0,16 (0,16; 0,16) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ во 2-й группе, $p < 0,001$. Продолжительность продленной искусственной вентиляции легких в 1-й группе была ниже и составила 102,5 (90; 110) минут против 110 (110; 115) минут во 2-й группе. Продолжительность оперативного вмешательства между группами не различалась, общее потребление фентанила за анестезию было выше в 1-й группе: 0,7 (0,6; 0,8) мг против 0,6 (0,5; 0,1) мг во 2-й группе ($p < 0,001$). После операции боль расценивали как слабую и умеренную в обеих группах, на этапах от 4 часов до 32 часов в покое и при кашле в группе с эпидуральной анальгезией боль была меньше. Через 48 часов статистических различий между группами не было. Оценка боли при кашле в обеих группах не превышала 3 балла и в экстренной анальгезии пациенты не нуждались.

Вывод. При операциях MIDCAB продленный ESP-блок является эффективным методом регионарной анестезии. Обеспечивая достаточно высокий уровень анальгезии, использование ESP-блока во время операции лишь незначительно увеличивает потребность в применении фентанила. В послеоперационном периоде при использовании ESP-блока экстубация происходит раньше, а анальгезия в целом сравнима с эпидуральной блокадой.

Ключевые слова: сочетанная анестезия, регионарная анестезия, эпидуральная анестезия, Erector Spinae Plane block, ESP-блок, минимально инвазивное коронарное шунтирование, MIDCAB, мультимодальное обезболивание

Для цитирования: Стукалов А. В., Лахин Р. Е., Гарбузов Е. Ю., Ершов Е. Н., Стукалов Н. В. Сравнение эффективности продленной ультразвук-ассистированной блокады в плоскости мышцы разгибателя спины и продленной эпидуральной анестезии при операциях минимально инвазивного коронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 17–28. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-17-28

Comparison of the efficiency of prolonged ultrasound-guided erector spinae plane block and prolonged epidural anesthesia in minimally invasive coronary bypass surgery

A. V. STUKALOV¹, R. E. LAKHIN¹, E. YU. GARBUZOV², E. N. ERSHOV¹, N. V. STUKALOV¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² City hospital № 40, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study was to evaluate the effectiveness of prolonged ESP-block in comparison with prolonged thoracic epidural anesthesia in MIDCAB surgery.

Materials and methods. We conducted a prospective randomised two centre study with 45 patients who underwent MIDCAB surgery. In addition to general anesthesia, prolonged ESP-block was performed in group 1 ($n = 22$), and prolonged epidural anesthesia was performed in group 2 ($n = 23$).

Results. The decrease in blood pressure caused by the development of the regional block at all stages of anesthesia was more pronounced when using epidural anesthesia. In group 2, the dosage of norepinephrine was higher: 0.06 (0.05; 0.0725) mcg/kg–1/min–1 in group 1 and 0.16 (0.16; 0.16) mcg/kg/min in group 2, $p < 0.001$. The duration of prolonged mechanical ventilation in group 1 was lower and amounted to 102.5 (90; 110) minutes versus 110 (110; 115) minutes in group 2. The duration of surgery did not differ between the groups, the fentanyl consumption for anesthesia was higher in group 1: 0.7 (0.6; 0.8) mg versus 0.6 (0.5; 0.1) mg in group 2 ($p < 0.001$). Postoperatively, pain was rated as mild to moderate in both groups, with less pain in the group with epidural analgesia at stages 4 to 32 hours at rest and on coughing. After 48 hours, there were no statistical differences between the groups. The score of pain during coughing in both groups did not exceed 3 points, and patients did not need emergency analgesia.

Conclusion. In MIDCAB operations, the prolonged ESP-block is an effective method of regional anesthesia. While providing a sufficiently high level of analgesia, the use of the ESP-block during surgery only slightly increases the fentanyl usage. In the postoperative period, when using the ESP-block, extubation occurs earlier, and analgesia is almost as good as epidural blockade.

Key words: combined anesthesia, regional anesthesia, epidural anesthesia, Erector Spinae Plane block, ESP-block, minimally invasive coronary bypass surgery, MIDCAB, multimodal analgesia

For citation: Stukalov A. V., Lakhin R. E., Garbuzov E. Yu., Ershov E. N., Stukalov N. V. Comparison of the efficiency of prolonged ultrasound-guided erector spinae plane block and prolonged epidural anesthesia in minimally invasive coronary bypass surgery // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 17–28. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-17-28

Для корреспонденции:

Анатолий Владимирович Стукалов
E-mail: zamkom-vma@mail.ru

Correspondence:

Anatoliy V. Stukalov
E-mail: zamkom-vma@mail.ru

Введение

В Российской Федерации около 7 млн человек страдают ишемической болезнью сердца [2]. Операция хирургической реваскуляризации миокарда является наиболее часто выполняемым типом кардиохирургического вмешательства. В последнее десятилетие в кардиохирургии все чаще отдается предпочтение операции минимально инвазивного коронарного шунтирования (minimally invasive direct coronary artery bypass – MIDCAB), при которой формирование шунта между внутренней грудной артерией и передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии выполняется на работающем сердце, без использования кардиopleгии и искусственного кровообращения (ИК). В качестве оперативного доступа при таких минимально инвазивных операциях применяется левосторонняя переднебоковая миниторакотомия, а не срединная стернотомия, выполняемая при открытых операциях на сердце. Традиционным подходом к интраоперационной анальгезии в кардиохирургии до сих пор является тактика высоких доз опиоидов. Послеоперационное обезболивание, как правило, также основано на применении опиоидов, так как неконтролируемое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в раннем послеоперационном периоде ассоциируется с более частым тромбозом коронарных шунтов [3]. Однако применение высоких дозы опиоидов имеет такие негативные последствия, как гиповентиляция, угнетение кашлевого рефлекса, частое развитие послеоперационной тошноты и рвоты, увеличение продолжительности искусственной вентиляции легких и времени нахождения прооперированных пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Использование регионарной анестезии позволяет существенно снизить опиоидную нагрузку, но выбор наиболее адекватного метода обезболивания у конкретного больного всегда является непростой задачей [4, 6]. Это связано со сложностью, нередко непредсказуемой длительностью выполнения процедуры регионарной блокады, отрицательным влиянием на жизненно важные органы и системы практически всех местных анестетиков, используемых для обезболивания [5, 33]. Одним из наиболее эффективных способов оптимизации анестезиологического обеспечения кардиохирургических операций и улучшения качества послеоперационного обезболивания является применение эпидуральной анестезии. Как компонент сочетанной анестезии во время кардиохирургической операции она позволяет существенно сни-

зить опиоидную нагрузку, а в послеоперационном периоде уменьшить время ИВЛ, снизить риски легочных осложнений и способствует ранней активизации пациента [12].

Факторами, ограничивающими применение эпидуральной анестезии при кардиохирургических операциях, являются выраженная артериальная гипотензия и высокий риск возникновения эпидуральной гематомы на фоне системной гепаринизации [32]. Кроме того, установка эпидурального катетера на верхнем грудном уровне часто сопряжена с повышенной технической сложностью. Это обстоятельство иногда даже опытному анестезиологу не позволяет в короткий срок гарантированно достичь регионарной блокады в условиях ограниченного времени, отведенного на подготовку к началу анестезии в кардиохирургической операционной. Затягивание начала операции, с одной стороны, порождает закономерное недопонимание в хирургической среде, а с другой – провоцирует повышенную тревожность у пациента даже на фоне адекватной премедикации [18].

Блокада в плоскости разгибателя спины (erector spinae plane block, ESP-блок) – это методика регионарной анестезии, при которой раствор местного анестетика (как правило, около 20–25 мл 0,5% раствора ропивакаина) вводится в пространство между внутренней фасцией мышцы разгибателя спины и рыхлой межпоперечной связкой, соединяющей поперечные отростки двух соседних позвонков. Местный анестетик вызывает унилатеральную блокаду ветвей спинномозговых нервов, что надежно блокирует болевую импульсацию от грудной стенки и органов груди. Началом активного изучения возможности применения ESP-блока в самых различных областях хирургии [36] стало сообщение M. Forero et al. в сентябре 2016 г. об этой методике регионарной анестезии как о новом методе лечения торакальной нейропатической боли [20].

Наличие высоких рисков при катетеризации эпидурального пространства на фоне системной гепаринизации, а также анатомические особенности верхнего грудного отдела позвоночника стали причиной поиска места и роли ESP-блока в кардиохирургии [23–25]. В ряде исследований была показана его эффективность при операциях на открытом сердце со стернотомией и ИК [7, 10, 17, 24, 30, 35]. Поскольку при операциях MIDCAB доступ к сердцу осуществляется посредством торакотомии, то данные о высокой эффективности двухстороннего ESP-блока при операциях со стернотомией нельзя полностью экстраполировать на данную категорию пациентов. Каких-либо работ, исследующих эффек-



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

тивность использования продленного варианта одностороннего ESP-блока при операциях MIDCAB, на данный момент нет [7]. Данное обстоятельство определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – изучение эффективности продленной ультразвук-ассистированной блокады в плоскости мышцы разгибателя спины и продленной торакальной эпидуральной анестезии при операциях MIDCAB.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное двухцентровое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 45 пациентов кардиохирургического профиля, которым было необходимо выполнение операции MIDCAB. Для участия в исследовании были отобраны 50 пациентов. Их рандомизация на две группы была осуществлена при помощи метода конвертов. В 1-ю группу (ESP) были включены 25 пациентов, которым перед индукцией общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) выполняли катетеризацию субфасциального пространства m. erector spinae на уровне поперечного отростка Th₄ позвонка и проводили продленный ESP-блок. Во 2-ю группу (эпидуральная анестезия) вошли также 25 пациентов, которым в качестве регионарного компонента сочетанной анестезии выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на верхнем грудном уровне (Th₄-Th₅) и проводили продленную эпидуральную анестезию.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии соответствия. Критерии включения: планирование операции MIDCAB с оперативным

доступом через левостороннюю переднебоковую миниторакотомию в 4 межреберье, операция off-pump (без проведения кардиоплегии и ИК), возраст от 18 до 75 лет.

Критерии не включения: аллергия на местные анестетики, прием антидепрессантов и лекарственных препаратов для лечения хронического болевого синдрома, ожирение III степени (индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), отказ пациента от участия в исследовании.

Критериями исключения из исследования были решение лечащего врача-кардиохирурга о необходимости прекращения участия в исследовании в интересах пациента или хирургической бригады, конверсия оперативного доступа и возникшая необходимость применения ИК в ходе операции, отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов.

В ходе проводимого исследования из него были исключены 5 пациентов. В 1-й группе два пациента непосредственно в день операции отказались от участия в исследовании, а одному пациенту в ходе операции потребовалась конверсия оперативного доступа. Во 2-й группе двум пациентам во время операции потребовалась конверсия оперативного доступа, срединная стернотомия и ИК.

Условия проведения. Исследование было проведено в кардиохирургическом отделении Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40», являющемся базой клиники хирургии усовершенствования врачей имени П. А. Куприянова

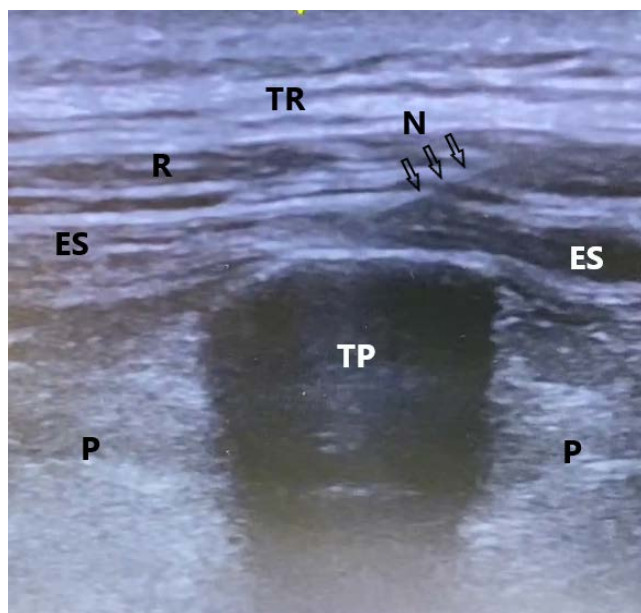


Рис. 2. Ультрасонографическая картина костно-мышечно-связочного комплекса спины:

TR – трапециевидная мышца; R – ромбовидная мышца; ES – мышца, выпрямляющая позвоночник; TP – поперечный отросток; P – плевра; N – игла

Fig. 2. Ultrasound picture of the musculoskeletal-ligamentous complex of the back: TR – trapezius muscle; R – rhomboid muscle; ES – erector spine muscle; TP – transverse process; P – pleura; N – needle

(ХУВ-1) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Продолжительность исследования. Исследование проводили с марта по октябрь 2022 г. Запланированная продолжительность периода включения в исследование составляла 8 месяцев. Продолжительность периода наблюдения по времени превышала продолжительность периода включения на 2 суток. В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не было. Промежуточными контрольными точками были уровень систолического, диастолического и среднего артериального давления на этапах анестезии, а также оценка боли в раннем послеоперационном периоде по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) в покое и при совершении пациентом покашливания.

Оперативное вмешательство. Для выполнения операции MIDCAB, заключающейся в формировании анастомоза между левой внутренней грудной артерией и передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии в положении пациента полулежа на правом боку, оперативный доступ выполняли посредством левосторонней переднебоковой миниторакотомии. Разрез кожи от левой парастернальной до передней подмышечной линии делали в IV или V межреберье в зависимости от конституции пациента, его длина составляла 8–9 см. У мужчин разрез кожи делали ниже соска, а у женщин – по кожной складке под левой молочной железой. Операции проводили на работающем сердце в условиях спонтанного кровообращения (off-pump).

Методика продленной регионарной анестезии. Регионарную анестезию с установкой катетера для продленной инфузии местного анестетика пациентам обеих групп начинали за полчаса до индукции общей анестезии в условиях оборудованной операционной. Все пациенты перед началом манипуляций были обеспечены периферическим венозным доступом, был налажен мониторинг АД, ЧСС, SpO₂ и проведена преинфузия 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора.

В 1-й группе пациентам выполняли пункцию и катетеризацию субфасциального пространства m. erector spinae на уровне поперечного отростка Th₄ позвонка. С этой целью использовали набор Контиплекс D (B. Braun, Германия) со срезом иглы 15° для продленной регионарной анестезии, использование которого позволяло методом «катетер-через-канюлю» устанавливать катетер для продленной регионарной анестезии под внутреннюю фасцию m. erector spinae. Для визуализации прилежащих анатомических структур линейный датчик Mindray L12–4s (Mindray Medical International Limited, Китай) портативного ультразвукового аппарата Mindray M5 (Mindray Medical International Limited, Китай) располагали параллельно позвоночному столбу примерно в 3 см латеральнее от него. При этом добивались отчетливой визуализации соседних поперечных отростков Th₄ и Th₅ позвонков, определяли находящиеся над поперечными отростками трапециевидную, большую ромбовидную мышцы и мышцу, выпрямляющую позвоночник. Под ультразвуковым контролем иглу повышенной эхогенности для регионарной анестезии размерностью 20G вводили в сагиттальной плоскости в краниокаудальном направлении к поперечному отростку Th₄ позвонка. После прохождения кончиком иглы гиперэхогенной внутренней фасции m. erector spinae и контакта кончика иглы с надкостницей поперечного отростка Th₄ позвонка вводили 5 мл 0,5% раствора ропивакаина (25 мг). После введения этого небольшого объема жидкости наблюдали отслоение внутренней фасции m. erector spinae от надкостницы поперечного отростка Th₄ позвонка и межпоперечной связки (рис. 2). Затем в образовавшееся путем введения объема жидкости субфасциальное пространство через иглу устанавливали катетер для продленной регионарной анестезии и через него вводили оставшийся объем анестетика – 15 мл 0,5% раствора ропивакаина. Через 25–30 минут с помощью теста pin prick производили оценку развития сенсорного блока по сенсорным дерматомам. За 60 минут до окончания операции через катетер начинали непрерывную микроструйную инфузию 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 10 мл/ч.

Во 2-й группе пациентам по стандартной методике выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на верхнем грудном уровне, в качестве точки пункции использовали межкостистый промежуток Th₄–Th₅. Применяли набор B. Braun (Германия) с иглой Перикан размерностью 18G

(игла со срезом Туохи) и катетером Перификс размерностью 20G для продленной эпидуральной анестезии. Катетер заводили в краниальном направлении на 4–5 см. После установки эпидурального катетера и проведения тест-дозы (3 мл 2% раствора лидокаина, при отсутствии признаков спинального блока в эпидуральное пространство через катетер вводили такое же количество местного анестетика, как и в 1-й группе (20 мл 0,5% раствора ропивакаина). За 30 минут до окончания операции через эпидуральный катетер начинали непрерывную микроструйную инфузию 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 7–8 мл/ч.

Методика проведения общей анестезии. Всем пациентам обеих групп после стандартной преоксигенации 100% кислородом через плотно наложенную лицевую маску и достижения $F_{et}O_2$ 90% выполняли индукцию общей анестезии (1,5–2,0 мг/кг пропофола, 3 мкг/кг фентанила). Тотальную миоплегию осуществляли введением 0,6 мг/кг рокурония, затем выполняли интубацию трахеи с использованием правой двухпросветной трубки. В обеих группах гипнотический компонент общей анестезии достигали ингаляцией 1,0 МАК (минимальная альвеолярная концентрация) севофлурана в кислородно-воздушной смеси через испаритель наркозного аппарата. В обеих группах вводили фентанил 0,2 мг за 2 минуты перед выполнением кожного разреза и далее фентанил в течение всей операции вводили «по требованию». Сигналом к введению 0,1–0,2 мг фентанила являлось развитие начальных признаков недостаточно надежной анальгезии в виде увеличения минутного потребления кислорода по сравнению с достигнутым ранее стабильным состоянием анестезии. ИВЛ проводили в режиме нормовентиляции, парциальное давление CO_2 в выдыхаемой газовой смеси удерживали в пределах 35–38 мм рт. ст. На этапе выделения внутренней грудной артерии для улучшения визуализации и повышения удобства работы хирургов осуществляли мобилизацию левого легкого и проводили однологочную ИВЛ. Инфузионную терапию сбалансированным кристаллоидным раствором проводили исходя из потребности оперируемого пациента в волемической поддержке; в среднем ориентировались на темп инфузии около 10 мл $кг^{-1} \cdot ч^{-1}$. При развитии некорректируемой инфузионной терапией гипотензии проводили вазопрессорную поддержку норадреналином, при этом ориентировались на поддержание целевого уровня среднего артериального давления (АД средн.) в интервале от 70 до 80 мм рт. ст. Адекватность перфузии тканей интраоперационно оценивали по показателям газового состава крови и темпа диуреза.

Применение антикоагулянтов. Использования нефракционированного гепарина в обеих группах избегали в течение 12 часов до постановки катетера для регионарной анестезии. От момента постановки катетера до введения во время операции MIDCAB расчетной дозы гепарина (150 МЕ/кг) у всех пациентов выдерживали временной интервал

как минимум в 60 минут. В послеоперационном периоде удаление катетера в обеих группах осуществляли не ранее 4 часов после последнего введения нефракционированного гепарина и только при условии нормальных показателей коагулограммы и количества тромбоцитов крови.

Послеоперационный период. По окончании операции все пациенты были переведены в ОРИТ, где им проводили продленную ИВЛ в режиме нормовентиляции. Экстубацию выполняли по возможности в более ранние сроки от момента окончания операции. Критериями для выполнения экстубации являлись отсутствие нестабильности гемодинамики и вазопрессорной/инотропной поддержки, объем спонтанного вдоха не менее 6 мл/кг идеальной массы тела, индекс Янг–Тобина < 65, ясное сознание, способность осуществить форсированный выдох, эквивалентом которого можно было считать возможность активно откашливать мокроту, а также выполнение пациентом тетрады Гейла. За 10 минут до экстубации всем прооперированным пациентам вводили внутривенно 8 мг ондансетрона. Продленную эпидуральную анальгезию и продленный ESP-блок проводили в течение 48 часов после экстубации. Скорость введения 0,2% раствора ропивакаина для эпидуральной анальгезии составляла 7–8 мл/ч, а для ESP-блока – 10 мл/ч. Различия в скорости микроструйной инфузии местного анестетика были обусловлены имеющимся опытом применения обеих методик на верхнем грудном уровне у пациентов кардиохирургического профиля.

Метод регистрации исходов исследования. Первичными конечными точками были общая доза фентанила за всю операцию и максимальная доза вазопрессорной поддержки норадреналином. Во время поддержания анестезии проводили инвазивный мониторинг артериального давления (АД) и формы пульсовой волны через катетер, установленный в лучевую артерию. Показатели АД регистрировали в карте наблюдения перед индукцией общей анестезии, сразу после индукции и далее с временным интервалом в 5 минут.

Вторичными конечными точками были оценка боли по ЦРШ в покое и при покашливании, а также продолжительность продленной ИВЛ. Оценку боли по ЦРШ в покое и при активном покашливании регистрировали сразу после экстубации и далее через 30 минут, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после операции. Оценку по ЦРШ производили от 0 до 10 баллов, где 0 означало полное отсутствие боли, а 10 – самую сильную боль, какую только можно вообразить. В случае развития устойчивого болевого синдрома с оценкой боли по ЦРШ ≥ 4 баллов резервным способом неотложной анальгезии было внутривенное болюсное введение трамадола в дозе 100 мг.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Перед проведением исследования авторами было получено одобрение от локального этического комитета при

Таблица 1. Характеристика пациентов и состояние гемодинамики перед операцией**Table 1. Characteristics of patients and the state of hemodynamics before surgery**

Показатель	1-я группа (ESP-блок), <i>n</i> = 22	2-я группа (ЭА), <i>n</i> = 23	Уровень значимости <i>p</i>
Возраст, лет	62 (58; 66,25)	64 (59; 72)	0,145**
Рост, см	173 (168,75; 178)	175 (172; 179)	0,232**
Вес, кг	85 (78,75; 89)	86 (83; 92)	0,284**
Индекс массы тела, кг/м ²	28,07 (27,3; 29,54)	28,4 (27,41; 29,59)	0,666**
Женщины, <i>n</i> (%)	10 (45,5%)	9 (39,1%)	0,542*
Мужчины, <i>n</i> (%)	12 (54,5%)	14 (60,9%)	
Длительность операции, мин	177,2 (173,75; 180)	175 (170; 180)	0,113**
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	6 (27,2)	8 (34,78)	0,419*
ПИКС, <i>n</i> (%)	10 (45,45)	12 (52,17)	0,518*
Ожирение 1–2 ст., <i>n</i> (%)	5 (22,72)	6 (26,09)	0,708*
ХСН II ФК по NYHA, <i>n</i> (%)	8 (36,36)	12 (52,17)	0,115*
АД сист. на столе, мм рт. ст.	134 (128; 138,5)	132 (126; 138)	0,331**
АД диаст. на столе, мм рт. ст.	77 (74; 82)	76 (72; 78)	0,365**
АД средн. на столе, мм рт. ст.	96,5 (91; 100)	95 (90; 99)	0,306**

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

Таблица 2. Состояние гемодинамики во время операции и длительность продленной ИВЛ**Table 2. The state of hemodynamics during surgery and the duration of prolonged mechanical ventilation**

Этап анестезии	Показатель	1-я группа (ESP-блок), <i>n</i> = 22 Me(Q1; Q3)	2-я группа (ЭА), <i>n</i> = 23 Me (Q1; Q3)	Уровень значимости – U-критерия Манна–Уитни
Через 25 минут после введения местного анестетика	АД сист., мм рт. ст.	112,5 (109,25; 119)	105 (98; 109)	<i>p</i> = 0,003
	АД диаст., мм рт. ст.	62 (60,75; 64,25)	58 (55; 60)	<i>p</i> < 0,001
	АД средн., мм рт. ст.	80 (78,5; 81)	74 (71; 76)	<i>p</i> < 0,001
Индукция	АД сист. после индукции, мм рт. ст.	102 (100; 104)	90 (87; 92)	<i>p</i> < 0,001
	АД диаст. после индукции, мм рт. ст.	59,5 (58; 60,25)	56 (53; 57)	<i>p</i> < 0,001
	АД средн. после индукции, мм рт. ст.	65 (63; 66)	60 (59; 62)	<i>p</i> < 0,001
Поддержание	АД средн., мм рт. ст.	72,5 (70; 75)	72 (70; 73)	<i>p</i> = 0,116
	Максимальная дозировка норадреналина, мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	0,06 (0,05; 0,0725)	0,16 (0,13; 0,16)	<i>p</i> < 0,001
	Расход фентанила за анестезию, мг	0,7 (0,6; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)	<i>p</i> < 0,001
	Время продленной ИВЛ, мин	102,5 (90; 110)	110 (100; 115)	<i>p</i> = 0,041

Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (№ 249 от 27.04.2021 г.). От каждого пациента нами было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Статистическую обработку исходных и полученных в результате исследования данных проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 и пакета ресурсов RealStatistics для Microsoft Excel, начальные табличные данные формировали в среде Microsoft Excel 2015. Тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка были применены для проверки гипотезы о нормальности распределения значений переменных. При нормальном распределении проверяли равенство дисперсий групп с помощью критерия Ливеня и Кохрейна. Так как равенство дисперсий групп не было доказано ни для одной из переменных, данные представляли в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей Me (Q1; Q3), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический методы статистического анализа.

Межгрупповые сравнения номинальных величин проводили с использованием χ^2 (Хи-квадрат Пирсона), а для сравнения количественных данных применяли U-тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считали отличия при значениях *p* < 0,05.

Результаты

Статистическая мощность исследования составила 0,8. Пациенты обеих групп не отличались по росту, весу, индексу массы тела, а также наличию сопутствующей патологии. Также не было выявлено различий и по величине систолического, диастолического и среднего артериального давления, измеренных при прибытии пациентов в операционную. Характеристика антропометрических данных, сопутствующей патологии и исходного состояния гемодинамики представлены в табл. 1.

Через 25 минут после выполнения регионарной блокады перед индукцией общей анестезии в обеих группах оценили развитие сенсорного блока. В 1-й

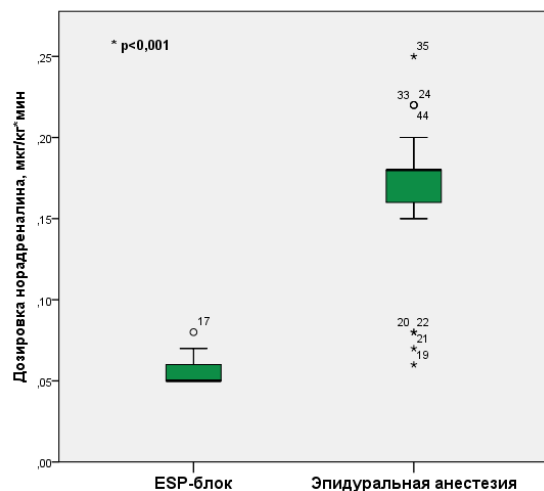


Рис. 3. Максимальная дозировка норадреналина во время операции: ESP-блок – группа пациентов, которым выполнялась продленная ультразвук-ассистированная блокада в плоскости мышцы разгибателя спины; эпидуральная анестезия – группа пациентов, которым выполнялась продленная эпидуральная анестезия; мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – микрограмм на килограмм массы тела в минуту

Fig. 3. Maximum dosage of norepinephrine during surgery: ESP- block – a group of patients who underwent prolonged ultrasound-guided erector spinae plane block; epidural anesthesia – a group of patients who underwent prolonged epidural anesthesia; mkg·kg⁻¹·min⁻¹ – micrograms per kilogram of body weight per minute

группе (ESP-блок) сенсорный блок во всех случаях развивался на стороне выполнения блокады и, как правило, его распространение было достаточно обширным – с Th₂ (Th₁; Th₃) по Th₇ (Th₇; Th₈). Во 2-й группе (эпидуральная анестезия) зона развившегося сенсорного блока была на 1–2 дерматомы более обширной – с Th₂ (Th₁; Th₂) по Th₈ (Th₈; Th₉), и его развитие было двусторонним. В первом случае сенсорный блок при эпидуральной анестезии был мозаичным на противоположной от предстоящей торакотомии стороне тела (справа), и это в дальнейшем никак не отразилось на тактике анестезии.

Снижение артериального давления, вызванное развитием регионарного блока через 25 минут от момента введения анестетика, было более выраженным во 2-й группе (табл. 2). Количество пациентов, которым перед индукцией общей анестезии потребовалась инициация вазопрессорной поддержки норадреналином, также различалось: 2 (9,1%) в 1-й группе и 17 (73,9%) во 2-й группе, $p < 0,001$. Влияние на гемодинамику типа выполненной регионарной блокады также было разным и на этапе введения в общую анестезию. Во 2-й группе после индукции общей анестезии систолическое (АД сист.), диастолическое (АД диаст.) и среднее (АД средн.) артериальное давление было ниже ($p < 0,001$) (табл. 2).

На этапе поддержания анестезии на фоне действия регионарного блока, насыщения севофлураном и фентанилом и иных причин, для поддержания целевого АД средн. помимо инфузии сбалансированных кристаллоидных растворов использовали увеличение темпа вазопрессорной поддержки. Мак-

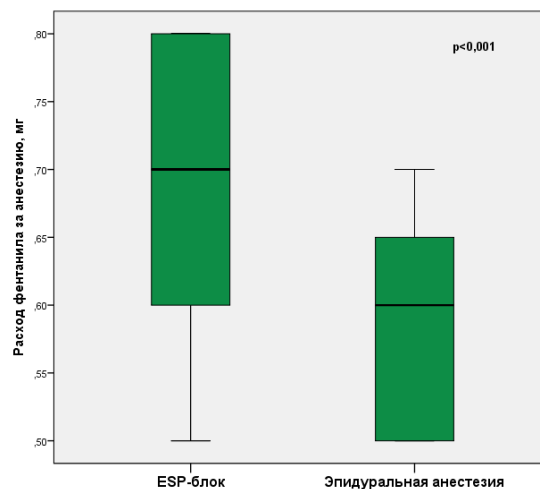


Рис. 4. Общая доза фентанила за операцию: ESP-блок – группа пациентов, которым выполнялась продленная ультразвук-ассистированная блокада в плоскости мышцы разгибателя спины; эпидуральная анестезия – группа пациентов, которым выполнялась продленная эпидуральная анестезия

Fig. 4. Fentanyl usage per surgery: ESP- block – a group of patients who underwent prolonged ultrasound-guided erector spinae plane block; epidural anesthesia – a group of patients who underwent prolonged epidural anesthesia

симальная скорость введения норадреналина в 1-й группе была ниже: 0,06 (0,05; 0,0725) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ против 0,16 (0,13; 0,16) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ во 2-й группе ($p < 0,001$) (рис. 3). При этом устойчивое поддержание целевого АД средн. было одинаково успешно достигнуто в обеих группах: 72,5 (70; 75) и 72 (70; 73) мм рт. ст.

Во время как продолжительность оперативного вмешательства между группами не различалась, общее потребление фентанила за анестезию (первичная конечная точка) было выше в 1-й группе: 0,7 (0,6; 0,8) мг против 0,6 (0,5; 0,1) мг ($p < 0,001$) (рис. 4).

В послеоперационном периоде между группами были отмечены статистические различия в длительности продленной ИВЛ: 102,5 (90; 110) минут в 1-й группе и 110 (100; 115) во 2-й группе ($p = 0,041$). Данные по состоянию гемодинамики до индукции, после нее и во время поддержания анестезии, а также длительность продленной ИВЛ отражены в табл. 2.

В послеоперационном периоде отличия между группами наблюдали в выраженности болевого синдрома, оцениваемого по ЦРШ в покое и при покашливании. В покое в течение 3 часов после экстубации болевой синдром был минимально выраженным (1 балл) и не различался между группами. С 4-х часов после экстубации и вплоть до 32-х часов болевой синдром также был минимально выраженным, но имел отличия между группами: во 2-й группе его выраженность была меньше. Через 48 часов после экстубации выраженность болевого синдрома в покое также оставалась слабой и не

Таблица 3. Оценка боли по цифровой рейтинговой шкале в покое**Table 3. Assessment of pain on the Numeric Rating Scale (NRS) at rest**

Показатель	1-я группа (ESP-блок), n = 22	2-я группа (ЭА), n = 23	Уровень значимости – U-критерия Манна–Уитни
Сразу после экстубации	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,144
Через 30 минут после экстубации	1 (1; 1)	(1; 1)	0,355
1 час	1 (1; 1,25)	1 (1; 1)	0,199
2 часа	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,134
3 часа	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,085
4 часа	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,027
6 часов	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,025
8 часов	2 (1; 1,75)	1 (1; 2)	0,022
10 часов	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,019
12 часов	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,019
16 часов	2 (2; 2)	2 (1; 2)	0,01
20 часов	2 (2; 2)	2 (1; 2)	0,012
24 часа	2 (2; 2)	2 (1; 2)	0,011
32 часа	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,036
48 часов	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,063

Таблица 4. Оценка боли по цифровой рейтинговой шкале при покашливании**Table 4. Assessment of pain on the Numeric Rating Scale (NRS) when coughing**

Показатель	1-я группа (ESP-блок), n = 22	2-я группа (ЭА), n = 23	Уровень значимости U-критерия Манна–Уитни
Сразу после экстубации	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,185
Через 30 минут после экстубации	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,144
1 час	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,144
2 часа	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,072
3 часа	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,055
4 часа	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,037
6 часов	3 (2; 3)	2 (2; 3)	0,025
8 часов	3 (2,75; 3)	2 (2; 3)	0,022
10 часов	3 (3; 3)	3 (2; 3)	0,020
12 часов	3 (3; 3)	3 (2; 3)	0,016
16 часов	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,015
20 часов	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,015
24 часа	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,005
32 часа	3 (3; 25)	3 (3; 3)	0,007
48 часов	3 (3; 25)	3 (3; 3)	0,011

имела статистических различий между группами: 2 (2; 2) балла против 2 (2; 2) балла, $p = 0,063$ (табл. 3).

От момента экстубации и до 3-х часов после нее болевой синдром при кашле в обеих группах составлял 2 балла и не имел статистических различий. Начиная с 4-х часов после экстубации и вплоть до 48 часов после экстубации при эпидуральной анальгезии болевой синдром был менее выраженным (табл. 4). Однако, несмотря на более выраженную анальгезию при проведении продленного эпидурального блока, чем при продленном ESP-блоке, оценивание пациентами обеих групп боли при кашле менее 4 баллов позволило не прибегать к экстренной анальгезии (табл. 4). Таким образом, обе методики оказались эффективными для обеспечения послеоперационной анальгезии при миниторакотомии в кардиоторакальной хирургии.

Обсуждение

MIDCAB представляет собой эффективную стратегию реваскуляризации, которая обеспечивает достижение отличных долгосрочных результатов [12, 27]. Как и любой новый метод, операция MIDCAB не лишена недостатков. Смена оперативного доступа сопровождается иным характером операционной травмы, обусловленной повреждением межреберных мышц, плевры и межреберных нервов. Помимо повышенных требований к качеству интра- и послеоперационного обезболивания, интенсивный болевой синдром ограничивает дыхательные экскурсии и способность пациентов откашливать мокроту, приводит к снижению дыхательного объема и часто связан с необходимостью проведения

продленной ИВЛ, что затрудняет процесс ранней активизации больного после операции. Серьезной проблемой, связанной с неадекватным обезболиванием, а также с неконтролируемым применением опиоидов в раннем послеоперационном периоде, является развитие у значительной части пациентов, прооперированных по методу MIDCAB, стойкого нейропатического постторакалотомического болевого синдрома, резистентного к терапии НПВП и опиоидами. Хотя поначалу опиоиды и обеспечивают хороший обезболивающий эффект, их неконтролируемое применение снижает болевой порог, что способствует развитию опиоид-индуцированной гипералгезии [26]. Это, в свою очередь, запускает порочный круг и приводит к необходимости частого увеличения дозы наркотических анальгетиков как в раннем послеоперационном периоде, так и при развитии хронического болевого синдрома [21].

Эпидуральная блокада является хорошо зарекомендовавшей себя методикой. Ее применение в самых различных областях хирургии позволяет снизить опиоидную нагрузку, уменьшить продолжительность ИВЛ и частоту послеоперационных осложнений [1, 5, 8, 9, 13, 22, 34]. Имеются данные о том, что применение эпидуральной анестезии влияет на частоту развития хронической нейропатической боли. Так, в исследовании В. Е. Хороненко и др. (2017) показано, что применение эпидуральной анестезии при операциях, сопровождающихся торакалотомией, приводит к снижению частоты развития хронического постторакалотомического болевого синдрома [9]. Но высокие риски развития серьезных осложнений при ее использовании во время операций на сердце стали причиной осторожного отношения к ней.

В поисках более безопасного метода регионарной анестезии в кардиохирургии начались исследования возможности применения ультразвук-ассистированной блокады в плоскости разгибателя спины и в ряде публикаций показана эффективность ESP-блока при операциях на открытом сердце [11, 19, 28, 29, 30, 35]. Имеются сведения о том, что, помимо достижения неплохой анальгезии, использование ESP-блока снижает явления органной гипоперфузии, связанной с применением ИК, а также уменьшает выраженность системной воспалительной реакции. Так, в исследовании А. Demir et al. (2022) показано, что выполнение однократного двустороннего ESP-блока перед началом операции в кардиохирургии значительно снижает уровень лактата в крови во время операции с ИК, а также уменьшает послеоперационные значения уровня С-реактивного белка [17]. Единственным исследованием, в котором изучалась эффективность ESP-блока при малоинвазивных операциях на сердце с миниторакотомией, является публикация М. Bogys et al. (2020), в которой показано преимущество использования ESP-блока при малоинвазивных операциях по замене митрального клапана в сравнении с общей анестезией [14]. В проспективном двухцентровом рандомизированном исследовании мы сравнили продленный ESP-блок с продленной эпидуральной

блокадой в отношении их влияния на гемодинамику, потребности в вазопрессорной поддержке, количестве используемого во время операции MIDCAB фентанила, длительности продленной ИВЛ, выраженности болевого синдрома в покое и при покашливании в течение первых 48 часов после экстубации.

Наблюдаемые в нашем исследовании в 1-й группе менее выраженное снижение артериального давления через 25 минут после инициации регионарного блока, меньшее количество пациентов, которым потребовалась вазопрессорная поддержка перед индукцией общей анестезии, меньшая реакция гемодинамики на саму индукцию общей анестезии, а также более низкий темп вазопрессорной поддержки норадреналином в течение всей операции свидетельствуют о том, что вызываемая односторонним распространением местного анестетика симпатическая блокада при ESP-блоке вызывает гемодинамически менее значимую вазоплегию по сравнению с эпидуральной анестезией. Это полностью согласуется с данными, представленными в исследовании К. J. Chin et al. (2021) [15] относительно механизма унилатерального распространения местного анестетика при выполнении ESP-блока, а также данными исследования S. Ragavendran et al. (2022), показывавшем меньшее влияние ESP-блока на гемодинамику, нежели эпидуральной анестезии [31]. Однако, поскольку устойчивое поддержание целевого АД средн. было одинаково успешно достигнуто в обеих группах, более мягкий гемодинамический профиль ESP-блока по сравнению с эпидуральной анестезией не может быть определяющим преимуществом при выборе данного метода.

Влияние эпидуральной анестезии на функцию внешнего дыхания известно и включает такие эффекты, как некоторое снижение дыхательного объема и минутной вентиляции, но оно менее выражено, чем при использовании одной лишь общей анестезии [22, 33]. В исследовании М. Yildiz et al. (2021) показано, что ESP-блок вообще не оказывает существенного влияния на респираторную функцию, в частности, не снижает объем форсированного выдоха и жизненную емкость легких [36]. Поскольку болевой синдром, который мог повлиять на способность пациентов совершать глубокий вдох и откашливать мокроту, после экстубации отсутствовал в обеих группах, возможно, именно полное отсутствие воздействия на функцию внешнего дыхания обеспечило меньшую продолжительность продленной вентиляции легких и более раннюю экстубацию у пациентов, которым выполняли продленную ESP-блокаду. На данный момент вопрос возможных различий во влиянии на респираторную функцию однократных болюсных инъекций и постоянного микроструйного введения местного анестетика при ESP-блоке является открытым и находится в стадии изучения [19].

Продленная ESP-блокада с постоянным микроструйным введением через установленный под внутреннюю фасцию мышцы разгибателя спины катетер 0,2% раствора ропивакаина в течение 48 часов обеспечивала хороший уровень анальгезии, срав-

нимый с таковым при использовании продленного эпидурального блока. Пациенты обеих групп не испытывали сколько-нибудь значимый болевой синдром ни в покое, ни при покашливании, и ни одному из пациентов не потребовалась экстренная анальгезия трамadolом. В исследовании P. S. Nagaraja et al. (2018), направленном на изучение эффективности послеоперационной анальгезии при применении двустороннего продленного ESP-блока у пациентов, перенесших открытую операцию на сердце, также была показана сравнимая с эпидуральной анестезией анальгезия [29]. Полученные в нашем исследовании данные подтверждают эффективную анальгезию, достигаемую при использовании продленного ESP-блока и при операциях, сопровождающихся левосторонней торакотомией. Это обуславливает серьезные перспективы использования ESP-блока как в качестве компонента сочетанной анестезии, так и с целью послеоперационного обезболивания при операциях MIDCAB.

Заключение

При операциях MIDCAB продленный ESP-блок является эффективным методом регионарной анестезии. Обеспечивая хороший уровень интраоперационной анальгезии, использование ESP-блока по сравнению с эпидуральной анестезией лишь незначительно увеличивает потребность в применении во время операции фентанила. В ходе операции реакция гемодинамики при использовании ESP-блока была менее выраженной и потребовала меньшей вазопрессорной поддержки. В группе пациентов, получивших ESP-блок, экстубацию производили раньше. Выраженность обезболивания была высокой и не имела различий от момента экстубации до 3–4 часов после нее. В интервале с 4 до 32 часов после экстубации обезболивание при использовании эпидуральной анестезии было лучше, однако боль оставалась слабой или умеренной в обеих группах и не требовала дополнительного 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. Волчков В. А., Бояркин А. А., Баландина Е. В. и др. Влияние ингаляционной и эпидуральной анестезии на развитие осложнений после аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, № 6. – С. 525–531. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-525-531.
2. Глушченко А. В., Иркинко Е. К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
3. Зозуля М. В., Ленкин А. И., Курапеев И. С. и др. Анальгезия после кардиохирургических вмешательств // Анестезиология и реаниматология (МедиаСфера). – 2019. – № 5. – С. 38–46. doi: 10.17116/anaesthesiology201905138.
4. Корячкин В. А. Блокады периферических нервов и ультразвуковая навигация // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 4–5. – doi: 10.17816/1993-6508-2020-14-1-4-5.
5. Корячкин В. А., Заболотский Д. В. Место регионарных методов анестезии в хирургическом обезболивании // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 65–69.
6. Корячкин В. А., Спасова А. П., Хиновкер В. В. Нейропатическая боль // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 2 (22). – С. 58–64. doi: 10.35401/2500-0268-2021-22-2-58-64.
7. Лахин Р. Е., Шаповалов П. А., Щеголев А. В. и др. Эффективность использования erector spinae plane блокады при кардиохирургических операциях: систематический обзор и метаанализ // Анестезиология и реаниматология (МедиаСфера). – 2022. – № 6. – С. 29–43. doi: 10.17116/anaesthesiology202206129.
8. Овечкин А. М., Баялиева А. Ж., Ежевская А. А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
9. Хороненко В. Е., Маланова А. С., Баскаков Д. С. и др. Применение регионарных и периферических блокад для профилактики хронического постторакотомического болевого синдрома в онкохирургической практике // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 8. – С. 58–63. doi: 10.17116/hirurgia2017858-63.
10. Arends S., Böhmer A. B., Poels M. et al. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treatable, nonspecific, and insufficient // Pain Rep. – 2020. – Vol. 5, № 2. – e810. doi: 10.1097/PR9.0000000000000810.
11. Athar M., Parveen S., Yadav M. et al. A Randomized double-blind controlled trial to assess the efficacy of ultrasound-guided erector spinae plane block in cardiac surgery // J Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 3574–3580. doi: 10.1053/J.JVCA.2021.03.009.

REFERENCES

1. Volchkov V.A., Boyarkin A.A., Balandina E.V. et al. The effect of inhalation and epidural anesthesia on the development of complications after coronary artery bypass grafting. *Thoracic and cardiovascular surgery*, 2019, vol. 61, no. 6, pp. 525–531. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-6-525-531.
2. Glushchenko A.V., Irkliencko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. *Medicine and healthcare organization*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 56–63.
3. Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., etc. Analgesia after cardiac surgery. *Anesthesiology and resuscitation (Mediasphere)*, 2019, no. 5, pp. 38–46. doi: 10.17116/anaesthesiology201905138.
4. Koryachkin V.A. Peripheral nerve blockades and ultrasound navigation. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 4–5. doi: 10.17816/1993-6508-2020-14-1-4-5.
5. Koryachkin V.A., Zabolotsky D.V. The place of regional anesthesia methods in surgical anesthesia. *Medicine: theory and practice*, 2018, vol. 3, no. 4, pp. 65–69.
6. Koryachkin V.A., Spasova A.P., Khinovker V.V. Neuropathic pain. *Innovative medicine of Kuban*, 2021, no. 2, pp. 58–64. doi: 10.35401/2500-0268-2021-22-2-58-64.
7. Lakhin R.E., Shapovalov P.A., Shchegolev A.V. et al. The effectiveness of using erector spinae plane blockade in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology and resuscitation (Media sphere)*, 2022, no. 6, pp. 29–43. doi: 10.17116/anaesthesiology202206129.
8. Ovechkin A.M., Bayaliev A.J., Yezhevskaya A.A. et al. Postoperative anesthesia. Clinical recommendations. *Bulletin of intensive therapy named after A.I. Saltanov*, 2019, no. 4, pp. 9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
9. Khoronenko V.E., Malanova A.S., Baskakov D.S. et al. The use of regional and peripheral blockades for the prevention of chronic post-thoracotomy pain syndrome in oncosurgical practice. *Surgery. Magazine named after N.I. Pirogov*, 2017, no. 8, pp. 58–63. doi: 10.17116/hirurgia2017858-63.
10. Arends S., Böhmer A.B., Poels M. et al. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treatable, nonspecific, and insufficient. *Pain Rep*, 2020, vol. 5, no. 2, e810. doi: 10.1097/PR9.0000000000000810.
11. Athar M., Parveen S., Yadav M. et al. A Randomized double-blind controlled trial to assess the efficacy of ultrasound-guided erector spinae plane block in cardiac surgery. *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2021, vol. 35, no. 12, pp. 3574–3580. doi: 10.1053/J.JVCA.2021.03.009.
12. Baxter R., Squiers J., Conner W. et al. enhanced recovery after surgery: a narrative review of its application in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2020, vol. 109, no. 6, pp. 1937–1944. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2019.11.008.

12. Baxter R., Squiers J., Conner W. et al. enhanced recovery after surgery: a narrative review of its application in cardiac surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2020. – Vol. 109, № 6. – P. 1937–1944. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.008.
13. Bignami E., Castella A., Pota V. et al. Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review // *Minerva Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 84, № 4. – P. 488–503. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12142-5.
14. Borys M., Gawęda B., Horeczy B. et al. Erector spinae-plane block as an analgesic alternative in patients undergoing mitral and/or tricuspid valve repair through a right mini-thoracotomy – an observational cohort study // *Videosurgery other miniinvasive Tech.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 208–214. doi: 10.5114/WIITM.2019.85396.
15. Chin K. J., El-Boghdadly 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. De Cassai A., Geraldini F., Carere A. et al. Complications rate estimation after thoracic erector spinae plane block // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 10. – P. 3142–3143. doi: 10.1053/j.jvca.2021.02.043.
17. Demir A. Z., Özgök A., Balci E. et al. Preoperative ultrasound-guided bilateral thoracic erector spinae plane block within an enhanced recovery program is associated with decreased intraoperative lactate levels in cardiac surgery // *Perfusion.* – 2022. – Vol. 267. – pp. 2676591221140754. doi: 10.1177/02676591221140754. PMID: 36408617.
18. Dualé C., Gayraud G., Taheri H. et al. A French nationwide survey on anesthesiologist-perceived barriers to the use of epidural and paravertebral block in thoracic surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2015. – Vol. 29, № 4. P. 942–9. doi: 10.1053/j.jvca.2014.11.006.
19. Eochagain A. N., Moorthy A., O’Gara Á. et al. Ultrasound-guided, continuous erector spinae plane (ESP) block in minimally invasive thoracic surgery-comparing programmed intermittent bolus (PIB) vs continuous infusion on quality of recovery and postoperative respiratory function: a double-blinded randomised controlled trial // *Trials.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 792. doi: 10.1186/s13063-022-06726-7.
20. 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.* – Vol. 41, № 5. – P. 621–627. doi: 10.1097/AAP.0000000000000451. PMID: 27501016.
21. Funk R. D., Hilliard P., Ramachandran S. K. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects // *Plast Reconstr Surg.* – 2014. – Vol. 134 (4 Suppl 2). – P. 32S–39S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000680
22. Hendolin H., Lahtinen J., Lämsimies E. et al. The effect of thoracic epidural analgesia on respiratory function after cholecystectomy // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 1987. – Vol. 31, № 7. – P. 645–651. doi: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02637.x.
23. Hoogma D. F., Rex S., Tournoy J. et al. Erector spinae plane block for minimally invasive mitral valve surgery: a double-blind, prospective, randomised placebo-controlled trial-a study protocol // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 4. – e045833. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045833.
24. Krishna S. N., Chauhan S., Bhoi D. et al. Bilateral erector spinae plane block for acute post-surgical pain in adult cardiac surgical patients: a randomized controlled trial // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 368–375. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.050.
25. Landoni G., Isella F., Greco M. et al. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery // *Br J Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, № 1. – P. 25–32. doi: 10.1093/bja/aeu201.
26. Loskutov O., Danchyna T., Dzuba D. et al. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 111–116. doi: 10.5114/kitp.2020.99072.
27. Manuel L., Fong L. S., Betts K. et al. LIMA to LAD grafting returns patient survival to age-matched population: 20-year outcomes of MIDCAB surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 35, № 4. doi: 10.1093/icvts/ivac243.
28. Moll V., Ward C. T., Jabaley C. S. et al. Erector spinae regional anesthesia for robotic coronary artery bypass surgery is not associated with reduced postoperative opioid use: a retrospective observational study // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 7. – P. 2034–2042. doi: 10.1053/JJVCA.2020.09.112
29. Nagaraja P. S., Ragavendran S., Singh N. G. et al. Comparison of continuous thoracic epidural analgesia with bilateral erector spinae plane block for perioperative pain management in cardiac surgery // *Ann Card Anaesth.* – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 323–327. doi: 10.4103/aca.ACA_16_18.
30. Noss C., Anderson K. J., Gregory A. J. Erector spinae plane block for open-heart surgery: a potential tool for improved analgesia // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 376–377. doi: 10.1053/j.jvca.2018.07.015.
31. Bignami E., Castella A., Pota V. et al. Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.*, 2018, vol. 84, no. 4, pp. 488-503. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12142-5.
14. Borys M., Gawęda B., Horeczy B. et al. Erector spinae-plane block as an analgesic alternative in patients undergoing mitral and/or tricuspid valve repair through a right mini-thoracotomy – an observational cohort study. *Wideochirurgia i inne Tech maloinwazyjne = Videosurgery other miniinvasive Tech.*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 208-214. doi: 10.5114/WIITM.2019.85396
15. Chin K.J., El-Boghdadly 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. De Cassai A., Geraldini F., Carere A. et al. Complications rate estimation after thoracic erector spinae plane block. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2021, vol. 35, no. 10, pp. 3142-3143. doi: 10.1053/j.jvca.2021.02.043.
17. Demir A.Z., Özgök A., Balci E. et al. Preoperative ultrasound-guided bilateral thoracic erector spinae plane block within an enhanced recovery program is associated with decreased intraoperative lactate levels in cardiac surgery. *Perfusion*, 2022, vol. 267, pp. 2676591221140754. doi: 10.1177/02676591221140754. PMID: 36408617.
18. Dualé C., Gayraud G., Taheri H. et al. A French nationwide survey on anesthesiologist-perceived barriers to the use of epidural and paravertebral block in thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2015, vol. 29, no. 4, pp. 942-9. doi: 10.1053/j.jvca.2014.11.006.
19. Eochagain A.N., Moorthy A., O’Gara Á. et al. Ultrasound-guided, continuous erector spinae plane (ESP) block in minimally invasive thoracic surgery-comparing programmed intermittent bolus (PIB) vs continuous infusion on quality of recovery and postoperative respiratory function: a double-blinded randomised controlled trial. *Trials*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 792. doi: 10.1186/s13063-022-06726-7.
20. 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*, vol. 41, no. 5, pp. 621-627. doi: 10.1097/AAP.0000000000000451. PMID: 27501016.
21. Funk R.D., Hilliard P., Ramachandran S.K. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects. *Plast Reconstr Surg*, 2014, vol. 134, 4 suppl 2, pp. 32S-39S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000680.
22. Hendolin H., Lahtinen J., Lämsimies E. et al. The effect of thoracic epidural analgesia on respiratory function after cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1987, vol. 31, no. 7, pp. 645-651. doi: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02637.x.
23. Hoogma D.F., Rex S., Tournoy J. et al. Erector spinae plane block for minimally invasive mitral valve surgery: a double-blind, prospective, randomised placebo-controlled trial – a study protocol. *BMJ Open*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. e045833. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045833.
24. Krishna S.N., Chauhan S., Bhoi D. et al. Bilateral erector spinae plane block for acute post-surgical pain in adult cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, vol. 33, no. 2, pp. 368-375. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.050.
25. Landoni G., Isella F., Greco M. et al. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. *Br J Anaesth.*, 2015, vol. 115, no. 1, pp. 25-32. doi: 10.1093/bja/aeu201.
26. Loskutov O., Danchyna T., Dzuba D. et al. The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 111-116. doi: 10.5114/kitp.2020.99072.
27. Manuel L., Fong L.S., Betts K. et al. LIMA to LAD grafting returns patient survival to age-matched population: 20-year outcomes of MIDCAB surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, vol. 35, no. 4. doi: 10.1093/icvts/ivac243.
28. Moll V., Ward C.T., Jabaley C.S. et al. Erector spinae regional anesthesia for robotic coronary artery bypass surgery is not associated with reduced postoperative opioid use: a retrospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35 (7), pp. 2034–2042. doi: 10.1053/JJVCA.2020.09.112
29. Nagaraja P.S., Ragavendran S., Singh N.G. et al. Comparison of continuous thoracic epidural analgesia with bilateral erector spinae plane block for perioperative pain management in cardiac surgery. *Ann. Card. Anaesth*, 2018, vol. 21, no. 3, pp. 323-327. doi: 10.4103/aca.ACA_16_18.
30. Noss C., Anderson K.J., Gregory A.J. Erector spinae plane block for open-heart surgery: a potential tool for improved analgesia. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2019, vol. 33, no. 2, pp. 376-377. doi: 10.1053/j.jvca.2018.07.015.
31. Ragavendran S., Raghu C., Prasad S.R. et al. Comparison of epidural analgesia with ultrasound-guided bilateral erector spinae plane block in aorto-femoral

31. Ragavendran S., Raghu C., Prasad S.R. et al. Comparison of epidural analgesia with ultrasound-guided bilateral erector spinae plane block in aorto-femoral arterial bypass surgery // *Ann Card Anaesth.* – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 26–33. doi: 10.4103/aca.ACA_23_20.
32. Sidiropoulou T., Pompeo E., Bozzao A. et al. Epidural hematoma after thoracic epidural catheter removal in the absence of risk factors // *Reg Anesth Pain Med.* – 2003. – Vol. 28, № 6. – P. 531–534. doi: 10.1016/s1098-7339(03)00388-2.
33. Sundberg A., Wattwil M., Arvill A. Respiratory effects of high thoracic epidural anaesthesia // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 1986. – Vol. 30, № 3. – P. 215–217. doi: 10.1111/j.1399-6576.1986.tb02399.x.
34. Svircevic V., Passier M. M., Nierich A. P. et al. Epidural analgesia for cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. CD006715. doi: 10.1002/14651858.CD006715.pub2.
35. Vaughan B. N., Bartone C. L., McCarthy C. M. et al. Ultrasound-guided continuous bilateral erector spinae plane blocks are associated with reduced opioid consumption and length of stay for open cardiac surgery: a retrospective cohort study // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 21. doi:10.3390/JCM10215022.
36. Yildiz M., Kozanhan B., Iyisoy M. S. et al. The effect of erector spinae plane block on postoperative analgesia and respiratory function in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A double-blind randomized controlled trial // *J Clin Anesth.* – 2021. – Vol. 74. – P. 110403. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110403.
37. Svircevic V., Passier M. M., Nierich A. P. et al. Epidural analgesia for cardiac surgery. *Ann. Card. Anaesth.*, 2022, vol. 25, no. 1, pp. 26–33. doi: 10.4103/aca.ACA_23_20.
38. Sidiropoulou T., Pompeo E., Bozzao A. et al. Epidural hematoma after thoracic epidural catheter removal in the absence of risk factors. *Reg Anesth Pain Med.*, 2003, vol. 28, no. 6, pp. 531–534. doi: 10.1016/s1098-7339(03)00388-2.
39. Sundberg A., Wattwil M., Arvill A. Respiratory effects of high thoracic epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1986, vol. 30, no. 3, pp. 215–217. doi: 10.1111/j.1399-6576.1986.tb02399.x.
40. Svircevic V., Passier M. M., Nierich A. P. et al. Epidural analgesia for cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013, vol. 6, no. 6, pp. CD006715. doi: 10.1002/14651858.CD006715.pub2.
41. Vaughan B. N., Bartone C. L., McCarthy C. M. et al. Ultrasound-guided continuous bilateral erector spinae plane blocks are associated with reduced opioid consumption and length of stay for open cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 21. doi: 10.3390/JCM10215022.
42. Yildiz M., Kozanhan B., Iyisoy M. S. et al. The effect of erector spinae plane block on postoperative analgesia and respiratory function in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Anesth.*, 2021, vol. 74, pp. 110403. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110403.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Стукалов Анатолий Владимирович

адъюнкт кафедры Военной анестезиологии
и реаниматологии им. Б. С. Уварова
E-mail: zamkom-vma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3869-9043,
SPIN: 9636-6856 Тел.: 8 (812) 292-32-16

Лакхин Роман Евгеньевич

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры Военной
анестезиологии и реаниматологии им. Б. С. Уварова
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-6819-9691, SPIN: 7261-9985

Ершов Евгений Николаевич

канд. мед. наук, преподаватель кафедры Военной
анестезиологии и реаниматологии им. Б. С. Уварова
E-mail: ershov.en@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9572-6802,
SPIN: 1837-5183

Стукалов Николай Владимирович

ординатор кафедры Военной анестезиологии
и реаниматологии им. Б. С. Уварова
E-mail: antineitrino1001@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-3869-9043, SPIN: 9213-4640

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»,
197706, Россия, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк,
ул. Борисова, д. 9.

Гарбузов Евгений Юльевич

врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением
анестезиологии-реанимации
E-mail: eugarbouzov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2990-0320

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Military Medical Academy,
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

Stukalov Anatoliy V.

Research Fellow of the Department of Military Anesthesiology
and Intensive Care named after B. S. Uvarov
E-mail: zamkom-vma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3869-9043,
SPIN: 9636-6856, Phone: 8 (812) 292-32-16

Lakhin Roman E.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the
Department of Military Anesthesiology and Intensive Care
named after B. S. Uvarov
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-6819-9691, SPIN: 7261-9985

Ershov Evgeniy N.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department
of Military Anesthesiology and Intensive Care named after
B.S. Uvarov
E-mail: ershov.en@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9572-6802;
eLibrary SPIN: 1837-5183

Stukalov Nikolay V.

Resident of the Department of Military Anesthesiology and
Intensive Care named after B.S. Uvarov
E-mail: antineitrino1001@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3869-9043; eLibrary SPIN: 9213-4640

City hospital № 40,
9, Borisova str., Saint Petersburg, 197706, Russia

Garbuzov Evgenii Yu.

Anesthesiologist, Head of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care
E-mail: eugarbouzov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2990-0320



Прогностическая ценность шкалы оценки трудной интубации в бариатрической хирургии

М. О. МАЙОРОВ, Д. В. ФЕДЕРЯКИН, Е. В. БЕЛЕВСКИЙ, В. Н. СИЛАЕВ, С. И. ТОКАРЕВА

Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить прогностическую ценность шкалы риска трудной интубации у больных ожирением.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили 110 пациентов (90 женщин и 20 мужчин), оперированных в плановом порядке в 2022 г. Возраст пациентов – 42 ± 11 лет. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила $43,7 \text{ кг/м}^2$ (Q1–Q3: 37,9–49,1). Всем пациентам проводили стандартный предоперационный осмотр с выявлением риска трудных дыхательных путей по шкале оценки трудной интубации (ШОТИ): оценены открывание рта, подвижность шеи, способность к выдвижению нижней челюсти, класс по Маллампасти, стерноментальная и тироментальная дистанции, а также анамнез предшествующих интубаций.

Результаты. Трудная интубация (3–4 степени по Cormack–Lehane) выявлена у 19 пациентов (17,3%). ROC-анализ выявил зависимость вероятности трудной интубации от суммы баллов по шкале оценки трудной интубации (площадь под ROC-кривой $0,809 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,685–0,9320, $p < 0,001$). Пороговое значение суммы баллов по ШОТИ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 47,3%, соответственно. Установлены значимые различия ($p < 0,001$) при анализе риска трудной интубации в зависимости от суммы баллов по ШОТИ. Наиболее достоверные различия ($p < 0,001$) продемонстрировали показатели ширины открывания рта и подвижности шеи. Не выявлено различий ($p = 0,547$) при анализе анамнеза трудных дыхательных путей и ночного храпа.

Заключение. Шкала оценки трудной интубации продемонстрировала прогностическую ценность в отношении оценки рисков трудных дыхательных путей ($p = 0,002$, $\chi^2 = 13,230$). Наиболее достоверными показателями в отношении прогнозирования рисков трудной интубации оказались открывание рта менее 4 см ($p < 0,001$, $\chi^2 = 11,185$) и сгибание головы и шеи в атлanto-окципитальном сочленении менее 90° ($p < 0,001$, $\chi^2 = 10,858$). Оценка тироментальной и стерноментальной дистанций, способности к выдвижению нижней челюсти и классу по Маллампасти также показали статистическую значимость. Предшествующий анамнез трудной интубации и ночной храп не выявили статистически значимого риска в отношении прогнозирования трудных дыхательных путей ($p = 0,547$, $\chi^2 = 0,363$).

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, трудные дыхательные пути, оценка риска интубации, прогностические тесты, общая анестезиология

Для цитирования: Майоров М. О., Федерякин Д. В., Белевский Е. В., Силаев В. Н., Токарева С. И. Прогностическая ценность шкалы оценки трудной интубации в бариатрической хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 29–35. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-29-35

Prognostic value of the intubation difficulty scale in bariatric surgery

M. O. MAIOROV, D. V. FEDERIAKIN, E. V. BELEVSKII, V. N. SILAEV, S. I. TOKAREVA

Tver State Medical University, Tver, Russia

ABSTRACT

The objective was to assess the predictive value of the risk scale for difficult intubation in obese patients.

Materials and methods. The object of the study was 110 patients (90 women and 20 men) operated on as planned in 2022. The mean age of the patients was 42 ± 11 years. The median body mass index (BMI) was 43.7 kg/m^2 (Q1–Q3: 37.9–49.1). All patients underwent a standard preoperative examination with the identification of the risk of difficult airways according to the intubation difficulty scale (IDS): mouth opening, neck mobility, mandibular protrusion, Mallampati class, sternomental and thyromental distances, and history of previous intubations were assessed.

Results. Difficult intubation (3–4 degrees according to Cormack–Lehane) were detected in 19 patients (17.3%). ROC-analysis revealed the dependence of the probability of difficult intubation on the total points on the intubation difficulty scale. The area under the ROC curve was 0.809 ± 0.063 with 95% CI: 0.685 – 0.932. The model was statistically significant ($p < 0.001$). The cut-off point value for the total points on the intubation difficulty scale, which corresponded to the highest value of the Youden index, was 4. The sensitivity and specificity of the model were 100.0% and 47.3%, respectively. Significant differences ($p < 0.001$) were found in the analysis of the risk of difficult intubation depending on the total points on the intubation difficulty scale. The most significant differences ($p < 0.001$) were demonstrated by the mouth opening width and neck mobility. There were no differences ($p = 0.547$) when analyzing the history of difficult airways and nighttime snoring.

Conclusion. Overall, the intubation difficulty scale showed predictive value in terms of assessing the risk of difficult airways ($p = 0.002$, $\chi^2 = 13.230$). The most reliable indicators for predicting the risks of difficult intubation were mouth opening less than 4 cm ($p < 0.001$, $\chi^2 = 11.185$) and head and neck flexion in the atlanto-occipital joint less than 90° ($p < 0.001$, $\chi^2 = 10.858$). Assessment of thyromental and sternomental distances, mandibular protrusion ability, and Mallampati class also showed statistical significance. Prior history of difficult intubation and nighttime snoring showed no statistically significant risk in predicting difficult airways ($p = 0.547$, $\chi^2 = 0.363$).

Keywords: bariatric surgery; difficult airways; intubation risk assessment; prognostic tests; general anesthesiology

For citation: Maiorov M. O., Federiak D. V., Belevskii E. V., Silaev V. N., Tokareva S. I. Prognostic value of the intubation difficulty scale in bariatric surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 29–35. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-29-35

Для корреспонденции:
Максим Олегович Майоров
E-mail: maximmajorow@gmail.com

Correspondence:
Maxim O. Mayorov
E-mail: maximmajorow@gmail.com

Введение

Ожирение – глобальная проблема здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, увеличилось более чем в 3 раза. Повышение индекса массы тела (ИМТ) является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, болезней опорно-двигательной системы и онкологических заболеваний [2]. Ожирение требует междисциплинарного подхода к лечению [11]. Одним из наиболее эффективных способов его лечения являются бариатрические операции [7]. По данным Международной федерации хирургии ожирения, в 2022 г. в 23 странах выполнено 311441 бариатрических процедур, в том числе 4993 в Российской Федерации [6].

Одной из важных проблем анестезиологической практики в бариатрической хирургии является обеспечение проходимости дыхательных путей и прогнозирование риска трудной интубации [4, 8]. Установлено, что основными факторами риска трудной интубации являются: высокая оценка по шкале Маллампасти (3–4 степени), храп или синдром обструктивного апноэ сна в анамнезе, высокий ИМТ, пожилой возраст и мужской пол [3, 9, 10, 12].

В РФ с 2010 г. в медицинской практике рекомендовано использовать шкалу оценки трудной интубации (ШОТИ) [1]. ШОТИ оценивает анамнестические и анатомические параметры, и при определении высокого риска трудной интубации (3–4 балла) обязывает врача выбирать альтернативные методы анестезии или быть готовым к проведению бронхоскопии при неудачной попытке интубации во время прямой ларингоскопии [5]. Однако при оценке пациентов с ожирением по ШОТИ может происходить необоснованное завышение степени риска трудной интубации ввиду анатомических особенностей данной группы пациентов.

Цель исследования – оценить прогностическую ценность шкалы риска трудной интубации у больных ожирением.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 110 пациентов, оперированных в плановом порядке в клинике ФГБОУ ВО «Тверского ГМУ» Минздрава России в 2022 г. Среди пациентов подавляющее большинство составили женщины – 90 (81,8%), мужчины – 20 (18,2%). Средний возраст пациентов составил 42 ± 11 лет. Большинству было выполнено лапароскопическое минигастростомирование (65 пациента, 59,1%), 45 пациентам – продольная резекция желудка (40,9%). Медиана индекса массы тела составила $43,7 \text{ кг/м}^2$ (Q_1 – Q_3 : 37,9–49,1). Физический статус пациентов оценивали по шкале ASA: 1 степень вы-

явлена у 2 пациентов (1,8%), 2 степень – у 38 пациентов (34,5%), 3 степень – у 69 пациентов (62,7%), 4 степень – у одного пациента (0,9%). У 61,8% обследованных пациентов диагностировано ожирение 3 степени и выше.

Всем больным проводили стандартный предоперационный осмотр с выявлением риска трудных дыхательных путей по ШОТИ: применяли визуальную оценку по шкале Маллампасти, оценку открывания рта, тироментальной дистанции (ТИ) и стерноментальной дистанции (СИ) с использованием стандартной сантиметровой ленты. Степень разгибания головы и шеи в атлanto-окципитальном сочленении оценивали при помощи универсального медицинского угломера. Показатель сгибания головы оценивался как анатомическое нарушение в подвижности шеи, приводящее к сгибанию в атлanto-окципитальном сочленении. Подвижность нижней челюсти считали нормальной и оценивали в 0 баллов при способности выдвинуть нижний ряд зубов до линии зубов верхней челюсти. Также учитывали клиническую картину (ожирение, короткая шея) и проводили сбор анамнеза на предмет трудных интубаций при предыдущих анестезиологических процедурах, ночного храпа (табл. 1).

В зависимости от оценки по ШОТИ определяли риск трудной интубации: 0 – трудности не ожидаются, 1–2 – возможна трудная интубация, 3–4 – высокая степень трудной интубации, ≥ 5 – принятие альтернативного решения. Трудной считали интубацию при визуальной картине во время прямой ларингоскопии по Cormack–Lehane 3–4 степени.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.0.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количествен-

Таблица 1. Шкала оценки трудной интубации

Table 1. Intubation difficulty scale

Признак	Характер нарушений/баллы
Маллампати	I-II/0, III/1, IV/2
Открывание рта	> 4 см/0, < 4 см/1
Сгибание головы	< 90°/0, > 90°/1
Клинические данные	Короткая шея, ожирение/0–1
Выдвижение нижней челюсти	Да/0, нет/1
Анамнез: трудная интубация в прошлом, храп, сонное апноэ	Да/0, нет/1
Тироментальная дистанция	> 6 см/0, < 6 см/1
Стерноментальная дистанция	> 12,5 см/0, < 12,5 см/1

Таблица 2. Описательная статистика визуализации во время прямой ларингоскопии

Table 2. Descriptive imaging statistics during direct laryngoscopy

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Cormack–Lehane	Cormack–Lehane 1 степени	49	44,5	35,1–54,3
	Cormack–Lehane 2 степени	42	38,2	29,1–47,9
	Cormack–Lehane 3 степени	17	15,5	9,3–23,6
	Cormack–Lehane 4 степени	2	1,8	0,2–6,4

Таблица 3. Анализ риска трудной интубации в зависимости от суммы баллов по ШОТИ

Table 3. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the total points on the intubation difficulty scale (IDS)

Показатель	Категории	Сумма баллов по ШОТИ			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Риск трудной интубации	Стандартная интубация трахеи	4	2 – 5	91	< 0,001*
	Трудная интубация	6	5 – 8	19	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

ного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

Трудная интубация (3–4 степени по Cormack–Lehane) выявлена у 19 пациентов (17,3%) (табл. 2).

Был выполнен анализ риска трудной интубации в зависимости от суммы баллов по ШОТИ (табл. 3).

При анализе риска трудной интубации в зависимости от суммы баллов по ШОТИ, установлены значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила $0,809 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,685–0,932. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение суммы баллов по ШОТИ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4. Трудная интубация прогнозировалась при значении суммы баллов по ШОТИ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 47,3% соответственно.

Был выполнен анализ риска трудной интубации в зависимости от параметров, включенных в ШОТИ (табл. 4).

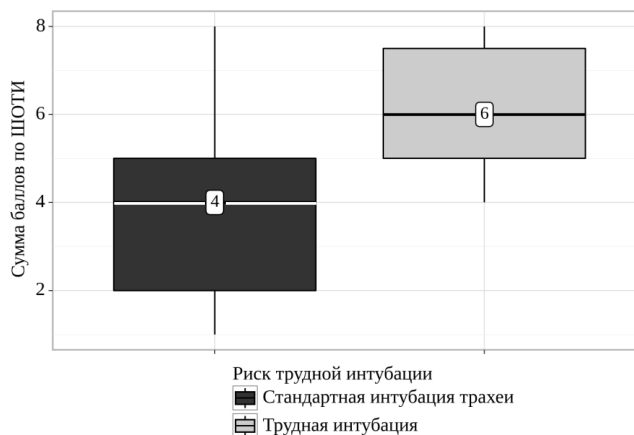


Рис. 1. Анализ риска трудной интубации в зависимости от суммы баллов по ШОТИ

Fig. 1. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the total points on the intubation difficulty scale (IDS)

Согласно полученным данным, при сопоставлении риска трудной интубации в зависимости от оценки по Маллампати, открывания рта, сгибания головы, выдвижения нижней челюсти, тироментальной дистанции, стерноментальной дистанции, оценки по ШОТИ были выявлены существенные различия ($p = 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,004$, $p = 0,002$, $p = 0,001$ соответственно) (используемые методы: χ^2 Пирсона). При оценке

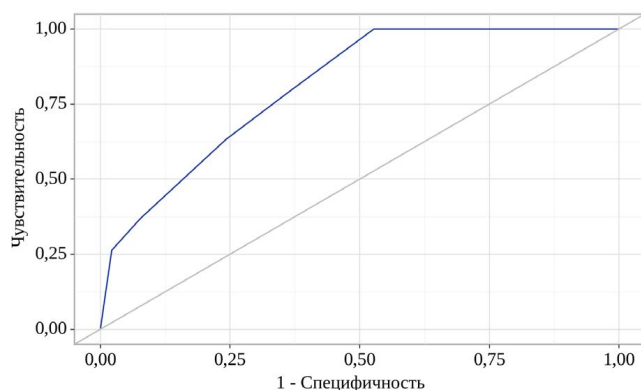


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности риска трудной интубации от суммы баллов по ШОТИ

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of the risk of difficult intubation on the total points on the intubation difficulty scale (IDS)

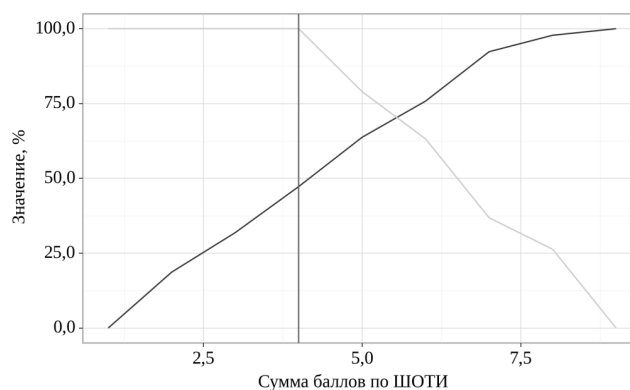


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений суммы баллов по ШОТИ

Fig. 3. Analysis of the sensitivity and specificity of the model depending on the cut-off point values of the total points on the intubation difficulty scale (IDS)

Таблица 4. Анализ риска трудной интубации в зависимости от ШОТИ

Table 4. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the intubation difficulty scale

Показатель	Категории	Риск трудной интубации		p
		Стандартная интубация трахеи	Трудная интубация	
Маллампати	Маллампати 1–2	74 (89,2)	9 (10,8)	0,002*
	Маллампати 3	17 (63,0)	10 (37,0)	
Открывание рта	> 4 см	69 (90,8)	7 (9,2)	< 0,001*
	< 4 см	22 (64,7)	12 (35,3)	
Сгибание головы	< 90	61 (92,4)	5 (7,6)	< 0,001*
	> 90	30 (68,2)	14 (31,8)	
Выдвижение нижней челюсти	Да	55 (93,2)	4 (6,8)	0,002*
	Нет	36 (70,6)	15 (29,4)	
Анамнез ТДП, ночной храп	Нет	50 (84,7)	9 (15,3)	0,547
	Да	41 (80,4)	10 (19,6)	
Тироментальная дистанция	> 6 см	36 (97,3)	1 (2,7)	0,004*
	< 6 см	55 (75,3)	18 (24,7)	
Стерноментальная дистанция	> 12,5 см	44 (95,7)	2 (4,3)	0,002*
	< 12,5 см	47 (73,4)	17 (26,6)	
Оценка по ШОТИ	Возможна трудная интубация	29 (100,0)	0 (0,0)	0,002*
	Высокая степень трудной интубации	29 (87,9)	4 (12,1)	
	Принятие альтернативного решения	33 (68,8)	15 (31,2)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), ТДП – трудные дыхательные пути.

риска трудной интубации в зависимости от анамнеза ТДП, ночного храпа нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,547$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (рис. 4–8).

Шансы трудной интубации среди пациентов с классом Маллампати 3 были выше в 4,8 раза по сравнению с пациентами с Маллампати 0–1; различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,704–13,732).

Шансы трудной интубации при открывании рта менее 4 см были выше в 5,4 раза по сравнению с теми, кто мог открыть его более 4 см, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,884–15,340).

Шансы трудной интубации при сгибании головы $> 90^\circ$ были выше в 5,7 раз, чем при сгибании головы $< 90^\circ$, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,875–17,288).

Шансы трудной интубации при отсутствии возможности выдвижения нижней челюсти были выше в 5,7 раза по сравнению с наличием такой возможности, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,760–18,650).

Шансы трудной интубации среди пациентов с ТД менее 6 см были выше в 11,8 раза по сравнению с пациентами со значением ТД более 6 см, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,506–92,167).

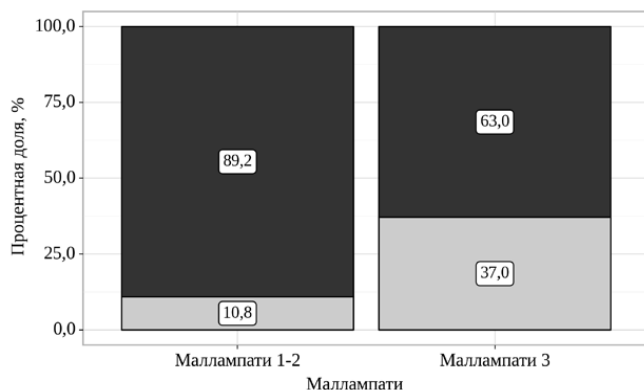


Рис. 4. Анализ риска трудной интубации в зависимости от оценки по Маллампати
Fig. 4. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the the Mallampati class

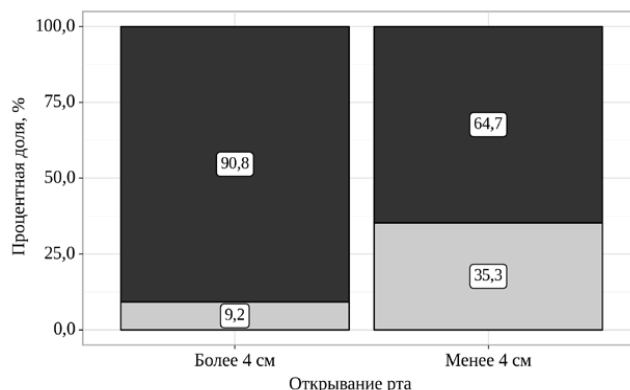


Рис. 5. Анализ риска трудной интубации в зависимости от открывания рта
Fig. 5. Analysis of the risk of difficult intubation depending on mouth opening

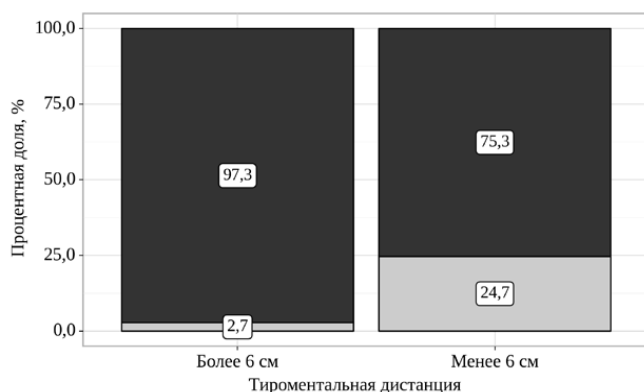


Рис. 6. Анализ риска трудной интубации в зависимости от тироментальной дистанции
Fig. 6. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the tiromental distance

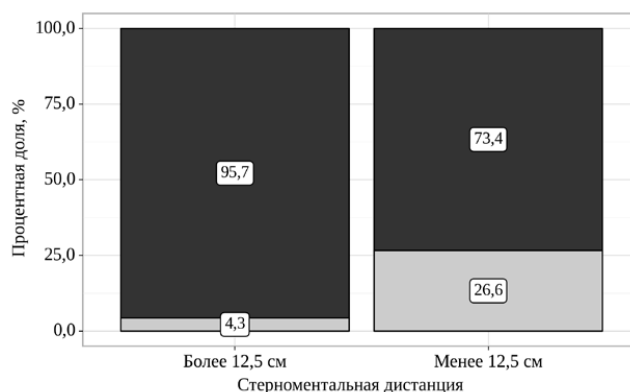


Рис. 7. Анализ риска трудной интубации в зависимости от стерноментальной дистанции
Fig. 7. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the sternomental distance

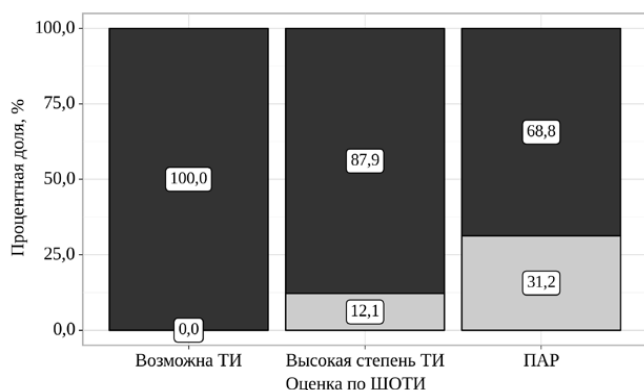


Рис. 8. Анализ риска трудной интубации в зависимости от оценки по ШОТИ: ТИ – трудная интубация, ПАР – принятие альтернативного решения
Fig. 8. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the intubation difficulty scale (IDS): DI – difficult intubation, MAS – making an alternative solution

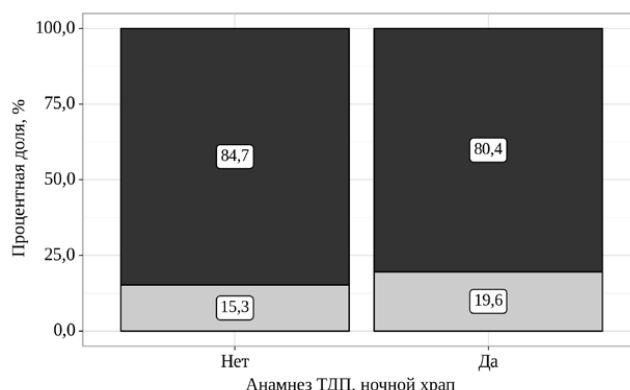


Рис. 9. Анализ риска трудной интубации в зависимости от анамнеза ТДП, ночного храпа
Fig. 9. Analysis of the risk of difficult intubation depending on the TDP history, nighttime snoring

Шансы трудной интубации у пациентов с стерноментальной дистанцией менее 12,5 см были выше в 7,9 раз по сравнению с контингентом пациентов со СД более 12,5 см, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,737–36,447).

Шансы трудной интубации среди пациентов с предшествующим анамнезом трудной интубации или короткой шеи были в 1,4 раза выше по сравнению с пациентами без осложненного анамнеза, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,503 – 3,649) (рис. 9).

Обсуждение

В целом шкала оценки трудной интубации продемонстрировала прогностическую ценность в отношении оценки рисков трудных дыхательных путей ($p = 0,002$, $\chi^2 = 13,230$). Ряд категорий показали значимость в отношении оценки риска ТДП: ТД менее 6 см ($p = 0,005$, $\chi^2 = 8,283$), СД менее 12,5 см ($p = 0,003$, $\chi^2 = 9,243$), способность к выдвижению нижней челюсти ($p = 0,002$, $\chi^2 = 9,805$), степень по Маллампасти ($p = 0,002$, $\chi^2 = 9,782$). Наиболее достоверными в отношении прогнозирования рисков оказались открывание рта менее 4 см ($p < 0,001$, $\chi^2 = 11,185$) и сгибание головы и шеи в атлanto-окципитальном сочленении менее 90° ($p < 0,001$, $\chi^2 = 10,858$). Однако стоит заметить, что не все из параметров, используемых при оценке риска в данной шкале, применимы в бариатрической хирургии. Так, оценка анамнеза ТДП и ночного храпа оказалась недостоверной в отношении прогнозирования трудной интубации ($p = 0,547$, $\chi^2 = 0,363$). А оценка ожирения невозможна в принципе, так как все пациенты, нуждающиеся в бариатрическом вме-

шательстве, страдают ожирением, что приводит к необоснованному завышению оценки по ШОТИ.

Выводы

1. Для оценки риска трудной интубации в бариатрической хирургии возможно использование шкалы оценки трудной интубации, так как она продемонстрировала свою прогностическую ценность несмотря на отсутствие статистических различий отдельных параметров (анамнез ТДП) или невозможность оценки их статистической значимости (ожирение).

2. ШОТИ показала высокую чувствительность в отношении риска трудной интубации ($Se = 1,0$), однако невысокую специфичность ($Sp = 0,473$) в контингенте бариатрических пациентов.

3. При прогнозировании трудной интубации в бариатрической хирургии с использованием шкалы ШОТИ следует руководствоваться следующей градацией: 4 балла и выше – есть риск трудной интубации, менее 4 баллов – риск трудной интубации отсутствует.

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. Андреев А. А., Братищев И. В., Гаврилов С. В., Зайцев А. Ю., Пиковский В. Ю., Стадлер В. В., Стамов В. И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (третий пересмотр) // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 2. – С. 17–81. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-17-81.
2. Ожирение и избыточный вес. Информационные бюллетени. 09.06.2021. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). [Электронный ресурс] // URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 15.03.2023 г.).
3. Дубровин К. В., Зайцев А. Ю., Светлов В. А., Жукова С. Г., Полякова Ю. В. Прогнозирование трудных дыхательных путей в практике врача – анестезиолога-реаниматолога // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 63–71. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-63-71.
4. Климов А. А., Малахова А. А., Камнев С. А., Субботин В. В. Использование прогностической шкалы El-Ganzouri в оценке трудных дыхательных путей у пациентов с ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 38–44. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44.
5. Молчанов И. В., Буров Н. Е., Пулина Н. Н., Черкавский О. Н. Алгоритм действия врача при трудной интубации // Клиническая практика. – 2012. – Т. 2. – С. 51–57.
6. 7th IFSO Global Registry Report [Электронный ресурс] // URL: <https://www.ifso.com/ifso-registry.php> (дата обращения 15.03.2023 г.).
7. Arterburn D. E., Telem D. A., Kushner R. F. et al. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 9. – P. 879–887. doi: 10.1001/jama.2020.12567.
8. Jong A. D., Verzilli D., Chanques G. et al. Risque pré-opératoire et gestion péri-opératoire des patients obèses [Preoperative risk and perioperative management of obese patients] // Rev. Mal. Respir. – 2019. – Vol. 36, № 8 – P. 985–1001. doi: 10.1016/j.rmr.2019.01.009.
9. Kheterpal S., Han R., Tremper K. K. et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 885–891. doi: 10.1097/00000542-200611000-00007.
10. Langeron O., Birenbaum A., Saché F. L., Raux M. Airway management in obese patient // Minerva Anestesiologica. – 2014. – Vol. 80, № 3. – P. 382–392. PMID: 24122033

REFERENCES

1. Andreenko A.A., Bratishchev I.V., Gavrilov S.V., Zaitsev A.Yu., Pikovskiy V.Yu., Stadler V.V., Stamov V.I. Airway management in hospital. Methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists" (third edition). *Annals of Critical Care*. 2021, vol. 2, pp. 17–81. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-17-81.
2. Obesity and Overweight. Fact Sheets. 09.06.2021. World Health Organization (WHO). (Epub.), Available: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed 15.03.2023 r.).
3. Dubrovina K.V., Zaitsev A.Yu., Svetlov V.A., Zhukova S.G., Polyakova Yu.V. Predicting difficult airways in the practice of an anesthesiologist and emergency physician. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020; vol. 17, no. 6, pp. 63–71. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-63-71.
4. Klimov A.A., Malakhova A.A., Kamnev S.A., Subbotin V.V. Use of predictive El-Ganzouri Score in evaluation of difficult airway in obese patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 38–44. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44.
5. Molchanov I.V., Burov N.E., Pulina N.N., Cherkavsky O.N. Algorithm for difficult tracheal intubation. *Journal of Clinical Practice*, 2012, vol. 2, pp. 51–57.
6. 7th IFSO Global Registry Report. (Epub.), Available: <https://www.ifso.com/ifso-registry.php> (Accessed 15.03.2023).
7. Arterburn D.E., Telem D.A., Kushner R.F., Courcoulas A.P. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 9, pp. 879–887. doi: 10.1001/jama.2020.12567.
8. Jong A.D., Verzilli D., Chanques G., Futier E., Jaber S. Risque pré-opératoire et gestion péri-opératoire des patients obèses [Preoperative risk and perioperative management of obese patients]. *Rev. Mal. Respir.*, 2019, vol. 36, no. 8, pp. 985–1001. doi: 10.1016/j.rmr.2019.01.009.
9. Kheterpal S., Han R., Tremper K.K., Shanks A., Tait A.R., O'Reilly M., Ludwig T.A. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology*, 2006, vol. 105, pp. 885–91. doi: 10.1097/00000542-200611000-00007.
10. Langeron O., Birenbaum A., Saché F.L., Raux M. Airway management in obese patient. *Minerva Anestesiologica*, 2014, vol. 80, no. 3, pp. 382–92.

11. Melchior V., Fuchs S., Scantamburlo G. Obésité et troubles du comportement alimentaire [Obesity and eating disorders] // Rev Med Liege. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 134–139. PMID: 33543861.
12. Thota B., Jan K. M., Oh M. W. et al. Airway management in patients with obesity // Saudi J. Anaesth. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 76–81. doi: 10.4103/sja.sja_351_21.
11. Melchior V., Fuchs S., Scantamburlo G. Obésité et troubles du comportement alimentaire [Obesity and eating disorders]. Rev Med Liege, 2021, vol. 76, no. 2, pp. 134-139.
12. Thota B., Jan K.M., Oh M.W., Moon T.S. Airway management in patients with obesity. Saudi J. Anaesth., 2022, vol. 16, no. 1, pp. 76-81. doi: 10.4103/sja.sja_351_21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ,
170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

Майоров Максим Олегович

аспирант кафедры хирургии
и анестезиологии-реаниматологии,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: maximmajorow@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-4320-4148, SPIN: 4575-6448

Федерякин Денис Владимирович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии
и анестезиологии-реаниматологии, главный врач Клиники.
E-mail: denic_federiakina@mail.ru,
ORCID: 0000-0002-6819-9445, SPIN: 4567-4440

Белевский Евгений Вячеславович

канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии
и анестезиологии-реаниматологии, зав. отделением
анестезиологии и реанимации.
E-mail: eugebelevsky@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-6411-9161, SPIN: 4382-0742

Силаев Валерий Николаевич

канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии
и анестезиологии-реаниматологии, зав. хирургическим
отделением.
E-mail: silaevvn@tvgmu.ru, ORCID: 0000-0002-8627-906X,
SPIN: 5696-5648

Токарева Светлана Игоревна

зав. хирургическим отделением платной медицинской
помощи.
E-mail: tok_a_reva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0610-6127,
SPIN: 9222-8617

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tver State Medical University,
4, Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia.

Maïorov Maxim O.

Postgraduate Student of the Department of Surgery
and Anesthesiology and Intensive Care, Intensivist.
E-mail: maximmajorow@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-4320-4148, SPIN: 4575-6448

Federiakina Denis V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Surgery and Anesthesiology and Intensive Care,
Chief Physician of the Clinic.
E-mail: denic_federiakina@mail.ru,
ORCID: 0000-0002-6819-9445, SPIN: 4567-4440

Belevskii Evgenii V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Surgery and Anesthesiology and Intensive Care,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: eugebelevsky@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-6411-9161, SPIN: 4382-0742

Silaev Valerii N.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Surgery and Anesthesiology and Intensive Care,
Head of Surgical Department.
E-mail: silaevvn@tvgmu.ru, ORCID: 0000-0002-8627-906X,
SPIN: 5696-5648

Tokareva Svetlana I.

Head of the Surgical Department of Paid Medical Care.
E-mail: tok_a_reva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0610-6127,
SPIN: 9222-8617



Изменение внутричерепного давления при проведении продленной заместительной почечной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

А. А. ПОЛУПАН, Т. М. БИРГ, А. В. ОШОРОВ, А. А. ПАШИН, Я. А. ЛАТЫШЕВ, И. А. САВИН

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить влияние проведения продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на внутричерепное давление (ВЧД).

Материалы и методы. Выполнен анализ динамики ВЧД при ПЗПТ у пациентов с тяжелой ЧМТ. Разделение процедур на 3 группы в зависимости от варианта изменения ВЧД позволило выполнить сравнительный анализ по ряду факторов, являющихся потенциальными предикторами усугубления внутричерепной гипертензии.

Результаты. Проведение ПЗПТ сопровождалось снижением ВЧД в 39% случаев (1-я группа), повышением ВЧД в 29% случаев (2-я группа). В 32% случаев (3-я группа) ВЧД при проведении процедуры значимо не изменялось. Между группами различался исходный уровень натрия и степень его снижения за первые 6 часов процедуры, которые оказались значимо выше во 2-й группе. Была выявлена обратная корреляция между изменением уровня натрия за первые 6 часов процедуры и изменением ВЧД.

Выводы. Проведение ПЗПТ в остром периоде тяжелой ЧМТ может быть сопряжено как со снижением ВЧД, так и с его повышением. Основным фактором риска усугубления внутричерепной гипертензии при ПЗПТ является гипернатриемия.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, продленная заместительная почечная терапия, внутричерепное давление, дисэквилибриум синдрома, гипернатриемия

Для цитирования: Полупан А. А., Бирг Т. М., Ошоров А. В., Пашин А. А., Латышев Я. А., Савин И. А. Изменение внутричерепного давления при проведении продленной заместительной почечной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 36–43. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-36-43

Intracranial pressure changes during continuous renal replacement therapy in acute period of severe traumatic brain injury

ALEXANDER A. POLUPAN, TATIANA M. BIRG, ANDREY V. OSHOROV, ANTON A. PASHIN, YAROSLAV A. LATYSHEV, IVAN A. SAVIN

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

ABSTRACT

The objective was to study the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) in the acute period of traumatic brain injury (TBI) on intracranial pressure (ICP)

Materials and methods. An analysis of the dynamics of ICP during CRRT in patients with severe TBI was performed. The division of procedures into three groups, depending on the variant of ICP change, allowed to perform a comparative analysis of a number of factors that were potential predictors of aggravation of intracranial hypertension

Results. During CRRT, ICP decreased in 39% of cases (Group 1) and increased in 29% of cases (Group 2). In 32% of cases (Group 3), ICP did not change significantly during the procedure. The initial sodium level and the degree of sodium decrease during the first 6 hours of the procedure differed between the groups, which turned out to be significantly higher in the group 2. An inverse correlation was found between the change in sodium level during the first 6 hours of the procedure and the change in ICP.

Conclusions. CRRT in the acute period of severe TBI can be associated with both a decrease and increase of ICP. The main risk factor for worsening intracranial hypertension during CRRT is hyponatremia.

Keywords: traumatic brain injury, continuous renal replacement therapy, intracranial pressure, disequilibrium syndrome, hyponatremia

For citation: Polupan A. A., Birg T. M., Oshorov A. V., Pashin A. A., Latyshev Ya. A., Savin I. A. Intracranial pressure changes during continuous renal replacement therapy in acute period of severe traumatic brain injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 36-43. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-36-43

Для корреспонденции:

Александр Александрович Полупан
E-mail: polupan@yandex.ru

Correspondence:

Alexander A. Polupan
E-mail: polupan@yandex.ru

Введение

Специфика проведения продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) у пациентов с острым церебральным повреждением в настоящее время изучена недостаточно. В литературе представлены лишь единичные клинические наблюдения и серии случаев, посвященные использованию ПЗПТ у пациентов с острым повреждением головного мозга [2, 3, 5, 8, 9]. Малая изученность данного

вопроса связана, с одной стороны, с низкой частотой развития острой почечной недостаточности при изолированном повреждении мозга, а с другой стороны, – с риском тяжелых осложнений ПЗПТ у данной категории пациентов.

Частота развития острой почечной недостаточности у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) существенно ниже, чем частота развития других органных дисфункций, и составляет всего 0,45–1,9% [6, 12]. Несмотря на низкую частоту

развития почечной недостаточности у пациентов с тяжелой ЧМТ, изучение эффективности и безопасности экстракорпоральных методов лечения представляется актуальным в связи с наличием в ряде случаев внепочечных показаний к ПЗПТ в случае развития, например, сепсиса, рефрактерной к медикаментозной терапии гипертермии и выраженной гипернатриемии [4]. Наиболее опасными осложнениями экстракорпоральных методов лечения у пациентов с острой церебральной патологией являются отек мозга на фоне дисэквилибриум-синдрома [9, 11] и интракраниальные кровоизлияния на фоне системной антикоагуляции [1, 2, 3]. Риск нарастания отека головного мозга и усугубления внутричерепной гипертензии является значимым фактором, сдерживающим использование заместительной почечной терапии у пациентов с острой ЧМТ. В настоящей работе представлен анализ влияния ПЗПТ на внутричерепное давление у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Для анализа были отобраны данные пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко период с 2010 по 2020 г., которым выполняли ПЗПТ. *Критериями включения* в исследование являлись: проведение ПЗПТ в остром периоде ЧМТ, снижение уровня сознания ниже 9 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ), наличие мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) с регистрацией данных. Согласно данным критериям в исследование было включено 29 пациентов, которым суммарно было выполнено 38 процедур ПЗПТ. Характеристика отобранных пациентов представлена в табл. 1.

Мониторинг ВЧД осуществляли с использованием паренхиматозного датчика ВЧД Codman ($n = 16$) или Raumedic ($n = 13$). Согласно принятому у нас

протоколу ведения пациентов с тяжелой ЧМТ, всем пациентам, включенным в исследование, проводили расширенный прикроватный мониторинг, включающий в себя инвазивный мониторинг артериального давления (иАД), ЭКГ, парциальное давление углекислого газа в конце выдоха ($etCO_2$), непрерывный мониторинг температуры тела, пульсоксиметрию (SpO_2). Мультимодальный мониторинг осуществляли с использованием прикроватных мониторов Phillips. Регистрацию данных мониторинга осуществляли с помощью программного обеспечения ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd), позволяющего собирать данные с высокой частотой. В анализ были включены данные мониторинга за первые 24 часа процедуры ПЗПТ.

ПЗПТ выполняли при помощи аппарата Prismaflex (Baxter). Показаниями к проведению процедуры являлись: сепсис в 22 случаях, rewarming-синдром¹ в 5 случаях, острая почечная недостаточность в 2 случаях. Всего у 29 пациентов было выполнено 38 процедур. Из них в 13 случаях выполняли продленную вено-венозную гемофильтрацию (CVVH), в 19 случаях – продленную вено-венозную гемодиализацию (CVVHDF) и в 6 случаях – продленный вено-венозный гемодиализ (CVVHD). В 19 случаях использовали системную антикоагуляцию гепарином, в 16 случаях – регионарную цитрат-кальциевую антикоагуляцию, в 3 случаях антикоагуляцию не проводили.

Для оценки влияния ПЗПТ на ВЧД для каждого случая был выполнен анализ изменения ВЧД после начала процедуры. Значения ВЧД, полученные с помощью высокочастотной регистрации данных, были усреднены за каждые 10 минут мониторинга. Анализ данных проводили за шестичасовые интервалы до и после начала процедуры. Таким образом, для каждого случая ПЗПТ было проанализировано 72 значения ВЧД (36 до начала процедуры и 36 после). При наличии статистически значимых различий между ВЧД до и после начала процедуры пациента

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель		Значение
Возраст, лет		39,2±15,6
Пол	мужчины, n (%)	20 (69%)
	женщины, n (%)	9 (31%)
Уровень сознания по ШКГ	4–5 баллов, n (%)	7 (24%)
	6–7 баллов, n (%)	9 (31%)
	8–9 баллов, n (%)	13 (45%)
Характер ЧМТ	ушиб мозга, n (%)	12 (41%)
	диффузное аксональное повреждение, n (%)	11 (38%)
	оболочечная гематома, n (%)	7 (24%)
Показания к ПЗПТ	почечные, n (%)	2 (7%)
	внепочечные, n (%)	27 (93)

¹ При согревании пациента возможно развитие так называемого rewarming-синдрома, который заключается в лихорадке, вазоплегии, внутричерепной гипертензии, отеке головного мозга, гиперкалиемии и ацидозе.

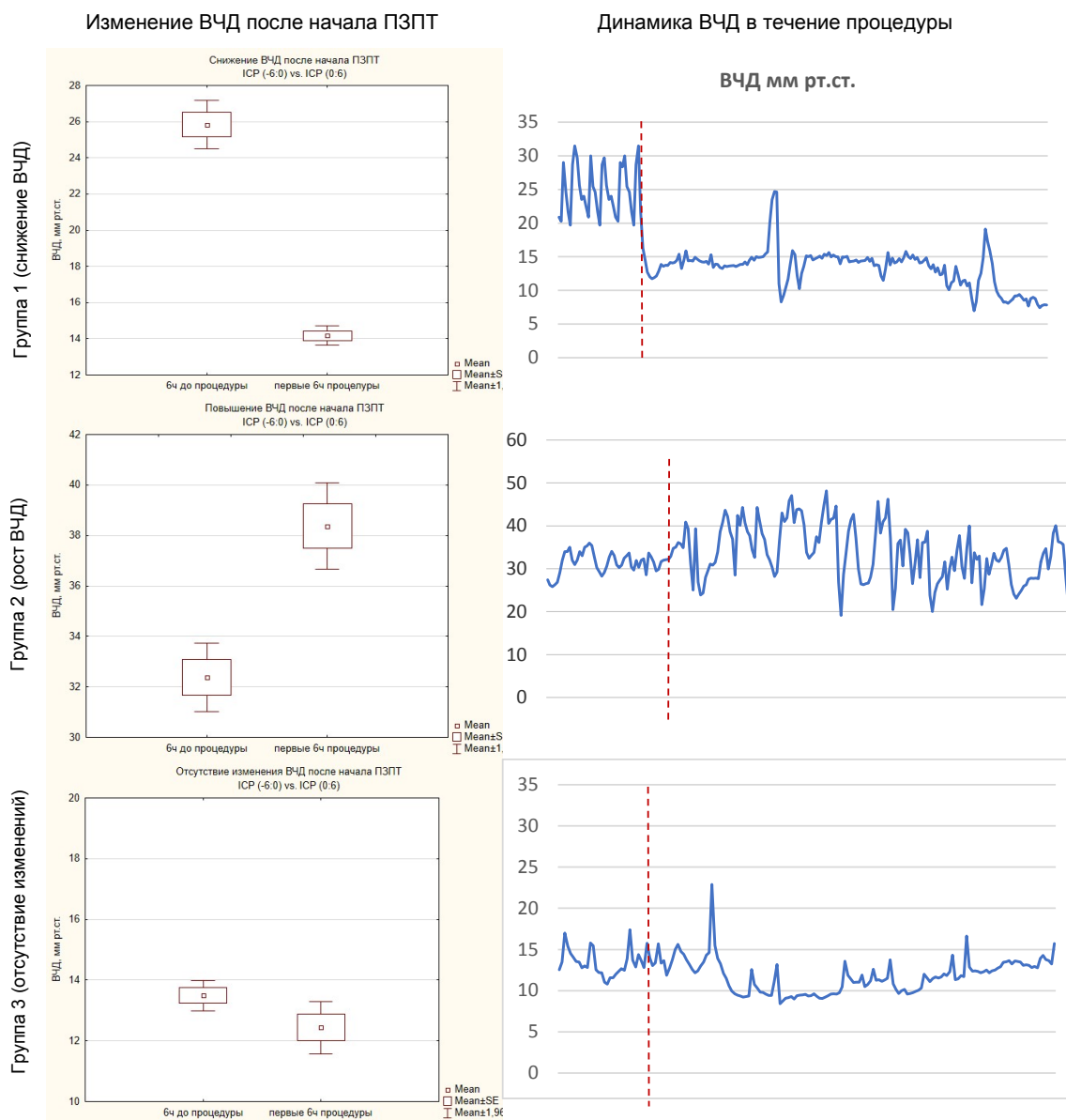


Рис. 1. Пример распределения пациентов по группам влияния ПЗПТ на ВЧД

Fig. 1. An example of the distribution of patients by groups of influence of CRRT on ICP

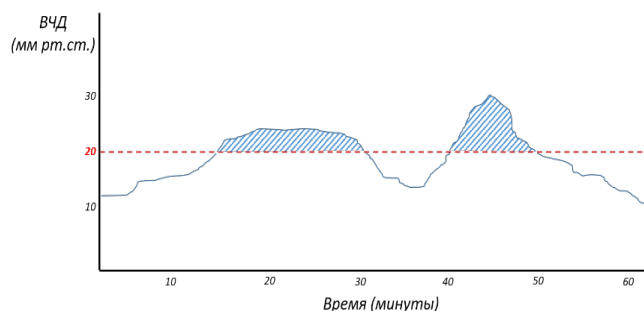


Рис. 2. Принцип расчета дозы ВЧД

Fig. 2. The principle of calculating the dose of ICP

относили либо в группу снижения ВЧД (1-я группа), либо в группу повышения ВЧД (2-я группа). При отсутствии статистически значимых различий между ВЧД до и после начала процедуры пациента относили в группу неизменного ВЧД (3-я группа) (рис. 1).

Для оценки состояния ауторегуляции мозгового кровотока использовали индекс PRx (pressure-reactivity index) – показатель (индекс) ауторегуляторного ответа на изменение артериального давления.

Для анализа выраженности внутричерепной гипертензии помимо абсолютных значений ВЧД анализировали время внутричерепной гипертензии (процент времени, когда ВЧД превышало 20 мм рт. ст.) и дозу ВЧД. Доза ВЧД представляет собой площадь под кривой, образованной трендом ВЧД, а основанием для нее служит заранее выбранная граница параметра ВЧД в 20 мм рт. ст. (рис. 2). Для расчета площади этой фигуры (дозы ВЧД) использовали шестичасовые интервалы (360 минут) мониторинга, во время которых все значения ВЧД, превышающие отметку в 20 мм рт. ст., суммировались. Подсчет времени внутричерепной гипертензии и дозы ВЧД проводили с использованием

Таблица 2. Распределение случаев ПЗПТ по группам в зависимости от изменения ВЧД при проведении процедуры
Table 2. Distribution of cases of CRRT by groups depending on changes in ICP during the procedure

Группа	Количество процедур (N = 38)	Среднее ВЧД за 6 ч до начала процедуры	Среднее ВЧД за первые 6 ч процедуры	p
Снижение ВЧД	15	22,9±4,7	17,3±4,7	< 0,0001
Повышение ВЧД	11	18,7±7,0	24,4±5,8	< 0,0002
Отсутствие изменения ВЧД	12	18,1±4,9	17,9±4,3	0,8

программы R («R: A language and environment for statistical computing» R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программ Statistica 9.0 и Prism. За показатели среднего и разброса в случае нормального распределения взяты среднее арифметическое и стандартное отклонение, в случае ненормального распределения – медиана и квартили. Для сравнения групп данных использовали t-критерий Стьюдента в случаях нормального распределения. В случаях ненормального распределения использовали критерий Манна–Уитни для сравнения 2 независимых групп данных и тест Вилкоксона для сравнения 2 зависимых групп данных. При проведении корреляционного анализа использовали критерий Спирмана.

Результаты

В табл. 2 и на рис. 3 представлено распределение процедур ПЗПТ у пациентов с тяжелой ЧМТ по изменению ВЧД. В 15 случаях (39%) проведение ПЗПТ сопровождалось снижением ВЧД, в 11 случаях (29%) – повышением ВЧД и в 12 случаях (32%) значимые изменения ВЧД во время проведения процедуры не отмечались.

На рис. 4 представлена динамика показателей среднего ВЧД за шестичасовые интервалы в течение проведения процедуры ПЗПТ.

На рис. 5 представлена динамика времени внутричерепной гипертензии и дозы ВЧД за первые сутки проведения процедуры ПЗПТ. Видно, что в 1-й группе на протяжении всей процедуры отмечалось как снижение дозы ВЧД, так и сокращение времени внутричерепной гипертензии, а во 2-й группе отмечалось повышение дозы ВЧД времени внутричерепной гипертензии. В 3-й группе не было выявлено влияния ПЗПТ на внутричерепную гипертензию и из дальнейшего анализа пациенты этой группы были исключены.

С целью выявления предикторов реакции ВЧД на проведение ПЗПТ было выполнено сравнение 1-й и 2-й групп по ряду показателей (табл. 3). Как видно из таблицы, группы различались между собой по исходному уровню натрия. Во 2-й группе уровень натрия был статистически значимо выше, чем в 1-й группе. По остальным анализируемым показателям, таким как исходный уровень ВЧД, температура, состояние ауторегуляции мозгового



Рис. 3. Распределение случаев ПЗПТ по группам в зависимости от изменения ВЧД при проведении процедуры

Fig. 3. Distribution of cases of CRRT by groups depending on changes in ICP during the procedure

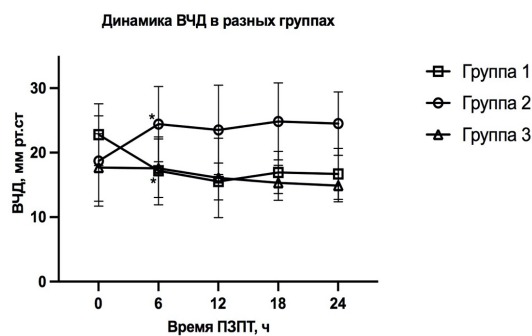


Рис. 4. Динамика ВЧД в разных группах

Fig. 4. Dynamics of ICP in different groups

кровотока, состояние гемодинамики статистически значимых различий получено не было.

Также между группами был проведен сравнительный анализ по динамике за первые 6 часов процедуры уровня натрия, индекса PRx, температуры, САД, РаСО₂ (табл. 4).

В обеих группах отмечалось значимое снижение температуры и снижение дозы вазопрессоров. Значимого изменения РаСО₂ и уровня АД не было отмечено ни в одной из групп. Уровень натрия также снижался в обеих группах, однако степень данного снижения была значимо выше у пациентов, у которых отмечалось усугубление внутричерепной гипертензии. Снижение уровня натрия через 6 часов после начала процедуры в 1-й группе составило 2,5±2,8 ммоль/л, а во 2-й группе – 5,3±1,7 ммоль/л ($p = 0,006$) (рис. 6).

Корреляционный анализ, выполненный на всем пуле пациентов, также выявил статистически значимую умеренную обратную корреляцию между изменением уровня натрия и изменением ВЧД за первые 6 часов процедуры ($r = 0,35, p = 0,04$) (рис. 7).

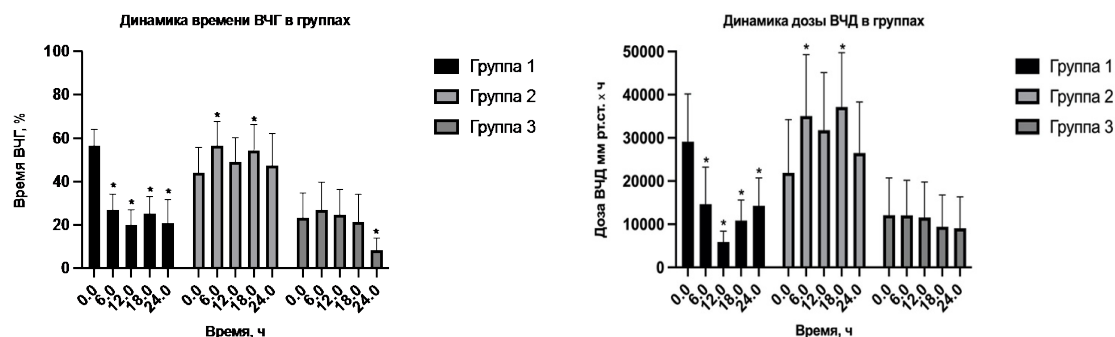


Рис. 5. Динамика времени ВЧГ и дозы ВЧД в группах

Fig. 5. Dynamics of ICP time and ICP dose in groups

Таблица 3. Характеристика 1-й и 2-й групп перед началом процедуры

Table 3. Characteristics of the group 1 and the group 2 before the procedure

Показатель	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 11)	p
Исходный уровень ВЧД, мм рт. ст.	22,9±4,7	18,7±7,0	0,07
Исходный PRx	0,4±0,2	0,3±0,5	0,3
Исходная Т, С	38,5±0,7	37,8±1,2	0,07
Исходный уровень натрия, mmol/l	147,6±5,9	157,4±8,8	0,001
Исходное САД	82,7±11,6	79,2±12,9	0,1
Исходный уровень РаСО ₂	34,3±3,0	34,4±3,4	0,9
Доза норадреналина	0,8±0,6	0,7±0,4	0,25

Таблица 4. Динамика ряда факторов при проведении процедуры

Table 4. Dynamics of a number of factors during the procedure

Показатель	1-я группа (n = 15)			2-я группа (n = 11)		
	До ПЗПТ	6ч ПЗПТ	p	До ПЗПТ	6ч ПЗПТ	p
Na ⁺ , ммоль/л	147,6±5,9	145,1±3,8	0,02	157,4±8,8	152,1±7,8	0,001
Т, С	38,5±0,7	37,3±2,6	0,003	37,8±1,2	37,4±1,1	0,006
РаСО ₂ , мм рт. ст.	34,3±3,0	34,5±1,9	0,9	34,4±3,4	34,9±4,1	0,39
PRx	0,35 (0,25;0,46)	0,19 (0,15;0,28)	0,02	0,4 (-0,09;0,6)	0,21 (-0,22;0,53)	0,7
САД, мм рт. ст.	82,7±11,6	84,5±12,1	0,09	79,2±12,9	83,6±9,5	0,08
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,9 (0,5;1,5)	0,6 (0,5;0,9)	0,003	0,55 (0,15;1,3)	0,5 (0;0,9)	0,036

Примечание: полужирным шрифтом выделено p < 0,05.

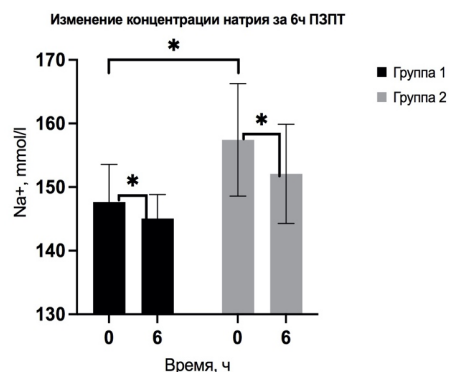


Рис. 6. Изменение концентрации натрия за 6 часов ПЗПТ

Fig. 6. The change in sodium concentration during 6 hours of CRRT

Таким образом, можно предположить, что быстрое снижение уровня натрия при проведении ПЗПТ у пациентов с исходной гипернатриемией является основным патофизиологическим механизмом усугубления внутричерепной гипертензии.

Механизм снижения ВЧД при проведении ПЗПТ в 1-й группе до конца не ясен. Одним из вероятных механизмов может служить купирование гипертермии или развитие гипотермии на фоне проведения процедуры. Однако несмотря на то, что в большинстве случаев действительно отмечалось значимое снижение температуры тела во время ПЗПТ, у ряда пациентов температура тела во время процедуры не снижалась или даже повышалась, но при этом все равно отмечалось снижение ВЧД. Эти наблюдения свидетельствуют о наличии и иных, отличных от гипотермии, патофизиологических механизмов снижения ВЧД при проведении ПЗПТ. К ним предположительно относятся: купирование цитокин-опосредованной вазоплегии церебральных сосудов, улучшение состояния ауторегуляции мозгового кровотока и снижение сосудистой проницаемости на фоне элиминации медиаторов воспаления [7, 10].

Для уточнения роли изменения состояния ауторегуляции мозгового кровотока был выполнен

корреляционный анализ между изменением ВЧД и показателем PRx в общей выборке пациентов, который, однако, не выявил корреляции между изменением состояния ауторегуляции мозгового кровотока и динамикой внутричерепного давления ($r = -0,11$, $p = 0,55$). Тем не менее, межгрупповое сравнение PRx перед началом ПЗПТ и через 6 часов проведения процедуры показало статистически значимое снижение данного показателя в 1-й группе и отсутствие такового во 2-й группе (рис. 8).

Заключение

Одним из серьезных осложнений ПЗПТ в остром периоде тяжелой ЧМТ является усугубление внутричерепной гипертензии и нарастание отека головного мозга, что может существенно ограничивать использование данной методики у пациентов с острой церебральной патологией [11]. Однако в ходе нашего исследования было продемонстрировано, что влияние ПЗПТ на ВЧД может носить разнонаправленный характер и приводить как к его повышению, так и к снижению. В настоящий момент влияние ПЗПТ на ВЧД изучено недостаточно, имеются лишь единичные публикации клинических случаев и серий наблюдений, посвященных данному аспекту. Полученные нами данные о возможном благоприятном влиянии ПЗПТ на внутричерепную гипертензию согласуются с данными, опубликованными J. J. Fletcher et al. (2009), которые в серии клинических наблюдений 4-х пациентов с ЧМТ и нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием продемонстрировали значимое снижение ВЧД при проведении ПЗПТ [3] и клиническим случаем, опубликованным этими же авторами [2]. Наиболее вероятными механизмами снижения ВЧД при проведении ПЗПТ представляются снижение температуры тела и улучшение состояния ауторегуляции мозгового кровотока за счет коррекции системного воспалительного ответа и купирования вазоплегии [4, 7, 10]. Основными факторами риска усугубления внутричерепной гипертензии являлись исходный высокий уровень натрия и степень его снижения при проведении процедуры. Это позволяет предположить, что изменение протокола проведения процедуры ПЗПТ, направленное на предотвращение резкого изменения уровня натрия и, соответственно, осмолярности плазмы, позволит снизить риск развития дисэквилибриум-синдрома и усугубления внутричерепной гипертензии. С практической точки зрения можно предложить 2 варианта модификации протокола ПЗПТ у пациентов с гипернатриемией: 1) повышение концентрации натрия в диализирующем и замещающем растворах с помощью добавления в

Корреляция изменений уровня натрия и ВЧД за 6 ч ПЗПТ

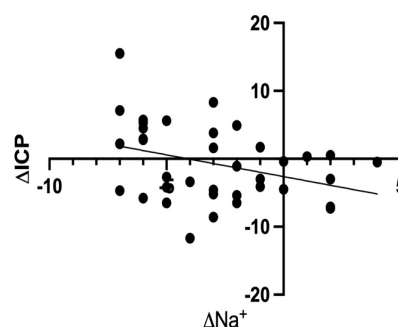


Рис. 7. Корреляция изменений уровня натрия и ВЧД за 6 ч ПЗПТ

Fig. 7. Correlation of changes in the level of sodium and ICP during 6 hours of CRRT

Динамика PRx при проведении ПЗПТ

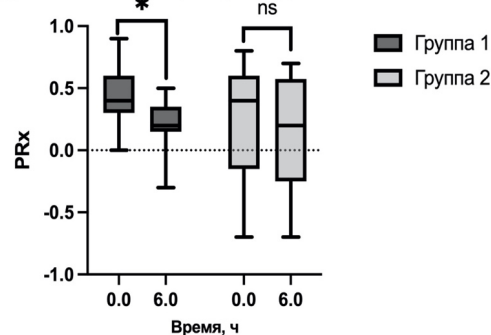


Рис. 8. Динамика PRx при проведении ПЗПТ

Fig. 8. Dynamics of PRx during the CRRT

них гипертонического раствора натрия хлорида и 2) непрерывную внутривенную инфузию гипертонического натрия хлорида с рассчитанной скоростью, позволяющей скомпенсировать аппаратный клиренс натрия. Представляется перспективной оценка эффективности и безопасности такой модификации протокола ПЗПТ в ходе дальнейших исследований в данной области.

Выводы

1. Проведение ПЗПТ в острейшем периоде тяжелой ЧМТ может быть сопряжено как со снижением ВЧД, так и с его повышением.
2. Основным фактором риска усугубления внутричерепной гипертензии при проведении ПЗПТ в остром периоде тяжелой ЧМТ являются исходная гипернатриемия и степень снижения натрия при проведении процедуры.
3. Возможными механизмами снижения ВЧД при проведении ПЗПТ являются купирование гипертермии и улучшение состояния ауторегуляции сосудов головного мозга.

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. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37, № 3. – P. 457–466. PMID: 11228168.
2. Fletcher J. J., Bergman K., Carlson G. et al. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension? // *J Trauma.* – 2010. – Vol. 6, № 6. – P. 1506–9. doi: 10.1097/TA.0b013e3181dbbf1b.
3. Fletcher J. J., Bergman K., Feucht E. C. et al. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension // *Neurocrit Care.* – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 101–105. doi: 10.1007/s12028-009-9197-9.
4. Freeman W. D., Wade H. M. A brain-kidney connection: the delicate interplay of brain and kidney physiology // *Neurocrit Care.* – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 173–5. doi: 10.1007/s12028-015-0119-8.
5. Fülöp T., Zsom L., Rodríguez R. D. et al. Therapeutic hypernatremia management during continuous renal replacement therapy with elevated intracranial pressures and respiratory failure // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 65–75. doi: 10.1007/s11154-019-09483-2.
6. Li N., Zhao W. G., Zhang W. F. Acute kidney injury in patients with severe traumatic brain injury: implementation of the acute kidney injury network stage system // *Neurocrit Care.* – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 377–81. doi: 10.1007/s12028-011-9511-1.
7. Martinez-Gonzalez E., Garcia-Olmo D., Mayordomo-Aranda E. et al. Does hemofiltration protect the brain after head trauma? An experimental study in rabbits // *Intensive Care Med Exp.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 66. doi: 10.1186/s40635-020-00357-5.
8. Medow J. E., Sanghvi S. R., Hofmann R. M. Use of high-flow continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation to control intracranial pressure by maintaining hypernatremia in a patient with acute brain injury and renal failure // *Clin Med Res.* – 2015. – Vol. 2. – P. 89–93. doi: 10.3121/cmr.2014.1238.
9. Osgood M., Compton R., Carandang R. et al. Rapid unexpected brain herniation in association with renal replacement therapy in acute brain injury: caution in the neurocritical care unit // *Neurocrit Care.* – 2015. – Vol. 2. – P. 176–83. doi: 10.1007/s12028-014-0064-y.
10. Schmidt O. I., Heyde C. E., Ertel W. et al. Closed head injury – an inflammatory disease? // *Brain Res Brain Res Rev.* – 2005. – Vol. 48, № 2. – P. 388–99. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.028.
11. Tuchman S., Khademian Z. P., Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome occurring during continuous renal replacement therapy // *Clin Kidney J.* – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 526–529. doi: 10.1093/cjk/sft087.
12. Zygun D. A., Kortbeek J. B., Fick G. H. et al. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 654–60. doi: 10.1097/01.ccm.0000155911.01844.54.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАУ "НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко,
МЗ РФ,
125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

Полупан Александр Александрович

канд. мед. наук,
врач анестезиолог-реаниматолог,
НМИЦ НХ им. акад. Н. Н. Бурденко,
доцент кафедры общей и специализированной хирургии
факультета фундаментальной медицины
МГУ им. М. В. Ломоносова.
E-mail: polupan@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9258-3917,
SPIN: 2357-5314

Бирг Татьяна Михайловна

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: tbirg@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5935-1233,
SPIN: 7800-4579

REFERENCES

1. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis.*, 2001, vol. 37, no. 3, pp. 457-466. PMID: 11228168.
2. Fletcher J.J., Bergman K., Carlson G. et al. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension? *J Trauma*, 2010, vol. 6, no. 6, pp. 1506-9. doi: 10.1097/TA.0b013e3181dbbf1b.
3. Fletcher J.J., Bergman K., Feucht E. C. et al. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension. *Neurocrit Care*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 101-105. doi: 10.1007/s12028-009-9197-9.
4. Freeman W.D., Wade H.M. A brain-kidney connection: the delicate interplay of brain and kidney physiology. *Neurocrit Care*, 2015, vol. 22, no. 2, pp. 173-5. doi: 10.1007/s12028-015-0119-8.
5. Fülöp T., Zsom L., Rodríguez R. D. et al. Therapeutic hypernatremia management during continuous renal replacement therapy with elevated intracranial pressures and respiratory failure. *Rev Endocr Metab Disord.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 65-75. doi: 10.1007/s11154-019-09483-2.
6. Li N., Zhao W.G., Zhang W.F. Acute kidney injury in patients with severe traumatic brain injury: implementation of the acute kidney injury network stage system. *Neurocrit Care*, 2011, vol. 14, no. 3, pp. 377-81. doi: 10.1007/s12028-011-9511-1.
7. Martinez-Gonzalez E., Garcia-Olmo D., Mayordomo-Aranda E. et al. Does hemofiltration protect the brain after head trauma? An experimental study in rabbits. *Intensive Care Med Exp*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 66. doi: 10.1186/s40635-020-00357-5.
8. Medow J.E., Sanghvi S.R., Hofmann R.M. Use of high-flow continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation to control intracranial pressure by maintaining hypernatremia in a patient with acute brain injury and renal failure. *Clin Med Res.*, 2015, vol. 2, pp. 89-93. doi: 10.3121/cmr.2014.1238.
9. Osgood M., Compton R., Carandang R. et al. Rapid unexpected brain herniation in association with renal replacement therapy in acute brain injury: caution in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care*, 2015, vol. 2, pp. 176-83. doi: 10.1007/s12028-014-0064-y.
10. Schmidt O.I., Heyde C.E., Ertel W. et al. Closed head injury – an inflammatory disease? *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, vol. 48, no. 2, pp. 388-99. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.028.
11. Tuchman S., Khademian Z.P., Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome occurring during continuous renal replacement therapy. *Clin Kidney J.*, 2013, vol. 6, no. 5, pp. 526-529. doi: 10.1093/cjk/sft087.
12. Zygun D.A., Kortbeek J.B., Fick G.H. et al. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2005, vol. 33, no. 3, pp. 654-60. doi: 10.1097/01.ccm.0000155911.01844.54.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Polupan Alexander A.

Cand. of Sci. (Med.), Intensivist, National Medical Research
Center for Neurosurgery named after Academician
N. N. Burdenko, Associate Professor of the Department
of General and Specialized Surgery of the Faculty of
Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
E-mail: polupan@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9258-3917,
SPIN: 2357-5314

Birg Tatiana M.

Intensivist.
E-mail: tbirg@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5935-1233,
SPIN: 7800-4579

Ошоров Андрей Васильевич

д-р мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог.

*E-mail: agvan2@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3674-252X,
SPIN: 6630-6008*

Пашин Антон Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог.

*E-mail: pashin.anton@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-4762-7380, SPIN: 7559-3079*

Латышев Ярослав Александрович

канд. мед. наук, врач нейрохирург.

*E-mail: yaroslav.latyshev@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-7125-5962, SPIN: 2141-9979*

Савин Иван Анатольевич

*профессор, д-р мед. наук,
зав. отделением реанимации.*

*E-mail: savin@nsi.ru, ORCID: 0000-0003-2594-5441,
SPIN: 1342-7065*

Oshorov Andrey V.

Dr. of Sci. (Med.), Intensivist.

*E-mail: agvan2@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3674-252X,
SPIN: 6630-6008*

Pashin Anton A.

Intensivist.

*E-mail: pashin.anton@gmail.com, ORCID:
0000-0003-4762-7380, SPIN: 7559-3079*

Latyshev Yaroslav A.

Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon.

*E-mail: yaroslav.latyshev@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-7125-5962, SPIN: 2141-9979*

Savin Ivan A.

Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Unit.

*E-mail: savin@nsi.ru, ORCID: 0000-0003-2594-5441,
SPIN: 1342-7065*



Предикторы неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии

К. В. ПШЕНИСНОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, К. Ю. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ¹, В. А. КАЗИАХМЕДОВ^{1,2}, А. И. КОНЕВ³, М. Ю. КОЗУБОВ²

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

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

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Оценка вероятности неблагоприятного исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей с целью своевременной коррекции лечения является одной из наиболее острых проблем реаниматологии и интенсивной терапии.

Цель исследования – выявление предикторов неблагоприятного исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей при поступлении в ОРИТ.

Материалы и методы. Дизайн – ретроспективное когортное мультицентровое неконтролируемое исследование. Обследовано 180 детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом. Средний возраст пациентов составил 1,3 (0,5–4,1) года, мальчиков было 94 (52,2%) и девочек 86 (47,7%). Признаки шока при поступлении были выявлены у 100 (55,6%) детей. Оценка по шкале PEMOD в первые сутки лечения в ОРИТ составила 5,0 (40–8,0) баллов. Продолжительность лечения в ОРИТ составила 8,6 (1–83) суток. В зависимости от исхода заболевания все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – «выздоровление», 2-я группа – «летальный исход».

Результаты. Значимые различия в зависимости от исхода заболевания были характерны для таких клинико-лабораторных признаков, как среднее артериальное давление, дефицит оснований, оценка по шкале PEMOD, концентрация общего белка, альбумина и лактата в крови. Среднее артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., дефицит оснований > [–8,4] ммоль/л, концентрация лактата в плазме крови более 3,3 ммоль/л, уровень альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л и оценка по шкале PEMOD > 7 баллов при поступлении в ОРИТ свидетельствуют о высокой вероятности летального исхода. Величина дефицита оснований обладает максимальной чувствительностью (87,5%) и специфичностью (61,3%) для прогнозирования исхода при поступлении в ОРИТ.

Заключение. Тяжесть состояния детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом при поступлении в ОРИТ обусловлена явлениями системной гипоперфузии, гипоксии и метаболическими нарушениями на фоне гипоальбуминемии.

Ключевые слова: инфекции, сепсис, септический шок, прогнозирование, дети, неблагоприятный исход

Для цитирования: Пшенисн К. В., Александрович Ю. С., Красносельский К. Ю., Казиахмедов В. А., Конев А. И., Козубов М. Ю. Предикторы неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 44–53. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-44-53

Predictors of adverse outcome of severe infections in critically ill children

K. V. PSHENISNOV¹, YU. S. ALEKSANDROVICH¹, K. YU. KRASNOSELSKIY¹, V. A. KAZIAKHMEDOV^{1,2}, A. I. KONEV³, M. U. KOZUBOV²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg

² Child City Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov, Saint Petersburg, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Background. Assessing the probability of an adverse outcome of severe infections and sepsis in children in order to timely correct treatment is one of the most acute problems of resuscitation and intensive care.

The objective was to identify predictors of the adverse outcome of severe infections and sepsis in children upon admission to ICU.

Materials and methods. Design – a retrospective cohort multicenter uncontrolled study. 180 children with a severe course of infectious diseases and sepsis were examined. The mean age of the patients was 1.3 (0.5–4.1) years, boys were 94 (52.2%) patients and girls were 86 (47.7%) patients. Signs of shock at admission were detected in 100 (55.6%) children. The PEMOD score on the first day of treatment in ICU was 5.0 (40–8.0) points. The duration of treatment in ICU was 8.6 (1–83) days. Depending on the outcome of the disease, all patients were divided into two groups: group I – «recovery», group II – «death».

Results. Significant differences depending on the outcome of the disease were characteristic of clinical and laboratory signs such as mean blood pressure, base deficiency, PEMOD score, concentration of total protein, albumin and lactate in the blood. Mean blood pressure below 60 mmHg., base deficiency > [–8.4] mmol/L, plasma lactate greater than 3.3 mmol/L, serum albumin less than 30 g/L and PEMOD > 7 on ICU admission indicate a high probability of death. The magnitude of the base deficiency has the maximum sensitivity (87.5%) and specificity (61.3%) to predict outcome on ICU admission.

Conclusion. The severity of the condition of children with a severe course of infectious diseases and sepsis upon admission to ICU is due to the phenomena of systemic hypoperfusion, hypoxia and metabolic disorders against the background of hypoalbuminemia.

Keywords: infections, sepsis, septic shock, prognosis, children, adverse outcome

For citation: Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Krasnoselskiy K. Yu., Kaziakhmedov V. A., Konev A. I., Kozubov M. U. Predictors of adverse outcome of severe infections in critically ill children. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2023, Vol. 20, № 2, P. 44–53. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-44-53

ABSTRACT

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

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

Введение

Инфекции и сепсис являются одними из основных причин смертельных исходов заболеваний у детей на протяжении всей истории человечества. Ежегодно в мире выявляется около 1,2 млн случаев сепсиса у детей [14, 23, 24].

В странах с высоким уровнем дохода сепсис диагностируется более чем у 4% госпитализированных детей до 18 лет и у 8% пациентов педиатрических ОРИТ [9, 17, 20, 21, 23].

Смертность детей от сепсиса находится в диапазоне от 4% до 50% в зависимости от тяжести заболевания, наличия факторов риска и географических особенностей региона [8, 9, 13, 17, 19].

В большинстве случаев причиной летальных исходов при сепсисе являются рефрактерный септический шок и/или синдром полиорганной дисфункции, которые развиваются в течение первых 48–72 часов после поступления в стационар [10, 16, 18, 22].

Таким образом, только ранняя диагностика, выявление пациентов группы риска с высокой вероятностью неблагоприятного исхода заболевания и своевременная целенаправленная, патогенетически обоснованная терапия являются путем решения указанной проблемы [3–6, 22–24].

Первые попытки создания оценочных и прогностических систем для оценки степени тяжести состояния пациентов и прогнозирования исхода были предприняты достаточно давно. Одна из самых ранних и широко известных шкал, оценивающих состояние пациентов с сепсисом, известна как SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), позднее была создана шкала PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction), предназначенная для применения в педиатрической практике [1].

В настоящее время у взрослых на этапе оказания экстренной помощи используется шкала qSOFA, у пациентов педиатрических ОРИТ – pediatric SOFA, однако они, так же, как и множество других шкал, имеют свои недостатки, основным из которых является возможность лишь оценки степени выраженности уже развившейся полиорганной дисфункции при отсутствии контроля тяжести метаболических нарушений, которые и определяют исход заболевания. То есть, эти шкалы, по сути, констатируют уже имеющиеся нарушения и оценивают вероятность благоприятного или неблагоприятного исхода, в то время как любая шкала, направленная на прогнозирование, должна предсказывать особенности течения заболевания у конкретного пациента на основании минимального количества доступных параметров, что является отправной точкой для дальнейших исследований [7].

Совсем недавно D. Durr et al. (2022) продемонстрировали, что чувствительность шкалы NEWS (National Early Warning Score) с оценкой ≥ 5 баллов превосходила чувствительность оценки qSOFA ≥ 2 баллов для выявления пациентов с сепсисом в отделении неотложной помощи и прогнозирования

течения и исхода заболевания, что является еще одним ярким подтверждением необходимости дальнейшего научного поиска [12].

Цель исследования – выявление предикторов неблагоприятного исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей при поступлении в ОРИТ.

Материалы и методы

Обследованы 180 детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом, находившихся на лечении в ОРИТ СПб ГБУЗ «Детская городская больница им. Н. Ф. Филатова» и ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации в период с 2010 по 2020 г.

Дизайн: ретроспективное когортное мультицентровое неконтролируемое исследование. **Критерии включения:** дети старше месяца жизни с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких. **Критерии исключения:** наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Средний возраст детей составил 1,3 (0,5–4,1) года, распределение по полу было приблизительно одинаковым: мальчиков было 94 (52,2%) и девочек 86 (47,7%) пациентов.

Основной причиной поступления в ОРИТ явился сепсис, который был диагностирован у 134 (74,45%) детей. Септический процесс и рефрактерный септический шок на фоне течения генерализованной фульминантной менингококковой инфекции был установлен у 35 (19,45%) пациентов, а сепсис на фоне течения пневмонии имел место у 18 (10%) детей. Тяжелые инфекции с поражением ЦНС отмечены у 45 (25%) детей: менингоэнцефалит – у 30 (16,7%) и энцефалит – у 15 (8,35%) пациентов.

Признаки шока при поступлении были выявлены у 100 (55,6%) детей. Оценка по шкале PEMOD в первые сутки лечения в ОРИТ составила 5,0 (4,0–8,0) баллов, вероятность летального исхода 5,9 (4,1–16,3)%. Инвазивную ИВЛ проводили 161 (61,7%) ребенку, средняя продолжительность ИВЛ составила 72 (24–168) часов. Респираторную поддержку длительностью более 3 суток проводили 106 (58,8%) детям. Седация путем постоянной инфузии гипнотиков потребовалась 158 (87,7%) пациентам, а гемодинамическая поддержка – 138 (76,6%) детям. Средняя продолжительность седации составила 3 (1–5) суток. Седация в течение 3 суток и более потребовалась 57 (31,6%) пациентам. Гемодинамическую поддержку осуществляли 3 (1–7) суток, длительная инфузия катехоламинов потребовалась 58 (32,2%) детям. В трансфузии препаратов крови нуждались 102 (56,6%) пациентов. Продолжительность лечения в ОРИТ составила 8,6 (1–83) суток. Летальный исход имел место у 80 (44,4%) детей. Оценка по шкале PEMOD у пациентов с летальным исходом при поступлении в ОРИТ

Таблица 1. Зависимости между показателями клинично-лабораторного статуса и исходом тяжелых инфекционных заболеваний и сепсиса

Table 1. The relation between the indicators of clinical and laboratory status and the outcome of severe infectious diseases and sepsis

Признак	Spearman R	p-уровень
<i>1-е сутки</i>		
pH / исход	0,54	0,001
Дефицит оснований/исход	0,51	0,001
Концентрация лактата/исход	-0,53	0,001
Сатурация венозной крови/исход	0,61	0,001
Концентрация фибриногена/исход	0,52	0,001
<i>5-е сутки</i>		
Оценка по ШКГ/исход	0,52	0,001
Количество тромбоцитов/исход	0,41	0,001
Концентрация белка/исход	0,48	0,001
<i>10-е сутки</i>		
Оценка по ШКГ/исход	0,63	0,001
Количество тромбоцитов/исход	0,62	0,001
Концентрация белка/исход	0,63	0,001
Концентрация альбумина/исход	0,46	0,001
МНО/исход	-0,38	0,03

составила 5,0 (4,0–8,0) баллов, вероятность смерти – 5,8 (4,0–16) %.

При поступлении всем пациентам проведено полное клинично-лабораторное обследование, включавшее в себя оценку уровня сознания, мониторинг витальных функций, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови, концентрации лактата в крови, компьютерную томографию и нейросонографию при наличии показаний. Наличие полиорганной недостаточности оценивали по шкале REMOD.

Катехоламинальную поддержку проводили с использованием дофамина, добутамина, адреналина и норадреналина при наличии артериальной гипотензии, систолической дисфункции миокарда левого желудочка и синдроме малого сердечного выброса.

Уровень гемодинамической и катехоламиновой поддержки оценивали с учетом расчетной возрастной потребности в жидкости, водного баланса и величины катехоламинового индекса:

Катехоламиновый индекс = дофамин, $\text{мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ + добутамин, $\text{мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ + адреналин, $\text{мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot 100$ + норадреналин, $\text{мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot 100$.

Для верификации гипоксемической дыхательной недостаточности использовали индекс Горовица или соотношение сатурации гемоглобина в пульсирующем кровотоке (SpO_2) к фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2).

Исследование показателей газового состава и кислотно-основного состояния осуществляли ежедневно на анализаторе ABL835 Flex (Radiometer, Дания). Все показатели оценивали в течение всего лечения в ОРИТ. В качестве исхода заболевания оценивали выздоровление или смерть пациента.

Статистический анализ. Проверку нормальности распределения вероятности количественных при-

знаков осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Учитывая, что большинство количественных признаков не соответствовали закону о нормальном распределении, для сравнения показателей групп пациентов использовали непараметрические методы (U-тест Манна – Уитни и критерий Вилкоксона) и метод ANOVA с поправкой Бонферрони. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$. Все результаты исследования представлены в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей. Для формирования однородных групп пациентов и универсального подхода к оценке тяжести состояния детей в зависимости от исхода заболевания использовали кластерный анализ (метод К-средних). Для разработки моделей прогнозирования исходов лечения пациентов в критическом состоянии в ОРИТ использовали дисперсионный и множественный линейный регрессионный анализ.

Этическое одобрение. Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 9/4 от 26.09.2016 г.).

Результаты

На основании рангового корреляционного анализа Спирмена установлены зависимости различной степени выраженности между показателями состояния пациента в течение первых 10 суток после поступления в стационар и исходом заболевания (табл. 1).

В 1-е сутки лечения в ОРИТ статистически значимые отрицательные зависимости средней силы выявлены между исходом заболевания кон-

Таблица 2. Показатели клинико-лабораторного статуса при поступлении, влияющие на исход
Table 2. Indicators of clinical and laboratory status at admission affecting the outcome

Показатель	ANOVA	
	F	P
Оценка по ШКГ	7,0	0,009
АД сист.	12,1	0,001
АД диаст.	6,5	0,012
АД сред.	8,4	0,003
Индекс Альговера-Бури	9,2	0,003
SpO ₂ , %	19,8	0,0001
Мочевина	9,6	0,002
Креатинин	7,3	0,008
Общий белок	16,56	0,0001
Альбумин	13,3	0,0001
pH	55,4	0,0001
Напряжение углекислого газа в крови	12,9	0,0001
Дефицит оснований	47,0	0,0001
Лактат	43,55	0,0001
Сатурация венозной крови	65,6	0,0001
Протромбиновый индекс	18,8	0,0001

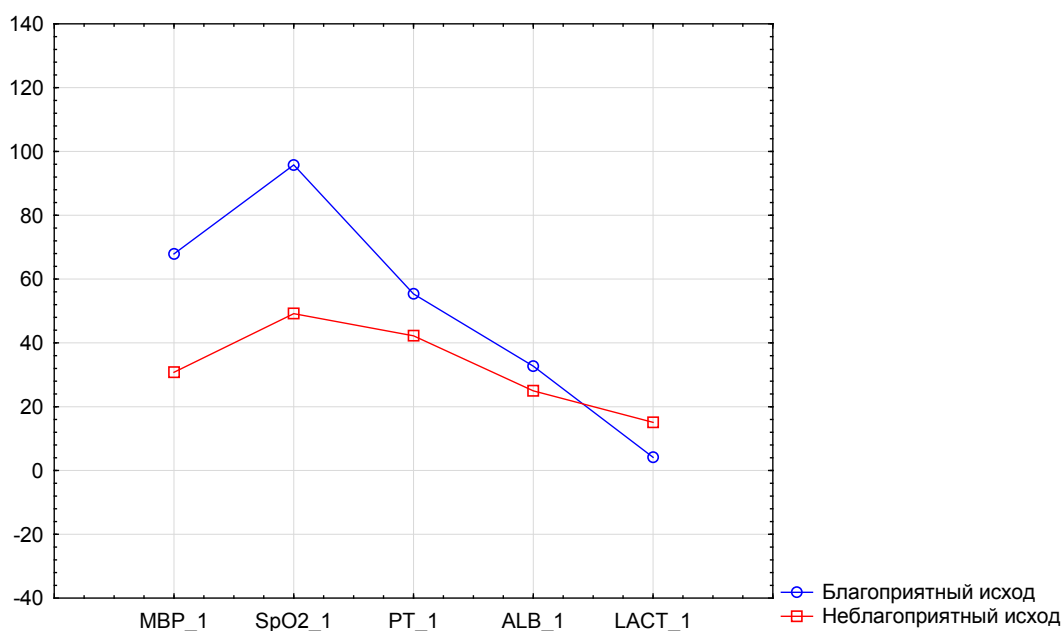


Рис. 1. Распределение пациентов с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом по кластерам

Fig. 1. Distribution of patients with severe infectious diseases and sepsis by clusters

центрацией лактата ($R = -0,29$; $p = 0,001$) и МНО ($R = -0,26$; $p = 0,001$).

На 5-е сутки статистически значимые отрицательные зависимости были характерны для мочевины ($R = -0,26$; $p = 0,00$), креатинина ($R = -0,26$; $p = 0,00$), лактата ($R = -0,24$; $p = 0,001$) и фибриногена ($R = -0,29$; $p = 0,001$).

На 10-е сутки отмечается положительная зависимость между оценкой по ШКГ ($R = 0,5$; $p = 0,001$), количеством тромбоцитов ($R = 0,62$; $p = 0,001$) и концентрацией белка в плазме крови ($R = 0,63$; $p = 0,001$).

Выявлено максимальное статистически значимое различие средних величин при оценке влияния на

исход следующих признаков: pH, дефицит оснований, концентрация лактата в крови и сатурация венозной крови (табл. 2).

С учетом показателей клинико-лабораторного статуса в первые сутки лечения в ОРИТ все пациенты были разделены на 2 кластера: благоприятный и неблагоприятный. Значимые различия между кластерами пациентов были характерны для 5 клинико-лабораторных признаков: среднее артериальное давление, сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующей крови, концентрация общего белка, альбумина и лактата (рис. 1). Средние значения показателей, имеющих статистически

Таблица 3. Показатели кластеров пациентов в зависимости от исхода**Table 3. Indicators of patient clusters depending on the outcome**

Показатель	«Неблагоприятный исход»			«Благоприятный исход»		
	Mean	SD	Variance	Mean	SD	Variance
Среднее АД	30,8	21,7	471,8	67,9	14,0	196,6
SpO ₂ , %	49,2	33,3	1107,4	95,8	6,2	38,2
Концентрация белка в плазме крови	42,2	12,3	151,8	55,3	10,7	114,4
Концентрация альбумина в плазме крови	24,9	8,1	65,8	32,7	13,3	176,0
Концентрация лактата	15,1	7,7	58,8	4,15	5,2	27,5

Таблица 4. Значимость клинико-лабораторных признаков для прогнозирования исхода заболевания при поступлении в ОРИТ**Table 4. The importance of clinical and laboratory signs for predicting the outcome of the disease on ICU admission**

Показатель	Лактат	Дефицит оснований	Оценка по шкале PEMOD	Среднее АД
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,778	0,774	0,74	0,616
Среднеквадратическая ошибка	0,04	0,04	0,04	0,05
95% доверительный интервал	0,71–0,84	0,705–0,833	0,67–0,80	0,54–0,69
Z-статистика	7,879	7,497	6,342	2,509
Уровень значимости p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,01
Индекс Юдена J	0,47	0,49	0,37	0,29
Точка отсечения	≤ 3,3	> [-8,4]	≤ 7	> 60
Чувствительность	81,73	87,5	87,5	76,92
Специфичность	65,33	61,3	49,33	52,0

Таблица 5. Переменные-предикторы, включенные в модель**Table 5. Predictor variables included in the model**

Шаги построения модели	Переменные в уравнении	B (коэффициент регрессии B)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Df (степень свободы)	Sig (значимость)	Exp. B
Шаг 1а	SvO ₂	-4,285	1,032	17,242	1	0,0001	0,014
	Constant	,851	0,180	22,303	1	0,0001	2,341
Шаг 2б	Пол	-1,204	0,378	10,142	1	0,001	0,3
	SvO ₂	-4,566	1,048	18,969	1	0,0001	0,01
	Constant	1,505	0,296	25,940	1	0,0001	4,505
Шаг 3в	Пол	-1,166	0,386	9,127	1	0,003	0,312
	SvO ₂	-4,336	1,056	16,848	1	0,0001	0,013
	PEMOD	-,962	,390	6,095	1	0,014	0,382
	Constant	2,045	,389	27,613	1	0,0001	7,726
Шаг 4г	Пол	-1,123	,396	8,037	1	0,005	0,325
	GCS	-1,222	,471	6,749	1	0,009	0,295
	SvO ₂	-4,486	1,079	17,266	1	0,000	0,011
	PEMOD	-1,541	,476	10,496	1	0,001	0,214
	Constant	2,849	,541	27,696	1	0,000	17,268

Примечание: а – переменная «SvO₂» включена в модель на первом шаге; б – переменная «Пол» включена в модель на втором шаге; в – переменная PEMOD включена в модель на третьем шаге; г – переменная «Оценка по шкале ком Глазго» включена в модель на четвертом шаге.

значимые различия между кластерами, представлены в табл. 3.

С помощью ROC-анализа была оценена значимость основных показателей, доступных в рутинной клинической практике, для прогнозирования риска неблагоприятного исхода заболевания.

Установлено, что концентрации лактата, величины дефицита оснований и оценка по шкале PEMOD

не имеют статистически значимых различий при прогнозировании исхода тяжелых инфекций у детей, при этом дефицит оснований обладает максимальной чувствительностью и специфичностью (табл. 4, рис. 2).

Для скринингового прогнозирования исходов тяжелых инфекций и сепсиса у детей на момент поступления в ОРИТ использовали математиче-

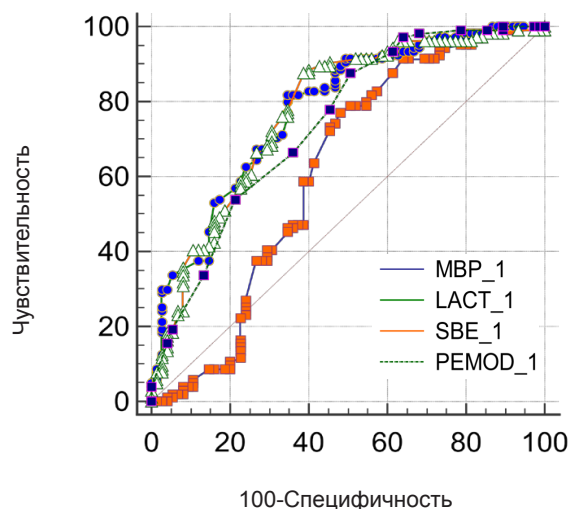


Рис. 2. Оценка прогностической значимости клинико-лабораторных признаков при поступлении в ОРИТ

Fig. 2. Assessment of the prognostic significance of clinical and laboratory signs on ICU admission

ское моделирование с помощью бинарной логистической регрессии методом пошагового включения предикторов в модель (табл. 5).

Общая прогностическая способность модели составила 92,6%. В группе «выздоровление» имеется совпадение прогноза с реальным исходом в 98% случаев. В группе «смерть» совпадение прогнозируемых и реальных исходов составило 60,6%, что, вероятнее всего, связано с асимметрией выборки и гораздо меньшим количеством пациентов с фатальным исходом. Для проверки прогностической эффективности регрессионной модели использовали ROC-анализ.

По данным ROC-анализа (рис. 3), качество модели для прогнозирования благоприятного исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей достаточно высокое ($AUC = 0,87$), однако вероятность корректного прогнозирования фатального исхода невысока (около 70%), что подтверждается величиной AUC , которая составляет 0,173. Прогностическую способность модели при предсказании летального исхода можно охарактеризовать как удовлетворительную, однако это не является ее недостатком, поскольку абсолютно точное предсказание летального исхода в реальной клинической практике невозможно. Представленная модель может использоваться для скринингового прогнозирования исхода тяжелых инфекций и сепсиса у детей в первые сутки лечения в ОРИТ, при этом одним из ее достоинств является минимальное количество широкодоступных клинических и лабораторных показателей.

С помощью ROC-анализа установлено, что оценки по шкалам PEMOD и pSOFA обладают приблизительно одинаковой ценностью при прогнозировании как длительности ИВЛ, сроков лечения в ОРИТ, так и исхода заболевания и не имеют статистически значимых различий (рис. 4).

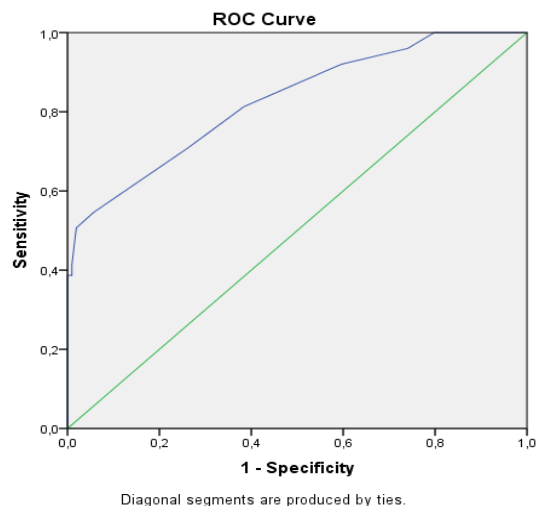


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая эффективность регрессионной модели прогнозирования исхода

Fig. 3. ROC curve reflecting the effectiveness of the regression model for predicting the outcome

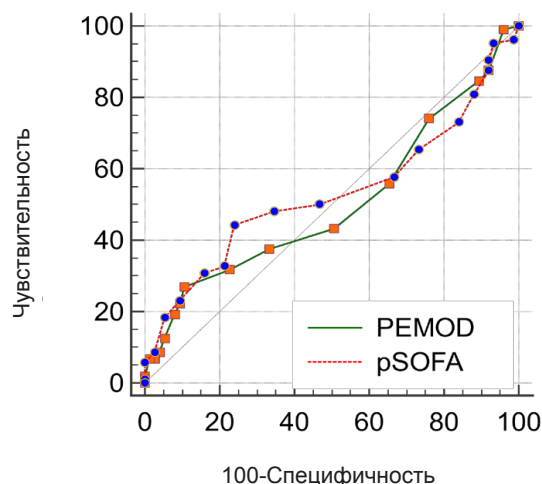


Рис. 4. Оценка значимости оценок по шкалам PEMOD и pSOFA при поступлении в ОРИТ для прогнозирования исхода заболевания

Fig. 4. Assessment of the significance of assessments by the PEMOD and pSOFA scores on ICU admission for predicting the outcome of the disease

Обсуждение

Еще в наставлениях выдающегося древнегреческого врача Гиппократы был раздел под названием «Прогностика», где он писал следующее: «Мне кажется, что для врача самое лучшее позаботиться о способности предвидения. В самом деле, когда он будет предузнавать и предсказывать у больных и настоящее, и прошедшее, и будущее, и все то, что больные опускают при своем рассказе, то, конечно, ему будут верить, что он больше знает дела больных, так что с большей доверчивостью люди будут решаться вручать себя врачу. А задача лечения наилучше будет совершаться, если он из настоящих страданий предузнает будущее... Этим именно способом он по заслуге приобретет себе уважение и будет хорошим врачом, ибо тех больных, которые могут побороть

болезнь, он, конечно, сможет уберечь гораздо лучше, задолго предусматривая каждый отдельный случай, а предугадывая и предсказывая, кто из больных умрет, кто останется в живых, поставит себя вне всякого нареkania» [2].

На основании полученных результатов можно утверждать, что на тяжесть течения инфекционных заболеваний и сепсиса у детей влияют такие показатели, как дефицит оснований, оценка по шкале PEMOD, среднее артериальное давление, концентрация лактата, общего белка и альбумина в плазме крови. Обращает на себя внимание, что в первые сутки лечения в ОРИТ наиболее значимые корреляционные зависимости были выявлены между исходом заболевания и признаками нарушения перфузии (дефицит оснований и сатурация венозной крови), в то время как на 5-е и 10-е сутки на первое место уже выходят показатели, отражающие степень выраженности нарушений механизмов ауторегуляции гомеостаза: оценка уровня сознания по шкале комы Глазго, количество тромбоцитов в крови, концентрация общего белка и альбумина в сыворотке крови.

Отдельного обсуждения заслуживает и то, что концентрация общего белка и альбумина также имела существенные различия между группами пациентов при поступлении в ОРИТ в зависимости от исхода заболевания, что, по нашему мнению, является маркером более длительного течения заболевания и отягощенного преморбидного фона еще до поступления в стационар. Прогностическая значимость гипоальбуминемии как предиктора неблагоприятного исхода подтверждается исследованиями и других авторов, что позволяет использовать этот показатель для скрининговой оценки тяжести состояния и определения дальнейшей терапевтической тактики [11, 15].

При оценке чувствительности и специфичности наиболее значимых параметров, оказывающих влияние на исход, нами установлено, что прогностическая ценность таких показателей, как концентрация лактата в плазме крови, величина дефицита оснований и оценка по шкале PEMOD приблизительно одинакова, в то время как уровень среднего артериального давления обладает минимальной чувствительностью и специфичностью. Наиболее высокая чувствительность и специфичность среди 4 исследованных показателей была характерна для величины дефицита оснований (чувствительность – 87,5%, специфичность – 61,3%).

В прогностическую модель для оценки вероятности неблагоприятного исхода заболевания вошли

лишь 4 параметра, которые отражают пол ребенка, наличие полиорганной дисфункции и выраженных нарушений оксигенации.

При сопоставлении прогностической ценности оценок по шкалам PEMOD и pSOFA при поступлении в ОРИТ существенных различий между ними и их значимого влияния на исход выявлено не было, на основании чего можно предположить, что оценка степени выраженности полиорганной дисфункции в первые часы лечения в ОРИТ отражает лишь тяжесть состояния пациента в текущий момент, является «отправной» точкой для выбора стартовой терапии и не оказывает прямого влияния на исход заболевания при адекватном лечении.

Кроме этого, хотелось бы отметить, что у детей с тяжелыми инфекциями и сепсисом на начальных стадиях заболевания редко имеет место тяжелая печеночная дисфункция, сопровождающаяся гипербилирубинемией, поэтому применение шкалы PEMOD, которая вместо билирубина (входит в шкалу pSOFA) оценивает уровень ферментативной активности аспартатаминотрансферазы, в этой ситуации, на наш взгляд, представляется более оправданным, поскольку увеличение концентрации аспартатаминотрансферазы является маркером гипоксического поражения печени на фоне системной гипоперфузии.

Таким образом, ухудшение состояния детей с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом при поступлении в ОРИТ в первую очередь обусловлено явлениями системной гипоперфузии, гипоксии и метаболическими нарушениями на фоне гипоальбуминемии и длительного течения заболевания до поступления в стационар.

Выводы

1. Наиболее прогностически значимыми показателями, позволяющими оценить вероятность летального исхода у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями и сепсисом при поступлении, являются концентрация лактата в плазме крови, дефицит оснований и оценка по шкалам полиорганной дисфункции (pSOFA или PEMOD).

2. Среднее артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., дефицит оснований более –8,4 ммоль/л, концентрация лактата в плазме крови более 3,3 ммоль/л, уровень альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л и оценка по шкале PEMOD более 7 баллов являются факторами риска и свидетельствуют о высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2021. – 320 с.
2. Гиппократ. Клятва. Закон о враче. – Мн.: Современный литератор, 1998. – 832 с.
3. Идрисова Р. Г., Амирова В. Р., Миронов П. И., Лекманов А. У. Сравнительная оценка прогностической способности шкал NSOFA и NEOMOD у недоношенных новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 351–359. doi: 10.17816/psaic1278.
4. Лекманов А. У., Миронов П. И., Александрович Ю. С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 241–292. doi: 10.17816/psaic969.
5. Миронов П. И., Лекманов А. У., Амирова В. Р., Идрисова Р. Г. Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 87–92. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92.
6. Миронов П. И., Лекманов А. У. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 56–61. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
7. Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Липин А. С., Казиахмедов В. А., Козубов М. Ю., Пастухова Н. К. Предикторы исхода тяжелой политравмы у детей: ретроспективное когортное мультицентровое исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 4. – С. 69–78. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-69-78.
8. Ames S. G., Davis B. S., Angus D. C. et al. Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 390–396. doi:10.1097/PCC.0000000000001502.
9. Balamuth F., Weiss S. L., Neuman M. I. et al. Pediatric severe sepsis in U. S. children's hospitals // *Pediatr Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 798–805. doi:10.1097/PCC.0000000000000225.
10. Cvetkovic M., Lutman D., Ramnarayan P. et al. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies // *Pediatr Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 410–417. doi:10.1097/PCC.0000000000000385.
11. De la Rica R., Borges M., Aranda M. et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 1106. doi: 10.3390/microorganisms8081106.
12. Durr D., Niemi T., Despraz J. et al. National early warning score (NEWS) outperforms quick sepsis-related organ failure (qSOFA) score for early detection of sepsis in the emergency department // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 1518. doi: 10.3390/antibiotics11111518.
13. Evans I. V. R., Phillips G. S., Alpern E. R. et al. Association between the new York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, № 4. – P. 358–367. doi:10.1001/jama.2018.9071.
14. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D. M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review // *Lancet Respir Med.* – 2018. – Vol. 6, 3. – P. 223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
15. Mani Mishra P., Uversky V. N., Nandi C. K. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2 // *Med Hypotheses.* – 2020. – Vol. 140. – P. 109790. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109790.
16. Morin L., Ray S., Wilson C. et al. Refractory septic shock in children: a European society of paediatric and neonatal intensive care definition // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 1948–1957. doi: 10.1007/s00134-016-4574-2.
17. Odetola F. O., Gebremariam A., Freed G. L. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 487–494. doi: 10.1542/peds.2006-2353.
18. Schlappbach L. J., MacLaren G., Festa M. et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 8. – P. 1085–1096. doi: 10.1007/s00134-017-4701-8.
19. Prout A. J., Talisa V. B., Carcillo J. A. et al. Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 199. – P. 194–199. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056.
20. Ruth A., McCracken C. E., Fortenberry J. D. et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database // *Pediatr Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 828–838. doi: 10.1097/PCC.0000000000000254.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Ju. S., Gordeev V. I. Scoring and prognostic scales in critical condition medicine. SPb., JeLBI-SPb, 2021, 320 p. (In Russ.)
2. *Gippokrat. Kljatva. Zakon o vrache. Nastavlenija* [Hippocrates. Oath. Doctor Act. Instructions]. Minsk, Sovremennyy literator, 1998, 832 p. (In Russ.)
3. Idrisova R.G., Amirova V.R., Mironov P.I., Lekmanov A.U. Comparative assessment of the predictive ability of the nSOFA and NEOMOD scales in pre-term newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 351–359. (In Russ.) doi: 10.17816/psaic1278.
4. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. i soavt. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft) *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 241–292. (In Russ.) doi: 10.17816/psaic969.
5. Mironov P.I., Lekmanov A.U., Amirova V.R., Idrisova R.G. Assessment of Severity and Prediction of Outcomes in Premature Newborns Based on the nSOFA Scale. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 87–92. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92.
6. Mironov P.I., Lekmanov A.U. Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 56–61. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
7. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Lipin A.S., Kaziakhmedov V.A., Kozubov M.U., Pastukhova N.K. Predictors of the outcome of severe polytrauma in children: a retrospective cohort multicenter study. *Annals of Critical Care*. 2021, vol. 4, pp. 69–78, (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-69-78.
8. Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C., Carcillo J.A., Kahn J.M. Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2018, vol. 19, no. 5, pp. 390–396. doi: 10.1097/PCC.0000000000001502.
9. Balamuth F., Weiss S.L., Neuman M.I. et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2014, vol. 15, no. 9, pp. 798–805. doi: 10.1097/PCC.0000000000000225.
10. Cvetkovic M., Lutman D., Ramnarayan P., Pathan N., Inwald D.P., Peters M.J. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med.* 2015, vol. 16, no. 5, pp. 410–417. doi: 10.1097/PCC.0000000000000385.
11. de la Rica R., Borges M., Aranda M. et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 8, pp. 1106. doi: 10.3390/microorganisms8081106.
12. Durr D., Niemi T., Despraz J. et al. National early warning score, (NEWS) outperforms quick sepsis-related organ failure (qSOFA) score for early detection of sepsis in the emergency department. *Antibiotics (Basel)*. 2022, vol. 11, no. 11, pp. 1518. doi:10.3390/antibiotics11111518
13. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R. et al. Association between the new York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 4, pp. 358–367. doi: 10.1001/jama.2018.9071.
14. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P., Schlappbach L.J., Reinhart K., Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 223–230. doi:10.1016/S2213-2600, no. 18)30063-8.
15. Mani Mishra P., Uversky V.N., Nandi C.K. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*, 2020, vol. 140, pp. 109790. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109790.
16. Morin L., Ray S., Wilson C. et al. Refractory septic shock in children: a European society of paediatric and neonatal intensive care definition. *Intensive Care Med.* 2016, vol. 42, no. 12, pp. 1948–1957. doi: 10.1007/s00134-016-4574-2.
17. Odetola F.O., Gebremariam A., Freed G.L. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 3, pp. 487–494. doi:10.1542/peds.2006-2353.
18. Schlappbach L.J., MacLaren G., Festa M. et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med.* 2017, vol. 43, no. 8, pp. 1085–1096. doi: 10.1007/s00134-017-4701-8.
19. Prout A.J., Talisa V.B., Carcillo J.A. et al. Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *J Pediatr*, 2018, vol. 199:194–199.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056.
20. Ruth A., McCracken C.E., Fortenberry J.D., Hall M., Simon H.K., Hebban K.B. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, vol. 15, no. 9, pp. 828–838. doi: 10.1097/PCC.0000000000000254.

21. Schlapbach L. J., Straney L., Alexander J. et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 46–54. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71003-5.
22. Weiss S. L., Balamuth F., Hensley J. et al. The Epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 823–830. doi: 10.1097/PCC.0000000000001222.
23. Weiss S. L., Fitzgerald J. C., Pappachan J. et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 10. – P. 1147–1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
24. Weiss S. L., Peters M. J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46 (Suppl 1). – P. 10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.
21. Schlapbach L.J., Straney L., Alexander J. et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 46–54. doi: 10.1016/S1473-3099, no. 14)71003-5.
22. Weiss S.L., Balamuth F., Hensley J. et al. The Epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med.* 2017, vol. 18, no. 9, pp. 823–830. doi: 10.1097/PCC.0000000000001222.
23. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J. et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, vol. 191, no. 10, pp. 1147–1157. doi:10.1164/rccm.201412-2323OC.
24. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, suppl. 1, pp. 10–67. doi:10.1007/s00134-019-05878-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Медико-биологического агентства, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9.

Пшениснов Константин Викторович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Красносельский Константин Юрьевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, врач анестезиолог-реаниматолог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства.
E-mail: kkrasnoselsky@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6780-0799

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Child City Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov, 134, Bukharetskaya str., Saint Petersburg, 192289, Russia.

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, 9, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Pshenishnov 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, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Aleksandrovich Yuriy S.

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

Krasnoselskiy Konstantin Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Intensivist, North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency.
E-mail: kkrasnoselsky@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6780-0799

Казиахмедов Виталий Анварович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 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

Конев Александр Иванович

зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Медико-биологического агентства Российской Федерации.
E-mail: icdrkonev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0427-7344

Козубов Максим Юрьевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова».
E-mail: kozubovmu@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6933-6560

Kaziakhmedov Vitaliy A.

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

Konev Aleksandr I.

Head of Intensive Care Unit, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases.
E-mail: icdrkonev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0427-7344

Kozubov Maxim Yu.

Intensivist of Anesthesiology and Intensive Care Department, Child City Clinical Hospital № 5 named N. F. Filatov.
E-mail: kozubovmu@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6933-6560



Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Н. В. ДРЯГИНА¹, Н. А. ЛЕСТЕВА¹, А. А. ДЕНИСОВА², Е. А. КОНДРАТЬЕВА¹, М. Ю. ШАБУНИНА¹, А. Н. КОНДРАТЬЕВ¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, РФ

² Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – определить прогностическую ценность воспалительных маркеров и других лабораторных показателей в крови больных COVID-19 для оценки тяжести течения и летальности при этом заболевании.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы клинические и лабораторные данные 819 пациентов с COVID-19, проходивших лечение в условиях стационара. У 700 (85,5%) пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, они все выздоровели. Пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции ($n = 119$) были госпитализированы в отделение реанимации, среди них у 47 (39,5%) исход заболевания был благоприятным, а у 72 (60,5%) имел место летальный исход. Всем пациентам при поступлении и в динамике выполняли клинические, биохимические (включая ИЛ-6) и коагулологические исследования. Больным с тяжелым течением COVID-19 дополнительно измеряли концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли TNF- α .

Результаты. Исходно у больных с тяжелым течением заболевания по сравнению со среднетяжелым были более высокие уровни С-реактивного белка ($p < 0,001$), ЛДГ ($p = 0,007$), Д-димеров ($p = 0,028$), фибриногена ($p = 0,014$), количества лейкоцитов ($p = 0,018$), а также более низкие уровни альбумина ($p < 0,001$). У больных с летальным исходом выявлены более высокие, чем у выживших, уровни ЛДГ ($p = 0,008$), креатинина ($p = 0,009$), мочевины ($p < 0,001$), тропонина ($p = 0,024$), Д-димеров ($p = 0,002$), фибриногена ($p = 0,009$), относительного содержания незрелых лейкоцитов ($p = 0,004$), соотношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,022$). На 7-е сутки госпитализации отмечен резкий подъем ферритина, мочевины, Д-димеров, ЛДГ, интерлейкинов в группе умерших больных. С помощью метода операционных кривых наблюдателя определили предикторы неблагоприятного исхода при COVID-19: ИЛ-10 выше 9,46 пг/мл (площадь под ROC-кривой AUC = 0,902), мочевина выше 6,6 ммоль/л (AUC = 0,815), TNF- α выше 12,6 пг/мл (AUC = 0,799), С-реактивного белка выше 59,6 мг/л (AUC = 0,714), ЛДГ выше 348 Ед/л (AUC = 0,702), отношение нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,94 (AUC = 0,700), ИЛ-6 выше 62,2 пг/мл (AUC = 0,686), ферритин выше 772 мкг/л (AUC = 0,654).

Выводы. Исходные уровни ЛДГ, Д-димеров, фибриногена обладают дискриминационной способностью для определения как степени тяжести, так и исхода COVID-19. Степень выраженности воспалительного ответа при поступлении коррелирует со степенью тяжести заболевания, но не имеет прогностического значения. У больных с неблагоприятным исходом на момент поступления уже имеются начальные проявления органной дисфункции (оцененные по уровню креатинина, мочевины, тропонина). На 7-е сутки госпитализации связь значений с исходом появляется у ферритина и интерлейкина-6.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, интерлейкины, ферритин, СРБ, исход

Для цитирования: Дрягина Н. В., Лестева Н. А., Денисова А. А., Кондратьева Е. А., Шабунина М. Ю., Кондратьев А. Н. Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 54–65. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65

Prognostic significance of laboratory parameters in assessment the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19)

N. V. DRYAGINA¹, N. A. LESTEVA¹, A. A. DENISOVA², E. A. KONDRATYEVA¹, M. YU. SHABUNINA¹, A. N. KONDRATYEV¹

¹ Polenov Neurosurgical Institute, Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² The Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective – to evaluate the dynamics and prognostic value of inflammatory markers and other laboratory parameters in the blood of patients with COVID-19 and to assess the severity of the course and mortality in this disease.

Materials and Methods. The clinical and laboratory data of 819 patients with COVID-19 treated in a hospital were retrospectively analyzed. In 700 (85.5%) patients, the disease occurred in a moderate form, these patients were recovered. Patients with severe course ($n = 119$) were treated in the intensive care unit, of which 47 (39.5%) patients had a favorable outcome and 72 (60.5%) patients died. All patients underwent clinical, biochemical (including IL-6) and coagulological studies at admission and in dynamics. The concentration of IL-1 β , IL-8, IL-10, tumor necrosis factor TNF- α were additionally measured in patients with severe COVID-19.

Results. Initially, patients with severe disease, compared with moderate, had higher levels of C-reactive protein ($p < 0.001$), LDH ($p = 0.007$), D-dimers ($p = 0.028$), fibrinogen ($p = 0.014$), the number of white blood cells ($p = 0.018$), as well as lower levels of albumin ($p < 0.001$). In the group of patients with fatal outcome, higher levels of LDH ($p = 0.008$), creatinine ($p = 0.009$), urea ($p < 0.001$), troponin ($p = 0.024$), D-dimers ($p = 0.002$), fibrinogen ($p = 0.009$), the relative content of immature leukocytes ($p = 0.004$), neutrophil to lymphocyte ratio ($p = 0.022$) were found than in survivors. On the 7th day of hospitalization, an acute increase in ferritin, urea, D-dimers, LDH, interleukins was noted in the group of deceased patients. Using the observer's operating curves method, predictors of an unfavorable outcome in COVID-19 were determined: IL-10 above 9.46 pg/ml (area under the ROC curve AUC = 0.902), urea above 6.6 mmol/L (AUC = 0.815), TNF- α above 12.6 pg/ml (AUC = 0.799), C-reactive protein above 59.6 mg/L (AUC = 0.714), LDH above 348 U/L (AUC = 0.702), neutrophil to lymphocyte ratio above 4.94 (AUC = 0.700), IL-6 above 62.2 pg/ml (AUC = 0.686), ferritin above 772 μ g/L (AUC = 0.654).

Conclusions. Baseline levels of LDH, D-dimers, and fibrinogen have a discriminatory ability to determine both the severity and the outcome of COVID-19. The severity of the inflammatory response upon admission correlates with the severity of the disease, but has no prognostic value. At the time of admission, patients with an unfavorable outcome already have initial manifestations of organ dysfunction (assessed by creatinine, urea, and troponin levels). On the 7th day of hospitalization, the relationship of values and the outcome appears in ferritin and interleukin 6. The presence of a strong correlation between the levels of interleukins IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α makes it possible to measure any of them.

Key words: COVID-19, cytokine storm, interleukins, ferritin, CRP, outcome

For citation: Dryagina N. V., Lesteva N. A., Denisova A. A., Kondratyeva E. A., Shabunina M. Yu., Kondratyev A. N. Prognostic significance of laboratory parameters in assessment the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 54-65. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Nataliya A. Lesteva
E-mail: lestevan@mail.ru

Введение

Выявление факторов риска прогрессирования новой коронавирусной инфекции (НКИ) у больных с тяжелой формой течения имеет значение для определения тактики интенсивной терапии. В настоящее время очевидно, что патологический иммунно-воспалительный ответ и цитокиновый шторм могут быть причиной полиорганной недостаточности и фатального прогрессирования COVID-19 [7, 19, 24, 26]. Цитокиновый шторм приводит к следующим последствиям: разрушение тканей и клеток вызывает резкое и массивное увеличение цитопатических продуктов, что выражается в повышении сывороточной концентрации аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы; повреждение эндотелиальных клеток вызывает серьезные нарушения в системе свертывания – фибринолиз и выход плазмы из кровеносных сосудов. Эти изменения усугубляются митохондриальной дисфункцией, что еще больше усиливает воспалительные патофизиологические процессы [4].

Многие лабораторные тесты могут быть использованы в качестве прогностических маркеров тяжелого течения заболевания и повышенного риска летального исхода. Основным ограничением доступных исследований является то, что время отбора проб для оценки биомаркеров с момента появления симптомов заболевания четко не регламентировано [22, 23].

Большое количество исследований показало корреляцию уровня сывороточного ферритина и тяжести течения новой коронавирусной инфекции [8, 10]. Традиционно ферритин используется в качестве маркера для оценки запасов железа. Подобно С-реактивному белку (СРБ), он является белком острой фазы, уровень его повышается при многих инфекционных заболеваниях. В литературе также имеются многочисленные данные о корреляции уровней цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF- α со степенью тяжести COVID-19 [10, 20, 21]. Широкий спектр биологических эффектов цитокинов, синтезируемых преимущественно лейкоцитами, включающий активацию и дифференцировку всех видов иммунокомпетентных клеток, стимулирование выработки антител, синтеза гепатоцитами белков острой фазы, объясняет ключевую роль этих молекул в патогенезе НКИ.

Необходимость оптимизации терапии на основании определения критических лабораторных показателей обсуждается и отечественными авторами [1, 3, 6]. По мере накопления информации и анализа

большого числа данных о лабораторных проявлениях новой коронавирусной инфекции возникла необходимость в установлении однозначных диагностических критериев «цитокинового шторма». Также существует потребность более широкого взгляда на патогенез COVID-19, не ограничивающегося только концепцией «цитокинового шторма» [2]. Применение кортикостероидов для пациентов в критическом состоянии с целью предотвращения чрезмерной воспалительной реакции является одним из определяющих факторов интенсивной терапии [18]. Несвоевременное назначение иммуносупрессивной терапии для купирования гиперцитокинемии в ряде случаев увеличивает риск вторичных гнойно-септических осложнений. Следует оценивать уровни лабораторных показателей, на значения которых не оказывает влияние терапия кортикостероидами, таких как прокальцитонин или соотношение количества нейтрофилов к лимфоцитам [21].

Цель исследования – определить прогностическую ценность воспалительных маркеров и других лабораторных показателей в крови больных COVID-19 для оценки тяжести течения и летальности при этом заболевании.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 819 пациентов с COVID-19, проходивших лечение в периоды перепрофилирования в инфекционный стационар с 18.05.2020. по 10.07.2020. г. и с 23.12.2020. по 10.02.2021. г. Среди пациентов было 414 (50,5%) женщин и 405 (49,5%) мужчин; средний возраст больных составил $59,9 \pm 13,3$ лет.

Интенсивную терапию проводили согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 6–9 в соответствии с Методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», а также с внутренним протоколом клиники.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента коронавирусной инфекции среднетяжелого, тяжелого или крайне тяжелого течения.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, приводящих к снижению иммунитета (аутоиммунные заболевания, гематологические злокачественные новообразования, недавно перенесенный курс химиотерапии).

Таблица 1. Возраст, показатели гемодинамики, температуры тела, степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) в исследуемых группах при поступлении (M±m)

Table 1. Age, hemodynamic parameters, body temperature, degree of lung damage according to computed tomography (CT) in the study groups at admission (M±m)

Параметр	1-я группа (n = 700)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 72)	Значение Pa	Значение Pb
Возраст, лет	58,9±13,1 (24–93)	62,1±12,7 (31–82)	69,2±10,4 (41–89)	0,084	0,002
T, °C max	37,4±0,8 (35,6–39,9)	37,3±0,8 (36,3–39,0)	37,1±0,8 (35,6–39,1)	0,098	0,439
ЧСС, уд./мин max	87,1±14,1 (48–140)	87,3±15,6 (55–119)	91,0±17,2 (50–164)	0,928	0,215
ЧД max	20,1±2,3 (14–30)	21,4±4,2 (10–34)	21,7±4,4 (12–36)	0,059	0,714
SO ₂ , % min	94,8±3,3 (61–100)	91,8±8,5 (60–99)	88,5±8,9 (60–99)	0,024	0,039
АД сист, мм рт. ст. min	128±14,4 (88–190)	131±17,9 (93–185)	123±19,5 (65–170)	0,218	0,016
АД диаст, мм рт. ст. min	79,8±9,9 (50–120)	79,5±14,8 (50–143)	73,7±14,0 (35–95)	0,877	0,033
АД ср, мм рт. ст. min	95,9±10,5 (40,0–146,6)	96,9±15,1 (53,3–128,0)	89,4±15,5 (40,0–146,7)	0,662	0,009
КТ, баллы	1,9±0,8 (0–4)	2,5±1,1 (0–4)	2,5±0,9 (1–4)	0,011	0,829

Примечание: Pa – различия между группами 1 и 2; Pb – различия между группами 2 и 3.

Ретроспективно пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – больные со среднетяжелым течением заболевания – 700 (85,5%) пациентов, 2-я группа – пациенты с тяжелым течением заболевания, находившиеся на лечении в отделении реанимации и переведенные из него с улучшением – 47 (5,7%) пациентов, 3-я группа – больные с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом – 72 (8,8%) пациента.

Всем больным выполняли: клинический анализ с лейкоцитарной формулой и СОЭ, тропонин, прокальцитонин, тест (полуколичественно), биохимический анализ, включающий электролиты, глюкозу, общий белок, альбумин, общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактат, СРБ, ферритин, интерлейкин-6 (ИЛ-6); коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время / протромбиновый индекс по Квику (ПИ) / МНО, фибриноген, D-димеры). Больным с тяжелым течением COVID-19 дополнительно определяли концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли TNF-α. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выполняли анализ кислотно-основного состояния крови.

Пациентам, нуждающимся в проведении ИВЛ, проводили нейровегетативную стабилизацию пропофолом, тиопенталом натрия, фентанилом, дексметомидином в различных комбинациях. Пациентам на неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) нейровегетативную стабилизацию обеспечивали дексметомидином или фентанилом с дексметомидином. Степень седации оценивали по шкале Ramsay, уровень сознания – по шкале комы Глазго (The Glasgow Coma Scale – GCS).

Анализ данных проводили ретроспективно с использованием сведений, содержащихся в единой медицинской информационной системе Центра. Статистическому анализу подвергали все клинико-лабораторные данные пациентов, но для облегчения восприятия на графиках отразили динамику лабораторных показателей на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки госпитализации.

Для проведения статистической обработки данных использовали пакет прикладных статистических программ SPSS STATISTICS, а также среду R, которая является средством разработки методов интерактивного анализа данных. Нормально распределенные непрерывные данные были представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. Сравнительный анализ этих данных был проведен между группами пациентов с использованием непарного двустороннего t-критерия Стьюдента. Переменные, не имевшие нормального распределения, были выражены в виде медиан и межквартильных интервалов и сравнивались между группами с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязи между интерлейкинами и другими лабораторными показателями были проанализированы с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Анализ ROC-кривых (операционных кривых наблюдателя) был проведен для получения оптимальных значений отсечения для оценки прогностической эффективности лабораторных тестов, вычислялись чувствительность, специфичность и площадь под кривой (AUC). Результаты AUC интерпретировались как отсутствие прогностической эффективности параметра (0–0,5), низкая (0,5–0,7), умеренная (0,7–0,8), хорошая (0,8–0,9) и высокая прогностическая эффективность (0,9–1,0).

Результаты

Проведена сравнительная оценка пациентов 3-х групп по полу, возрасту, показателям гемодинамики, степени поражения легких. Распределение больных разной степени тяжести по полу было равномерным, доля мужчин в 1, 2 и 3 группах составила 49%, 53% и 51% соответственно. Больные 3-й группы были достоверно старше (69,2±10,4 лет), чем больные 1-й и 2-й групп (58,9±13,1 и 62,1±12,7 лет соответственно), $p = 0,0001$. Пациенты всех групп при поступлении не имели достоверных различий по показателям температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД).

Таблица 2. Оценка степени тяжести, уровня сознания и сопутствующей патологии в группах 2 и 3 (M±m)

Table 2. Assessment of severity, level of consciousness and concomitant pathology in groups 2 and 3 (M±m)

Показатель	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 72)
ИБС	19 (40,4%)	44 (61,1%)
Гипертоническая болезнь	26 (55,3%)	50 (69,4%)
СД 2	13 (27,7%)	17 (23,6%)
Ожирение	6 (12,7%)	8 (11,1%)
Наличие ПОН	11 (23,4%)	65 (90,3%)
SOFA, баллы	6±2	14±4
ИВЛ	0	69 (95,8%)
НВЛ	11 (23,4%)	28 (38,8%)
Ramsay, баллы	1,7±0,7	4,8 ±1,9
GCS, баллы	13,3±3,4	9,1±4,1

Напряжение кислорода в крови (P_{aO_2}) снижалось при повышении тяжести заболевания. Пациенты 1-й и 2-й групп не различались по показателям артериального давления (АД), но у выживших пациентов значения АД были достоверно выше, чем у пациентов с летальным исходом. Степень тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении в 1-й группе составляла $1,9 \pm 0,8$ и была достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах. Между группами 2-й и 3-й по этому показателю достоверных различий выявлено не было, степень тяжести поражения легких составляла $2,5 \pm 1,1$ и $2,5 \pm 0,9$ соответственно (табл. 1).

По данным табл. 1 обратило на себя внимание отсутствие лихорадки у пациентов во всех группах. Данный факт требует уточнения: действительно, к моменту перевода пациентов в ОРИТ у большинства из них гипертермии не было, несмотря на то, что, по данным анамнеза, заболевание манифестировало интоксикационным синдромом с повышением температуры тела. Но на фоне предшествующей (в том числе на амбулаторном этапе лечения) поступлению в ОРИТ терапии нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами гипертермия была купирована.

У больных с тяжелым течением дополнительно были проанализированы клинические особенности течения НКИ, сопутствующие заболевания, частота органной дисфункции и виды респираторной поддержки (табл. 2).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и ожирение. В группе с летальным исходом тяжесть состояния пациентов была достоверно выше, признаки полиорганной недостаточности (ПОН) отмечены у 90% пациентов против 23% во 2-й группе; средний балл по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – динамическая оценка органной недостаточности) в 3-й группе составил 14 ± 4 против 6 ± 2 во второй группе (табл. 2). У больных 3-й группы инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) применена в 96% случаев, тогда как во 2-й группе ИВЛ не проводили нико-

му; летальность среди больных на ИВЛ составила 100%. НВЛ во 2-й группе применяли реже, чем в 3-й группе (23% и 39% соответственно); среди больных, которым проводили НВЛ, летальность составила 65%. У пациентов с летальным исходом уровень сознания, оцененный по шкале комы Глазго GCS, был ниже, а степень седации по шкале Ramsay выше, чем у выживших пациентов с тяжелым течением НКИ.

Следующим этапом работы явилась сравнительная оценка лабораторных показателей у пациентов в 3-х группах при поступлении (табл. 3).

Как следует из данных табл. 3, исходно у больных с тяжелым течением заболевания наблюдались более высокие уровни СРБ, ЛДГ, D-димеров, фибриногена, количества лейкоцитов, а также более низкие уровни альбумина ($p < 0,05$). В группе больных с летальным исходом при поступлении были выявлены более высокие уровни ЛДГ, креатинина, мочевины, тропонина, D-димеров, фибриногена, относительного содержания незрелых лейкоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil to lymphocyte ratio – NLR) и более низкий уровень альбумина, чем у выживших больных с тяжелым течением ($p < 0,05$). По нашему мнению, это свидетельствует о том, что степень выраженности воспалительного ответа (СРБ, лейкоциты) при поступлении коррелирует со степенью тяжести заболевания, но не имеет прогностического значения для определения исхода заболевания.

Концентрация альбумина как отрицательного белка острой фазы закономерно имеет обратную корреляцию с тяжестью заболевания. У больных с неблагоприятным исходом на момент поступления уже имеются начальные проявления органной дисфункции (по уровню креатинина, мочевины, тропонина). Значения ЛДГ, лабораторного показателя, косвенно характеризующего степень дыхательной дисфункции, и D-димеров, отражающих гиперкоагуляционное состояние, демонстрируют взаимосвязь как с тяжестью, так и с исходами заболевания. Содержание прокальцитонина (РСТ) в нашей работе определялось полуколичественным методом, поэтому статистическая оценка проводилась в виде процента положительных результатов.

Таблица 3. Значения исследуемых лабораторных показателей при поступлении, Ме [25%; 75%]

Table 3. Values of the studied laboratory parameters at admission, Me [25%; 75%]

Показатель	Нормальные значения	1 группа (n = 700)	2 группа (n = 47)	3 группа (n = 72)	Pa	Pb
WBC, $\times 10^9$ /л	4–9	6,1 [4,7; 8,0]	7,3 [5,5; 10,3]	7,5 [5,7; 10,9]	0,018	0,299
Нейтрофилы абс., $\times 10^9$ /л	1,4–6,5	4,8 [3,2; 6,3]	5,1 [3,8; 8,9]	5,4 [3,9; 8,7]	0,086	0,363
Лимфоциты абс., $\times 10^9$ /л	1,2–3	1,36 [0,92; 1,60]	1,24 [0,92; 1,68]	0,95 [0,65; 1,45]	0,513	0,219
Нейтр./лимф. NLR, абс.	0,78–3,53	4,67 [2,33; 5,32]	4,99 [2,90; 7,14]	6,42 [4,43; 10,8]	0,267	0,022
п/я, %	0–5	8 [4; 11]	7 [4; 12]	10 [7; 17]	0,764	0,004
СОЭ, мм/ч	2–15	18 [10; 30]	19 [6; 33]	23 [11; 39]	0,773	0,186
Hb, г/л	120–160	138 [128; 149]	138 [126; 151]	133 [115; 148]	0,666	0,105
PLT, $\times 10^9$ /л	150–400	227 [156; 272]	237 [143; 274]	227 [118; 277]	0,599	0,730
СРБ, мг/л	< 5	57,3 [18,9; 93,1]	104,2 [33,8; 156,0]	109,3 [44,2; 151,8]	< 0,001	0,791
Ферритин, мкг/л	10–300	641,0 [235,2; 745,2]	691,0 [331,1; 984,0]	857,4 [289,8; 1113,5]	0,111	0,103
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,1	7,2 [5,7; 7,3]	7,2 [6,2; 9,8]	7,2 [6,2; 9,3]	0,282	0,888
Альбумин, г/л	34–48	41,4 [37,2; 42,1]	36,3 [33,7; 39,1]	34,5 [30,7; 37,8]	< 0,001	0,008
ЛДГ, Ед/л	135–225	301 [233; 349]	354 [258; 435]	480 [309; 562]	0,007	0,008
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	2,62 [1,87; 3,18]	2,73 [2,10; 3,28]	2,80 [2,19; 4,09]	0,266	0,215
АСТ, Ед/л	< 38	31,9 [21,3; 43,4]	33,4 [21,0; 43,2]	39,2 [22,1; 59,4]	0,942	0,122
АЛТ, Ед/л	< 41	36,6 [21,7; 44,4]	34,1 [26,0; 54,3]	38,2 [20,8; 49,3]	0,198	0,464
Общий билирубин, мкмоль/л	< 17,1	6,6 [5,7; 10,7]	7,6 [5,8; 10,3]	9,4 [6,5; 14,3]	0,375	0,121
Креатинин, мкмоль/л	62–106	85,2 [67,2; 97,3]	87,8 [68,7; 101,2]	99,7 [75,8; 143,6]	0,552	0,009
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	5,1 [3,8; 6,5]	6,6 [4,6; 8,4]	8,1 [5,6; 12,0]	0,019	< 0,001
Na ⁺ , ммоль/л	133–145	137 [136; 140]	135 [132; 139]	137 [134; 139]	0,360	0,342
K ⁺ , ммоль/л	3,3–5,1	3,8 [3,5; 4,2]	4,0 [3,6; 4,2]	4,1 [3,7; 4,5]	0,664	0,583
Тропонин, нг/мл	< 0,02	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,02]	0,25 [0,02; 2,57]	0,157	0,024
Фибриноген, г/л	2–4	4,4 [4,2; 6,3]	5,8 [5,0; 6,8]	5,1 [4,1; 6,7]	0,014	0,009
Протромбиновый индекс, %	> 70	78 [68; 88]	80 [69; 88]	73 [64; 82]	0,615	0,177
D-димер, нг/мл	< 500	539 [375; 690]	780 [494; 1476]	1160 [575; 2666]	0,028	0,002
ИЛ-6, пг/мл	< 3,3	89,1 [59,0; 103,3]	39,9 [19,1; 145,4]	73,5 [49,7; 120,8]	0,194	0,181
pH (арт)	7, 35–7,45	–	7,50 [7,47; 7,52]	7,32 [7,24; 7,37]	–	0,002
pO ₂ (арт), мм рт. ст.	80–95	–	72 [45; 142]	68 [50; 83]	–	0,755
pCO ₂ (арт), мм рт. ст.	35–45	–	33 [31; 36]	37,0 [36; 45]	–	0,070
sO ₂ (арт), %	93–99	–	89,5 [84,0; 95,5]	86,8 [81,8; 94,1]	–	0,541

Примечание: Pa – различия между группами 1 и 2; Pb – различия между группами 2 и 3.

При поступлении положительный прокальцитонин-овый тест ($> 0,5$ нг/мл) был отмечен у 5,7% пациентов 1-й группы, у 11,4% 2-й и у 25,5% пациентов 3-й группы.

Обратило на себя внимание, что исходные концентрации таких показателей системного воспалительного ответа, как ИЛ-6 и ферритин, у пациентов всех групп были значительно выше референсных значений, но не имели достоверных различий. Выраженное увеличение ферритина происходило в группе умерших пациентов к 7-м суткам пребывания в стационаре, постепенно увеличиваясь до 21-го дня наблюдения. В то же время у выживших пациентов ферритин не демонстрировал отчетливой динамики, оставаясь на протяжении всего периода наблюдения на исходном уровне (рис. 1).

Подобная тенденция с колебаниями около исходных значений у выживших пациентов и с подъемом на 7–10-е сутки у умерших была выявлена для

D-димеров и мочевины, что отражает нарастание ПОН (данные не показаны). Другой острофазовый белок, СРБ, демонстрировал непохожую на ферритин динамику. Его значения были максимальными у пациентов всех групп при поступлении и затем начинали снижаться; у выживших пациентов снижение было постоянным, и показатели достигали нормальных значений к 14 дню. У умерших пациентов на 7-е сутки снижение прекращалось, и до конца наблюдения или до дня смерти находилось в среднем на уровне 60 мг/л (рис. 2).

Отчетливая динамика наблюдалась у альбумина, пациенты всех групп поступали в стационар с максимальными значениями этого показателя, которые затем начинали снижаться (рис. 3). У выживших пациентов снижение замедлялось к концу первой недели наблюдения, тогда как у умерших пациентов снижение сохранялось до наступления смерти (рис. 4). Интересным наблюдением явилось то, что различия

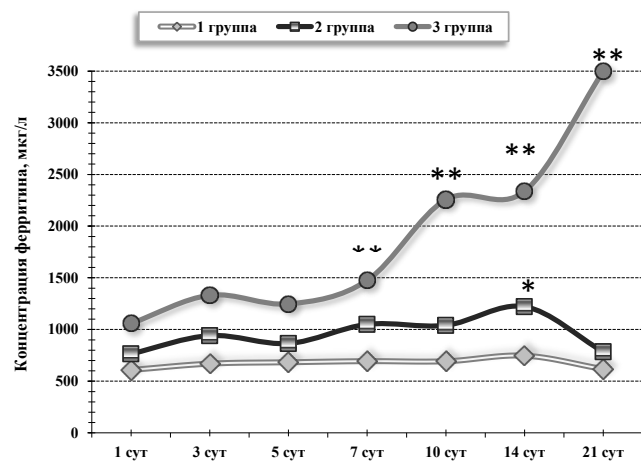


Рис. 1. Динамика концентрации ферритина (медианы) в исследуемых группах. Здесь и далее * – $p < 0,05$ при сравнении между группами 1 и 2; ** – $p < 0,05$ при сравнении между группами 2 и 3

Fig. 1. Dynamics of ferritin concentration (medians) in the studied groups. Hereafter * – $p < 0.05$ when comparing between groups 1 and 2; ** – $p < 0.05$ when comparing between groups 2 and 3

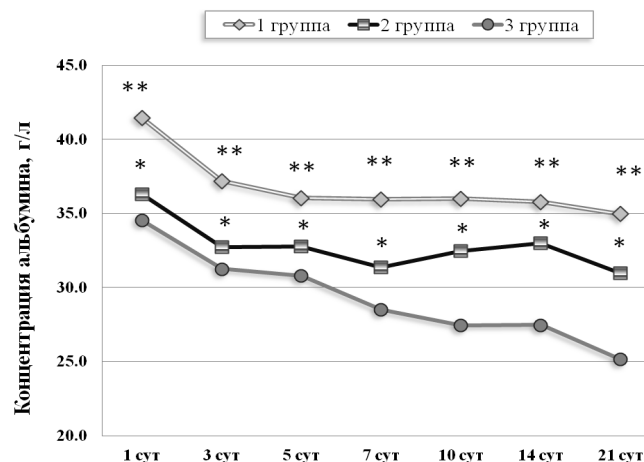


Рис. 3. Динамика концентрации альбумина (медианы) в исследуемых группах

Fig. 3. Dynamics of albumin concentration (medians) in the studied groups

в уровнях альбумина у больных всех групп в каждой временной точке были достоверны ($p < 0,05$).

Показатели клинического анализа крови демонстрировали зачастую разнонаправленную динамику, для большинства параметров различия между группами были достоверными только в отдельные временные отрезки. Обобщая, можно сказать, что у умерших пациентов количество лейкоцитов, нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам NLR было выше, чем у выживших, а количество лимфоцитов и тромбоцитов ниже за весь период наблюдения. Отчетливые различия были обнаружены для РСТ: у пациентов 1-й группы количество положительных результатов РСТ снижалось с 5,7% при поступлении до 0% к 10-м суткам госпитализации, у пациентов 2-й группы оно колебалось от 11,4% до 17,6% в течение первых 2 недель и снижалось до 0% к 21 дню, а у пациентов 3-й группы количество по-

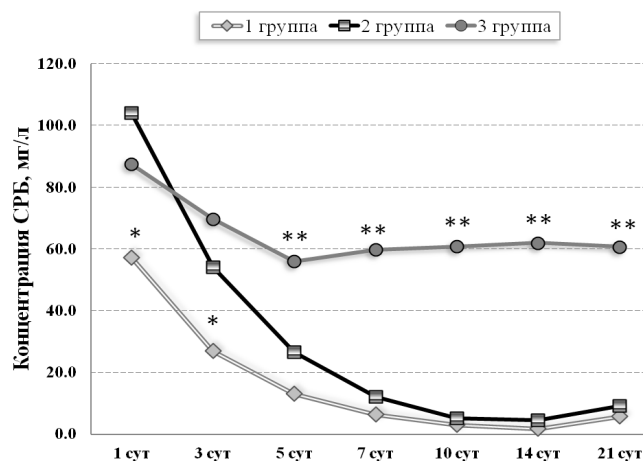


Рис. 2. Динамика концентрации СРБ (медианы) в исследуемых группах

Fig. 2. Dynamics of CRP concentration (medians) in the studied groups

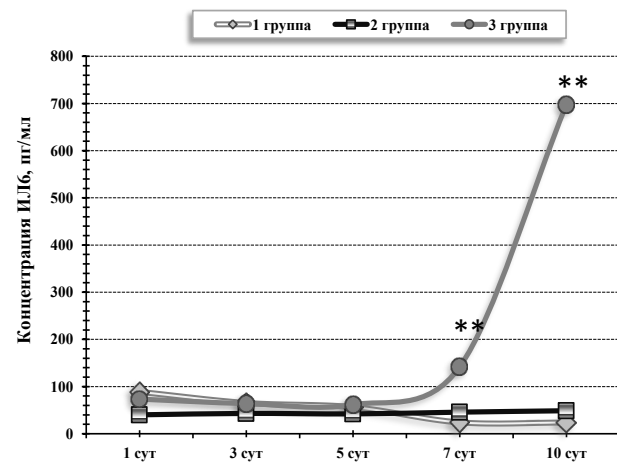


Рис. 4. Динамика концентрации ИЛ-6 (медианы) в исследуемых группах. ** – $p < 0,05$ при сравнении между группами 2 и 3

Fig. 4. Dynamics of IL-6 concentration (medians) in the studied groups. ** – $p < 0.05$ when comparing between groups 2 and 3

ложительных результатов неуклонно повышалось с 25% при поступлении до 83% к 21-м суткам.

Для ИЛ-6, цитокина, обладающего провоспалительными эффектами, наблюдалась динамика, похожая на динамику ферритина. У пациентов 3-й группы уровни ИЛ-6 стали достоверно выше, чем у выживших пациентов, на 7-е сутки, а на 10-е сутки медианное значение превысило 700 пг/мл (рис. 4). Наблюдение за динамикой ИЛ-6 было ограничено 10-ми сутками в связи с тем, что на 14-е и 21-е сутки приходилось малое число измерений данного показателя. Также из статистики были исключены результаты пациентов, получавших блокатор рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб).

За исключением ИЛ-6, количество измерений цитокинов было недостаточным для построения графиков ($n = 22$ во 2-й группе и $n = 28$ в 3-й группе), поэтому результаты представлены в виде медиан и

Таблица 4. Значения исследуемых цитокинов в 2-й и 3-й группах, Ме [25%; 75%]

Table 4. Values of the studied cytokines in groups 2 and 3, Me [25%; 75%]

	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	TNF-α, пг/мл
2-я группа	5 (4,5–8)	37,2 (14,1–170,5)*	42,7 (20,4–80,4)*	2,6 (0–6,7) *	11,4 (9,6–12,7)
3-я группа	2 (1,5–3,4)	103,0 (30,2–387,3)	149,2 (37,4–209,5)	14,2 (6,8–18,1)	14,8 (12,7–17,9)
Референсные значения	0–5	0–3,3	0–62	0–9,1	0–8,1

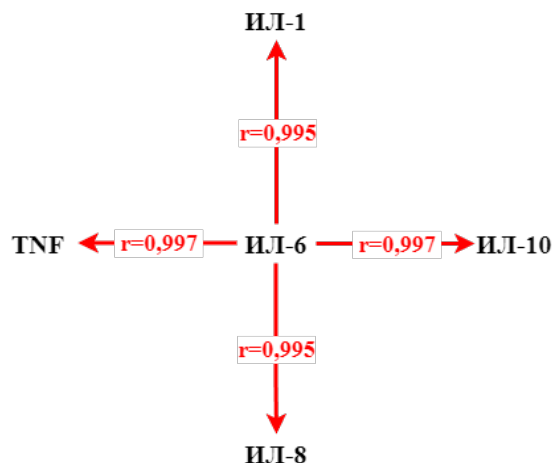
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между группами.**Рис. 5.** Корреляционные зависимости между ИЛ-6 и остальными цитокинами

Fig. 5. Correlations between IL-6 and other cytokines

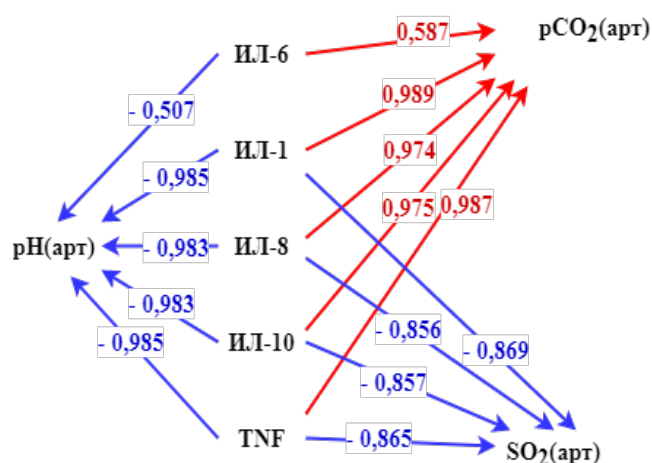
**Рис. 6.** Корреляционные зависимости между уровнем цитокинов и показателями газового обмена

Fig. 6. Correlations between the level of cytokines and parameters of blood gas analysis

Таблица 5. Площадь под ROC-кривой и оптимальные значения отсечения параметров в зависимости от исхода заболевания

Table 5. The area under the ROC-curve and the optimal values cut-off of parameters depending on the outcome of the disease

Параметр	AUC	Мах значение параметра для прогнозирования положительного исхода	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)	Диагностическое отношение шансов
ИЛ-10, пг/мл	0,902	9,46	76,92%	88,89%	26,67
Мочевина, ммоль/л	0,815	6,6	50,32%	86,20%	6,33
TNF-α, пг/мл	0,799	12,6	76,92%	55,56%	4,17
СРБ, мг/л	0,714	59,6	50,83%	7,99%	3,66
РСТ, нг/мл	0,708	0	89,55%	50,30%	8,68
ЛДГ, Ед/л	0,702	348	50,00%	73,55%	2,78
Нейтр/Лимф.	0,700	4,94	70,23%	61,47%	3,76
ИЛ-6, пг/мл	0,686	62,2	62,50%	55,38%	4,01
Креатинин, мкмоль/л	0,683	63,5	50,00%	70,33%	2,37
pCO_2 (арт), мм ртст	0,680	34,6	52,94%	71,69%	2,85
Ферритин, мкг/л	0,654	772	70,36%	50,33%	2,4
Билирубин, мкмоль/л	0,642	8,4	49,67%	70,66%	2,38
Лактат, ммоль/л	0,633	2,45	49,21%	66,83%	1,95
Д-димер, нг/мл	0,633	764,3	50,00%	73,63%	2,79
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	0,632	7,50	65,44%	51,34%	2,00
Нейтрофилы абс., $\times 10^9/л$	0,619	6,07	58,40%	56,83%	1,85

Примечание: диагностическое отношение шансов – это отношение шансов теста быть положительным, если у субъекта есть заболевание, к шансам теста быть положительным, если у субъекта нет заболевания.

межквартильных размахов, полученных за весь период наблюдения (табл. 4).

Как следует из данных табл. 4, в группе умерших пациентов достоверно выше были значения ИЛ-6,

ИЛ-8 и ИЛ-10, причем наиболее выраженным являлось увеличение ИЛ-6. Между уровнями цитокинов обнаружены положительные корреляционные зависимости, коэффициент корреляции Пирсона пока-

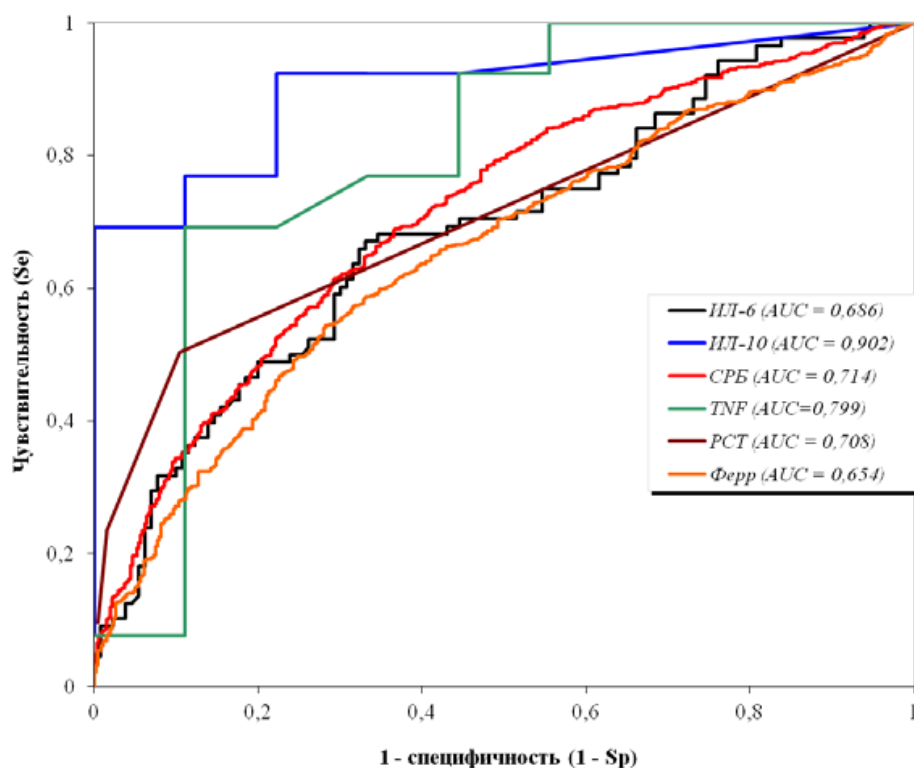


Рис. 7. ROC-кривые для ИЛ-6, ИЛ-10, TNF- α , СРБ, РСТ и ферритина у пациентов с COVID-19 для определения летального исхода

Fig. 7. ROC curves for IL-6, IL-10, TNF- α , CRP, PCT and ferritin in patients with COVID-19 to determine the lethal outcome

зывал сильную корреляцию между ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- α (рис. 5). В нашей работе мы имели возможность анализа целого ряда интерлейкинов, однако, исходя из вышеизложенного, нет необходимости в рутинном назначении дополнительных цитокинов, достаточно контроля ИЛ-6 как наиболее распространенного и часто упоминающегося в литературе.

Мы попытались выявить зависимость между уровнями цитокинов и другими лабораторными показателями. Наиболее сильные корреляционные связи были получены между интерлейкинами и параметрами газообмена. По данным корреляционного анализа установлено, что увеличение уровня любого из интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- α) прогнозирует снижение величин рН(арт), sO₂(арт) и увеличение показателя рСО₂(арт), т. е. нарастание проявлений дыхательной недостаточности в виде гиперкапнии и гипоксемии (рис. 6).

Для определения прогностической значимости лабораторных тестов в качестве дополнительного метода был использован анализ ROC-кривых – операционных кривых наблюдателя (Receiver Operation Characteristic Curves). Для общей оценки теста применялся показатель AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой) – совокупный показатель производительности теста по всем возможным диагностическим порогам. Данный анализ показал, что наибольшую площадь под ROC-кривой имеет параметр ИЛ-10 (AUC = 0,902), что говорит о высокой производительности теста для оценки ис-

хода НКИ. Для мочевины, TNF- α и СРБ значения AUC составили 0,815; 0,799 и 0,714 соответственно, что свидетельствует о хорошей прогностической эффективности этих параметров (табл. 5).

Как следует из данных табл. 5, применение пороговых значений для показателей, имеющих наибольшую чувствительность (Se), таких как РСТ, ИЛ-10, TNF- α , ферритин, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, количество лейкоцитов и ИЛ-6 позволяет с большой долей вероятности прогнозировать летальный исход. Графическое изображение результатов одномерного логистического регрессионного анализа представлено на рис. 7.

Обсуждение

Ретроспективный анализ клинических, рентгенологических и лабораторных данных, полученных при обследовании пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого вариантов течения, позволил выделить ряд неблагоприятных факторов данного заболевания, исследование которых на этапе до поступления больных в ОРИТ, возможно, позволило бы назначать иммуносупрессивные препараты для прерывания «цитокинового шторма».

Для оценки степени тяжести коронавирусной инфекции при поступлении следует ориентироваться на содержание в крови СРБ, ЛДГ, D-димеров, фибриногена, количества лейкоцитов, а также степени тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии. Тенденция к увеличению значений

клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности, наблюдается у пациентов с летальным исходом уже при поступлении в стационар. Неблагоприятными факторами для определения исхода заболевания являются высокие значения при поступлении ЛДГ, креатинина, мочевины, тропонина, D-димеров, фибриногена, относительного содержания незрелых лейкоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), низкое АД. Таким образом, согласно нашим наблюдениям, при поступлении на степень тяжести НКИ в большой степени указывают маркеры воспалительного ответа (СРБ, лейкоциты), в то время как изменения показателей, отражающих степень органной дисфункции (мочевина, креатинин, тропонин), имеют прогностическое значение.

Распространенность бактериальной ко-инфекции, по данным прокальцитонинного теста, зависела как от тяжести, так и от исхода заболевания. При поступлении положительный результат теста встречался у каждого 4-го пациента с неблагоприятным исходом; это в 2 раза чаще, чем у выживших пациентов с тяжелой формой COVID-19 и в 5 раз чаще, чем у пациентов со среднетяжелой формой. Проводимое лечение приводило к санации бактериальных очагов инфекции у всех выживших пациентов к концу госпитализации, но оказывалось неэффективным у больных с неблагоприятным исходом, о чем свидетельствовал неуклонный рост прокальцитонина: количество положительных результатов в 3-й группе достигало 83% к 21-м суткам.

Несмотря на многочисленные свидетельства о сильной взаимосвязи между уровнями ферритина и степенью тяжести и исходом COVID-19 [1, 10, 23], в нашем исследовании исходные уровни этого показателя не имели существенных различий между пациентами 3-х групп. Однако, начиная с 7-х суток, у пациентов с неблагоприятным исходом наблюдался выраженный рост концентрации ферритина. Для понимания значимости ферритинемии нужно помнить, что его уровень не только отражает реакцию острой фазы, но и играет критическую роль при воспалении. Сложные патогенетические пути этого белка связывают между собой метаболизм железа, инфекцию, воспаление, оксидативный стресс и свертывающую систему. Повышенный синтез ферритина при воспалении является защитным механизмом, заключающимся в связывании железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов, и стимулирующим продукцию противовоспалительных цитокинов. С другой стороны, ферритин, являясь продуктом макрофагов, параллельно активирует их для синтеза провоспалительных цитокинов. Ферритин повышается также за счет высвобождения из погибших в результате инфекции клеток, при этом теряя часть депонированного железа. Это железо переходит в окисленную форму, которая способствует образованию свободных радикалов и активных форм кислорода. Эти соединения, в свою очередь, вызывают тканевое и клеточное по-

вреждение, в том числе меняют морфологию эритроцитов и фибриногена, приводя к фиброзу тканей и внутрисосудистой коагуляции [9, 17]. Значимость ферритина для оценки степени тяжести и исхода НКИ отмечена почти всеми авторами, однако даже очень высокие цифры данного маркера необязательно являются приговором для больного [5]. В нашей работе у 192 пациентов 1-й группы (27,4%) уровень ферритина хотя бы однократно превышал отметку в 1000 мкг/л; у одного больного со среднетяжелым течением при поступлении уровень ферритина был выше 13000 мкг/л, а у другого на протяжении всего периода наблюдения не опускался ниже 8000 мкг/л. И наоборот, тяжелое течение НКИ не всегда сопровождалось выраженным повышением ферритина – у 24 пациентов 2-й группы (51%) и у 16 пациентов 3-й группы (22%) уровень ферритина ни разу не превысил отметку в 1000 мкг/л.

Схожую с ферритином динамику продемонстрировал ИЛ-6, провоспалительный цитокин, обладающий плеiotропными эффектами, основными из которых являются выработка острофазовых белков, дифференцировка В-лимфоцитов и хемотаксис нейтрофилов к очагу воспаления. Значимые различия в уровнях ИЛ-6 между умершими и выжившими пациентами наблюдались, начиная с 7-х суток госпитализации. Кроме того, в группе умерших пациентов достоверно выше были значения ИЛ-8 и ИЛ-10, то есть наряду с повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, инициирующих воспалительный ответ, одновременно увеличивался и уровень противовоспалительного ИЛ-10, ограничивающего развитие воспаления. Наши данные согласуются с данными литературы, согласно которым у больных COVID-19 выявляется резкое повышение уровня ИЛ-10, коррелирующего с тяжестью воспалительного процесса [12, 16]. Является это результатом нарушения противовоспалительных механизмов ИЛ-10, резистентностью организма к его действию или включением неклассических для данного ИЛ провоспалительных эффектов, остается предметом дискуссий [14].

Несмотря на достаточно скромные значения медиан, у некоторых пациентов концентрации цитокинов достигали очень высоких значений – например, у одного пациента 2-й группы при поступлении ИЛ-6 превышал 32000 пг/мл, к концу 1-й недели после госпитализации показатель снизился до 2530 пг/мл; у другого пациента 3-й группы уровень ИЛ-6 за день до смерти составлял 81600 пг/мл. Указанные изменения трактовались как «цитокиновый шторм» и служили показанием для назначения антицитокиновой терапии. Стоит отметить, что клинические проявления гиперцитокинемии были выражены не так ярко, как лабораторные. Таким образом, увеличение уровня ИЛ-6 на 7–10-е сутки госпитализации прогнозирует наступление летального исхода, т. е. наши наблюдения подтвердили данные многочисленных исследований о плохом прогностическом значении «цитокинового шторма».

Подтверждение неблагоприятных эффектов высоких уровней цитокинов следует также из выявленной взаимосвязи между ними и нарушениями газового обмена крови по типу гиперкапнии и гипоксемии. Избыточное высвобождение цитокинов сопровождается усилением воспалительной реакции, повреждением микроциркуляторного русла и многих органов, в том числе развитием острого респираторного дистресс-синдрома, который может приводить к дыхательной недостаточности. Наши результаты согласуются с данными других исследователей о том, что уровень цитокинов, в частности, ИЛ-6, является маркером, указывающим на риск дыхательной недостаточности [13, 15].

Еще одним параметром, заслуживающим внимания при обсуждении лабораторных характеристик пациентов COVID-19, является альбумин. В нашей работе альбумин обладал прогностическим значением для определения степени тяжести и исхода НКИ в любой момент измерения. Альбумин является наиболее известным отрицательным белком острой фазы. Его снижение при воспалении обусловлено усиленной деградацией, повышенной проницаемостью капилляров, увеличением потребления, перераспределением в организме и уменьшением синтеза в результате влияния провоспалительных интерлейкинов [25]. Гипоальбуминемия приводит к нарушению функций, выполняемых данным белком, таких как регулирование коллоидно-осмотического давления, транспорт свободных жирных кислот, влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, поддержание рН крови, связывание активных форм кислорода и некоторых медиаторов воспаления [11]. Таким образом, связь гипоальбуминемии с тяжелым течением и неблагоприятным исходом COVID-19 имеет патогенетическое обоснование.

Наиболее выраженные различия в лабораторных показателях между умершими и выжившими пациентами наблюдались на 7-е сутки госпитализации,

когда отмечался резкий подъем ИЛ-6, ферритина, мочевины, D-димеров, ЛДГ в группе умерших больных. Эти данные укладывались в представление о тяжелой форме COVID-19 как об инфекции с гиперергическим воспалительным ответом, приводящей к необратимому поражению многих органов и систем организма в результате прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2, фатального влияния «цитокинового шторма», тяжелого протромботического состояния, присоединения бактериальных осложнений и развития сепсиса. На значения этих лабораторных показателей стоит обращать особенное внимание, так как не всегда их увеличение совпадает с ухудшением состояния больного, зачастую клинические признаки нарастания ПОН несколько отсрочены.

Выводы

1. Исходные уровни ЛДГ, D-димеров, фибриногена обладают прогностической значимостью для определения как степени тяжести, так и исхода COVID-19.

2. Степень выраженности воспалительного ответа (концентрация СРБ, количество лейкоцитов) при поступлении коррелирует со степенью тяжести заболевания, но не имеет прогностического значения. У больных с неблагоприятным исходом на момент поступления уже имеются начальные проявления органной дисфункции (по уровню креатинина, мочевины, тропонина). На 7-е сутки госпитализации связь значений с исходом появляется у ферритина и интерлейкина-6.

3. Неблагоприятным прогностическим фактором является увеличение цитокинов, в том числе противовоспалительного ИЛ-10. Наличие сильной корреляции между уровнями ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α позволяет проводить измерение любого из этих цитокинов.

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. Бахтиярова К. С., Папоян А. О., Алексеев А. В. и др. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 55–62. doi:10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Бобкова С. С., Жуков А. А., Проценко Д. Н., Самойленко В. В., Тюрин И. Н. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 1. – С. 57–68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
3. Волчков В. А., Пушкин А. С., Рукавишников А. С. и др. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – Т. 5. – С. 23–28. doi: 10.17116/anaesthesiology202105123.
4. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 13–25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

REFERENCES

1. Bakhtiyarova K.S., Papoyan A.O., Alekseev A.V. et al. Early changes in clinical and laboratory parameters in patients died of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 55-62. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoylenko V.V., Tyurin I.N. Critical appraisal of the «cytokine storm» concept in new coronavirus disease COVID-19. Review. *Annals of Critical Care*, 2021, no. 1, pp. 57-68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
3. Volchikov V.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A. et al. Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2021, vol. 5, pp. 23-28. (In Russ.) doi:10.17116/anaesthesiology202105123.
4. Yokota S., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training], 2020, vol. 9, no. 4, pp. 13-25. (In Russ.) doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

5. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20–28. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
6. Сокологорский С. В., Овечкин А. М., Хапов И. В., Политов М. Е., Буланова Е. Л. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 31–38. doi: 10.15360/1813-9779-2022-1-31-38.
7. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
8. Cihakova D., Streiff M. B., Menez S. P. et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review // *Future Virol.* – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 691–705. doi: 10.2217/fvl-2020-0316.
9. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19, № 7. – P. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
10. Deng F., Zhang L., Lyu L. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19 // *Med Clin (Barc).* – 2021. – Vol. 156, № 7. – P. 324–331. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030.
11. Gatta A., Verardo A., Bolognesi M. Hypoalbuminemia // *Intern Emerg Med.* – 2012. – Vol. 7, Suppl 3. – P. 193–9. doi: 10.1007/s11739-012-0802-0.
12. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
13. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 128–136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
14. Islam H., Chamberlain T. C., Mui A. L., Little J. P. Elevated interleukin-10 levels in COVID-19: Potentiation of pro-inflammatory responses or impaired anti-inflammatory action? // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 677008. doi: 10.3389/fimmu.2021.677008.
15. Jain V., Kumar P., Panda P. K. et al. Utility of IL-6 in the diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19 patients: a longitudinal study // *Vaccines (Basel).* – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 1786. doi: 10.3390/vaccines10111786.
16. Lu L., Zhang H., Dauphars D. J., He Yo-W. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis // *Trends Immunol.* – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 3–5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012.
17. Mahroum N., Alghory A., Kiyak Z. et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19 // *J Autoimmun.* – 2022. – Vol. 126. – P. 102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778.
18. Pan F., Yang L., Li Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study // *Int J Med Sci.* – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 1281–1292. doi: 10.7150/ijms.46614.
19. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
20. Satış H., Özger H. S., Yıldız P. A. et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19 // *Cytokine.* – 2021. – Vol. 137. – P. 155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302.
21. Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19 // *Cytokine.* – 2021. – № 141. – P. 155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
22. Shen Y., Cheng C., Zheng X. et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: a meta-analysis based on 10 cohort studies // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57, № 6. – P. 594. doi: 10.3390/medicina57060594.
23. Skevaki C., Fragkou P.C., Cheng C., Xie M., Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 205–212. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.039.
24. Vezzani B., Neri M., D'Errico S., Papi A., Contoli M., Giorgi C. SARS-CoV-2 Infection prompts IL-1 β -mediated inflammation and reduces IFN- λ expression in human lung tissue // *Pathogens.* – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 1390. doi: 10.3390/pathogens11111390.
25. Viana-Llamas M. C., Arroyo-Espiguero R., Silva-Obregón J.A. et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study // *Med Clin (Barc).* – 2021. – Vol. 156, № 9. – P. 428–436. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.
5. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 20-28. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
6. Sokologorskiy S.V., Ovechkin A.M., Khapov I.V., Politov M.V., Bulanov E.L. Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID-19 (Review). *Obshchaya Reanimatologiya [General Reanimatology]*, 2022, vol. 18, no. 1, pp. 31-38. (In Russ. and Eng.) doi: 10.15360/1813-9779-2022-1-31-38.
7. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 2020, vol. 130, no. 5, pp. 2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.
8. Cihakova D., Streiff M.B., Menez S. P. et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virol*, 2021, vol. 16, no. 10, pp. 691-705. doi: 10.2217/fvl-2020-0316.
9. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.*, 2020, vol. 1, no. 7, pp. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
10. Deng F., Zhang L., Lyu L. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc)*, 2021, vol. 156, no. 7, pp. 324-331. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030.
11. Gatta A., Verardo A., Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*. 2012, vol. 7, suppl. 3, pp. S193-9. doi: 10.1007/s11739-012-0802-0.
12. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
13. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020, vol. 146, no. 1, pp. 128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
14. Islam H., Chamberlain T.C., Mui A.L., Little J.P. Elevated interleukin-10 levels in COVID-19: Potentiation of pro-inflammatory responses or impaired anti-inflammatory action? *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 677008. doi: 10.3389/fimmu.2021.677008.
15. Jain V., Kumar P., Panda P.K. et al. Utility of IL-6 in the diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19 patients: a longitudinal study. *Vaccines (Basel)*, 2022, vol. 10, no. 11, p. 1786. doi: 10.3390/vaccines10111786.
16. Lu L., Zhang H., Dauphars D.J., He Yo-W. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol.*, 2021, vol. 42, no. 1, pp. 3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012.
17. Mahroum N., Alghory A., Kiyak Z. et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.*, 2022, vol. 126, pp. 102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778.
18. Pan F., Yang L., Li Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020, vol. 17, no. 9, pp. 1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614.
19. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020, vol. 46, no. 5, pp. 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
20. Satış H., Özger H.S., Yıldız P.A. et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*, 2021, vol. 137, pp. 155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302.
21. Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*, 2021, vol. 141, pp. 155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
22. Shen Y., Cheng C., Zheng X. et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: a meta-analysis based on 10 cohort studies. *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 57, no. 6, p. 594. doi: 10.3390/medicina57060594.
23. Skevaki C., Fragkou P.C., Cheng C., Xie M., Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. 205–212. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.039.
24. Vezzani B., Neri M., D'Errico S., Papi A., Contoli M., Giorgi C. SARS-CoV-2 Infection prompts IL-1 β -mediated inflammation and reduces IFN- λ expression in human lung tissue. *Pathogens*, 2022, vol. 11, no. 11, pp. 1390. doi: 10.3390/pathogens11111390.
25. Viana-Llamas M.C., Arroyo-Espiguero R., Silva-Obregón J.A. et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse ev doi ents. A retrospective observational study. *Med Clin (Barc)*, 2021, vol. 156, no. 9, pp. 428-436. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.

26. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* –2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

26. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

Дрягина Наталья Владимировна

канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаборатории с экспресс-группой, старший научный сотрудник группы изучения минимального сознания
E-mail: nvdryagina@mail.ru, Тел. 702-37-49, доб. 001704, ORCID: 0000-0001-8595-6666

Лестева Наталия Александровна

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии-реанимации, ведущий научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений
E-mail: lestevan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9341-7440, Тел.: 702-37-49, доб. 001632

Кондратьева Екатерина Анатольевна

д-р мед. наук., ведущий научный сотрудник группы изучения минимального сознания
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6362-6543, SPIN: 6966-3270

Шабунина Мария Юрьевна

врач клинической лабораторной диагностики
клинико-диагностической лаборатории с экспресс-группой
E-mail: shabunina-m@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8257-2904

Кондратьев Анатолий Николаевич

д-р мед. наук, профессор, анестезиолог-реаниматолог, зав. НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений
Тел.: 702-37-49, доб. 001632, ORCID: 0000-0002-7648-2208

Государственный университет морского и речного флота имени адмирала С. О. Макарова,
198035, Россия, Санкт-Петербург, ул. Двинская, д. 5/7

Денисова Анастасия Александровна

канд. физ.-мат. наук, доцент, доцент кафедры «Прикладной математики»
E-mail: a.denisova75@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1758-9360

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Polenov Neurosurgical Institute, Branch of the Almazov National Medical Research Centre,
12, Mayakovsky str., Saint Petersburg, Russia, 191014

Dryagina Natalia V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory with Express Group, Senior Research Fellow of the Group for the Study of Minimal Consciousness
E-mail: nvdryagina@mail.ru, Tel.: 702-37-49, ext. 001704, ORCID: 0000-0001-8595-6666

Lesteva Nataliya A.

Cand. of Sci. (Med.), Intensivist, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Leading Research Fellow of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neuro-metabolic Disorders
E-mail: lestevan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9341-7440, Tel.: 702-37-49, ext. 001632

Kondratyeva Ekaterina A.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Group for the Study of Minimal Consciousness
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6362-6543, SPIN: 6966-3270

Shabunina Mariya Yu.

Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Group
E-mail: shabunina-m@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8257-2904

Kondratyev Anatoli N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Intensivist, Head of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders
neuroprotection and neurometabolic disorders
Tel.: 702-37-49, ext. 001632, ORCID: 0000-0002-7648-2208

The Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping,
5/7, Dvinskaya str., Saint Petersburg, Russia, 198035

Denisova Anastasya A.

Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Associate Professor of the Department of «Applied Mathematics»
E-mail: a.denisova75@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1758-9360



Оценка насыщения кислородом как показателя для интубации трахеи у пациентов с COVID-19: проспективное когортное исследование

S. TABASHI¹, D. ABTAHI¹, B. FARZANEGAN², S. BEHAGH³, P. RAJI¹, M. DAHI¹, M. MOSHARI¹, M. VOSOUGHIAN¹, S. DABIR¹, S. SAYYADI¹, A. TAJBAKHSH¹

¹ Исследовательский Центр Анестезиологии, Медицинский университет имени Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

² Исследовательский центр по улучшению качества интенсивной терапии, Медицинский университет имени Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

³ Отделение анестезиологии, Медицинский факультет, Медицинский университет имени Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

РЕЗЮМЕ

Введение. С началом пандемии COVID-19 возросла значимость клинических критериев для интубации трахеи у тяжелобольных пациентов с дыхательной недостаточностью, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Цель – оценить важность показателя насыщения гемоглобина кислородом как критерия для интубации трахеи у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Многоцентровое проспективное обсервационное когортное исследование, включившее 117 пациентов с COVID-19, которые нуждались в респираторной поддержке в период с марта по июнь 2021 г. Пациенты были интубированы в соответствии с протоколом каждого участвовавшего в исследовании учреждения и клиническим заключением анестезиолога. Регистрировали признаки дыхательной недостаточности, методы респираторной поддержки и результаты лечения пациентов.

Результаты. Из 117 случаев у 100 пациентов насыщение гемоглобина кислородом составило 60–90%, 58 из них были интубированы. Во время госпитализации 56 интубированных пациентов и 14 неинтубированных пациентов умерли (96,6% против 33,3%).

Заключение. Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом в пределах 60–90% не может быть ключом к решению проблемы интубации у пациентов с COVID-19 и, следовательно, само по себе не может быть подходящим критерием для принятия решения об интубации.

Ключевые слова: COVID-19, интубация, насыщение кислородом, респираторная терапия

Для цитирования: Tabashi S., Abtahi D., Farzanegan B., Behagh S., Raji P., Dahi M., Moshari M., Vosoughian M., Dabir S., Sayyadi S., Tajbakhsh A. Оценка насыщения кислородом как показателя для интубации трахеи у пациентов с COVID-19: проспективное когортное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 66–70. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-66-70

Evaluation of oxygen saturation as an indicator for tracheal intubation in patients with COVID-19: a prospective cohort study

S. TABASHI¹, D. ABTAHI¹, B. FARZANEGAN², S. BEHAGH³, P. RAJI¹, M. DAHI¹, M. MOSHARI¹, M. VOSOUGHIAN¹, S. DABIR¹, S. SAYYADI¹, A. TAJBAKHSH¹

¹ Anesthesiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Critical Care Quality Improvement Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Anesthesiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background. Since the beginning of COVID-19 pandemic, the importance of clinical criteria for tracheal intubation in critically ill patients with respiratory failure became more noteworthy, especially in resource limitations.

The objective was to evaluate the importance of hemoglobin oxygen saturation as a criterion for tracheal intubation in patients with COVID-19

Materials and methods. This is a multi-center, prospective, observational cohort study. We included 117 patients with COVID-19 who needed respiratory support between March to June 2021. Patients were intubated by the protocol of each institution participating in the study and the anesthesiologist's clinical judgement. Signs of respiratory failure, methods of respiratory support and patient outcome were recorded.

Results. Among 117 studied cases, 100 patients had hemoglobin oxygen saturation of 60–90% in whom 58 were intubated. During hospitalization, 56 intubated patients and 14 non-intubated patients died (96.6% Vs. 33.3%).

Conclusion. Arterial blood hemoglobin oxygen saturation of 60–90 could not be the correct key to unlock the problem of intubation decision in patients with COVID-19. Therefore, hemoglobin oxygen saturation should not be solely regarded as an indication for intubation in COVID-19.

Key words: COVID-19, intubation, oxygen saturation, respiratory therapy

For citation: Tabashi S., Abtahi D., Farzanegan B., Behagh S., Raji P., Dahi M., Moshari M., Vosoughian M., Dabir S., Sayyadi S., Tajbakhsh A. Evaluation of oxygen saturation as an indicator for tracheal intubation in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 66–70. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-66-70

Для корреспонденции:

Ardeshir Tajbakhsh
E-mail: ardashir.tajbakhsh@gmail.com

Correspondence:

Ardeshir Tajbakhsh
E-mail: ardashir.tajbakhsh@gmail.com

Introduction

In December 2019, in Wuhan (China) a previously unknown coronavirus, SARS-Cov-2 was identified that today is known as COVID-19. A virus with high level of contagion and high mortality rate of 2% due

to respiratory distress in infected patients [7]. Despite massive effort to control viral transmission, it became an enormous worldwide pandemic.

The most common and severe manifestation of COVID is hypoxic respiratory failure that is also the

main reason of mortality [1, 8, 12]. Thus, these patients need respiratory support to maintain adequate oxygenation, ventilation, prevention of lung injury and decrease respiratory work. Respiratory support could be in various levels and it depends on the degree of alveolar damage and the severity of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Oxygen can be delivered via different devices. Nasal cannula, simple face mask and reservoir bag increase FiO_2 by low flow oxygen. On the other hand, face mask with venturi valve and high flow nasal cannula (HFNC) provide high flow oxygen support. Non-invasive ventilation (NIV) including continuous positive airway pressure (CPAP) and bilevel positive airway pressure (BiPAP) deliver oxygen to airway by applying positive pressure [5, 10]. In severe forms of respiratory failure, invasive mechanical ventilation by endotracheal tubes is inevitable.

The undetermined question is the time and criteria for using these supports, especially invasive mechanical ventilation that seems to be the last step of respiratory support in patient suffering from COVID-19. In general, there are heterogeneities between studies to determine intubation criteria in respiratory failure even before COVID-19 pandemic. Although various elements such as respiratory rate, heart rate, non-specific blood gas factors, dyspnea, hemodynamic instability and neurologic deterioration are suggested for decision making, but at last, there is lack of standard criteria for endotracheal intubation [4].

Certainly, this question would become more serious in COVID-19 pandemic when scares of resources are accompanied by patients' abundant need for respiratory support. The decision of intubation may interfere with survival rate.

Materials and methods

This multi-center, prospective, observational cohort study was conducted in three tertiary public hospitals. Ethical Committee approved this study in February 2021 (Approval ID: IR.SBMU.MSP.REC.1399.677). Data were collected from March to June 2021. This time period was selected as peak of pandemic was risen and there was no consensus on intubation criteria. The questionnaire was designed to collect data. Patients with positive polymerase chain reaction (PCR) for COVID-19 or characteristic findings in Chest-CT scan who were consulted by anesthetist for airway management were included. In all centers, anesthesia consult was requested for patients who would need respiratory support during their hospital stay. Every institutes based on their skills and resources had their own intubation criteria. Patients who were transferred to other hospitals or those who were lost to follow-up or intubation after cardiopulmonary arrest were excluded from this study.

In this time period, detailed information of 117 patients were assessed by trained resident of anesthesiology under supervision of faculty members. Patients' detailed medical history, O_2 saturation, respiratory rate (RR), presence of cough (sporadic or heated), subjective

dyspnea (mild or severe) and also signs of dyspnea (nasal flaring, rib retraction and abdominal breathing) were recorded in the questionnaire. We evaluated patient level of consciousness by using AVPU scale (Alert, Voice, Pain, Unresponsive) and patient outcome as discharged or deceased was also pursuit. Patients were intubated based on institute's criteria and also the faculty members' clinical judgement.

We intent to compare mortality rate among patients with severe symptoms who were intubated with those who are not intubated. Severe symptoms were defined by O_2 saturation of 60–90% with non-invasive oxygen support, respiratory rate of more than 30/minute, level of consciousness described by AVPU scale as P & U, heated cough, severe subjective dyspnea, presence of nasal flaring, rib retraction and abdominal breathing.

Qualitative data were shown by frequency and percentage, and analyzed by chi-squared and Fisher's exact tests. Quantitative data were shown by mean, and SD (standard deviation). The P-value less than 0.05 considered statistically significant difference. All statistically were analyzed. Analyses were conducted using the statistical software environment R, version 4.1.1.

Results

The study enrolled 117 critically ill patients who received anesthesia consultation during hospitalization from March to June 2020. COVID-19 infection was confirmed by PCR test (50.4%) or CT scan findings (49.6%). Of these patients, 48 were female and 69 were male (41% vs. 59%, respectively). The average age was 65.8 years, ranging from a minimum of 18 to a maximum of 95. Among the inpatients requiring anesthesia for respiratory assistance, 80 (68.4%) died and 37 were discharged (31.6%). In addition, 71% had at least one comorbidity. Hypertension (46.2%), diabetes (25.6%) and ischemic heart disease (20.5%) were the most common comorbidities. The most commonly used drug was angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) (34.2%). Fifty patients (42%) were intubated during their hospitalization and there is not any significant relation in demographic data between intubated and non-intubated groups (Table 1).

At the time of consultation, the average O_2 saturation was 75.8% (30–96) and the respiratory rate was 26/minute (16–45). The most common respiratory symptoms were heated cough (70.1%), severe subjective dyspnea (56.4%), nasal flaring (48.6%), abdominal breathing (45.3%), and rib contraction (37.6%) (Table 2).

Of the 117 patients, 100 patients showed 60–90% O_2 saturation, of which 58 were intubated. During hospitalization, 56 intubated and 14 non-intubated patients died (96.6% vs. 33.3%). Among these patients, 56 patients had a respiratory rate of more than 30/minute, of which 87% were intubated and all died. Among 16 patients with fever cough, 13 were intubated and the mortality rate for these intubated patients was 92.3%. Ninety-six percent of patients with severe dyspnea died and two were discharged. Evaluating other symptoms of dyspnea, 3.9% of patients

Table 1. Demographic Characteristics

Parameter		Intubated (50)	Non-Intubated (67)	P-Value
Age, year		63.4±17.6	67.7±14.4	0.172 Mann-Whitney
Sex	Female	25 (50)	23 (34.3)	0.088 Chi-squared
	Male	25 (50)	44 (65.7)	
Diagnosis	PCR	23 (46)	36 (53)	0.408 Chi-squared
	Radiology	27 (54)	31 (47)	
Past Medical History	Diabetes Mellitus	16 (32)	14 (21)	0.174 Chi-squared
	Hypertension	23 (46)	31 (46)	0.977 Chi-squared
	Ischemic Heart Disease	11 (22)	13 (19)	0.731 Chi-squared
Drug History	ACEIs	18 (36)	22 (33)	0.433 Chi-squared

Data given as number (%) for nominal data and Mean±Standard Deviation for ordinal data

Table 2. Comparison of Clinical symptoms among intubated versus non-intubated patients

Parameter		Non-Intubated (50)	Intubated (67)	P-value
O ₂ Saturation (%)		81.2±12.8	71.8±17.2	0.001 Mann-Whitney
Respiratory Rate (/min)		22.5±4.89	28.9±7.65	0.001 Mann-Whitney
Temperature (°C)		38.2±0.81	37.9±0.67	0.001 Mann-Whitney
Cough	Heated	3 (6)	8 (12.3)	0.335 Chi-squared
	Sporadic	33 (66)	35 (53.8)	
	Negative	14 (28)	22 (33.8)	
Subjective Dyspnea	Severe	1 (2)	31 (46.3)	0.001 Chi-squared
	Mild	37 (75.5)	31 (46.3)	
	Negative	11 (22.4)	5 (7.5)	
Nasal Flaring (positive)		2 (4)	23 (34)	0.001 Chi-squared
Rib Retraction		4 (8)	28 (41.8)	0.001 Chi-squared
Abdominal Breathing		4 (8)	28 (41.8)	0.001 Chi-squared
Decreased level of consciousness		3 (7)	43 (93)	0.001 Chi-squared
Outcome	Death	15 (30)	65 (97)	0.001 Fisher's exact test
	Discharge	35 (70)	2 (3)	

Data given as number (%) for nominal data and Mean±Standard Deviation for ordinal data

with nasal flaring, 4.9% of patients with rib contraction, and none of patients with abdominal breathing were discharged after intubation. In non-intubated patients, these statics were 16.7%, 33%, and 75%, respectively. Among 46 patients with decreased level of consciousness, all non-intubated patients had died whilst 3% of intubated ones had been discharged. Decreasing level of consciousness included nonresponsive patients and the ones that responded to only painful stimulus.

Fisher's exact test showed that intubation did not prolong survival in patients with heated cough, abdominal breathing, respiratory rate of more than 30/minute and oxygen saturation of 60–90% (p -value < 0.001).

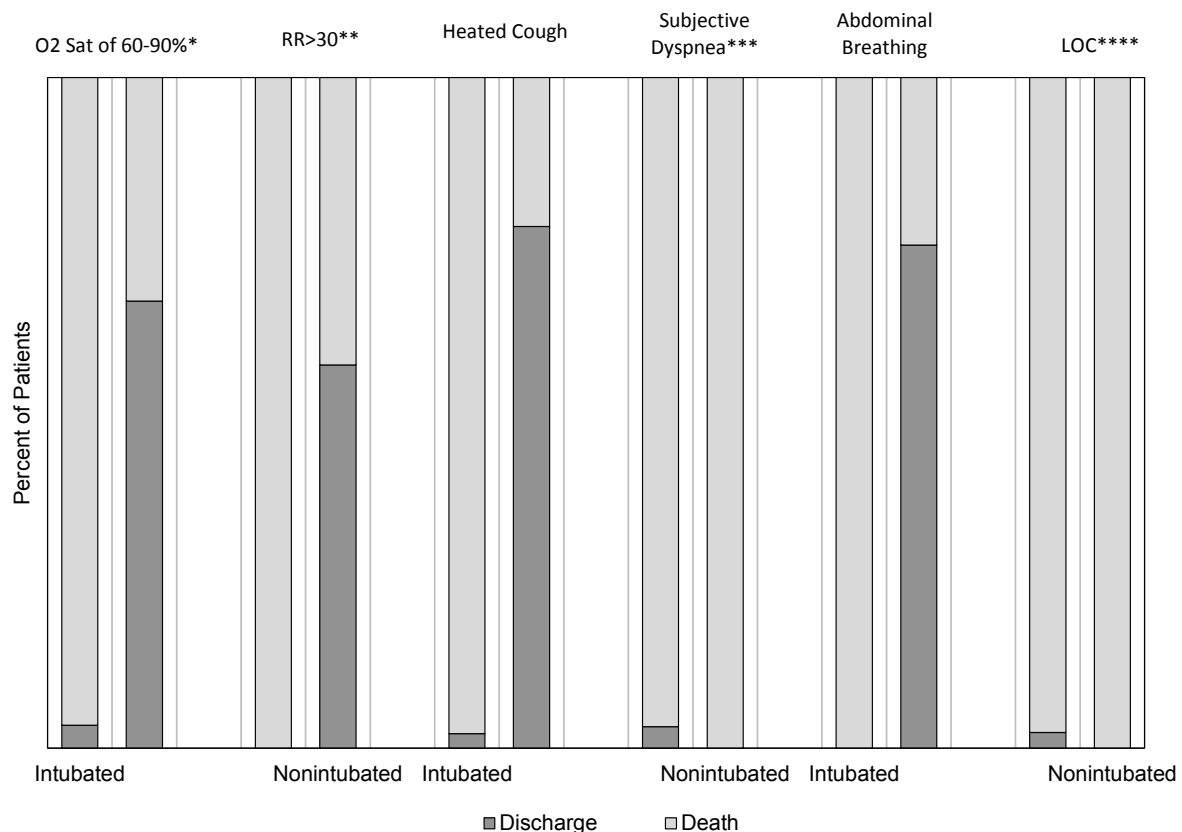
Subjective severe dyspnea and decreased level of consciousness did not correlate with survival after intubation, although patients who were intubated discharged, whilst there were not any survivals in patients with severe dyspnea and decreased level of consciousness who were not intubated (P -value = 0.71) (Figure).

Discussion

The most appropriate time for intubation per se is a dilemma in hypoxic patients due to lack of standard

endotracheal intubation criteria [8] and it became more challenging in a pandemic with huge number of patients with severe COVID-19 and worldwide resource limitation. Also, invasive ventilation in COVID patients is being between Scylla and Charybdis [2, 9]. It can be lifesaving by improvement in oxygenation and amelioration of virus spread, on the other hand, it could be life threatening by increasing ventilator induced lung injury (VILI) and resource consuming [3].

In COVID patients, it seems that the lower saturation could be better tolerated than the other hypoxic patients, so maybe just the percent of O₂ saturation should not be considered as a trigger for intubation [3]. Therefore, criteria for invasive ventilation in these patients is debatable. In this study, discharge rate of intubated and non-intubated patients who had severe respiratory symptoms at the time of decision making for intubation, were compared. We found that 96.6% of patients that had O₂ saturation of 60–90% and were intubated died, whilst in those who were not intubated with this range of O₂ saturation, mortality rate was 66.7%. This is obvious that mortality rate should be higher in intubated group due to their worse general condition as confirmed in table 2. They need more inva-



Patient outcome with severe respiratory symptoms: * – Oxygen saturation between 60–90%;
 ** – Respiratory Rate of More than 30 Breaths/min; *** – Severe Subjective Dyspnea;
 **** – Loss of Consciousness by AVPU scale

Table 3. Intubation decision

Clinical symptoms	Intubation criteria
O2 Saturation of 60–90%	Not a good criteria
Respiratory Rate > 30/min	Not a good criteria
Heated cough	Not a good criteria
Abdominal breathing	Not a good criteria
Severe subjective dyspnea	Could be a criteria
Decreased level of consciousness	Could be a criteria

sive respiratory support, but the interesting part in this result is discharge rate of 33.3% in patients with low O₂ saturation that were not intubated in compare to less than 4% in intubated group. It could show us maybe decreasing O₂ saturation below 90% even to 60% is not good criteria for starting mechanical ventilation of patients with COVID infection. The findings of Yong Hoon et al in 2020 can be in favor of ours that show early intubation is not associate with improvement in survival. In their study, early intubation was defined as intubation in the first day of meeting ARDS criteria in patients with COVID-19 [6].

In evaluation of other signs and symptoms for intubation, we found limited studies that mostly suggested their own clinical criteria and the lack of evidence based guidelines for the best time to start mechanical ventilation was noticeable. In an observational cohort study by Ahmad et al in 2020 on 150 intubated patients, association between early intuba-

tion and improvement in outcome was shown. As they mentioned, their data was not a definitive evidence for early vs late intubation, but they suggested that if tracheal intubation was considered based on following criteria, they could have better clinical outcome and staff safety. Their criteria were : O₂ saturation < 92%, FiO₂ requirement of more than 60%, respiratory rate of more than 25/minute, increase work of breathing and failure adequate oxygenation in 4-hour prone position [1]. In another study, severity of respiratory failure, multi-organ failure, hemodynamic shock and multiple high risk condition are suggested as institutional intubation criteria. Of course, all these conditions depend on availability of ventilators and intensive care capacity [11]. In our study, we tried to detect respiratory distress in detailed. Among various respiratory symptoms, we found that mortality rate in patients with respiratory rate ≥ 30/min and abdominal breathing who were intubated were signifi-

cantly higher than patients with these symptoms who were not intubated. We found that intubation did not decrease mortality in patients with respiratory rate ≥ 30 /min and abdominal breathing and could not be suitable criteria for intubation.

In our cases with severe subjective dyspnea and decreased level of consciousness, we had patients who were discharged after intubation but all of the non-intubated patients died. It was not statistically significant but clinically could be important. Therefore, evaluating patients' subjective dyspnea and decreased level of consciousness could be considered as valuable variables for future studies (Table 3).

Our limitation in this study was limited number of patients, because data gathering during pandemic situation was difficult. Also, in pandemic situation, mortality rate can be affected by resource limitations. For defining a guideline for intubation in COVID patients, aggregation of more study with huge number of data could be helpful.

Conclusion

In conclusion, our data showed that oxygen saturation of 60–90% could not be the correct key to unlock the problem of intubation decision in patients with COVID-19.

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

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

REFERENCES

- Ahmad I., Jeyarajah J., Nair G. et al. A prospective, observational, cohort study of airway management of patients with COVID-19 by specialist tracheal intubation teams. *Can J Anesth*, 2021, vol. 68, no. 2, pp. 196-203. doi: 10.1007/s12630-020-01804-3.
- Scylla and Charybdis / Encyclopedia Britannica, 2020. (Epub.), Available: <https://www.britannica.com/topic/Scylla-and-Charybdis> (Accessed 15.03.2023).
- Dondorp A.M., Hayat M., Aryal D. et al. Respiratory support in COVID-19 patients, with a focus on resource-limited settings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2020, vol. 102, no. 6, pp.1191-1197. doi: 10.4269/ajtmh.20-0283.
- Hakim R., Watanabe Tejada L.C., Sukhal S. et al. A systematic review of the criteria for endotracheal intubation for mechanical ventilation in randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, vol. 197, pp. A5134.
- Hashemian S.M., Jamaati H., Malekmohammad M. et al. Efficacy of early prone positioning combined with noninvasive ventilation in COVID-19. *Tanaffos*, 2021, vol. 20, pp. 82-85. PMID: 34976078. PMCID: PMC8710224.
- Lee Y.H., Choi K-J., Choi S.H. et al. Clinical significance of timing of intubation in critically ill patients with covid-19: a multi-center retrospective study. *J Clin Med*, vol. 9, no. 9, pp. 2847. doi: 10.3390/jcm9092847.
- Quintão V.C., Simões C.M., Lima L.H.N.E. et al. The anesthesiologist and COVID-19. *Brazilian journal of anesthesiology*, 2020, vol. 70, no. 2, pp. 77-81. doi: 10.1016/j.bjan.2020.03.002.
- Sun Q., Qiu H., Huang M. et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention from Jiangsu Province. *Annals of Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 33. doi: 10.1186/s13613-020-00650-2.
- Syal R., Kumari K., Kumar R. et al. The saga of an anesthesiologist: frontline COVID-19 warrior. *Brazilian J Anesthesiol*, 2020, vol. 70, no. 5, pp. 566. doi: 10.1016/j.bjane.2020.08.008.
- Tabashi S., Mirkheshti A., Dahi M. et al. Supplemental oxygen therapy and non-invasive ventilation in Corona Virus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Cellular and Molecular Anesthesia*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 27-31. doi: 10.22037/jcma.v5i1.29689.
- Whittle J.S., Pavlov I., Sacchetti A.D. et al. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 2020, vol. 1, no. 2, pp. 95-101. doi: 10.1002/emp2.12071.
- WHO Coronavirus Dashboard. WHO Organization, 2021. (Epub.), Available: <https://covid19.who.int> (Accessed 15.03.2023).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Anesthesiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Soudeh Tabashi

E-mail: Soodeh.tabashi@sbmu.ac.ir

Shahram Sayyadi

E-mail: Sh.sayyadi@sbmu.ac.ir

Parisa Raji

E-mail: raji1389@gmail.com

Mastaneh Dahi

E-mail: ma_dahi@yahoo.com

Mohammadreza Moshari

E-mail: rmoshari@yahoo.com

Maryam Vosoughian

E-mail: Maryam.vosoughian@yahoo.com

Shideh Dabir

E-mail: shdabir@yahoo.com

Dariusht Abtahi

E-mail: drdariushtabahi@yahoo.com

Critical Care Quality Improvement Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Behrooz Farzanegan

E-mail: b.farzanegan@sbmu.ac.ir

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical

Saeid Behagh

E-mail: saeidbehagh92@gmail.com

От редакции

В настоящее время вопрос об эффективности применения неинвазивной вентиляции легких при ОРДС является дискуссионным. В свете современных рекомендаций по респираторной поддержке при ОРДС использование неинвазивной вентиляции легких целесообразно только при легком ОРДС (pO_2/FiO_2 более 200–250). При традиционном подходе к терапии гипоксемической дыхательной недостаточности считается, что снижение SpO_2 ниже 88–90% на фоне проводимой оксигенотерапии требует экстренной коррекции вплоть до применения инвазивной ИВЛ. Собственно, во временных рекомендациях по лечению пациентов с COVID-19 такой подход и декларируется. Однако сложившиеся на практике подходы к проведению респираторной поддержки были несколько иными. Проявления гипоксемической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 имеют определенные особенности, по крайней мере в начальной стадии заболевания, когда, как правило, объем легких сохранен и нет нарушения выведения CO_2 , отсутствуют выраженные тахипноэ, диспноэ и пр. Как выяснилось, ранняя интубация и проведение инвазивной ИВЛ катастрофически повышали риск присоединения бактериальной инфекции, что в большинстве случаев оказывалось фатальным событием для пациентов с тяжелым течением COVID-19. Кроме того, использование неинвазивных методов респираторной терапии могло быть более выгодным в условиях массового поступления пациентов в стационар и высокой нагрузки на медицинский персонал. Все эти обстоятельства в значительной степени и повлияли на широкое использование неинвазивных методов респираторной поддержки у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Впрочем, какого-то единого подхода к проведению респираторной поддержки, несмотря на немалое количество исследований и публикаций, выработать так и не удалось, также как и не удалось сформулировать четкие показания к проведению инвазивной ИВЛ. В этой связи цель представленного авторами исследования является актуальной, поскольку изучение взаимосвязи между выраженностью симптомов ОДН, методом респираторной поддержки и исходом заболевания, возможно, позволит более точно определить показания к проведению инвазивной ИВЛ у этой категории больных. Авторам удалось показать, что вне ОРИТ (это важно подчеркнуть) такой традиционный критерий для эскалации респираторной поддержки, как снижение насыщения артериальной крови менее 90%, является неочевидным ориентиром для принятия решения об интубации трахеи.

Вместе с тем следует отметить наличие ряда спорных моментов в построении исследования и интерпретации его результатов. В частности, обратила на себя внимание неоднородность сравниваемых групп: состояние интубированных пациентов, как следует из представляемых результатов, было более тяже-

Editorial Note

Currently, the question of the effectiveness of the use of non-invasive ALV in ARDS is debatable. In the light of current recommendations on respiratory support for ARDS, the non-invasive lung ventilation is advisable only for mild ARDS (p_aO_2/FiO_2 more than 200–250). With the traditional approach to the treatment of hypoxemic respiratory failure, it is considered that a decrease in SpO_2 below 88–90% against the background of ongoing oxygen therapy requires emergency correction, up to the use of an invasive ALV. Actually, in the temporary recommendations for the treatment of patients with COVID-19, this approach is declared. However, the approaches to respiratory support developed in practice were somewhat different. Manifestations of hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19 have certain features at least in the initial stage of the disease when, as a rule, lung volume is preserved and there are no disorders of CO_2 excretion, there are no pronounced tachypnea, dyspnea, etc. As it turned out, early intubation and invasive ALV dramatically increased the risk of bacterial infection, which in most cases turned out to be a fatal event for patients with severe COVID-19. In addition, the use of non-invasive methods of respiratory therapy could be more profitable in conditions of mass admission of patients to the hospital and high workload on medical personnel. All these circumstances have significantly influenced the widespread use of non-invasive methods of respiratory support in patients with severe COVID-19. However, despite a considerable number of studies and publications, it was not possible to develop a single approach to respiratory support, as well as it was not possible to formulate clear indications for invasive ALV. In this regard, the purpose of the study presented by the authors is relevant, since the study of the relationship between the severity of symptoms of ARF, the method of respiratory support and the outcome of the disease may make it possible to more accurately determine the indications for invasive ALV in this category of patients. The authors managed to show that outside the ICU (it is important to emphasize this), such a traditional criterion for the escalation of respiratory support, as a decrease in arterial blood saturation of less than 90%, is an unobvious guideline for making a decision on tracheal intubation.

At the same time, it should be noted that there are a number of controversial points in the construction of the study and the interpretation of its results. In particular, the heterogeneity of the compared groups drew attention to itself: the condition of intubated patients, as follows from the presented results, was more severe, clinical manifestations of respiratory distress in these patients were more pronounced. It is not at all obvious that the refusal of invasive ALV could somehow affect the results of treatment. The single criterion for the diagnosis of oxygenation disorders actually turned

лым, клинические проявления респираторного дистресса у этих пациентов были более выраженными. Совершенно неочевидно, что отказ от инвазивной ИВЛ мог как-то повлиять на результаты лечения. Единым критерием для диагностики нарушений оксигенации фактически оказалось снижение SpO_2 менее 90%, хотя этот показатель варьировал в очень широком диапазоне значений (60–90%), т. е. скорее традиционный подход оказался не очень пригодным для определения показаний к инвазивной ИВЛ, а не оценка оксигенации в целом, как посчитали авторы публикации. Следует отметить, что критическое значение показателя степени насыщения артериальной крови до сих пор является предметом дискуссий. Кроме того, у большинства интубированных пациентов также наблюдали нарушения сознания (до уровня сопора), что традиционно считается важным аргументом для выполнения интубации трахеи. При этом, несмотря на выраженные расстройства сознания, трем пациентам интубация трахеи так и не была выполнена. В то же время результаты данной работы интересны тем, что они акцентировали внимание на недопустимости шаблонного подхода к переводу на инвазивную вентиляцию легких больных COVID-19, которых при массовом потоке вынуждены госпитализировать в отделения общего профиля, а не в ОРИТ. Такое решение должно приниматься с учетом комплексной оценки клинической ситуации и с обязательным участием анестезиолога-реаниматолога или иного специалиста по респираторной терапии, знакомого с особенностями течения данного коварного заболевания.

*Член редакционной коллегии
д-р мед. наук, профессор К. Н. Храпов*

out to be a decrease in SpO_2 of less than 90%, although this indicator varied in a very wide range of values (60–90%), i.e. rather the traditional approach was not very suitable for determining indications for invasive ALV, and not an assessment of oxygenation as a whole, as the authors of the publication considered. It should be noted that the critical value of the indicator of the degree of saturation of arterial blood is still a subject of discussion. In addition, most intubated patients also had impaired consciousness (up to the level of sopor), which is traditionally considered an important argument for performing tracheal intubation. At the same time, despite pronounced disorders of consciousness, tracheal intubation was not performed in three patients. Equally, the results of this work are interesting because they focused attention on the inadmissibility of a template approach to the transfer to invasive lung ventilation of patients with COVID-19, who, with a mass flow, are forced to be hospitalized in general departments, and not in the ICU. Such decision should be made taking into account a comprehensive assessment of the clinical situation and with the mandatory participation of intensivist or other specialist in respiratory therapy who knows the peculiarities of the course of this insidious disease.

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



Существует ли связь между средним уровнем MIDKINE и прогнозом заболевания COVID-19?

D. ÇEKİÇ, A. B. GENÇ, S. YAYLACI, H. DHEIR, A. C. GENÇ, İ. YILDIRIM, H. KOCAYIGIT, F. B. TUNCER, H. TOPTAN, E. ÇOKLUK, B. E. DEMIRYUREK, A. NALBANT, T. KAYA, A. TAMER, O. KARABAY

Университет Сакарья, Медицинский Факультет, Сакарья, Турция

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование направлено на измерение уровня Midkine (МК)* в плазме крови у пациентов с COVID-19 и оценку его клинической значимости.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов, наблюдавшихся в клинике с диагнозом COVID-19. Изучены демографические характеристики пациентов, клинические и лабораторные данные, а также исследована взаимосвязь между уровнями МК, прогнозом и другими параметрами.

Результаты. Из 88 пациентов, включенных в исследование, 43 (48,9%) были женщинами и 45 (51,1%) – мужчинами. 24 (27%) пациента умерли. Средний возраст невыживших составил $70 \pm 12,3$ года, а выживших – $61,9 \pm 18,2$ года. Предикторы смертности, такие как D-димер, ферритин, тропонин, ЛДГ, СРБ и прокальцитонин, были значительно выше у умерших, чем у выживших ($p < 0,05$). Медиана уровня МК (IR) составила $152,5 \pm 125$ пг/мл у всех пациентов, 143 ± 149 пг/мл у выживших и $165,5 \pm 76$ пг/мл у умерших ($p = 0,546$). Разница между этими 2 группами была незначима. Было обнаружено, что площадь под кривой ROC составляет 0,542 (95% ДИ 0,423–0,661, $p = 0,546$).

Вывод. МК не является биомаркером, который может заменить или усилить известные предикторы смертности у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: средние уровни, COVID-19, смертность, прогнозирование, биомаркер

Для цитирования: Çekiç D., Genç A. B., Yaylacı S., Dheir H., Genç A. C., Yıldırım İ., Kocayigit H., Tuncer F. B., Toptan H., Çokluk E., Demiryurek B. E., Nalbant A., Kaya T., Tamer A., Karabay O. Существует ли связь между средним уровнем MIDKINE и прогнозом заболевания COVID-19? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 73–77. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-73-77

Is there an association between MIDKINE levels and the prognosis of COVID-19 disease?

D. ÇEKİÇ, A. B. GENÇ, S. YAYLACI, H. DHEIR, A. C. GENÇ, İ. YILDIRIM, H. KOCAYIGIT, F. B. TUNCER, H. TOPTAN, E. ÇOKLUK, B. E. DEMIRYUREK, A. NALBANT, T. KAYA, A. TAMER, O. KARABAY

Sakarya University, Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

ABSTRACT

The objective was aimed to measure plasma midkine (MK)* levels in patients with COVID-19 and assess its clinical significance.

Materials and Methods. 88 patients observed in our hospital with a diagnosis of COVID-19 were included in the study. The patients' demographic characteristics, clinical, and laboratory data were studied, and the relationship between MK levels, prognosis, and other parameters was investigated.

Results. Of the 88 patients included in the study, 43 (48.9%) were female and 45 (51.1%) were male. 24 (27%) patients died. The mean age of non-survivors was 70 ± 12.3 years and the survivors were 61.9 ± 18.2 years. Mortality predictors such as D-dimer, ferritin, troponin, LDH, CRP, and procalcitonin were significantly higher in non-survivors than in survivors ($p < 0.05$). The median MK level (IR) was 152.5 ± 125 pg/ml in all patients, 143 ± 149 pg/ml in survivors, and 165.5 ± 76 pg/ml in non-survivors ($p = 0.546$). The difference between these two groups was not statistically significant. The area under the ROC curve was found to be 0.542 (95% CI 0.423–0.661, $p = 0.546$).

Conclusion. MK is not a biomarker that can replace or reinforce known predictors of mortality in COVID-19 patients.

Key words: midkine levels, COVID-19, mortality, prediction, biomarker

For citation: Çekiç D., Genç A. B., Yaylacı S., Dheir H., Genç A. C., Yıldırım İ., Kocayigit H., Tuncer F. B., Toptan H., Çokluk E., Demiryurek B. E., Nalbant A., Kaya T., Tamer A., Karabay O. Is there an association between MIDKINE levels and the prognosis of COVID-19 disease? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 73–77. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-73-77

Для корреспонденции:
Deniz Cekic
E-mail: decekic@gmail.com

Corresponding author:
Deniz Cekic
E-mail: decekic@gmail.com

Introduction

The new coronavirus (SARS-COV-2) that causes COVID-19 disease was first detected in Wuhan, China in December 2019 and rapidly spread to more than 200 countries [4]. Severe COVID-19 disease is an uncon-

trolled response of the immune system to the infection, in which high levels of circulating cytokines lead to a generalized inflammatory response with failure of at least one organ function and high mortality rates [9, 23]. Many COVID-19-related prognostic biomarkers such as D-dimer, C-reactive protein (CRP), ferritin,

* Midkine (МК) – гепарин-связывающий фактор роста, участвующий в различных физиологических процессах (размножении и восстановлении клеток). Представляет собой растворимый секретируемый белок, уровень которого повышается при различных заболеваниях, особенно при раке, и поэтому рассматривается как ценный биомаркер заболевания. / Midkine (МК) is a heparin-binding growth factor involved in various physiological processes (cell reproduction and repair). It is a soluble secreted protein, the level of which increases in various diseases, especially cancer, and therefore, it is considered as a valuable biomarker of the disease.

pentraxin-3, and other proinflammatory cytokines have been demonstrated so far [1, 10, 12, 15, 18, 21, 23]. However, the search for different disease-specific biomarkers continues.

Midkine (MK) is a multifunctional cytokine, expressed primarily in midgestation. It is a heparin-binding growth factor sensitive to retinoic acid released from various cell types during embryogenesis. It promotes angiogenesis, cell growth, and cell migration. Midkine is also expressed in various malignancies, suggesting that it may play a role in tumorigenesis, perhaps through its effects on angiogenesis. Cytokines and growth factors are classified into structurally related protein families such as the fibroblast growth factor family [14]. In addition, MK organizes the proliferation, differentiation, survival, adhesion, migration, and gene expression of immune cells. At the same time, MK is a mitogenic, antiapoptotic, migrating, chemotactic, angiogenic, and fibrinolytic molecule that plays a role in controlling the inflammatory response [25]. MK can alleviate hypoperfusion and myocardial cell damage due to hypoxia, as well as promote angiogenesis in myocardial infarction [6]. However, it may accelerate tubular necrosis in drug or autoimmune kidney damage and pulmonary fibrosis due to acute respiratory distress syndrome (ARDS) [2, 14, 26]. The interesting issue about MK is that it has bactericidal, antifungal, and antiviral effects in some viruses such as herpes simplex and human immunodeficiency virus (HIV) [7, 16, 17].

COVID-19 is a new disease and many proinflammatory cytokines and other acute phase protein levels have been found to correlate with poor prognosis in the literature. However, there are no specific biomarkers in the prognosis and surveillance of COVID-19 [24]. The aim of our study was to investigate MK levels in COVID-19 infection and to explore whether there is a relationship between the prognosis of patients and midkine levels.

Materials and Methods

This study was conducted on 88 confirmed COVID-19 patients who were hospitalized due to symptomatic pneumonia between April 15, 2020, and August 15, 2020. The study population was determined as patients hospitalized in the Training and Research Hospital within the specified period. Patients whose serum could be separated for MK at admission to hospitalization were included in the study. Also, patients with symptomatic pneumonia had an indication for hospitalization and had confirmation of COVID-19 by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) from nasopharyngeal (NP) swabs. The patients who did not have radiologic signs of pneumonia, had a NP RT-PCR negative test result, had a malignancy, and had a confirmed bacterial infection at admission were excluded. The patients were divided into two groups according to surviving (group 1 = survivor group and group 2 = non-survivor group). Both groups were compared according to demographic features, comorbid diseases, and laboratory findings of

patients. Before receiving any antimicrobial or anti-inflammatory drug, the serum MK was obtained from all patients at the first admission to the ward or intensive care unit (ICU).

Statistical analysis. Descriptive analyses were performed to provide information on the general characteristics of the study population. Visual (probability plots, histograms) and analytical methods (Kolmogorov–Smirnov/Shapiro–Wilk's test) were used to determine whether they were normally distributed or not. Descriptive analyses were presented using medians and interquartile range (IR) for the non-normally distributed variables. The Mann–Whitney U Test was used for nonparametric tests, Independent Sample T Test was used for parametric tests to compare these parameters. The chi-squared test was used to compare the categorical variables between the two groups. The categorical variables were presented as the frequency (% percentage). The performance of MK was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and by calculating the area under the curve (AUC) of the ROC curves. A p -value < 0.05 was considered significant. Analyses were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Results

The demographics of the 88 patients are provided in Table 1. The cohort had a median age of 64.1 ± 18.2 years. There were 45 (51.1%) men and 43 (48.9%) women. The patients were divided into two groups according to their mortality as the survivor group (group 1) and the non-survivor group (group 2). Of the 88 patients included in the study, 24 (27%) patients died. Ten of the female patients (41.7%) and 14 of the male patients (58.3%) resulted in death, and there was no significant difference in mortality between men and women ($p = 0.408$). The group 2 was older than the group 1 (70 ± 12.3 years vs 61.9 ± 18.2 years, respectively; $p = 0.020$). Concerning diabetes mellitus, hypertension, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, and other accompanying morbid diseases, there was no significant difference between the two groups ($p > 0.05$). 27 (42.2%) patients from the group 1 had a fever, while it was present in only 4 (16.7%) patients from the group 2 ($p = 0.026$). In addition, 23 (35.9%) of the group 1 and 16 (66.7%) of the group 2 had shortness of breath and this difference was significant ($p = 0.001$). Other symptoms were not significantly different between the groups ($p > 0.05$) (Figure 1). Mortality predictors of COVID-19 in the group 2 were significantly higher than those in the group 1 ($p < 0.05$) (Table 2).

The median (IR) value of the MK level was 152.5 pg/ml (125) in all patients, 143 pg/ml (149) in survivors, and 165.5 pg/ml (76) in non-survivors. However, this difference concerning mortality was not statistically significant ($p = 0.546$) (Table 1). ROC analysis was performed to determine whether there was a cut-off

Table 1. Demographic characteristics of patients with COVID-19

Indicators	Survivors, n = 64	Non-Survivors, n = 24	All patients n = 88	p
Age, year, mean ($\pm$ SD)	61.9 (18.2)	70 (12.3)	64.1 (17.1)	0.020*
Sex Female, n (%)	33 (51.6%)	10 (41.7%)	43 (48.9%)	0.408***
Diabetes Mellitus, n (%)	17 (26.6%)	7 (29.2%)	24 (27.3%)	0.807***
Hypertension, n (%)	35 (54.7%)	13 (54.2%)	48 (54.5%)	0.965***
Heart Disease, n (%)	13 (20.3%)	7 (29.2%)	20 (22.7%)	0.377***
COPD, n (%)	6 (9.40%)	3 (12.5%)	9 (10.2%)	0.700***
CKD, n (%)	5 (7.80%)	3 (12.5%)	8 (9.10%)	0.496***
Cerebrovascular disease, n (%)	3 (4.70%)	4 (17.4%)	7 (8.00%)	0.076***
Unit Ward, n (%)	47 (73.4%)	0 (0.00%)	47 (53.4%)	0.0001***
ICU, n (%)	17 (26.6%)	24 (100.0%)	41 (46.6%)	

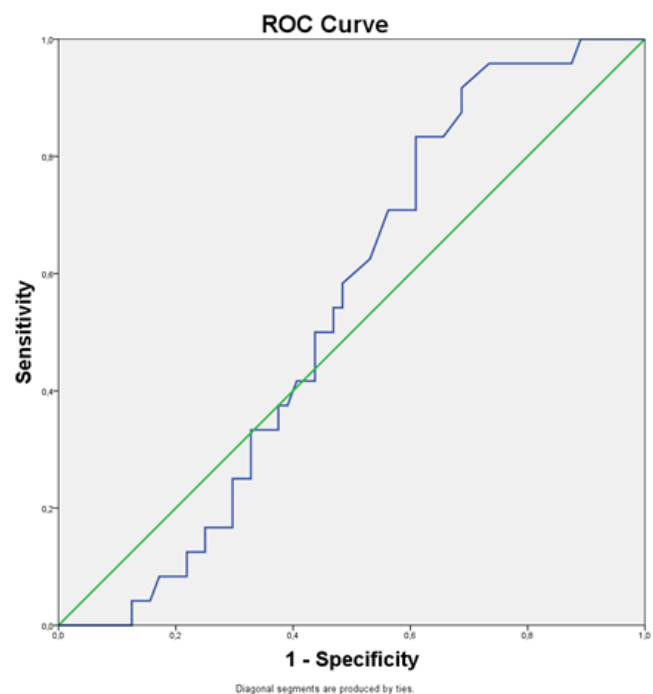
Table 2. Comparison of laboratory findings between the groups

Indicators	Survivors, n = 64	Non-Survivors n = 24	All patients, n = 88	p
WBC (K/uL), median (IR)	7 (9.1)	8.1 (5.4)	7.1 (6.2)	0.974**
Lymphocyte (K/uL), median (IR)	1.3 (1.8)	0.6 (0.4)	1.1 (1.0)	0.000**
Neutrophil (K/uL), median (IR)	5 (8.1)	6.0 (4.9)	5.1 (6.3)	0.739**
Platelet (K/uL), median (IR)	190.9 (59.6)	219.9 (154.3)	198.8 (95.1)	0.862**
Prothrombin time (sec), median (IR)	12.8 (2.6)	14.0 (2.0)	13.1 (2.5)	0.001**
D-DIMER (ugFEU/L), median (IR)	1030.6 (1287.2)	3461.8 (7462.5)	1693.7 (4136.2)	0.001**
Troponin (ng/L), median (IR)	28.8 (75.0)	2272.8 (10406.8)	622.0 (5357.2)	0.000**
Ferritin (μ g/L), median (IR)	561.9 (1003.7)	1195.1 (1770.8)	736.6 (1282.9)	0.004**
Serum albumin (g/dL), mean ($\pm$ SD)	3.4 (0.5)	3.0 (0.4)	3.3 (0.5)	0.000*
LDH (U/L), median (IR)	331.4 (155.4)	499.3 (182.8)	375.8 (178.3)	0.000**
CRP (mg/L), median (IR)	33.5 (131.0)	161.5 (41.0)	72.0 (153.5)	0.001**
Procalcitonin (ng/ml), median (IR)	0.1 (0.2)	0.3 (0.6)	0.1 (0.3)	0.000**
Fibrinogen (g/dl), median (IR)	377.8 (105.0)	395.8 (87.5)	383.1 (99.9)	0.06**
Lactate (mmol/L), median (IR)	1.6 (0.7)	2.1 (0.7)	1.7 (0.9)	0.001**
Midkine, median (ng/L) (IR)	143 (149.0)	165.5 (76.0)	152.5 (125.0)	

value that could be considered significant in predicting mortality in patients with Covid-19. The area under the ROC curve was found to be 0.542 (95% Confidence Interval 0.423–0.661, $p = 0.546$). Therefore, a suitable cut-off value was not found for statistical significance (Figure).

Discussion

In the present study, for the first time in the literature, MK levels were measured in COVID-19 patients. There was no significant difference between non-survivor and survivor groups concerning serum MK levels. At the same time, it was determined that serum MK levels did not have significant importance in predicting mortality due to COVID-19 disease. Since COVID-19 disease mainly affects the respiratory and immune systems, respiratory epithelial cells and immune T lymphocytes appear to be clear targets for COVID-19 disease [7, 11, 16, 17, 22, 24]. MK is produced in varying concentrations in the skin and major respiratory tract against potential pathogens, which the body encounters for the first time. This protein is a growth factor, the function of which has been investigated in many healthy volunteers, in the



ROC curves of Midkine in predicting mortality in patients with COVID-19. ROC: Receiver operating characteristic curve

setting of some bacterial or viral infections and serious conditions such as sepsis [4, 8, 16, 17]. The serum MK levels in healthy individuals ranged from 302 to 1068 pg/mL [8]. In vitro studies reveal that MK had a strong bactericidal activity against the respiratory pathogen *Streptococcus pneumoniae* and *Escherichia coli* but no activity against *Staphylococcus aureus* [13, 19]. Also, it's a cytokine that inhibits HIV infection in an autocrine and paracrine manner by preventing the adherence of HIV particles when added to CD4 cells before the infection occurs, however, it has no significant effect when added after virus entry to the T lymphocyte [7]. In our study population, we measured MK levels within normal limits in non-survivor and survivor patients. A significant sensitivity and specificity could not be reached as a result of the ROC analysis performed to establish a certain cut-off value.

Recent studies showed that MK has a new role in acute and chronic inflammatory diseases including colitis, atherosclerosis, multiple sclerosis, nephritis, and rheumatoid arthritis. These diseases are alleviated in the presence of MK in animal models [22]. These chronic inflammatory diseases critically affect patients' quality of life. For instance: in cases of atherosclerosis, when endothelial dysfunction develops, MK excessively expresses and causes leukocyte infiltration in the damaged area. In an animal study, it has been shown that leukocyte infiltration could not occur in MK-deficient mice [5]. It has been shown to cause fatal thrombotic microangiopathies as a result of hyperinflammation occurring secondary to COVID-19. A SARS-CoV-2 virus invading the endothelium with its ACE2 receptor may cause severe endothelial damage and degradation in endothelial cell membranes [3, 9, 20, 27]. Despite this, although our study population accompanied

chronic diseases such as diabetes mellitus and hypertension, we did not find any significant relationship between MK levels and mortality. Perhaps, MK may have a more meaningful function in the chronic inflammation process rather than in acute inflammation. Also, this result might be caused by the collection of the samples for MK as soon as the patients were hospitalized. Maybe if we had taken several MK measurements at different stages of the disease during hospitalization, we could have reached a more accurate result.

Many acute-phase reactants and proinflammatory cytokines have been identified as determining factors in mortality from COVID-19 disease [24]. In our study, we think that the increased serum values of these indicators of mortality in COVID-19 patients were in accordance with the literature supporting the reliability of the patient population and the results of the study for MK.

The small number of patients and the shorter observation period are among the limitations of our study. In addition, plasma MK levels were measured only once at admission and were not continuously monitored as we mentioned above; therefore, trends in plasma MK levels in survivors and non-survivors are unknown. We think that MK should be studied in subgroups such as patients with bacterial superinfection.

In conclusion, MK is not a biomarker that can latch onto the known predictors of mortality in COVID-19 patients and can provide better predictions of mortality. Nevertheless, COVID-19 is a self-limited infection, in which the strength of the host's immune system plays a crucial role against it. It can be speculated that the MK can help this self-limited infection due to its antiviral feature. This assumption should be confirmed by in vitro and in vivo studies with larger sample sizes.

Благодарности. Мы хотели бы поблагодарить учебную и исследовательскую больницу Сакарья и Комитет по инфекционному контролю за их поддержку в этом исследовании.

Acknowledgments. We would like to thank the Sakarya Training and Research Hospital and the Infection Control Committee for their support in this research.

Этическое одобрение. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и после одобрения Комитетом по этике медицинского факультета нашего университета (№: 71522473/050.01.04/461).

Ethical approval. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and after approval of the Ethics Committee of our University of the Faculty of Medicine (No:71522473/050.01.04/461).

Информированное согласие. Для такого типа исследования не требовалось письменного информированного согласия.

Informed consent. No written informed consent was necessary for this type of study.

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

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

REFERENCES

- Dheir H., Sipahi S., Yaylaci S. et al. Clinical course of COVID-19 disease in immunosuppressed renal transplant patients. *Turkish journal of medical sciences*, 2020, vol. 51, no. 2, pp. 428-434. doi: 10.3906/sag-2007-260.
- Fung S.-Y., Yuen K.-S., Ye Z.-W. et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes&Infections*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 558-570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
- Genç A.B., Yaylaci S., Dheir H. et al. The predictive and diagnostic accuracy of long Pentraxin-3 in COVID-19 Pneumonia. *Turk J Med Sci*, 2020, vol. 51, no. 2, pp. 448-453. doi: 10.3906/sag-2011-32.
- Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, pp. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Horiba M., Kadomatsu K., Nakamura E. et al. Neointima formation in a restenosis model is suppressed in midkine-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2000, vol. 105, no. 4, pp. 489-495. doi: 10.1172/jci7208.
- Horiba M., Kadomatsu K., Yasui K. et al. Midkine Plays a protective role against cardiac ischemia/reperfusion injury through a reduction of apoptotic reaction. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 16, pp. 1713-1720. doi: 10.1161/circulationaha.106.632273.
- Hovanessian A.G. Midkine, a cytokine that inhibits HIV infection by binding to the cell surface expressed nucleolin. *Cell Res*, 2006, vol. 16, pp. 174-181. doi: 10.1038/sj.cr.7310024.

8. Ibusuki M., Fujimori H., Yamamoto Y. et al. Midkine in plasma as a novel breast cancer marker. *Cancer Sci*, 2009, vol. 100, pp. 1735-1739. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01233.x.
9. Karadaş Ö., Öztürk B., Sonkaya A.R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*, 2020, vol. 41, pp. 1991-1995. doi: 10.1007/s10072-020-04547-7.
10. Kocayigit H., Süner K.Ö., Tomak Y. Characteristics and outcomes of critically ill patients with covid-19 in Sakarya, Turkey: a single center cohort study. *Turkish journal of medical sciences*, vol. 51, no. 2, pp. 440-447. doi: 10.3906/sag-2005-57.
11. Krzystek-Korpacka M., Mierczala M., Neubauer K. et al. Midkine, a multifunctional cytokine, in patients with severe sepsis and septic shock: a pilot study. *Shock*, 2011, vol. 35, pp. 471-477. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182086001.
12. Medetalibeyoglu A., Emet S., Kose M. et al. Serum endocan levels on admission are associated with worse clinical outcomes in COVID-19 patients: a pilot study. *Angiology*, 2020, vol. 72, no. 2, pp. 187-193. doi: 10.1177/0003319720961267.
13. Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin: two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis. *Journal of Biochemistry*, 2002, vol. 132, no. 3, pp. 359-371. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003231.
14. Muramatsu T., Kadomatsu K. Midkine: an emerging target of drug development for treatment of multiple diseases. *Br J Pharmacol*, 2014, vol. 171, pp. 811-813. doi: 10.1111/bph.12571.
15. Nalbant A., Kaya T., Varim C. et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras*, 2020, vol. 66, pp. 746-751. doi: 10.1590/1806-9282.66.6.746.
16. Nordin S.L., Andersson C., Björner L. et al. Midkine is part of the antibacterial activity released at the surface of differentiated bronchial epithelial cells. *J Innate Immun*, 2013, vol. 5, pp. 519-530. doi: 10.1159/000346709.
17. Ostrander M., Fingar H., Seddon A. et al. Anti-viral activity of human recombinant heparin-binding proteins HBNF and MK. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, vol. 189, pp. 1189-1195.
18. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2020, vol. 57, no. 6, pp. 389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
19. Svensson S.L., Pasupuleti M., Walse B. et al. Midkine and pleiotrophin have bactericidal properties. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, vol. 285, no. 21, pp. 16105-16115. doi: 10.1074/jbc.M109.081232.
20. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417-1418. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
21. Varim C., Yaylaci S., Demirci T. et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, vol. 66, suppl. 2, pp. 77-81. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.77.
22. Weckbach L.T., Muramatsu T., Walzog B. Midkine in Inflammation. *The Scientific World Journal*, 2011, vol. 11, pp. 2491-2505. doi: 10.1100/2011/517152.
23. Wu T., Zuo Z., Kang S. et al. Multi-organ dysfunction in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*, 2020, vol. 11, pp. 874-894. doi: 10.14336/AD.2020.0520.
24. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420-422. doi: 10.1016/s2213-260030076-x.
25. Yazihan N. Midkine in inflammatory and toxic conditions. *Curr Drug Deliv*, 2013, vol. 10, pp. 54-57. doi: 10.2174/156720181310010009.
26. Zhang R., Pan Y., Fanelli V. et al. Mechanical stress and the induction of lung fibrosis via the midkine signaling pathway. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, vol. 192, pp. 315-323. doi: 10.1164/rccm.201412-2326OC.
27. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727-733. doi: 10.1056/nejmoa2001017.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Deniz Çekiç

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-7114-9334

Ahmed Bilal Genc

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-1607-6355

Selcuk Yaylaci

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-6768-7973

Hamad Dheir

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-3569-6269

Ahmed Cihad Genc

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-7725-707X

İlhan Yıldırım

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0003-0600-7249

Havva Kocayigit

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Intensive care, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-8719-7031

Fatma Betül Tuncer

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-4034-4188

Erdem Çokluk

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0002-6205-5109

Bekir Enes Demiryurek

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0003-4221-2506

Hande Toptan

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Sakarya, Turkey

ORCID: 0000-0001-6893-8490



Злокачественная гипертермия (обзор литературы)

Р. Р. ТУХВАТУЛЛИНА¹, Н. В. МАТИНЯН^{1, 2}

¹ НИИ Детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель – обобщить текущие литературные данные по этиологии, патогенезу, диагностике и лечению злокачественной гипертермии. Выполнен поиск и анализ литературных данных по злокачественной гипертермии в медицинских информационных системах PubMed, Cochrane library, Cyberleninka за последние 10 лет с использованием ключевых слов: «злокачественная гипертермия», «дантролен», «общая анестезия», «сукцинилхолин», «ингаляционные анестетики». Критериям поиска удовлетворяли 96 публикаций. В дополнение к этому, ссылки на выбранные статьи были вручную проверены на наличие применимых статей, включающих последние сообщения о злокачественной гипертермии, помимо работ, имеющих историческое значение. Показано, что злокачественная гипертермия развивается у восприимчивых к ней лиц во время или после проведения общей анестезии с применением триггерных агентов – ингаляционных галогенсодержащих анестетиков и сукцинилхолина. До недавнего времени проблема лечения в России оставалась нерешенной, поскольку специфическая терапия данного синдрома была недоступна. В связи с официальной регистрацией препарата «Дантролен» в Российской Федерации данная проблема более не носит жизнеугрожающий потенциал. Врачу следует как можно раньше распознать симптомы данного заболевания, чтобы быстрее начать патогенетическое лечение злокачественной гипертермии с целью предотвращения фатальных осложнений.

Материал предназначен для широкой аудитории врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, которые могут встретиться с данной патологией в клинической практике.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, дантролен, общая анестезия, сукцинилхолин, ингаляционные анестетики

Для цитирования: Тухватуллина Р. Р., Матинян Н. В. Злокачественная гипертермия (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 78–84. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-78-84

Malignant hyperthermia (literature review)

R. R. TUKHVATULLINA¹, N. V. MATINYAN^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective – to summarize the current literature data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant hyperthermia. The search and analysis of literature data on malignant hyperthermia in the medical information systems PubMed, Cochrane library, Cyberleninka for the last 10 years was performed with using the keywords: «malignant hyperthermia», «dantrolene», «general anesthesia», «succinylcholine», «inhalation anesthetics». The search criteria were met by 96 publications.

In addition, references to selected articles were manually checked for applicable articles including recent reports of malignant hyperthermia, in addition to works of historical significance. It was shown that malignant hyperthermia develops in susceptible individuals during or after general anesthesia with the use of trigger agents – inhaled halogen-containing anesthetics and succinylcholine. Until recently, the problem of treatment in Russia remained unresolved, since specific therapy for this syndrome was not available.

In connection with the official registration of Dantrolene in the Russian Federation, this problem no longer has a life-threatening potential. Doctors should recognize the symptoms of this disease as early as possible in order to quickly begin the pathogenetic treatment of malignant hyperthermia in order to prevent fatal complications.

The material is intended for a wide audience of anesthesiologists, resuscitators and surgeons who may encounter this pathology in clinical practice.

Key words: malignant hyperthermia, dantrolene, general anesthesia, succinylcholine, inhalation anesthetics

For citation: Tukhvatullina R. R., Matinyan N. V. Malignant hyperthermia (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 78–84. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-78-84

Для корреспонденции:

Регина Рамильевна Тухватуллина
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com

Correspondence:

Regina R. Tukhvatullina
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com

Введение

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является относительно редким, но потенциально летальным генетическим заболеванием, которое характеризуется гиперметаболическим ответом скелетных мышц, вызванным воздействием триггерных агентов, например, галогенсодержащих летучих анестетиков и/или деполяризующих миорелаксантов [21]. У пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии, рианодиновые рецепторы в скелетных мышцах аномальны и вызывают накопление кальция в скелетных мышцах, что приводит к массивной метаболической реакции при воздействии триггерных агентов. Злокачественную гипертермию необходимо

лечить быстро, чтобы избежать летального исхода [6]. Несмотря на редкость злокачественной гипертермии, медицинские учреждения, использующие известные триггерные агенты, должны быть полностью готовы к ее лечению [7]. Доступные методы лечения состоят в основном из фармакотерапии, симптоматического лечения и мониторинга жизненно важных параметров. Дантролен считается единственным специфическим антидотом и является препаратом первого выбора при лечении ЗГ [21]. Задержка с ранним распознаванием и адекватным своевременным лечением может привести к таким осложнениям, как остановка сердечной деятельности, почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, отек головного мозга и смерти [12].

Проведен поиск литературных источников в медицинских информационных системах PubMed, Cochrane library, Cyberleninka, ResearchGate с использованием ключевых слов «злокачественная гипертермия», «дантролен» с ограничениями по клиническим случаям и обзорам за последние 10 лет. Литература была отобрана на основе читательской аудитории по общей медицине и приоритетных руководств по клинической практике, систематических обзоров и отчетов о клинических случаях. Всего было проанализировано 96 публикаций.

Определение. Злокачественная гипертермия является редким, но опасным жизнеугрожающим состоянием, которое возникает у генетически предрасположенных пациентов, подвергающихся воздействию специфических триггерных агентов, таких как летучие анестезирующие газы (например, севофлуран, изофлуран или десфлуран) и/или деполяризующего миорелаксанта сукцинилхолина [12]. ЗГ проявляется состоянием острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры с повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества CO_2 и тепла [6].

Этиология. Предрасположенность к ЗГ передается по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой степенью пенетрантности и вариабельной экспрессивностью [15]. Низкая пенетрантность подразумевает, что заболевание наследуется меньшим количеством потомков, чем при типичном доминантном типе наследования. Признано, что отсутствие пенетрантности клинического фенотипа ЗГ может быть связано с негенетическими причинами, поскольку известно, что некоторые люди, у которых развивается ЗГ, ранее подвергались воздействию триггерных анестетиков без каких-либо явных проблем. Вариабельная экспрессивность означает неодинаковую восприимчивость признака в различных семьях при сходной восприимчивости в пределах одной семьи. Группа генов, участвующих в развитии данной патологии, расположена в 19 паре хромосом, предположительно на участке q13.1 [20]. Названный участок отвечает за структуру и функции рианодинного рецептора, являющегося важным компонентом кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума миоцитов скелетных мышц [20]. В настоящее время ученые считают, что предрасположенность к ЗГ возникает из-за основных аномалий в RYR1 (рианодинный рецептор 1 на хромосоме 19) CACNA1S (рецептор субъединицы S субъединицы кальциевого потенциал-зависимого канала $\alpha 1$ на хромосоме 1) и/или STAC3 (SH3 и богатый цистеином рецептор) [22]. Текущие исследования показывают, что варианты RYR1, связанные с восприимчивостью к ЗГ, представляют собой миссенс-изменения, которые изменяют рианодинный рецептор. Эти мутации увеличивают высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума скелетных мышц в цитоплазму. Варианты CACNA1S подавляют регуляторный эффект кальциевого потенциалзависимого канала на RYR1, аналогичным образом вызывая увеличение

потока кальция через рецептор [10]. Белки-шапероны STAC3 необходимы для правильной локализации кальциевого потенциал-зависимого рецептора в канале скелетных мышц [14]. Мутированные рецепторы STAC3 увеличивают количество кальция, высвобождаемого в ответ на кофеин (агонист RYR1), и увеличивают количество кальция, хранящегося в саркоплазматическом ретикулуме [14, 18].

Патогенез. Биохимические изменения, возникающие при развитии ЗГ, происходят в скелетных мышцах и системе гомеостаза. Именно эти изменения влияют на функцию многих органов и систем. В результате воздействия триггерных агентов угнетается функция кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума с нарушением высвобождения и обратного захвата им ионизированного кальция, что приводит к его массивному выбросу в саркоплазму мышечного волокна. Внутриклеточный Ca^{2+} активирует актин-миозиновый комплекс. Результатом нарушения процесса мышечной релаксации становится клинически выраженная мышечная ригидность. Длительное мышечное сокращение требует повышенного потребления энергии, заключенной в АТФ. Дефицит АТФ активизирует гликогенолиз и фосфорилаткиназную систему. Возросшие метаболические потребности приводят к увеличению потребления кислорода и образования CO_2 и тепла. Истощение аэробного пути получения энергии запускает анаэробный гликолиз, который сопровождается накоплением лактата и вызывает метаболический ацидоз. Результатом набухания и отека мышечной ткани является повреждение мембраны миоцита и обширный рабдомиолиз, что приводит к гиперкалиемии, гиперкальциемии, миоглобинурии и повышению уровня креатинфосфокиназы в крови. Преципитация миоглобина в просвете почечных канальцев вызывает острую почечную недостаточность. Резкие метаболические и электролитные нарушения приводят к угнетению сердечно-сосудистой системы, отеку головного мозга и другим органным расстройствам [2, 6, 8, 12].

Эпидемиология. Точная частота возникновения синдрома злокачественной гипертермии неизвестна, из разных источников у детей она составляет 1 случай на 15000 общих анестезий [4], а у взрослых пациентов 1 случай на 50000–100000 общих анестезий [11], предполагаемая генетическая распространенность может составлять до 1 случая на 2000–3000 населения [11, 24]. У лиц мужского пола ЗГ наблюдается приблизительно в 4 раза чаще, также наиболее часто встречается у детей и молодых людей со средним возрастом 18,3 года [23, 24]. Возрастное распределение случаев представлено на рис. 1. Описаны случаи ЗГ у детей 5- и 6-месячного возраста [19]. Наиболее тяжелая с высокой вероятностью неблагоприятного исхода фульминантная форма ЗГ встречается в 1 случае на 25000 анестезий [3, 16]. Уровень смертности от ЗГ резко снизился с 70–80% до 10% после введения в клиническую практику «Дантролена» [11].

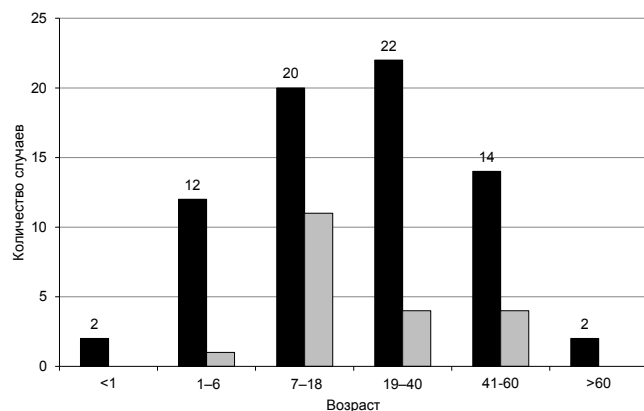


Рис. 1. Возрастное распределение случаев злокачественной гипертермии [7]: черный – мужской; серый – женский

Fig. 1. Age distribution of cases of malignant hyperthermia [7]: black – male; grey – female

Клиническая картина. В клинической картине выделяют *ранние симптомы*, появляющиеся во время анестезии: гиперкапния, тахикардия, аритмии, тахипноэ, мышечная ригидность; *поздние симптомы*, появляющиеся в тот же день и подтверждающие грозное заболевание: повышение температуры, изменение цвета кожи, миоглобинурия, гиперкалиемия, повышение креатинкиназы, смешанный ацидоз [1, 2]. Частота наиболее распространенных симптомов, встречающихся при ЗГ, представлена в табл. 1 [7].

Частыми осложнениями ЗГ являются изменение уровня сознания/кома (9,8%), сердечная дисфункция (9,4%), отек легких (8,4%), почечная дисфункция

(97,3%), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (7,2%) и печеночная дисфункция (5,6%) [11].

Диагностика. Диагноз ЗГ основывается на клинических проявлениях и лабораторных показателях. Основными диагностическими признаками ЗГ являются необъяснимое повышение концентрации ETCO_2 , мышечная ригидность («стальная челюсть» после введения сукцинилхолина), тахикардия, ацидоз, гипертермия и гиперкалиемия [1]. В большинстве современных источников самым ранним признаком ЗГ называют быстрый рост уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе [1]. Вариативность порядка и времени появления признаков часто затрудняет клиническую диагностику.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ЗГ в настоящее время является тест на контрактуру *in vitro*, который основан на контрактуре мышечных волокон в присутствии галотана или кофеина [6, 25].

Альтернативой является генетическое исследование [22]. На сегодняшний день около 70% предрасположенности к ЗГ связаны с RYR1, и в этом гене идентифицировано более 700 вариантов, ассоциированных с ЗГ [16]. Галотан-кофеиновый тест рекомендуется членам семей лиц с подтвержденной предрасположенностью к ЗГ. Кофеин-галотановый тест является специфическим анализом, выявляющим склонность к возникновению мышечной контрактуры. В ходе теста биоптат мышцы помещают в емкость, заполненную триггерными растворами. При наличии предрасположенности к ЗГ мышечная ткань сокращается, возникает контрактура. Тест

Таблица 1. Частота встречающихся симптомов при злокачественной гипертермии [7]

Table 1. Frequency of occurring symptoms in malignant hyperthermia [7]

Признак	Частота (n = 92)
Увеличение концентрации CO_2 в конце выдоха	31 (33,7%)
Синусовая тахикардия	23 (25%)
Быстро повышающаяся температура	18 (19,6%)
Спазм жевательной мускулатуры (стальные челюсти)	10 (10,9%)
Снижение насыщения кислорода	4 (4,3%)
Снижение артериального давления	4 (4,3%)
Судороги	3 (3,3%)
Повышение артериального давления	3 (3,3%)
Мышечная ригидность	3 (3,3%)
Низкая эффективность мышечной релаксации	3 (3,3%)
Темно-красная кровь в операционном поле	2 (2,2%)
Потоотделение	2 (2,2%)
Повышение сопротивления дыхательных путей	2 (2,2%)
Ригидность (стальные челюсти)	2 (2,2%)
Прилив крови к лицу	1 (1,1%)
Цианоз ногтевых лож	1 (1,1%)
Снижение частоты сердечных сокращений	1 (1,1%)
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	1 (1,1%)
Потемнение цвета мочи	1 (1,1%)
Кровотечение	1 (1,1%)
Мышечный тремор	1 (1,1%)

Таблица 2. Основные составляющие терапии злокачественной гипертермии

Table 2. Main components of the therapy of malignant hyperthermia

Методы	Примечание
Прекратить введение всех триггерных препаратов [4, 6, 11, 12]	–
Начать гипервентиляцию легких 100% кислородом с высоким потоком газа (> 10 л/мин) [4, 6, 9, 11, 12]	Вставить фильтры с активированным углем на инспираторном и экспираторном патрубках контура [9]
Ввести в/в Дантролен в дозе 1 мг/кг [26]	В инструкции по применению указана начальная доза 1 мг/кг и максимальная доза 10 мг/кг, однако самые последние рекомендации и обзоры по этому вопросу рекомендуют более высокую начальную дозу и отсутствие кумулятивного потолка [26]. По рекомендациям MHAUS, начальная доза дантролена составляет 2–2,5 мг/кг. Дозу повторяют каждые 10 минут до регрессии признаков ЗГ [4, 8, 12, 17]. В случае, когда после введения 10 мг/кг клинический эффект не наступает, необходимо пересмотреть диагноз [11, 12]. Рекомендуемыми целями лечения являются снижение ETCO_2 до менее 6 кПа при нормальной минутной вентиляции и температуре тела < 38,5°C. Когда эти цели достигнуты, введение дантролена следует приостановить, помня о том, что могут потребоваться дополнительные дозы в случае резкого повышения ETCO_2 и температуры [9]
Ввести в/в гидрокарбонат натрия в дозе 1–4 мЭкв/кг [4, 8, 9, 11]	Если в анализе газов крови выявлен метаболический ацидоз с дефицитом оснований более 8 ммоль/л и если pH < 7,2, то следует внутривенно ввести гидрокарбонат натрия в дозе 1–4 мЭкв/кг [4, 8, 11]
Активное охлаждение пациента [4, 6, 8, 9, 11]	Если центральная температура тела пациента превысила 39,0 °C, необходимо начать охлаждение пациента. При снижении центральной температуры до 38,5 °C охлаждение можно прекратить. Активное охлаждение пациента должно проводиться с использованием всего комплекса имеющихся в наличии средств, включая в/в введение охлажденного физиологического раствора, лаваж полостей тела холодными растворами, лед на голову, шею, в область паха [6, 8, 11]; учитывая различия в этиопатогенезе гипертермии и лихорадки, жаропонижающие средства не рекомендуются для лечения криза ЗГ
Коррекция гиперкалиемии [4, 8, 9, 11]	Если сывороточный уровень калия выше 5,9 ммоль/л (или ниже, но с гиперкалиемическими изменениями на ЭКГ), необходимо проводить терапию, направленную на снижение сывороточного уровня калия. Для снижения сывороточного уровня калия используется: декстроза: 50%, 50 мл с 50 МЕ инсулина (доза для взрослых) [8]. Для детей доза: 0,1 МЕ инсулина + декстроза на 0,5 г/кг [4]. В/в введение р-ра CaCl_2 : 0,1 ммоль/кг [8]. Однако следует помнить, что, хотя кальций обычно является терапией первой линии при гиперкалиемии, это не относится к ЗГ, поскольку есть некоторые доказательства того, что приток внеклеточного кальция способствует перегрузке миоплазмы кальцием [9]. В случае рефрактерной гиперкалиемии следует рассмотреть вопрос о проведении диализа [8]
Лечение нарушений ритма сердца [8, 11]	При возникновении аритмии сосредоточиться на устранении ее причин (смешанный ацидоз, водно-электролитные расстройства, гиперкалиемия), при необходимости проведения стандартного антиаритмического лечения препаратом выбора является амиодарон [8, 11]. После введения дантролена избегать введения блокаторов кальциевых каналов, так как могут развиваться тяжелые осложнения их сочетанного применения, вплоть до остановки сердца [4, 11]
Поддержание достаточного диуреза [4, 6, 8, 11]	Для профилактики острой почечной недостаточности на фоне массивного рабдомиолиза показано проведение форсированного диуреза [8, 11]. Целевая скорость диуреза не менее 2 мл/кг/ч [4, 6, 8]. Поддерживать адекватный диурез можно в/в введением маннитола 0,5 г/кг (во флаконе с дантроленом содержится маннитол в количестве 150 мг на каждый мг дантролена) или фуросемида (0,5–1,0 мг/кг). Установить уретральный катетер [4]. Фуросемид, помимо прямого влияния на диурез, позволяет повысить элиминацию калия с мочой. При недостаточной эффективности диуретиков дополнительно проводить ощелачивание мочи инфузией бикарбоната со скоростью 1 мЭкв/кг/час [9]
Коррекция коагулопатии [9]	Учитывая высокий риск развития нарушений свертывающей системы крови, необходимо динамически оценивать ее функцию и при необходимости проводить коррекцию. Рекомендовано лечение с использованием тромбоцитов, свежезамороженной плазмы и криопреципитата. Транексамовая кислота в этой ситуации не показана [9]
Катетеризация центральной вены и катетеризация артерии [4, 11]	Для обеспечения достаточной волеимической и инотропной поддержки показана катетеризация центральной вены. Для обеспечения инвазивного мониторинга артериального давления и анализа артериальной крови показана катетеризация артерии [11]
Обеспечение мониторинга [4, 8]	Для обеспечения мониторинга необходимо оценивать следующие показатели с интервалом 15 минут: внутренняя и периферическая температура; ETCO_2 ; SpO_2 ; ЭКГ; ЦВД; КОС, FBC (гематокрит/тромбоциты), коагулограмма [4].

проводится только пациентам, входящим в группу риска, поскольку процедура забора биоматериала отличается травматичностью [6].

Лечение. Эффективность лечения зависит от времени, прошедшего с момента развития приступа до начала реанимационных мероприятий. В условиях операционной помощь больному оказывают на месте, прервав операцию. Если криз развился в пала-

те после операции, пациента необходимо экстренно транспортировать в ОРИТ. Лечение заключается в использовании этиотропных и неспецифических фармакологических методов, применении физических способов гипотермии.

Основные мероприятия приведены в табл. 2.

Быстрая диагностика данной патологии и введение дантролена в наиболее короткие сроки от начала

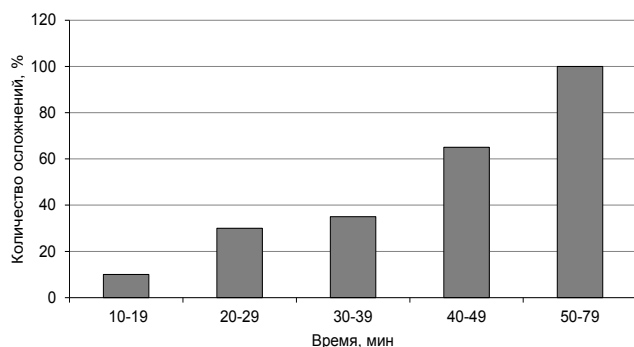


Рис. 2. Зависимость между увеличением времени введения дантролена (интервал между первым клиническим признаком и первой дозой дантролена), и увеличением процента осложнений злокачественной гипертермии [23]

Fig. 2. Correlation between the increase in the time of administration of dantrolene (interval between the first clinical sign and the first dose of dantrolene), and the increase in the percentage of complications of malignant hyperthermia [23]

развития симптомов позволяют снизить количество осложнений. На рис. 2 представлена зависимость между увеличением времени введения дантролена (интервал между первым клиническим признаком и первой дозой дантролена), измеренным в минутах по оси «Х», и увеличением процента осложнений злокачественной гипертермии по оси У у 16 пациентов.

Дантролен, селективный блокатор рианодиновых рецепторов первого типа RyR1, является миорелаксантом с некурареподобным механизмом действия. Механизм действия дантролена состоит в том, что он замедляет высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, снижая, таким образом, концентрацию кальция в цитоплазме. В результате этого угнетается сократимость мышечных волокон и купируется гиперметаболизм мышечной клетки [3–5, 11]. Если без использования дантролена летальность при развитии ЗГ достигала 90%, включение его в терапию и профилактику позволило снизить летальность при развитии указанного синдрома до 12–20% (по одним данным) и до 4–7% – по другим [3].

Дантролен противопоказан в случае гиперчувствительности к основному веществу или одному из адъювантов (гидроксиду натрия или манниту). Дантролен является мышечным релаксантом прямого действия и может вызывать мышечную слабость с необходимостью в продленной вентиляции легких [4]. После в/в введения натриевой соли дантролена эффект наступает спустя 6–20 минут. Достаточная концентрация в плазме сохраняется в течение 5–6 часов. Дантролен подвергается метаболизму в печени и выводится из организма почечным путем. Дантролен обладает антиаритмическим действием, удлиняя рефрактерный период. Он снижает сократимость миокарда и, как следствие, сердечный индекс. Дантролен может повышать общее сосудистое сопротивление, не влияя на среднее артериальное давление. К числу побочных эффек-

тов этого препарата можно отнести головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, выраженную сонливость, флебиты [5]. При эффективном лечении дантроленом требуется интенсивное наблюдение за пациентом в течение суток [9].

Послеоперационное ведение пациентов, перенесших эпизод ЗГ. Все пациенты после эпизода злокачественной гипертермии должны находиться в ОРИТ не менее 24 часов [6, 13]. Нужно продолжать вводить внутривенно дантролен по 1 мг/кг каждые 6 часов в течение 24–48 часов [17]. Если после длительного ведения дантролена состояние пациента не меняется, необходимо дифференцировать диагноз с поверхностной анестезией, инфекцией, сепсисом, тиреотоксикозом, нейролептическим злокачественным синдромом, феохромоцитомой, действием препаратов-стимуляторов, тепловым ударом [2]. В ОРИТ продолжать интенсивное наблюдение за температурой тела, водно-электролитным и кислотно-основным балансом, оценивать уровень КФК, проводить профилактику и лечение острой почечной недостаточности, при необходимости – применять экстракорпоральные методы терапии. Оценка коагуляционных свойств крови каждые 6 часов до их нормализации [6].

Профилактика. Для профилактики развития злокачественной гипертермии у пациентов с подозрением или достоверно установленной предрасположенностью к злокачественной гипертермии при проведении общей анестезии необходимо отказаться от применения триггерных препаратов [6, 14, 25]. Всем пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного эмоционального стресса [4, 14]. У детей предпочтительны оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов [4]. В ходе анестезии должен использоваться следующий мониторинг: ЭКГ, неинвазивное артериальное давление, пульсовая оксиметрия, капнография, термометрия. Может потребоваться катетеризация артерии для многократного забора артериальной крови для анализа газов крови, кислотно-основного и водно-электролитного состава крови [6]. В операционной должен находиться стандартный набор требуемых для адекватной терапии ЗГ лекарственных препаратов и расходных материалов. Охлаждающие пакеты кладутся рядом с операционным столом. В наркозном аппарате не должно быть следов ингаляционных анестетиков. Можно использовать либо аппарат, который никогда не эксплуатировался с ингаляционными анестетиками, либо предварительно очищенный наркозный аппарат. Подготовка наркозного аппарата состоит в замене контура наркозного аппарата и снятии испарителей. Через систему вентиляции и систему циркуляции необходимо пропустить чистый кислород со скоростью 10 л/мин в течение минимум 10 минут. Если шланг подачи свежего газа не может быть заменен, то кислород необходимо пропускать в течение минимум 20 минут [4, 6, 13, 14, 24].

Заключение

Злокачественная гипертермия — редкое, но опасное для жизни фармакогенетическое заболевание мышц, характеризующееся аномальными гиперметаболическими реакциями и вызываемое у восприимчивых людей летучими галогенсодержащими анестетиками или сукцинилхолином. Хотя эпизоды ЗГ случаются редко, знания анестезиологов о ЗГ должны постоянно обновляться. Над-

лежащая подготовка медицинских учреждений, а также анестезиологов-реаниматологов обеспечивает значительное снижение смертности от ЗГ. Столкнувшись со злокачественным гипертермическим кризисом, наличие доступа к достаточному количеству дантролена имеет важное значение для достижения наилучшего результата для пациента. Регистрация дантролена в России, безусловно, поможет повысить эффективность лечения ЗГ 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. Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Белкин А. А. и др. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (проект клинических рекомендаций ФАР России) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 58–75.
2. Карамян Р. А. Злокачественная гипертермия // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 1. – С. 157–161.
3. Ким Е. С., Горбачев В. И., Унжаков В. В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5(2). – С. 154–158. doi: 10.12737/article_5a3a0ef02e9901.72007754.
4. Киреев С. С., Бериашвили О. С. Злокачественная гипертермия // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 33–41. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16012.
5. Прокопьев Г. Г., Михельсон В. А., Агавелян Э. Г. Современные взгляды на синдром злокачественной гипертермии // Медицина неотложных состояний. – 2011. – Т. 7–8, № 38–39. [Электронный ресурс] // URL: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24197> (дата обращения 15.03.2023 г.).
6. Cieniewicz A., Trzebiecki J., Mayzner-Zawadzka E., Kostera-Pruszczyk A., Owczuk R. Malignant hyperthermia – what do we know in 2019? // Anaesthesiol Intensive Therapy. – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 169–177. doi: 10.5114/ait.2019.87646.
7. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available // BMC Anesthesiology. – 2021. – Vol. 21. – P. 1–11. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3.
8. Glahn K. P., Ellis F. R., Halsall P. J. et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group // British Journal of Anaesthesia. – 2010. – Vol. 105, № 4. – P. 417–420. doi: 10.1093/bja/aeq243.
9. Hopkin T., Girard S., Dalay B. et al. Malignant hyperthermia 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists // Anaesthesia. – 2021. – Vol. 76. – P. 655–664. doi:10.1111/anae.15317.
10. Horstick E. J. et al. Stac3 is a component of the excitation–contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy // Nature Communications. – 2013. – № 4. – P. 1952. doi: 10.1038/ncomms2952.
11. Kim D. C. Malignant hyperthermia. // Korean Journal of Anesthesiology. – 2012. – Vol. 63, № 5. – P. 391–401. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.391.
12. Kim J. H., Lee C. K., Chung C. E., Min B. D., Kim D. C. Malignant hyperthermia: a case report with a literature review. // Archives of Aesthetic Plastic Surgery. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 75–78. doi: 10.14730/aaps.2022.00395/
13. Klingler W., Roewer N., Schuster F., Wappler F. S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie // Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. – 2018. – Vol. 59. – P. 204–208.
14. Larach M. G. A Primer for Diagnosing and Managing Malignant Hyperthermia Susceptibility. // Anesthesiology. – 2018. – Vol. 128. – P. 8–10. doi: 10.1097/ALN.0000000000001879.
15. Levitt R. C. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches // Anesthesiology. – 1992. – Vol. 76. – P. 1039–1048. doi: 10.1097/0000542-199206000-00025.
16. Litman R. S., Griggs S. M., Dowling J. J., Riazzi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. // Anesthesiology. – 2018. – Vol. 128. – P. 159–167. doi: 10.1097/ALN.0000000000001877.

REFERENCES

1. Zabolotskih I.B., Lebedinskij K.M., Belkin A.A. et al. Perioperative management of patients with neuromuscular diseases, (draft clinical guidelines of the FAR of Russia). *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 58–75. (In Russ.)
2. Karamyan R.A. Malignant hyperthermia. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, vol. 1, pp. 157–161. (In Russ.)
3. Kim E.S., Gorbachev V.I., Unzhakov V.V. Malignant hyperthermia: current approaches to prevention and treatment. *Acta Biomedica Scientifica*, 2017, vol. 2, no 5(2), pp. 154–158. (In Russ.) doi: 10.12737/article_5a3a0ef02e9901.72007754.
4. Kireev S.S., Beriashvili O.S. Malignant hyperthermia. *Vestnik novykh tekhnologiy*, 2018, vol. 12, no. 2, pp. 33–41. (In Russ.) doi: 10.24411/2075-4094-2018-16012.
5. Prokopiev G.G., Mikhelson V.A., Agavelyan E.G., Sidorov V.A. Modern views on the syndrome of malignant hyperthermia. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, 2011, vol. 7–8, no. 38–39. (In Russ.). (Epub.), Available: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24197> (Accessed 15.03.2023).
6. Cieniewicz A., Trzebiecki J., Mayzner-Zawadzka E., Kostera-Pruszczyk A., Owczuk R. Malignant hyperthermia – what do we know in 2019? *Anaesthesiol Intensive Therapy*, 2019, vol. 51, no. 3, pp. 169–177. doi: 10.5114/ait.2019.87646.
7. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiology*, 2021, vol. 21, pp. 119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3.
8. Glahn K.P., Ellis F.R., Halsall P.J. et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*, 2010, vol. 105, no.4, pp. 417–420. doi: 10.1093/bja/aeq243.
9. Hopkin T., Girard S., Dalay B et al. Malignant hyperthermia 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, pp. 655–664. doi: 10.1111/anae.15317.
10. Horstick E. J. et al. Stac3 is a component of the excitation–contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy. *Nature Communications*, 2013, vol. 4, pp. 1952. doi: 10.1038/ncomms2952.
11. Kim D.C. Malignant hyperthermia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2012, vol. 63, no. 5, pp. 391–401. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.391.
12. Kim J.H., Lee C.K., Chung C.E., Min B.D., Kim D.C. Malignant hyperthermia: a case report with a literature review. *Archives of Aesthetic Plastic Surgery*, 2022, vol. 28, no. 2, pp. 75–78. doi: 10.14730/aaps.2022.00395.
13. Klingler W., Roewer N., Schuster F., Wappler F. S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. *Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2018, vol. 59, pp. 204–208. (In Ger.)
14. Larach M.G. A Primer for Diagnosing and Managing Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 8–10. doi: 10.1097/ALN.0000000000001879.
15. Levitt R.C. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches. *Anesthesiology*, 1992, vol. 76, pp. 1039–1048. doi: 10.1097/0000542-199206000-00025.
16. Litman R.S., Griggs S.M., Dowling J.J., Riazzi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 159–167. doi: 10.1097/ALN.0000000000001877.

17. Litman R. S., Smith V. I., Larach M. G. et al. Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia // *Anesthesia & Analgesia*. – 2019. – Vol. 128, № 4. – P. 652–659. doi: 10.1213/ANE.0000000000004039.
18. Linsley J. W., Hsu I.-U., Groom L. et al. Congenital myopathy results from misregulation of a muscle Ca²⁺ channel by mutant Stac3 // *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. – 2017. – Vol. 114, № 2. – P. 228–236. doi: 10.1073/pnas.1619238114.
19. Mayhew J. F., Rudolph J., Tobey R. E. Malignant hyperthermia in a six month old infant: a case report // *Anesthesia & Analgesia*. – 1978. – Vol. 57, № 2. – P. 262–264. doi: 10.1213/00000539-197803000-00018.
20. MacLennan D. H., Phillips M. S. Malignant hyperthermia // *Science*. – 1992. – Vol. 256, № 5058. – P. 789–794. doi: 10.1126/science.1589759.
21. Perszke M., Egierska D., Cieślak K. et al. Malignant hyperthermia – state of knowledge. // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2022. – Vol. 1, № 9. – P. 883–890. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.09.102.
22. Riaz S., Kraeva N., Hopkins P. M. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era New Perspectives on an Old Concept // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128. – P. 168–80. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
23. Riaz S., Larach M. G., Hu C., Wijesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands // *Anesthesia & Analgesia*. – 2014. – Vol. 118. – P. 381–387. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182937d8b.
24. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2007. – Vol. 2, № 21. – P. 1750–1772. doi: 10.1186/1750-1172-2-21.
25. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1–19. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.
26. Ruffert H., Bastian B., Bendixen D. et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 126, № 1. – P. 120–130. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029.
17. Litman R.S., Smith V.I., Larach M.G. et al. A Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*, 2019, vol. 128, no. 4, pp. 652-659. doi: 10.1213/ANE.0000000000004039.
18. Linsley J. W., Hsu I.-U., Groom L. et al. Congenital myopathy results from misregulation of a muscle Ca²⁺ channel by mutant Stac3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, vol. 114, pp. 228-236. doi: 10.1073/pnas.1619238114.
19. Mayhew J.F., Rudolph J., Tobey R.E. Malignant hyperthermia in a six month old infant: a case report. *Anesthesia & Analgesia*, 1978, vol. 57, pp. 262. doi: 10.1213/00000539-197803000-00018.
20. MacLennan D.H., Phillips M.S. Malignant hyperthermia. *Science*, 1992, vol. 256, pp. 789-794. doi: 10.1126/science.1589759.
21. Perszke M., Egierska D., Cieślak K. et al. Malignant hyperthermia – state of knowledge. *Journal of Education, Health and Sport*, 2022, vol. 12, no. 9, pp. 883-890. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.09.102.
22. Riaz S., Kraeva N., Hopkins P.M. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 168-80. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
23. Riaz S., Larach M.G., Hu C., Wijesundera D., Massey C., Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesthesia & Analgesia*, 2014, vol. 118, pp. 381-387. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182937d8b.
24. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007, Vol. 2, № 21, P. 1750-1772. doi: 10.1186/1750-1172-2-21.
25. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015, vol. 10, pp. 93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.
26. Ruffert H., Bastian B., Bendixen D. et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*, 2021, vol. 126, no. 1, pp. 120-130. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

НИИ Детской онкологии и гематологии Национального
медицинского исследовательского центра онкологии
имени Н. Н. Блохина,
115478, Россия, Москва, шоссе Каширское, д. 23

Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова, 117321, Россия,
Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тухватуллина Регина Рамильевна

врач анестезиолог-реаниматолог, НИИ Детской
онкологии и гематологии Национального медицинского
исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-7126-2708

Матинян Нуне Вануниевна

д-р мед. наук, зав. отделом анестезиологии и реанимации,
НИИ Детской онкологии и гематологии Национального
медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н.
Блохина, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова
E-mail: n9031990633@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-7805-5616, SPIN: 9829-6657

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology
of N. N. Blokhin National Medical Research Center of
Oncology,
23, Kashirskoye shosse, Moscow, Russia, 115478

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117321

Tukhvatullina Regina R.

Anesthesiologist of the Research Institute of Pediatric Oncology
and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology
E-mail: tukhvatullinaregi@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-7126-2708

Matinyan Nune V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Research Institute of Pediatric Oncology
and Hematology of N. N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Associate Professor of Anesthesiology and
Intensive Care Department, Pirogov Russian National Research
Medical University
E-mail: n9031990633@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-7805-5616, SPIN: 9829-6657



Искусственная вентиляция легких у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических операциях в положении Тренделенбурга (обзор литературы)

М. Н. ГУРИН¹, В. М. ГОЛОВАЧ¹, И. В. БЕРЛЕВ¹, В. А. ГЛУЩЕНКО^{1,2}, С. А. РОЗЕНГАРД¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, РФ

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ Обзор литературы посвящен особенностям проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических онкохирургических вмешательствах в положении Тренделенбурга. В настоящее время согласительные рекомендации по выбору оптимального режима ИВЛ при проведении анестезии в этой области онкохирургии отсутствуют. При анализе данных, полученных при других видах операций, не сложилось впечатления о наличии значимых преимуществ каких-либо режимов ИВЛ – как с управлением по объему, так и по давлению. Тем не менее, больше всего доказательств в отношении пользы применения у такой категории больных имеют высокие значения положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), инверсия продолжительности фаз дыхательного цикла без создания высокого ПДКВ может способствовать снижению риска повреждения легких в условиях, когда все остальные методики ИВЛ не позволяют добиться адекватной оксигенации.

Ключевые слова: онкогинекология, морбидное ожирение, положение Тренделенбурга, искусственная вентиляция легких, гистерэктомия

Для цитирования: Гурин М. Н., Головач В. М., Берлев И. В., Глущенко В. А., Розенга С. А. Искусственная вентиляция легких у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических операциях в положении Тренделенбурга (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 85–90. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-85-90

Artificial lung ventilation in patients with morbid obesity during laparoscopic operations in the Trendelenburg position (literature review)

M. N. GURIN¹, V. M. GOLOVACH¹, I. V. BERLEV¹, V. A. GLUSHCHENKO^{1,2}, S. A. ROSENGARD¹

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT The literature review is devoted to the peculiarities of artificial lung ventilation (ALV) in patients with morbid obesity during laparoscopic oncological interventions in the Trendelenburg position. At present, there are no consensus recommendations on the choice of the optimal ALV mode during anesthesia in this area of oncosurgery. When analyzing data obtained from other types of operations, there was no impression that there were significant advantages of any ALV modes, both with volume and pressure control. However, high values of positive end-expiratory pressure (PEEP) have the most evidence of benefit in this category of patients, and the inversion of the duration of the respiratory cycle phases without creating a high PEEP can help reduce the risk of lung damage when all other ALV techniques do not allow for adequate oxygenation.

Key words: oncogynecology, morbid obesity, Trendelenburg position, artificial lung ventilation, hysterectomy

For citation: Gurin M. N., Golovach V. M., Berlev I. V., Glushchenko V. A., Rosengard S. A. Artificial lung ventilation in patients with morbid obesity during laparoscopic operations in the Trendelenburg position (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, No. 2, P. 85–90. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-85-90

Для корреспонденции:
Владимир Анатольевич Глущенко
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru

Correspondence:
Vladimir A. Glushchenko
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru

Ожирение – хроническое мультифакторное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани, сопровождающееся увеличением общей заболеваемости и смертности. Морбидным ожирением называется увеличение ИМТ свыше 40 кг/м² [6].

Согласно последнему отчету ВОЗ по европейскому региону, избыточной массой тела обладают около 60% взрослого населения, в Российской Федерации – около 57%. Среди взрослого населения России ожирением страдает 23%, особенно женщины. Тенденция к увеличению числа людей с ожирением и избыточным весом наблюдается во всех странах [26].

В европейском регионе избыточная масса тела и ожирение являются причиной 1,2 млн смертей в

год. В США ожирение как показатель смертности стоит на 2 месте после табакокурения, но в связи с достаточно жесткой политикой ограничения последнего он может скоро стать ведущим [6]. Самые частые патологические состояния, связанные с избыточной массой тела, приходится на сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет 2 типа, хронические заболевания дыхательных путей (включая обструктивное апноэ сна и альвеолярную гиповентиляцию, бронхиальную астму) и различные онкологические заболевания. Установлено, что ожирение является фактором риска развития 13 злокачественных новообразований. В европейском регионе ежегодно фиксируется 200 тыс. новых случаев рака, связанных именно с ожирением, и есть основание ожидать, что тенденция к росту сохранится [26].

В настоящее время у больных с ожирением при лечении онкологических заболеваний все чаще прибегают к использованию лапароскопических технологий. Полагают, что проведение операций у этой категории больных с использованием лапароскопического доступа способствует снижению числа послеоперационных осложнений за счет уменьшения тяжести операционной травмы. Однако при лапароскопических операциях создание избыточного давления в брюшной полости за счет карбоксиперитонеума значимо влияет на изменение механики вентиляции легких, что требует усиления контроля со стороны анестезиологов. Искусственно создаваемое внутрибрюшное давление при карбоксиперитонеуме (ВБД) обычно составляет 12–16 мм рт. ст. [2, 5], что более чем в 2–3 раза выше нормальных значений [4]. Однако отмечено, что ВБД у пациентов с ожирением и так изначально повышено и составляет, по данным разных авторов, 12–18 мм рт. ст. [15, 20, 25]. Теоретически, снижение уровня ВБД у больных с ожирением во время лапароскопических вмешательств могло бы приводить к уменьшению риска развития его негативных системных последствий. Однако рутинно снижать ВБД при оперативных вмешательствах не рекомендуется, поскольку, по имеющимся данным, это не влияет на продолжительность операции, объем кровопотери и длительность госпитализации, а также на частоту послеоперационных осложнений, но ухудшает условия интраоперационной визуализации [13].

В метаанализе М. С. Cusimano et al. (2019), посвященном изучению осложнений видеоассистированных операций по сравнению с роботической лапароскопической хирургией, показано, что при гистерэктомии у пациенток с ИМТ более 40 кг/м² существенно повышается частота конверсий в лапаротомию, причиной чего является «непереносимость положения Тренделенбурга» (в 31% случаев при видеоассистированных и в 6% случаев при роботических лапароскопических операциях [10]). К сожалению, ни в самом метаанализе, ни во включенных в него исследованиях не описывается, что подразумевается под непереносимостью положения Тренделенбурга. Можно лишь предположить, что в большинстве случаев это связано с невозможностью обеспечить адекватную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). М. А. Анисимов и др. (2015) осуществляли конверсию лапароскопического доступа в лапаротомию при невозможности адекватной вентиляции при нарастании PCO_2 выше 70 мм рт. ст. [3].

При проведении общей анестезии ключевым действием при создании карбоксиперитонеума является коррекция параметров ИВЛ. При инсуффляции углекислого газа под давлением в брюшную полость происходит смещение диафрагмы в краниальном направлении, уменьшение дыхательного объема и минутной вентиляции, что в сочетании с последующим его частичным всасыванием через брюшину может приводить к возникновению гиперкапнии и ацидозу. Другие опосредованные эффекты повышения ВБД

включают в себя снижение почечного и гастроинтестинального кровообращения. При переводе пациента в положение Тренделенбурга происходит еще большее смещение органов брюшной полости за счет действия сил гравитации, что приводит к снижению дыхательного объема и минутной вентиляции легких наряду с увеличением давления в дыхательном контуре. Все это тем более важно у страдающих ожирением людей, поскольку накопление жировой ткани перивисцерально само по себе ограничивает движение диафрагмы и объемы легких [5, 7, 14, 17].

В исследовании J. Sprung et al. (2002) утверждается, что при лапароскопии положение Тренделенбурга одинаково ухудшает параметры искусственной вентиляции легких у пациентов как с морбидным ожирением, так и с нормальным весом [18]. Однако, учитывая исходно измененный уровень внутрибрюшного давления у тучных больных, проблемы с газообменом после создания карбоксиперитонеума при наличии ожирения все же более вероятны. Правда, исследования этих же авторов в последующем показали, что изменение положения тела, давления в брюшной полости, частоты дыхания и дыхательного объема при морбидном ожирении влияют на оксигенацию так же, как и у пациентов без ожирения, хотя сама по себе избыточная масса тела ухудшает оксигенацию [19].

Мы провели поиск исследований, посвященных применяемым стратегиям вентиляции легких у пациентов с морбидным ожирением в положении Тренделенбурга, в информационных базах PubMed, Cochrane, Google Scholar и eLibrary (по ключевым словам: вентиляция легких, ожирение, лапароскопия и положение Тренделенбурга). Если не брать во внимание описание клинических случаев, ни одного рандомизированного исследования, позволяющего оценить эффективность именно режимов искусственной вентиляции у пациентов с морбидным ожирением при проведении лапароскопических операций в положении Тренделенбурга, найдено не было. В опубликованных на данный момент статьях главным образом описаны лишь проблемы, возникающие в процессе ИВЛ при лапароскопических бариатрических операциях (ИМТ > 40 кг/м²) вообще. В связи с этим при ответе на ключевой вопрос, стоявший перед обзором, мы попытались экстраполировать как эти данные, так и результаты исследований, полученные при лапароскопических операциях в положении Тренделенбурга у пациентов с неморбидным ожирением.

В табл. 1 представлены результаты сравнения эффектов ИВЛ с управлением вентиляцией по объему и по давлению [12, 22]. Хотя в данных исследованиях не изучались отдаленные последствия того или иного режима ИВЛ, стоит отметить, что использование режима с управлением по давлению, вероятно, способствует снижению риска баротравмы из-за уменьшения пикового давления [20].

В табл. 2 сгруппированы результаты других исследований, направленных на сравнение эффектов

Таблица 1. Сравнение режимов искусственной вентиляции легких при различных видах оперативных вмешательств
Table 1. Comparison of artificial lung ventilation modes for various types of surgical interventions

Исследование	Количество пациентов	Тип хирургии	Группа больных		Интраоперационные эффекты	Послеоперационные эффекты
			Управление по объему, ИМТ, кг/м ²	Управление по давлению, ИМТ, кг/м ²		
M. R. Ghodratty et al. (2020) [12]	60	Бариатрическая	43,7±3,8	43,2 ±3,4	Тренд на снижение объема мертвого пространства при PCV	Не изучались
M. K. Toker et al. (2019) [22]	100	Гинекологическая	32,8±2,07	33,1±3,1	Снижение PIP, Pmean, Pdriving, увеличение Cdyn, PaO ₂ при PCV	Не изучались

Таблица 2. Сравнение разных уровней ПДКВ и применения маневра рекрутмента легких при оперативных вмешательствах

Table 2. Comparison of different levels of PEEP and the use of the lung recruitment maneuver during surgical interventions

Исследование	Количество пациентов	Тип хирургии	Группа больных		Интраоперационные эффекты	Послеоперационные эффекты
			Низкие значения ПДКВ	Высокие значения ПДКВ и маневр рекрутмента		
PROBESE and PROVENet (2019) [27]	2013	Все виды оперативных вмешательств ИМТ > 35* кг/м ²	4 см водн. ст.	12 см водн. ст. + рекрутмент (ступенчатое повышение ДО до повышения давления плато > 40 см водн. ст., но < 50 см водн. ст.)	Меньше частота гипотензии, гипотонии и брадикардии, реже приходится прибегать к экстренным мерам по борьбе с гипоксией, применять вазопрессоры в группах с высоким ПДКВ	Без эффекта
I. Sümer et al. (2020) [21]	60	Бариатрическая	8 см водн. ст. ИМТ = 45,4±4,1 кг/м ²	8+40 см водн.ст. на 40 с после снятия пневмоперитонеума ИМТ 47,2±4,6 кг/м ²	Без эффекта	Увеличение PaO ₂ , снижение PaCO ₂ в ближайшем послеоперационном периоде
M. Elshazly et al. (2020) [11]	40	Бариатрическая	4 см водн. ст. ИМТ = 43,85 кг/м ²	7,9 – подбор постепенным увеличением с шагом 2 см водн. ст., по оценке консолидации легких по УЗИ (< 2 б), ИМТ 43 кг/м ²	Увеличение PaO ₂ после снятия пневмоперитонеума, а также индекса оксигенации в группе высокого ПДКВ	Пять осложнений в контрольной группе (гипоксемия и коллапс)
D. Van Hecke et al. (2019) [24]	100	Бариатрическая	10 см водн. ст. ИМТ = 42 кг/м ²	9,2 – 10,4 – 9,6 подбор для достижения лучшего динамического комплаенса ИМТ 42 кг/м ²	Без эффекта	Без эффекта

применяемых разных уровней ПДКВ и маневра рекрутмента для улучшения газообменной функции легких [11, 21, 24, 27].

Несмотря на то, что статистически значимой разницы в первом исследовании не было выявлено, при подгрупповом анализе мы обратили внимание на результаты, показавшие, что для предотвращения легочных осложнений предпочтительнее использовать высокие значения ПДКВ с маневрами рекрутмента легких, чем низкие значения ПДКВ. Относительный риск составлял 0,88 с 95% ДИ 0,77–1,01. В то же время при операциях без использования лапароскопической техники относительный риск легочных осложнений имел тенденцию к повышению и составлял 1,09 с 95% ДИ 0,9–1,32. В этом же анализе у пациентов с ИМТ > 40 кг/м² относительный риск для применения высокого ПДКВ составил 0,94 с 95% ДИ 0,82–1,08 [8].

В 2020 г. опубликован систематический обзор, посвященный стратегиям вентиляции пациентов в бариатрической хирургии. Он включил в себя ана-

лиз 14 исследований, проведенных с 2006 по 2015 г. (общее число пациентов – 574), в результате которого различий в результатах применения разных режимов управления вентиляцией выявлено не было. При изучении эффективности маневра рекрутмента легких и ПДКВ индекс оксигенации статистически значимо улучшался лишь в случае их сочетанного применения; при попытках раскрытия альвеол с последующим снижением давления в конце выдоха до нуля преимуществ по сравнению с применением только ПДКВ не отмечено. Средняя разница в индексе оксигенации составила 79,93 мм рт. ст. с 95 ДИ 8,83–151,04 мм рт. ст. [9].

В 2022 г. были опубликованы данные метаанализа, который объединил 3 рандомизированных клинических исследования, включавших более 3800 пациентов. В нем сравнивали эффективность использования высокого ПДКВ с маневрами рекрутмента легких и применение низких значений ПДКВ (до 4 см водн. ст.). Однако с учетом темы статьи нужно отметить, что в исследовании PROHVILO критерием исключения

была лапароскопия, а в исследовании iPROVE исключались пациенты с ИМТ более 35 кг/м². Общим выводом метаанализа явилось отсутствие статистически значимой разницы при использовании высокого и низкого ПДКВ [26]. Тем не менее при проведении подгруппового анализа при сравнении лапароскопических операций со всеми остальными была выявлена значимая разница в сторону снижения риска легочных осложнений при применении высокого ПДКВ (ОР = 0,67; 95% ДИ 0,53–0,85) [27].

Инверсия дыхательного цикла у пациентов с ожирением является одним из возможных режимов искусственной вентиляции легких, который может потенциально улучшить оксигенацию крови. Однако в доступной литературе мы не нашли ни одного исследования, описывающего применение этого режима у пациентов с ИМТ > 40 кг/м². О. И. Аброськин в 2007 г. провел специальное исследование на группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м², посвященное указанной теме при проведении лапароскопической холецистэктомии. Практическим предложением в данном исследовании был переход на инверсию соотношения времени фаз дыхательного цикла при достижении пикового давления более 25 см вод. ст. в случаях нарушения газообменной функции легких [1].

Полагают, что показанием к переходу на данный метод является сохраняющаяся гипоксемия, не купируемая иными методами вентиляции. Основным противопоказанием к использованию данного режима является наличие ХОБЛ [16]. Однако ограниченное число работ по этой теме требует проведения дальнейших исследований.

L. Xu et al. (2017) сравнили эффективность вентиляции по объему с управлением по давлению с инверсией соотношения времени фаз дыхательного цикла. В обеих группах использовали ПДКВ 5 см водн. ст. без возможности оценки ауто-ПДКВ. Пациентам проводили лапароскопические гинекологические операции в положении Тренделенбурга, средний ИМТ в группах был 34,2 кг/м² и 35,7 кг/м² соответственно. В выводах указано, что применение инверсии соотношения времени фаз дыхательного цикла способно снизить пиковое давление, улучшить комплаенс и обеспечить больший дыхательный объем. На состоянии кровообращения применение использованных режимов вентиляции легких не сказывалось. Тем не менее, уровни медиаторов воспаления спустя 24 и 48 часов были значимо меньше в группе

РС-IRV (управление по давлению с обратным соотношением времени фаз дыхательного цикла). Количество осложнений в группах было столь незначительным, что получить статистически значимую разницу не представлялось возможным [28].

В подобном исследовании W. P. Zhang et al. (2016) указали на отсутствие осложнений при применении инверсии соотношения времени фаз дыхательного цикла. В исследовательской группе они получили среднее ауто-ПДКВ 4,8 см вод. ст., а в контрольной – 3,9 см вод. ст. Через час от начала операции были получены данные о достоверно значимом снижении таких провоспалительных факторов, как IL-6 и фактора некроза опухолей при повышении IL-8 [29].

Таким образом, анализ литературы показал отсутствие четких рекомендаций по использованию оптимальных режимов ИВЛ у пациентов с морбидным ожирением, оперируемых лапароскопически в положении Тренделенбурга. На основании результатов исследований в похожих областях можно предположить, что высокие значения ПДКВ в сочетании с маневром рекрутмента легких могут иметь преимущество именно при лапароскопических операциях. Несмотря на то, что применение режима ИВЛ с управлением вентиляцией по давлению позволяет поддерживать более низкое пиковое давление, убедительные данные о позитивном влиянии его на отдаленные результаты отсутствуют.

Обратное соотношение фаз дыхательного цикла иногда является единственным методом, позволяющим обеспечить нормальный дыхательный объем и минутную вентиляцию. Но инверсия дыхательного цикла проводится при низких значениях ПДКВ, и это идет вразрез с данными, показывающими, что лучшие результаты связаны с применением как раз высоких значений ПДКВ. Прямых сравнений инверсии времени фаз дыхательного цикла с применением высоких значений ПДКВ в литературе найти не удалось, поэтому судить о преимуществах какого-либо из методов не представляется возможным. Недостаточное число исследований по эффективности данного режима ИВЛ не позволяет рекомендовать его для рутинного применения у пациентов с морбидным ожирением. Для обоснования тактики респираторной терапии у таких больных, подвергающихся операциям с использованием лапароскопической технологии в положении Тренделенбурга, должны быть проведены дополнительные исследования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аброськин О. И. Обоснование инверсии фаз дыхательного цикла у пациентов с ожирением при лапароскопической холецистэктомии: автореф. дис. канд. мед. наук. – Саранск, 2007. – 21 с.
2. Анипченко Н. Н. Анестезиологическое обеспечение лапароскопических операций по поводу ахалазии кардии и грыж пищеводного отверстия диафрагмы: дис. канд. мед. наук. – Москва, 2018. – 132 с.

REFERENCES

1. Abroskin O.I. Substantiation of the inversion of the phases of the respiratory cycle in obese patients with laparoscopic cholecystectomy. Synopsis of Cand. Diss. Saransk, 2007, 21 p. (In Russ.)
2. Anipchenko N.N. Anesthesiological support in laparoscopic operations for achalasia of the cardia and hernia of the esophageal opening of the diaphragm. Cand. Diss. Moscow, 2018, 132 p. (In Russ.)

3. Анисимов М. А., Горобец Е. С., Якушина И. А. Эффективная анестезия при выполнении онкогинекологических операций у пациенток с сопутствующим морбидным ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 46–52. doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-46-52.
4. Туктамышев В. С., Кучумов А. Г., Няшин Ю. И. и др. Внутривнутрибрюшное давление человека // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 1 (59). – С. 22–31.
5. Крутова В. А., Мелконьянц Т. Г., Кравцова Н. А. и др. Лапароскопические операции в гинекологической практике // Учебно-методическое пособие. – Краснодар, 2016. – С. 30.
6. Adult Obesity Facts. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html/> (дата обращения 01.07.2022).
7. Bellamy M., Struys M. Anesthesia for the overweight and obese patient. Oxford, Oxford University Press. – 2007. – 108 p. ISBN 0199233950.
8. Campos N. S., Bluth T., Hemmes S. N. T. et al. Intraoperative positive end-expiratory pressure and postoperative pulmonary complications: a patient-level meta-analysis of three randomised clinical trials // Br J Anaesth. – 2022. – Vol. 128, № 6. – P. 1040–1051. doi: 10.1016/j.bja.2022.02.039.
9. Costa Souza G. M., Santos G. M., Zimpel S. A. et al. Intraoperative ventilation strategies for obese patients undergoing bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis // BMC Anesthesiology. – 2020. – Vol. 20, № 1. doi: 10.1186/s12871-020-0936-y.
10. Cusimano M. C., Simpson A. N., Dossa F. et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221, № 5. – P. 410–428. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.004.
11. Elshazly M., Khair T., Bassem M. et al. The use of intraoperative bedside lung ultrasound in optimizing positive end expiratory pressure in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgeries // Surgery for Obesity and Related Diseases. – 2021. – Vol. 17, Issue. 2. – P. 372–378. doi: 10.1016/j.soard.2020.09.023.
12. Ghodrati M. R., Pournajafian A. R., Tavoosian S. D. et al. A clinical trial of volume- versus pressure-controlled intraoperative ventilation during laparoscopic bariatric surgeries // Surgery for Obesity and Related Diseases. – 2021. – Vol. 17, Issue. 1. – P. 81–89. doi: 10.1016/j.soard.2020.08.034.
13. Kyle E. B., Maheux-Lacroix S., Boutin A. et al. Low vs standard pressures in gynecologic laparoscopy: a systematic review // JSLS. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. e2015.00113. doi: 10.4293/JSLS.2015.00113.201620e2015.00113.
14. Ladosky W., Botelho M. A., Albuquerque J. P. Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients // Respir Med. – 2001. – Vol. 95. – P. 281–286.
15. Lambert D. M., Marceau S., Forse R. A. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese // Obes Surg. – 2005. – Vol. 15, № 9. – P. 1225–1232. doi: 10.1381/096089205774512546.
16. Sembroski E., Sanghavi D., Bhardwaj A. inverse ratio ventilation. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535395/> (дата обращения 20.03.22). PMID: 30571016.
17. Shono A., Nozomi K., Fujihara T. et al. Positive end-expiratory pressure and distribution of ventilation in pneumoperitoneum combined with steep Trendelenburg position // Anesthesiology. – 2020. – Vol. 132, № 3. – P. 476–490. doi: 10.1097/ALN.0000000000003062.
18. Sprung J., Whalley D. G., Falcone T. et al. The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy // Anesth Analg. – 2002. – Vol. 94, № 5. – P. 1345–1350. doi: 10.1097/0000539-200205000-00056.
19. Sprung J., Whalley D. G., Falcone T. et al. The effects of tidal volume and respiratory rate on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopy in morbidly obese patients // Anesth Analg. – 2003. – Vol. 97, № 1. – P. 268–274. doi: 10.1213/01.ane.0000067409.33495.1f.
20. Sugerman H., Windsor A., Bessos M. et al. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity // J Intern Med. – 1997. – Vol. 241, № 1. – P. 71–79. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.89104000.x.
21. Sümer I., Topuz U., Alver S. et al. Effect of the “recruitment” maneuver on respiratory mechanics in laparoscopic sleeve gastrectomy surgery // Obes Surg. – 2020. – Vol. 30, № 7. – P. 2684–2692. doi: 10.1007/s11695-020-04551-y.
22. Tokar M. K., Altıparmak B., Uysal A. İ. et al. Comparison of pressure-controlled volume-guaranteed ventilation and volume-controlled ventilation in obese patients during gynecologic laparoscopic surgery in the Trendelenburg position // Brazilian Journal of Anesthesiology. – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. 553–560. doi: 10.1016/j.bjan.2019.09.003.
23. Uccella S., Bonzini M., Palomba S. et al. The effects of body mass index on lung volumes // Minim Invasive Gynecol. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 53–61. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.007.
3. Anisimov M.A., Gorobets E.S., Yakushina I.A. Effective anesthesia for onco-gynecological surgeries in female patients with concurrent obesity. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 46-52. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2015-12-6-46-52.
4. Tuktamysh V.S., Kuchumov A.G., Nyashin Yu.I. et al. Human intra-abdominal pressure. *Russian Journal of Biomechanics*, 2013, vol. 17, no. 1 (59), pp. 22-31.
5. Krutova V. A., Melkonyants T. G., Kravtsova N. A. et al. *Laparoscopic operations in gynecological practice. Handbook*. Krasnodar, 2016, pp. 30.
6. Adult Obesity Facts. (Epub.). Available: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html/> (Accessed 01.07.2022).
7. Bellami M., Struys M. *Anesthesia for the overweight and obese patient*. Oxford, Oxford University Press, 2007, pp. 108. ISBN 0199233950.
8. Campos N.S., Bluth T., Hemmes S.N.T. et al. Intraoperative positive end-expiratory pressure and postoperative pulmonary complications: a patient-level meta-analysis of three randomised clinical trials. *Br J Anaesth*, 2022, vol. 128, no. 6, pp. 1040-1051. doi: 10.1016/j.bja.2022.02.039.
9. Costa Souza G.M., Santos G.M., Zimpel S.A. et al. Intraoperative ventilation strategies for obese patients undergoing bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, 2020, vol. 20, no. 1. doi: 10.1186/s12871-020-0936-y.
10. Cusimano M.C., Simpson A.N., Dossa F. et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol.*, 2019, vol. 221, no. 5, pp. 410-428. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.004.
11. Elshazly M., Khair T., Bassem M. et al. The use of intraoperative bedside lung ultrasound in optimizing positive end expiratory pressure in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgeries. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2021, vol. 17, issue 2, pp. 372-378. doi:10.1016/j.soard.2020.09.023.
12. Ghodrati M.R., Pournajafian A.R., Tavoosian S.D. et al. A clinical trial of volume- versus pressure-controlled intraoperative ventilation during laparoscopic bariatric surgeries. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2021, vol. 17, issue 1, pp. 81-89. doi:10.1016/j.soard.2020.08.034.
13. Kyle E.B., Maheux-Lacroix S., Boutin A. et al. Low vs standard pressures in gynecologic laparoscopy: a systematic review. *JSLS*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. e2015.00113. doi: 10.4293/JSLS.2015.00113.201620e2015.00113.
14. Ladosky W., Botelho M.A., Albuquerque J.P. Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med*, 2001, vol. 95, pp. 281-286.
15. Lambert D.M., Marceau S., Forse R.A. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. *Obes Surg*, 2005, vol. 15, no. 9, pp. 1225-1232. doi: 10.1381/096089205774512546.
16. Sembroski E., Sanghavi D., Bhardwaj A. inverse ratio ventilation. (Epub.). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535395/> (Accessed 20.03.2023). PMID: 30571016.
17. Shono A., Nozomi K., Fujihara T. et al. Positive end-expiratory pressure and distribution of ventilation in pneumoperitoneum combined with steep Trendelenburg position. *Anesthesiology*, 2020, vol. 132, no. 3, pp. 476-490. doi: 10.1097/ALN.0000000000003062.
18. Sprung J., Whalley D.G., Falcone T. et al. The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy. *Anesth Analg*, 2002, vol. 94, no. 5, pp. 1345-1350. doi: 10.1097/0000539-200205000-00056.
19. Sprung J., Whalley D.G., Falcone T. et al. The effects of tidal volume and respiratory rate on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopy in morbidly obese patients. *Anesth Analg*, 2003, vol. 97, no. 1, pp. 268-274. doi: 10.1213/01.ane.0000067409.33495.1f.
20. Sugerman H., Windsor A., Bessos M. et al. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J Intern Med*, 1997, vol. 241, no. 1, pp. 71-79. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.89104000.x.
21. Sümer I., Topuz U., Alver S. et al. Effect of the “recruitment” maneuver on respiratory mechanics in laparoscopic sleeve gastrectomy surgery. *Obes Surg*, 2020, vol. 30, no. 7, pp. 2684-2692. doi: 10.1007/s11695-020-04551-y.
22. Tokar M.K., Altıparmak B., Uysal A.İ. et al. Comparison of pressure-controlled volume-guaranteed ventilation and volume-controlled ventilation in obese patients during gynecologic laparoscopic surgery in the Trendelenburg position. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2019, vol. 69, no. 6, pp. 553-560. doi: 10.1016/j.bjan.2019.09.003.
23. Uccella S., Bonzini M., Palomba S. et al. The effects of body mass index on lung volumes. *Minim Invasive Gynecol*, 2016, vol. 23, no. 1, pp. 53-61. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.007.

24. Van Hecke D., Bidgoli J. S., Van der Linden P. Does lung compliance optimization through peep manipulations reduce the incidence of postoperative hypoxemia in laparoscopic bariatric surgery? A Randomized Trial. *Obes Surg.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 1268–1275. doi: 10.1007/s11695-018-03662-x.
25. Wilson A., Longhi J., Goldman C. et al. Intra-abdominal pressure and the morbidly obese patients: The effect of body mass index. *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care.* – 2010. – Vol. 69, № 1. – P. 78–83. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e05a79.
26. WHO European Regional Obesity Report 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738> (дата обращения 20.03.22). ISBN: 9789289057738
27. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the PROtective VEntilation Network (PROVENet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. Effect of intraoperative high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers vs low PEEP on postoperative pulmonary complications in obese patients: A randomized clinical trial. *JAMA.* – 2019. – Vol. 321, № 23. – P. 2292–2305. doi: 10.1001/jama.2019.7505.
28. Xu L., Shen J., Yan M. The effect of pressure-controlled inverse ratio ventilation on lung protection in obese patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. *J Anesth.* – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 651–656. doi: 10.1007/s00540-017-2369-4.
29. Zhang W. P., Zhu S. M. The effects of inverse ratio ventilation on cardiopulmonary function and inflammatory cytokine of bronchoalveolar lavage in obese patients undergoing gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* – 2016. – Vol. 54, № 1. – P. 1–5. doi: 10.1016/j.aat.2015.11.001.
24. Van Hecke D., Bidgoli J.S., Van der Linden P. Does lung compliance optimization through peep manipulations reduce the incidence of postoperative hypoxemia in laparoscopic bariatric surgery? A Randomized Trial. *Obes Surg.* 2019, vol. 29, no. 4, pp. 1268-1275. doi: 10.1007/s11695-018-03662-x.
25. Wilson A., Longhi J., Goldman C. et al. Intra-abdominal pressure and the morbidly obese patients: The effect of body mass index. *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care*, 2010, vol. 69, no. 1, pp. 78-83. doi:10.1097/TA.0b013e3181e05a79.
26. WHO European Regional Obesity Report 2022. (Epub.), Available: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738> (Accessed 20.03.2023). ISBN: 9789289057738.
27. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the PROtective VEntilation Network (PROVENet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. Effect of intraoperative high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers vs low PEEP on postoperative pulmonary complications in obese patients: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2019, vol. 321, no. 23, pp. 2292-2305. doi: 10.1001/jama.2019.7505.
28. Xu L., Shen J., Yan M. The effect of pressure-controlled inverse ratio ventilation on lung protection in obese patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. *J Anesth*, 2017, vol. 31, no. 5, pp. 651-656. doi: 10.1007/s00540-017-2369-4.
29. Zhang W.P., Zhu S.M. The effects of inverse ratio ventilation on cardiopulmonary function and inflammatory cytokine of bronchoalveolar lavage in obese patients undergoing gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2016, vol. 54, no. 1, pp. 1-5. doi: 10.1016/j.aat.2015.11.001.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68,
Тел.: +7(812) 43-99-555, e-mail: spbmaanestez@mail.ru

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

Гурин Михаил Николаевич
врач анестезиолог-реаниматолог НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Петрова
SPIN: 2599-4208

Головач Владислав Михайлович
ординатор отделения анестезиологии-реаниматологии
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова

Берлев Игорь Викторович – д-р мед. наук, профессор,
зав. отделением онкогинекологии НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Петрова

Глушченко Владимир Анатольевич
д-р мед. наук, профессор, зав. научным отделением
анестезиологии, реаниматологии и альгологии НМИЦ
онкологии им. Н. Н. Петрова; профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова
SPIN: 1274-9977

Розенгард Сергей Аркадьевич
канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии-
реаниматологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

NMRC of Oncology named after N. N. Petrov,
68, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia
Tel.: +7(812) 43-99-555, e-mail: spbmaanestez@mail.ru

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

Gurin Mikhail N.
Intensivist, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov
SPIN: 2599-4208

Golovach Vladislav M.
Clinical Resident of Anesthesiology and Intensive Care
Department, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov

Berlev Igor V.
Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov

Glushchenko Vladimir A.
Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department
of Anesthesiology, Intensive Care and Algology, NMRC of
Oncology named after N. N. Petrov; Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Pavlov University
SPIN: 1274-9977

Rosengard Sergey A.
Cand. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov



Внедрение контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» при обучении ординаторов по специальности «анестезиология и реаниматология»

К. А. ЦЫГАНКОВ¹, Л. В. АРСЕНТЬЕВ¹, А. В. ЩЕГОЛЕВ¹, А. А. АНДРЕЕНКО^{1,2}

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

² Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, РФ

Цель – провести апробацию контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» и оценить частоту допускаемых ошибок без него и с его использованием.

Материалы и методы. В исследование включены 32 ординатора 1 года обучения по специальности «анестезиология и реаниматология», у которых предварительно проводили теоретические лекционные занятия по теме «Организация рабочего места анестезиолога». В симуляционном центре исследуемым было предложено подготовить рабочее место анестезиолога. Обучаемые были разделены на 2 группы. 1-я группа – выполнение задания без предварительного ознакомления с чек-листом и 2-я группа – ознакомление с чек-листом. Оценку осуществляли два преподавателя независимо друг от друга с использованием контрольного листа, модифицированного для объективной оценки исследуемых.

Результаты. В 1-й группе с поставленной задачей справилось 8 (50%) обучаемых, во 2-й группе в 15 случаях (94%) отмечено успешное выполнение задания. Проверку наличия средств для интубации трахеи успешно выполнили обучаемые в обеих группах. В то же время выявлены пункты: проведение теста на утечку и проверка правильности функционирования наркозно-дыхательного аппарата, с которыми не смогли справиться исследуемые, что требовало более детального рассмотрения, как на теоретических, так и практических занятиях данных вопросов.

Вывод. Использование контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» позволяет повысить эффективность обучения ординаторов и снизить количество допускаемых ошибок.

Ключевые слова: ординатура, анестезиология и реаниматология, практические навыки, аттестация в анестезиологии, образование в анестезиологии

Для цитирования: Цыганков К. А., Арсентьев Л. В., Щеголев А. В., Андреев А. А. Внедрение контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» при обучении ординаторов по специальности «анестезиология и реаниматология» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 91–95. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-91-95

Implementation of the checklist «Organization of the workplace of an anesthesiologist» during the training of residents in the specialty: «Anesthesiology and resuscitation»

K. A. TSYGANKOV¹, L. V. ARSENTIEV¹, A. V. SHCHEGOLEV¹, A. A. ANDREENKO^{1,2}

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

The objective – to test the checklist «Organization of the workplace of an anesthesiologist» and evaluate the frequency of mistakes made without it and with its use.

Materials and methods. The study included 32 residents of the first year of study in the specialty «Anesthesiology and Resuscitation», who had previously held theoretical lectures on the topic: «Organization of the workplace of an anesthesiologist». In the simulation center, the subjects were asked to prepare the anesthesiologist's workplace. The trainees were divided into two groups. The 1st group – performing the task without prior acquaintance with the checklist and the 2nd group – acquaintance with the checklist. The assessment was carried out by two teachers independently of each other using a checklist modified for objective assessment of the subjects.

Results. In the 1st group, 8 (50%) students coped with the task, in the 2nd group, in 15 cases (94%), the task was successfully completed. Checking the availability of funds for tracheal intubation was successfully completed by trainees in both groups. At the same time, points were identified: a leak test and checking the correct functioning of the anesthetic-respiratory apparatus, which the subjects could not cope with, which required more detailed consideration, both in theoretical and practical classes of these issues.

Conclusion. The use of the checklist: «Organization of the workplace of an anesthesiologist» allows to increase the effectiveness of training of residents and reduce the number of mistakes made.

Key words: residency, anesthesiology and resuscitation, practical skills, certification in anesthesiology, education in anesthesiology

For citation: Tsygankov K. A., Arsentiev L. V., Shchegolev A. V., Andreenko A. A. Implementation of the checklist «Organization of the workplace of an anesthesiologist» during the training of residents in the specialty: «Anesthesiology and resuscitation». *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 91-95. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-91-95

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

Correspondence:
Kirill A. Tsygankov
E-mail: doctorcygankov@mail.ru



Рабочее место анестезиолога (симуляционный центр)
Workplace of the anesthesiologist (simulation center)

Несмотря на развитие анестезиологии и реаниматологии, осложнения продолжают регистрировать [11]. При этом одной из основных причин остается человеческий фактор [6, 8]. Так, J. В. Cooper et al. (1984) в своем исследовании продемонстрировали, что от 22 до 33% развития осложнений на этапах анестезии связаны с отказом от проверки и подготовки рабочего места перед анестезией [5, 9]. Причинами этого являлись спешка, отвлечения внимания, усталость врача анестезиолога-реаниматолога (далее анестезиолога) [9]. Другими словами, данные причины были предотвратимыми. С целью снижения влияния человеческого фактора на развитие осложнений в практику анестезиолога внедряют чек-листы [7, 9, 10]. Особенно это важно на этапе обучения по специальности «анестезиология и реаниматология» для формирования необходимого алгоритма действий в операционной [1–3]. В то же время существуют различные подходы к обучению, не всегда правильные и не совпадающие с реализацией ключевого принципа «делай как надо» [4].

Более того, проведенный анализ литературы недостаточно освещает важность и методику организации рабочего места анестезиолога при обучении в ординатуре по специальности «анестезиология и реаниматология». Данный факт побудил выполнить собственное исследование.

Цель – провести апробацию контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» и оценить частоту допускаемых ошибок без него и с его использованием.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное рандомизированное исследование на базе симуляционного центра Военно-медицинской академии

им. С. М. Кирова. В исследование включены 32 ординатора 1 года обучения, с которыми за месяц до начала исследования были проведены теоретические лекционные занятия по теме «Организация рабочего места анестезиолога». Накануне проведения исследования была объявлена тема предстоящего занятия. С целью контроля усвоения полученной информации в симуляционном центре обучаемым было предложено подготовить рабочее место анестезиолога перед проведением плановой общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентилиацией легких (рисунок).

Объективную оценку действий обучаемых проводили 2 преподавателя кафедры военной анестезиологии и реаниматологии независимо друг от друга с использованием бумажного контрольного листа, представленного в табл. 1. В основе чек-листа использовали ранее предложенный контрольный лист проверки анестезиологического оборудования, который был дополнен и оптимизирован для объективного контроля обучаемых [7]. По результатам заполненного чек-листа сравнивали и анализировали результаты, а также количество общих баллов.

Перед исследованием обучаемые были разделены на 2 группы: выполнение задания без предварительного ознакомления с чек-листом – 1-я группа, 2-я – ознакомление с чек-листом. Успешным прохождением задания считали выполнение не менее 15 пунктов (70%) чек-листа.

Первичной конечной точкой эффективности использования чек-листа считали количество допущенных ошибок ординаторами в сравнении с группой без предварительного ознакомления с контрольным листом. Также анализировали полученные результаты преподавателей при независимой оценке исследуемых.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0. Тестирование гипотезы на нормальность распределения проводили с помощью графических методов (гистограмма, квантильная диаграмма) и статистического критерия (тест Шапиро – Уилка). Межгрупповые сравнения в отношении номинальных данных проводили с использованием χ^2 (Хи-квадрат Пирсона) с поправкой на непрерывность Йейтса. Для сравнительного анализа полученных преподавателями баллов проводили поиск различий с использованием критерия Манна – Уитни. Уровнем значимости, при котором нулевую гипотезу об отсутствии различий в группах отвергали, считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Целью данной работы являлась оценка эффективности использования контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» при обучении ординаторов. В ходе исследования было выявлено, что в группе без предварительного ознакомления с чек-листом у 8 (50%) обучаемых постав-

Таблица 1. Контрольный лист проверки оборудования перед анестезией

Table 1. Checklist for checking equipment before anesthesia

Действие аккредитуемого	Баллы	Критерий оценки
Проверить наличие резервного источника питания	1	☐ да ☐ нет
Проверить подключение наркозно-дыхательного аппарата к кислороду: – подача из баллона – централизованная подача	1	☐ да ☐ нет
Проверить отведение системы отработанных газов, газовый фильтр	1	☐ да ☐ нет
Проверить подсоединение дыхательного контура наркозно-дыхательного аппарата	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие, состояние дыхательного мешка, целостность бактериальных фильтров	1	☐ да ☐ нет
Проверить степень наполнения, герметичность крепления и цвет абсорбера	1	☐ да ☐ нет
Проверить испаритель:	1	
Установлен на ноль (не заблокирован)		☐ да ☐ нет
Испаритель наполнен до отметки		☐ да ☐ нет
Испаритель зафиксирован, не наклонен		☐ да ☐ нет
Проверить экстренную подачу кислорода	1	☐ да ☐ нет
Провести тест на утечку наркозно-дыхательного аппарата	1	☐ да ☐ нет
Проверить правильность функционирования наркозно-дыхательного аппарата	1	☐ да ☐ нет
Выставить тревогу по кислороду	1	☐ да ☐ нет
Проверить монитор, установить тревоги и интервалы параметров витальной функции	1	☐ да ☐ нет
Проверить устройство для измерения кислорода	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие и работоспособность вакуум-аспиратора	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие мешка Амбу	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие и работоспособность ларингоскопа	1	☐ да ☐ нет
Проверить и подготовить интубационную трубку	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие оборудования для альтернативных действий при непрогнозируемых трудных дыхательных путях	1	☐ да ☐ нет
Проверить возможность изменения положения операционного стола	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие и работоспособность дефибриллятора	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие наборов для пункции и катетеризации периферических и центральных вен	1	☐ да ☐ нет
Проверить наличие лекарственных препаратов для индукции и их маркировку	1	☐ да ☐ нет

ленная задача вызвала затруднение и полученный результат был меньше установленного проходного балла. Напротив, во 2-й группе в 15 случаях (94%) отмечено успешное выполнение задания. Полученные результаты имели значимую статистическую разницу $\chi^2 = 7,5$, $df = 1$, $p = 0,0019$, что может свидетельствовать об эффективности использования контрольного листа при обучении.

Детальный анализ чек-листов продемонстрировал, что ординаторы 1-й группы сразу переходили к проверке наличия средств для проведения интубации трахеи. С данными действиями справились как участники 1-й группы, так и 2-й. Статистической разницы в действии испытуемых групп выявлено не было (табл. 2).

Обращало на себя внимание невыполнение обучаемыми в исследуемых группах пункта – проведение теста на утечку наркозно-дыхательного аппарата (НДА). Методика выполнения данного пункта заключалась в переводе аппарата в режим SPONT, установление потока воздушной смеси 200 мл перекрытием выходного отверстия тройника и созданием давления в дыхательной системе на уровне 30 см вод. ст. путем нажатия экстренной подачи кислорода. Положительным тест считался

в случае постоянного давления на протяжении не менее 10 секунд. С данным пунктом в 1-й группе успешно справились всего 3 (19%) обучаемых, во 2-й группе, несмотря на предварительное ознакомление с чек-листом, 5 ординаторов (31%). Данный результат не имел статистического различия: $\chi^2 = 0,415$, $df = 1$, $p = 0,684$. Другим пунктом, вызвавшим затруднение, оказалась проверка правильности функционирования НДА. Алгоритм выполнения данного действия следующий: подсоединение имитатора легкого для тестирования к отверстию тройника, перевод НДА в режим «контроль по объему» с параметрами (дыхательный объем 400 мл, частота дыхания 12, соотношение вдох:выдох = 1:2, инспираторная пауза и положительное давление в конце выдоха выключены, максимальное давление в дыхательных путях – 40 см вод. ст., поток воздушной смеси 200 мл. При включении НДА проверяли правильность вывешиваемого на дисплей данного вентилятора. Убеждались в отсутствии несоответствующих сигналов тревог. С данной задачей в 1-й группе справились только 7 обучаемых (44%), а во 2-й группе – 10 ординаторов (62,5%) $\chi^2 = 0,288$, $df = 1$, $p = 0,479$.

После анализа ошибок, допущенных ординаторами, сравнивали итоговые оценки, зафиксирован-

Таблица 2. Статистическая анализ чек-листа

Table 2. Statistical analysis of the checklist

Действие аккредитуемого	1-я группа, n = 16 (%)	2-я группа, n = 16 (%)	Критерий (количество степеней свободы, вероятность)
Проверил наличие и работоспособность вакуум-аспиратора	13 (81%)	16 (100)	$\chi^2 = 3,3$, df = 1, $p = 0,226$
Проверил наличие мешка Амбу	12 (75)	15 (94)	$\chi^2 = 0,145$, df = 1, $p = 0,331$
Проверил наличие и работоспособность ларингоскопа	10 (62)	13 (81)	$\chi^2 = 0,239$, df = 1, $p = 0,432$
Проверил и подготовил интубационную трубку	12 (75)	15 (94)	$\chi^2 = 0,145$, df = 1, $p = 0,331$
Проверил наличие оборудования для альтернативных действий при непрогнозируемых трудных дыхательных путях	12 (75)	16 (100)	$\chi^2 = 0,03$, df = 1, $p = 0,109$
Проверил возможность изменения положения операционного стола	12 (75)	14 (87)	$\chi^2 = 0,36$, df = 1, $p = 0,651$
Проверил наличие и работоспособность дефибриллятора	11 (68)	14 (87)	$\chi^2 = 0,2$, df = 1, $p = 0,393$
Проверил наличие наборов для пункции и катетеризации периферических и центральных вен	14 (87)	16 (100)	$\chi^2 = 0,1$, df = 1, $p = 0,466$
Проверил наличие лекарственных препаратов для индукции и их маркировку	15 (94)	16 (100)	$\chi^2 = 0,31$, df = 1, $p = 1$

ные 2 преподавателями независимо друг от друга. Различия, выявленные в чек-листах, составляли менее 2%. Более точный анализ продемонстрировал отсутствие различий между итоговыми баллами преподавателей ($U = 136$, $Z = -0,847$, $p = 0,424$), что позволяет говорить о доступном объективном контроле при обучении.

Ограничением данного исследования можно считать одноцентровой характер работы с небольшой выборкой ординаторов.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало необходимость помимо теоретических лекционных материалов проведения практических занятий с использованием предложенного чек-листа, который закладывает необходимый ал-

горитм организации рабочего места анестезиолога. Также была выявлена недостаточная проработка вопросов, касающихся подготовки и проверки НДА и требующих более детального рассмотрения как на теоретических, так и практических занятиях, что позволило оптимизировать учебный процесс по данной тематике.

Вывод

Использование контрольного листа «Организация рабочего места анестезиолога» позволяет повысить эффективность обучения ординаторов по специальности «анестезиология и реаниматология» и снизить количество допускаемых ошибок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А. А., Арсентьев Л. В., Цыганков К. А. и др. Эффективность высокореалистической симуляции при обучении клинических ординаторов современным алгоритмам решения проблем «трудных дыхательных путей» // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 66, № 2. – С. 228–232.
2. Андреев А. А., Ершов Е. Н., Лахин Р. Е. и др. Оценка профессионального мастерства анестезиологов-реаниматологов // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 12. – С. 9–15.
3. Андреев А. А., Макаренко Е. П., Цыганков К. А. и др. Высокореалистичная симуляция при обучении клинических ординаторов действиям в критических ситуациях во время анестезии // Виртуальные технологии в медицине. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 6–8. DOI: 10.46594/2687-0037-2019-1-6.
4. Полушин Ю. С. Проблемные вопросы анестезиолого-реаниматологической помощи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 5–12. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-5-12.
5. Cooper J., Newbower R., Kitz R. An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: considerations for prevention and detection // *Anesthesiology*. – 1984. – Vol. 60, № 1. – P. 34–42. DOI: 10.1097/0000542-198401000-00008.
6. Cooper J., Newbower R., Long C. et al. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors // *Anesthesiology*. – 1978. – Vol. 49, № 6. – P. 399–406. DOI: 10.1097/0000542-197812000-00004.
7. Hartle A., Anderson E., Bythell V. et al. Checking anaesthetic equipment 2012: association of anaesthetists of Great Britain and Ireland // *Anaesthesia*. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 660–668. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2012.07163.
8. Jones C., Fawker-Corbett J., Groom P. et al. Morton, B. Human factors in preventing complications in anaesthesia: a systematic review // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73. – P. 12–24. DOI: 10.1111/anae.14136.
9. Krombach J., Marks J., Dubowitz G. et al. Development and implementation of checklists for routine anesthesia care: a proposal for improving patient

REFERENCES

1. Andreenko A.A., Arsentiev L.V., Tsygankov K.A. et al. Efficiency of highly realistic simulation in teaching clinical residents modern algorithms for solving the problems of “difficult airways”. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2019, vol. 66, no. 2, pp. 228–232. (In Russ.).
2. Andreenko A.A., Ershov E.N., Lakhin R.E. et al. Evaluation of the professional skills of anesthesiologists-resuscitators. *Military Medical Journal*, 2018, vol. 339, no. 12, pp. 9–15. (In Russ.).
3. Andreenko A.A., Makarenko E.P., Tsygankov K.A. et al. Highly realistic simulation in teaching clinical residents to act in critical situations during anesthesia. *Virtual Technologies in Medicine*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 6–8. (In Russ.) DOI: 10.46594/2687-0037-2019-1-6.
4. Polushin Yu. S. Topical issues of anesthesiology and intensive care. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 5–12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-5-12.
5. Cooper J., Newbower R., Kitz R. An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: considerations for prevention and detection. *Anesthesiology*, 1984, vol. 60, no 1, pp. 34–42. doi: 10.1097/00000542-198401000-00008.
6. Cooper J., Newbower R., Long C. et al. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology*, 1978, vol. 49, no 6, pp. 399–406. doi: 10.1097/00000542-197812000-00004.
7. Hartle A., Anderson E., Bythell V. et al. Checking anaesthetic equipment 2012: association of anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, 2012, vol. 67, no 6, pp. 660–668. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07163.
8. Jones C., Fawker-Corbett J., Groom P. et al. Morton, B. Human factors in preventing complications in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, pp. 12–24. doi: 10.1111/anae.14136.
9. Krombach J., Marks J., Dubowitz G. et al. Development and implementation of checklists for routine anesthesia care: a proposal for improving patient

- safety // *Anesthesia Analgesia*. – 2015. – Vol. 121, № 4. – P. 1097-1103. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000923.
10. Marshall S., Touzell A. Human factors and the safety of surgical and anaesthetic care // *Anaesthesia*. – 2020. – Vol. 75. – P. 34–38. DOI: 10.1111/anae.14830.
11. Merry A., Mitchell S. Complications of anaesthesia // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73 – P.7–11. DOI: 10.1111/anae.14135.
- safety. *Anesthesia Analgesia*, 2015, vol. 121, no 4, pp. 1097-1103. doi: 10.1213/ANE.0000000000000923.
10. Marshall S., Touzell A. Human factors and the safety of surgical and anaesthetic care. *Anaesthesia*, 2020, vol. 75, pp. 34-38. doi: 10.1111/anae.14830.
11. Merry A., Mitchell S. Complications of anaesthesia. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, pp. 7-11. doi: 10.1111/anae.14135.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Тел.: 8 (812) 329–71–21

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Тел.: 8 (812) 605–03–03

Цыганков Кирилл Алексеевич

*канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ВМА им. С. М. Кирова
E-mail: doctorcygankov@mail.ru,
ORCID: 0000-0002-2357-0685, SPIN: 7133-0503*

Арсентьев Леонид Вадимович

*канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ВМА им. С. М. Кирова
E-mail: arsentevlvm@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5886-9900, SPIN: 8514-7396*

Щеголев Алексей Валерианович

*д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры военной (начальник клиники) анестезиологии и реаниматологии, ВМА им. С. М. Кирова
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439, SPIN: 4107-6860*

Андреев Александр Александрович

*канд. мед. наук, доцент, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, доцент кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ВМА им. С.М. Кирова
E-mail: aaa010803@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5542-9280, SPIN: 7046-9661*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev str., Saint Petersburg, Russia,
Tel.: 8 (812) 329–71–21*

*194044, City Mariinsky Hospital,
56, Liteiny ave., Saint Petersburg, Russia, 191014,
Tel.: 8 (812) 605–03–03*

Tsygankov Kirill A.

*Cand. of Sci. (Med.), Teacher of Military Anesthesiology and Intensive Care Department, Military Medical Academy
E-mail: doctorcygankov@mail.ru,
ORCID: 0000-0002-2357-0685*

Arsentiev Leonid V.

*Cand. of Sci. (Med.), Teacher of Military Anesthesiology and Intensive Care Department, Military Medical Academy
E-mail: arsentevlvm@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5886-9900*

Shchegolev Aleksey V.

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

Andreenko Alexander A.

*Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Associate Professor of Military Anesthesiology and Intensive Care Department, Military Medical Academy
E-mail: aaa010803@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5542-9280, SPIN: 7046-9661*



Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови

А. В. ДЕХНИЧ¹, А. Ю. КУЗЬМЕНКОВ¹, Д. А. ПОПОВ², И. В. ШЛЫК³, М. В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, РФ

² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к выбору антимикробной терапии при тяжелых инфекциях, связанные с дальнейшим ростом антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов и отсутствием достаточно эффективных «универсальных» схем эмпирической антибиотикотерапии. Последние международные и отечественные рекомендации ориентируются на «патоген-специфичный» подход, направленный на лечение инфекций, вызванных конкретными проблемными резистентными возбудителями. Применение таких «патоген-специфичных» рекомендаций невозможно без наличия соответствующих качественных микробиологических данных. Дальнейшая эволюция методов диагностики идет в направлении создания тест-систем, позволяющих детектировать основные возбудители инфекции и наиболее важные гены антибиотикорезистентности, сокращающие время от момента взятия клинического материала для микробиологического исследования до получения результата, влияющего на выбор режима антибиотикотерапии.

В статье представлены практические рекомендации по выбору препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе клинической интерпретации результатов, получаемых при использовании «гиперплексной» панели BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2BCID2) с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов».

Ключевые слова: бактериемия, сепсис, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, диагностика, ПЦР

Для цитирования: Дехнич А. В., Кузьменков А. Ю., Попов Д. А., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 96–107. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107

Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures

A. V. DEKHNICH¹, A. YU. KUZMENKOV¹, D. A. POPOV², I. V. SHLYK³, M. V. EDELSHTEIN¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Cardinal changes in approaches to the choice of antimicrobial therapy for severe infections have occurred in recent years. They are associated with the growth of antibiotic resistance of nosocomial pathogens and the lack of sufficiently effective «universal» schemes of empirical antibiotic therapy. Recent international and domestic recommendations focus on a «pathogen-specific» approach aimed at the treatment of infections caused by specific problematic resistant pathogens. The application of such «pathogen-specific» recommendations is not possible without the availability of appropriate quality microbiological data. The further evolution of diagnostic methods is directed creating test systems that allow detecting the main pathogens of infection and the most important antibiotic resistance genes, allowing to reduce the time from the moment of taking clinical material for microbiological examination to obtaining the result that affects the choice of antibiotic therapy regimen.

The review contains practical recommendations on the choice of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the clinical interpretation of the results obtained using the «hyperplex» panel BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2BCID2), taking into account the statements set out in the guidelines «Diagnosis and antimicrobial therapy for infections caused by polyresistant strains of microorganisms».

Key words: bacteremia, sepsis, antibiotic therapy, antibiotic resistance, diagnostics, PCR

For citation: Dekhnic A. V., Kuzmenkov A. Yu., Popov D. A., Shlyk I. V., Edelshtein M. V. Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 96-107. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107

Для корреспонденции:

Андрей Владимирович Дехнич
E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Correspondence:

Andrey V. Dekhnic
E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Введение

В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к выбору антимикробной терапии при тяжелых инфекциях. Эти изменения связаны с выходом проблемы антибиотикорезистентности на принципиально новый уровень, особенно за счет нозокомиальных (внутрибольничных)

патогенов, и отсутствием достаточно эффективных «универсальных» схем эмпирической антибиотикотерапии.

Оптимальным подходом является назначение эмпирической антибиотикотерапии на основании данных локального эпидемиологического мониторинга антибиотикорезистентности. При этом, если в лечебном подразделении широко распростра-

нены и карбапенемо-резистентные клебсиеллы, и ацинетобактер, и синегнойная палочка, грибковые инфекции, а также инфекции, вызванные стафилококками, энтерококками и другими множественно-резистентными патогенами, то какой режим терапии может обеспечить уверенное перекрытие всех этих микроорганизмов и быть при этом приемлемым с точки зрения безопасности? Такого режима монотерапии на настоящий момент не существует, а вариант назначения всем пациентам с серьезными инфекциями «коктейля» из 3 и более препаратов неприемлем ни с точки зрения дальнейшей селекции антибиотикорезистентности, ни с точки зрения безопасности терапии и экономической нагрузки на систему здравоохранения. Мы надеемся на появление новых антибиотиков, которые смогут предоставить новые возможности лечения проблемных инфекций. Но в мире сейчас нет препаратов на стадии клинической разработки, претендующих на статус «универсального режима терапии», в основном они направлены на решение отдельных конкретных проблем антибиотикорезистентности. Кроме того, при нерациональном применении новых антибиотиков к ним также быстро разовьется устойчивость.

Ввиду возросшей сложности подходов к выбору антибиотикотерапии, связанной с распространением антибиотикорезистентности, в течение последних лет в мире начала трансформироваться парадигма формирования рекомендаций по лечению инфекций. Если ранее рекомендации формировались исходя из нозологии и места развития инфекции (например, нозокомиальная пневмония, внебольничные инфекции мочевых путей и т.д.), то сейчас уже есть отдельные «патоген-специфичные» рекомендации, основной целью которых является рассмотрение вопросов лечения инфекций, вызванных проблемными резистентными возбудителями. Так, Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA, США) выпустило рекомендации по лечению инфекций, вызванных антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями (включая *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*) [18, 19]. Европейское общество по клинической микробиологии и инфекциям опубликовало схожие по направленности рекомендации, в которых рассматривается терапия инфекций, вызванных энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином III поколения, а также карбапенеморезистентными штаммами энтеробактерий, синегнойной палочки и ацинетобактера [12]. В РФ в 2022 году вышла обновленная версия методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», в которых, в отличие от американского и европейского документов, рассматривается значительно более широкий перечень патогенов, включая не только грамотрицательные микроорганизмы, но и грамположительные кокки,

и грибы [1]. Естественно, что применение таких «патоген-специфичных» рекомендаций невозможно без наличия соответствующих качественных микробиологических данных.

Детальное рассмотрение вопросов важности скорейшего назначения максимально эффективной терапии и взаимосвязи между исходами инфекции и временем до назначения эффективной антибиотикотерапии не входит в задачи данной статьи. Но, в целом, на настоящий момент общепринятой и обоснованной точкой зрения является понимание необходимости стремления к максимально раннему назначению антибиотиков, активных в отношении возбудителя инфекции у конкретного пациента [6]. В этом контексте наиболее перспективным направлением повышения эффективности антибиотикотерапии видится как можно более быстрое этиотропное (таргетное) назначение антибиотиков. Это возможно только при ускорении получения результата микробиологического исследования без значительных «компромиссов» в информативности получаемого результата. Методы «классической» бактериологии, при их высокой информативности, к сожалению, не могут дать нам оформленный конечный результат быстрее, чем за 2–3 суток. Ставшие широкодоступными в последнее десятилетие коммерческие тест-системы, работающие на основе технологий амплификации нуклеиновых кислот, при скорости получения результата дают хоть и важную, но ограниченную информацию (наличие генов сериновых карбапенемаз, металло-карбапенемаз, наличие генов *mecA*, *mcr*, *VanA*, *VanB*) [3, 8, 11]. Дальнейшая эволюция диагностики на основе технологий амплификации нуклеиновых кислот за счет сочетания усовершенствованных микрофлюидных технологий и увеличения числа одновременно детектируемых мишеней (плексности тест-систем) позволила значительно повысить информативность данного метода. На настоящий момент можно сказать, что именно такие «гиперплексные» тест-системы, позволяющие детектировать и основных возбудителей инфекции, и наиболее важные гены антибиотикорезистентности в наибольшей степени дают возможность сократить время от момента взятия клинического материала для микробиологического исследования до получения результата, влияющего на выбор режима антибиотикотерапии. Это наиболее важно для пациентов с серьезными инфекциями, в особенности инфекциями, сопровождающимися бактериемией, поскольку именно у таких пациентов раннее назначение эффективной антибиотикотерапии оказывает наибольшее влияние на снижение летальности [7, 20].

В нашей стране в 2022 г. была зарегистрирована для клинического использования «гиперплексная» панель BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2; FilmArray, bioMérieux, Франция). Данная панель позволяет детектировать в положительных гемокультурах 33 наиболее значимых возбудителя бактериемии/фунгемии и 10 наиболее значимых генов антибиотикорезистентности (табл. 1) с временными

Таблица 1. Перечень микроорганизмов и генов антибиотикорезистентности, детектируемых панелью BCID2 [2]

Table 1. List of microorganisms and antibiotic resistance genes detected by the BCID2 panel [2]

Микроорганизмы	Гены/механизмы антибиотикорезистентности
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>	
• <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Enterococcus faecium</i> • <i>Staphylococcus</i> spp.* – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Staphylococcus epidermidis</i> – <i>Staphylococcus lugdunensis</i> • <i>Streptococcus</i> spp.** – <i>Streptococcus agalactiae</i> (группа B) – <i>Streptococcus pneumoniae</i> – <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа A) • <i>Listeria monocytogenes</i>	Стафилококковые гены метициллинорезистентности: • <i>mecA</i>, <i>mecC</i> Специфический маркер MRSA: • <i>MREJ</i> Энтерококковые гены устойчивости к гликопептидам • <i>vanA</i>, <i>vanB</i>
<i>Грамотрицательные микроорганизмы</i>	
• <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex • <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Enterobacterales</i>*** (ниже указаны энтеробактерии, детектируемые до вида/рода) – <i>Enterobacter cloacae</i> complex – <i>Escherichia coli</i> – <i>Klebsiella aerogenes</i> – <i>Klebsiella oxytoca</i> – <i>Klebsiella pneumoniae</i> группа – <i>Proteus</i> spp. – <i>Salmonella</i> spp. – <i>Serratia marcescens</i> • <i>Haemophilus influenza</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> (капсульные штаммы) • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Гены, кодирующие β-лактамазы расширенного спектра: • CTX-M Гены, кодирующие сериновые карбапенемазы: • KPC • OXA-48 группа Гены, кодирующие металло-карбапенемазы: • IMP • NDM • VIM Гены устойчивости к полимиксинам • <i>mcr-1</i>
<i>Дрожжи и дрожжеподобные грибы</i>	
• <i>Candida albicans</i> • <i>Candida krusei</i> • <i>Candida auris</i> • <i>Candida parapsilosis</i> • <i>Candida glabrata</i> • <i>Candida tropicalis</i> • <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	

* Детектируются все представители рода *Staphylococcus* кроме: *S. equorum*, *S. fluerettii*, *S. lentus*, *S. muscae*, *S. rostri*.** Детектируются β-гемолитические стрептококки, не входящие в группы A и B, а также большинство зеленящих стрептококков кроме: *S. equi*, *S. entericus*, *S. halitosis*, *S. hyovaginalis*, *S. minor*, *S. pantholopis*, *S. oralis*, *S. sobrinus*, *S. suis*, *S. uberis*. При низкой микробной нагрузке некоторые виды могут не детектироваться.*** Детектируются все представители порядка *Enterobacterales* кроме: *Providencia heimbachae*, *Photobacterium asymbiotica*, *Arsenophonus nasoniae*. Информация по специфичным подвидам, штаммам и серотипам доступна в инструкции к панели BCID2 (<https://www.biofiredx.qarad.eifu.online/ITI/RU/en/all?keycode=ITI0019>).

затратами около 1 часа [2]. На настоящий момент в РФ нет других разрешенных для клинического применения «гиперплексных» тест-систем, сопоставимых с панелью BCID2.

Панель BCID2 имеет существенные преимущества перед своей более ранней версией – BCID. Преимущество состоит в возможности дополнительной детекции следующих микроорганизмов и генов резистентности: *B. fragilis*, *C. auris*, *C. neoformans/gattii*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *K. aerogenes*, *Salmonella* spp., *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. maltophilia*, CTX-M, IMP, NDM, OXA-48, VIM, *mcr-1*, MREJ.

Значение отдельных генов резистентности, определяемых панелью BCID2, представлено в табл. 2. Особенно ценной является возможность определения наиболее значимых в России карбапенемаз для выбора эффективной антибиотикотерапии (табл. 3). Гены резистентности при использовании данной панели репортируются только при обнаружении соответствующих возбудителей (табл. 4).

Быстрота получения и информативность результата при использовании BCID2 могут вывести систему управления антимикробной терапией в стационаре на новый уровень. Так, в нескольких исследованиях первой версии панели BCID было показано значительное снижение (от 33,5 до 10 часов) времени до назначения пациенту этиотропной (таргетной) терапии [5, 9, 10, 21]. Причем в исследовании с минимальной разницей во времени (10 часов) в группе сравнения использовался протокол ускоренного исследования на времяпролетном масс-спектрометре (MALDI-TOF MS) [21]; в остальных 3 исследованиях применение панели BCID позволило снизить время до назначения этиотропной терапии на 27,2 часа [10], 33,5 часа [9] и 39,1 часа [5] соответственно.

Значимое влияние использования панелей BCID и BCID2 на модификацию тактики антимикробной терапии также было продемонстрировано в целом ряде исследований, результаты которых представлены в табл. 5.

СИНДРОМАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА



1
ПЦР-тест

43
мишени

60
минут

Панель BIOFIRE® BLOOD CULTURE IDENTIFICATION 2 (BCID2) PANEL – это диагностический тест, предназначенный для анализа образцов положительных гемокультур методом мультиплексной ПЦР на наличие возбудителей инфекций кровотока, а также генов, определяющих устойчивость к антимикробным препаратам, **позволяет одновременно выявлять 33 патогена бактериальной и грибковой природы и 10 генов антибиотикорезистентности.**

ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii комплекс
Bacteroides fragilis
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Enterobacterales
Enterobacter cloacae комплекс
Escherichia coli
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae группа
Proteus spp.
Salmonella spp.
Serratia marcescens

- Совокупная чувствительность: **99%**¹
- Совокупная специфичность: **99,8%**¹

¹ Согласно данным проспективного клинического исследования, приведенного в инструкции по применению к набору реагентов Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel, BioFire Diagnostics.

ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp.
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus spp.
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ

Candida albicans
Candida auris
Candida glabrata
Candida krusei
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Cryptococcus neoformans/gattii

ГЕНЫ АНТИБИОТИКО- РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Карбапенемазы

KPC IMP
OXA-48-like NDM
VIM

БЛРС (ESBL)

CTX-M

Метициллин-резистентность

mecA/C
mecA/C и MREJ (MRSA)

Ванкомицин-резистентность

vanA/B

Колистин-резистентность

mcr-1



Узнайте
больше
о тесте BCID2

Таблица 2. Значение и источник отдельных генов резистентности, определяемых панелью BCID2

Table 2. The significance and source of individual resistance genes detected by the BCID2 panel

Детектируемый ген/механизм резистентности	Влияние гена резистентности на чувствительность к антибиотикам	Возможные источники гена резистентности
CTX-M	Наиболее клинически и эпидемиологически значимая в настоящее время группа β-лактамаз расширенного спектра действия. Устойчивость ко всем незащищенным цефалоспорином, кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол). Высокая вероятность устойчивости к ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином кроме цефтазидима/авибактама	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> и <i>E. coli</i> . Относительно редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
KPC	Группа сериновых карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам. Устойчивость ко всем незащищенным цефалоспорином, кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол). Устойчивость ко всем зарегистрированным в РФ ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином кроме цефтазидима/авибактама (некоторые мутантные варианты, например, KPC-31, KPC-33, KPC-44 и др. могут обеспечивать устойчивость к цефтазидиму/авибактаму)	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> . Относительно редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
OXA-48 группа	Группа сериновых карбапенемаз. На настоящий момент является преобладающей в РФ. Устойчивость к карбапенемам. Устойчивость к пенициллинам и ингибиторозащищенным пенициллинам. Высокая вероятность устойчивости к цефалоспорином и игибиторозащищенным цефалоспорином, кроме цефтазидима/авибактама (несмотря на то, что данные ферменты не расщепляют цефалоспорины III–V поколения, большинство штаммов-продуцентов проявляют к ним устойчивость за счет ко-продукции БЛРС и/или AmpC цефалоспорином)	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> . Редко – <i>Paeruginosa</i>
IMP	Группа металло-карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз). Устойчивость ко всем пенициллинам и цефалоспорином (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз) кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол)	Типично – <i>Paeruginosa</i> . Редко – <i>Enterobacterales</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>
NDM	Группа металло-карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз). Устойчивость ко всем пенициллинам и цефалоспорином (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз) кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол)	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> . Относительно редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
VIM	Группа металло-карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз). Устойчивость ко всем пенициллинам и цефалоспорином (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз) кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол)	Типично – <i>Paeruginosa</i> . Редко – <i>Enterobacterales</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>
<i>mcr-1</i>	Эпидемиологически значимый плазмидный ген устойчивости к полимиксинам	<i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>E. coli</i> . Редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
<i>mecA</i> и <i>mecC</i>	Гены, обеспечивающие устойчивость стафилококков ко всем β-лактамам антибиотикам кроме анти-MRSA цефемов (цефтаролин, цефтобиол)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> . Гены <i>mecA/C</i> не репортируются для других коагулазонегативных стафилококков (<i>Staphylococcus spp.</i>) в панели BCID2.
MREJ	Маркер наличия SCCmec (кассеты, несущие гены <i>mec</i>) в хромосоме <i>S. aureus</i> . Позволяет установить присутствие метициллинорезистентного <i>S. aureus</i> (MRSA) в качестве источника генов <i>mec</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>vanA</i> и <i>vanB</i>	Гены устойчивости к ванкомицину (гликопептидам) у энтерококков	<i>Enterococcus spp.</i> , наиболее часто – <i>E. faecium</i>

Таблица 3. Распространенность различных карбапенемаз у грамотрицательных бактерий в РФ [1]

Table 3. Prevalence of various carbapenemases in Gram(–) bacteria in the Russian Federation [1]

Карбапенемазы	<i>Enterobacterales</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
VIM*	+	++++	+
IMP*	+	++	+
NDM*	+++	+	+
OXA-48*	+++		
KPC*	++		
GES-5		+++	
OXA-23 группа			++++
OXA-24/40 группа			++++
OXA-58 группа			++

* – карбапенемазы, которые определяет тест-система BCID2; + – единичные случаи; ++ – множественные случаи или локальное распространение; +++/++++ – широкое распространение.

Таблица 4. Гены резистентности и соответствующие бактерии, определяемые панелью BCID2 [2]

Table 4. Resistance genes and corresponding bacteria detected by the BCID2 panel [2]

Ген (механизм) резистентности	Бактерия															
	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> комплекс	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> группа	<i>Proteus</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VanA/B	+	+														
mecA/C				+	+											
mecA/C и MREJ (MRSA)			+													
mcr-1								+	+	+	+	+		+		
CTX-M						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IMP						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KPC						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NDM						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
OXA-48-подобные							+	+	+	+	+	+	+	+	+	
VIM						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 5. Влияние использования BCAD/BCID2 на тактику терапии в условиях реальной клинической практики

Table 5. The effect of using BCAD/BCID2 on therapy tactics in real clinical practice

Популяция пациентов	Изменение тактики лечения	Комментарии по лечению	Интерпретация результатов	Версия панели [ссылка]
ОРИТ, взрослые пациенты с сепсисом	32%	92% – эскалация, 8% – деэскалация. В 14% были приняты меры по инфекционному контролю (изоляция 10 пациентов с <i>A.baumannii</i> и 1 – MRSA)	Реаниматолог	BCID [15]
Дети	54%	25% – деэскалация/отмена, 19% – старт/изменение терапии. В 10% пациенты были раньше выписаны	Рекомендации от команды по клинической микробиологии/инфекциям	BCID [14]
Дети	73%	36% – деэскалация, 17% – эскалация, 10% – избегание повторного визита, 10% – другое	Рекомендации в реальном времени от команды управления антимикробной терапией	BCID [9]
Не указано	45%	64% – деэскалация по патогену, 18% – эскалация по патогену, 5% – деэскалация по гену; 13% – эскалация по гену, 2% – отмена терапии	Оценка теоретического влияния панели BCID2	BCID2 [17]
ОРИТ, взрослые пациенты	32%	20% – деэскалация, 20% – эскалация, 60% – старт терапии	Локальный протокол антимикробной терапии в ОРИТ	BCID [21]
Не указано	39%	18% – за счет обнаружения генов, 21% – за счет обнаружения патогенов	Команда управления антимикробной терапией совместно с лечащим врачом	BCID [13]
ОРИТ, приемное отделение, гематология/онкология, хирургия (взрослые и дети)	37%	50% – деэскалация, 50% – эскалация	Реаниматолог/инфекционист/микробиолог	BCID2 [4]
ОРИТ, взрослые и дети	33%	23% – эскалация, 10% – деэскалация	Реаниматолог	BCID2 [16]

Несмотря на быстроту получения и информативность результата при использовании «гиперплексных» ПЦР-систем, для эффективного использования полученных данных при назначении антибиотикотерапии необходима их интерпретация специалистом или применение соответствующих четких алгоритмов. При этом важно отметить, что

правильная клиническая интерпретация результатов не менее значима для более простых ПЦР-тест-систем, детектирующих меньшее число мишеней.

В табл. 6 представлены рекомендации по выбору препаратов для таргетной антимикробной терапии (указаны дозы препаратов для взрослых пациентов

Таблица 6. Клиническая интерпретация результатов, полученных при исследовании положительной гемокультуры с использованием панели BCID2, с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [1], а также в европейских и американских рекомендациях по лечению инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями [12, 18, 19]

Table 6. Clinical interpretation of the results obtained in the study of positive hemoculture using the BCID2 panel, taking into account the statements set out in the guidelines «Diagnosis and antimicrobial therapy for infections caused by polyresistant strains of microorganisms» [1], as well as in European and American recommendations for the treatment of infections caused by antibiotic-resistant bacteria [12, 18, 19]

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
Грамположительные бактерии				
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>vanA/vanB</i> – отрицательный (VSE)	Ампициллин (2 г 4–6* р/сут) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг* с интервалом 12 ч) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения). Линезолид (600 мг x 2 р/сут). Тигециклин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч)	Устойчивость к аминопенициллинам у <i>E. faecalis</i> встречается редко (обычно не более 5%). Устойчивость к ванкомицину у <i>E. faecalis</i> в РФ встречается крайне редко. Частота устойчивости к гентамицину в РФ – около 50%. Доведение гентамицина к ампициллину может рассматриваться только при эндокардите; при этом в случае устойчивости к гентамицину используется комбинация ампициллин + цефтриаксон (или цефотаксим, или цефтазолин). Линезолид и тигециклин ввиду бактериостатической активности не являются предпочтительными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите. BCID2 не детектирует энтерококки других видов, кроме <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> , поэтому отсутствие детекции <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> не гарантирует отсутствие других видов энтерококков
		<i>vanA/vanB</i> – положительный (VRE)	Ампициллин (2 г 4–6* р/сут) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>vanA/vanB</i> – отрицательный (VSE)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 часов) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	Линезолид (600 мг x 2 р/сут). Тигециклин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 ч)	Частота устойчивости к гентамицину в РФ – около 70%, в связи с чем гентамицин целесообразно использовать только при подтвержденной чувствительности. Линезолид и тигециклин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами монотерапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем предпочтительнее их комбинированное применение с даптомицином. Возможно комбинированное применение даптомицина и цефтазолина. BCID ₂ не детектирует энтерококки других видов, кроме <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> , поэтому отсутствие детекции <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> не гарантирует отсутствие других видов энтерококков
		<i>vanA/vanB</i> – положительный (VRE)	Линезолид (600 мг 2 р/сут) или Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	
<i>Listeria monocytogenes</i>		Ампициллин (2 г 4–6* р/сут)	Ко-тримоксазол (10–15 мг/кг/сут по триметоприму в 2–3 введения)	В качестве альтернативы возможно применение меропенема. При менингите предпочтительный режим терапии – ампициллин-гентамицин. Линезолид и рифампицин часто активны in vitro, однако недостаточно клинических данных по их эффективности
<i>Staphylococcus aureus</i> или <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>mecA/C</i> и <i>MREJ</i> – отрицательный (MSSA)	Оксациллин (2 г 4–6 р/сут) Цефазолин (2 г 3 р/сут)	Амоксициллин/клавуланат (1,2 г 4–6 р/сутки). Цефтаролин (0,6 г 2 р/сутки). Даптомицин (6–8* мг/кг 1 р/сутки). Телаванцин (10 мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых трех доз, затем 400 мг 1 р/сутки). Линезолид (0,6 г 2 р/сутки) Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч)	В отношении MSSA также активны цефепим, карбапенемы, пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам. В отношении MSSA/MRSA также активен ко-тримоксазол. «Защитные» пенициллины менее активны по сравнению с оксациллином и цефазолином. Линезолид и тигециклин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем назначаются только при невозможности применения других указанных вариантов терапии. Ванкомицин и тейкопланин не являются оптимальной опцией терапии инфекций, вызванных MSSA. При бактериальных эндокардитах возможна комбинация даптомицина с цефтазолином или фосфомидином
		<i>mecA/C</i> – отрицательный (MSSL)		
	<i>mecA/C</i> и <i>MREJ</i> – положительный (MRSA) <i>mecA/C</i> – положительный (MRSL)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч). Даптомицин (8–10* мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых 3 доз, затем 400 мг 1 р/сут). Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут. Цефтаролин (0,6 г 3 р/сут)	Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Тигециклин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сут в/в в течение 1 ч)	

Продолжение табл. 6
Continuation of Table 6

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	mecA/C – отрицательный (MSSE)	Оксациллин (2 г 4–6 р/сут) Цефазолин (2 г 3 р/сут)	Цефтаролин (0,6 г 2 р/сут). Далтомицин (6–8 мг/кг 1 р/сут) Телаванцин (10 мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых трех доз, затем 400 мг 1 р/сут). Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 часов). Линезолид 0,6 г 2 р/сут	В случае выявления только в одном положительном образце (флакона) терапия не показана ввиду вероятной контаминации. Ванкомицин не является оптимальной опцией терапии инфекций, вызванных MSSE. Так же <i>in vitro</i> активен тигециллин. Линезолид и тигециллин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем назначаются только при невозможности применения других указанных вариантов терапии.
	mecA/C – положительный (MRSE)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч). Далтомицин (8–10* мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых 3 доз, затем 400 мг 1 р/сут). Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут	Цефтаролин (0,6 г 3 р/сут). Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Тигециллин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сут. в/в в течение 1 ч)	
Другие коагулазонегативные стафилококки (род <i>Staphylococcus</i> +, при негативном результате для <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и <i>S. lugdunensis</i>)		Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч). Далтомицин (8–10* мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч, для первых трех доз, затем 400 мг 1 р/сут) Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут	Цефтаролин (0,6 г 3 р/сут). Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Тигециллин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сут. в/в в течение 1 ч)	В случае только одного положительного образца (флакона) терапия не показана ввиду вероятной контаминации. Гены mecA/C не репортируются для других коагулазонегативных стафилококков (<i>Staphylococcus spp.</i>) в панели BCID2. Обнаруженные <i>Staphylococcus spp.</i> (при негативном результате для <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и <i>S. lugdunensis</i>) могут рассматриваться как потенциально устойчивые к β-лактамам антибиотикам, ввиду чего антистафилококковые пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы не назначаются. <i>In vitro</i> также активен тигециллин. Линезолид и тигециллин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем назначаются только при невозможности применения других указанных вариантов терапии.
	<i>Streptococcus agalactiae</i> и <i>Streptococcus pyogenes</i>	Ампициллин (2 г 4 р/сут)	Цефтриаксон (1 г 2 р/сут). Цефотаксим (1–2 г 3 р/сут)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Ампициллин (2 г 4–6* р/сут) Цефтриаксон (1–2 г 2 р/сут)	Цефтаролин (0,6 г 2 р/сут). Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 часов) Телаванцин (10 мг/кг 1 р/сут). Моноксифлоксацин (0,4 г 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч, для первых 3 доз, затем 400 мг 1 р/сут)	При наличии эпидемиологических данных о высокой распространенности нечувствительности к пенициллину, при внебольничной пневмонии тяжелого течения – предпочтительно назначение цефтаролина или не β-лактамов антибиотиков. При менингите предпочтителен режим терапии – цефтриаксон ± ванкомицин или линезолид. При аллергии на пенициллины – рассмотреть применение цефтриаксона, цефтаролина или не-β-лактамов антибиотиков (линезолид, ванкомицин). Другие потенциально активные парентеральные β-лактамы антибиотиков: амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам, цефуроксим, цефотаксим, цефепим, карбапенемы.
	Другие стрептококки (род <i>Streptococcus</i> +, при негативном результате для <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. agalactiae</i> и <i>S. pyogenes</i>)	Терапия такая же, как и для <i>S. agalactiae</i> / <i>S. pyogenes</i>		

Продолжение табл. 6
Continuation of Table 6

Результат BCD2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
Грамотрицательные бактерии				
При отрицательном результате для генов резистентности CTX-M, IMP, KPC, OXA-48-like, NDM, VIM, mcr-1				
Acinetobacter baumannii complex		Полимиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Холистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2-3 введения) ± Сульбактам или Сульбактам-содержащий препарат (минимальная суточная доза по сульбактаму – 4 г/сут, оптимальная – 9-12* г/сут)	Комбинация 2 из нижеперечисленных препаратов: – Полимиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Холистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2-3 введения) – Тигецилин (нагрузочная доза 200* мг, затем 100* мг 2 p/сут) – Ко-тримоксазол (10–15 мг/кг/сут по триметоприму в 2-3 введения)	Сульбактам-содержащие препараты: ампициллин/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам. Ввиду крайне высокой (>80%) распространенности в РФ устойчивости к карбапенемам, фторхинолонам и аминогликозидам, назначение данных препаратов оправдано только после подтверждения in vitro чувствительности изолята (применение высоких доз меропенема оправдано при МПК ≤ 8 мг/л), либо в случае известной благоприятной локальной ситуации с чувствительностью. При выявлении чувствительности к имипенему или меропенему – перевод на терапию карбапенемом, к которому сохранена чувствительность
Bacteroides fragilis		Метронидазол (500 мг 3 p/сут)	Антиаэробный β-лактам (пиперацциллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам или карбапенем в стандартных режимах дозирования)	При назначении карбапенемов, ампициллина/сульбактама, пиперацциллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама, цефепима/сульбактама, тигециллина, моксифлоксацина дополнительное назначение метронидазола не требуется, поскольку перечисленные препараты обладают собственной высокой антиаэробной активностью
Enterobacterales Order†, при отрицательном результате выявления отдельных видов энтеробактерий		Цефепим (1–2 г 3–4 p/сут)*	Пиперацциллин/тазобактам (4,5 г 3 p/сут)	Также могут быть активны карбапенемы и ингибиторозащитные цефалоспорины. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение аминогликозида. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью в случае переносимости β-лактамов возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов
Enterobacter cloacae complex; Klebsiella aerogenes; Klebsiella oxytoca; Serratia marcescens		Цефепим (1–2 г 3–4 p/сут)*	Эртапенем (1 г 1–2* p/сут) Меропенем (1–2 г 3 p/сут) Имипенем (0,5–1 г 4 p/сут) Биапенем (0,6 г 2–3 p/сут) Дорипенем (1 г 3 p/сут)	Высокая вероятность продукции хромосомных β-лактамаз класса C (AmpC) – риск развития устойчивости к цефалоспорином III поколения и пиперацциллину/тазобактаму в процессе терапии. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение амикацина или гентамицина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью в случае переносимости β-лактамов возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов
Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae group; Proteus spp.		Цефтриаксон (1–2 г 2 p/сут)* Цефотаксим (1–2 г 3–4 p/сут)*	Пиперацциллин/тазобактам (4,5 г 3 p/сут) Цефепим (1–2 г 3–4 p/сут)	Также активны карбапенемы и ингибиторозащитные цефалоспорины. При инфекциях мочевых путей возможна монотерапия высокими дозами в/в фосфомидина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение амикацина или гентамицина. При интраабдоминальных инфекциях и инфекциях мягких тканей возможно применение тигецилина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов
Salmonella spp.		Цефтриаксон (1–2 г 2 p/сут)	Ципрофлоксацин (0,8 г 2 p/сут)	Консультация специалиста по инфекционным заболеваниям и клинического фармаколога. Не назначать ципрофлоксацин (и другие хинолоны) при сальмонеллезном менингите.
Haemophilus influenza		Амоксициллин/клавуланат (1,2 г 3 p/сут) Ампициллин/сульбактам (1,5–3 г 4 p/сут)	Цефтриаксон (1–2 г 2 p/сут) Цефотаксим (1–2 г 3–4 p/сут) Левофлоксацин (0,5–1 г 1 p/сут) Моксифлоксацин (0,4 г 1 p/сут) Ципрофлоксацин (0,8 г 2 p/сут)	Не назначать хинолоны при менингите
Neisseria meningitidis		Цефтриаксон (2 г 2 p/сут)	–	Консультация специалиста по инфекционным заболеваниям и клинического фармаколога

Окончание табл. 6
End of Table 6

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Цефтазидим (2 г 3 p/сут) Цефепим (1–2 г 3–4 p/сут) Гиперациллин/газобактам (4,5 г 3 p/сут) Цефтолозан/газобактам (1,5–3 г 3 p/сут) Меропенем (2 г 3 p/сут) Имипенем (1 г 4 p/сут) Биапенем (0,6 г 3 p/сут) Дорипенем (1 г 3 p/сут)	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	BCID2 не детектирует GES- карбапенемазы (~10–15% от всех карбапенема-зопроизводящих изолятов в РФ). Возможна устойчивость к β-лактамам за счет не связанных с продукцией карбапенемаз механизмов. Цефтолозан/газо-бактам наиболее активен при отсутствии карбапенемаз). При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначе-ние амикацина или гентамицина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно рассмотрение вопроса о применении фторхи-нолонов
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		Оптимальный режим терапии не определен. При нетяжелых инфекциях возможна мо-нотерапия ко-тримоксазолом (15–20 мг/кг/сут в 3 введения), левофлоксацином (1 г/сут в 1–2 введения) или тигециклином (нагрузочная доза 200* мг, затем 100* мг 2 p/сут). При тяжелых инфекциях возможны следующие режимы терапии: – цефтазидим/авибак-там (2,5 г 3 p/сут) в комбинации с азтреоном (2 г 3 p/сут); – комбинация 2 из следу-ющих препаратов: ко-тримоксазол, тигециклин, левофлоксацин	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	–
CTX-M (<i>Enterobacteriales</i> Order+; при отсутствии KPC, OXA-48-like и NDM)		Биапенем (0,6 г 2–3 p/сут) Дорипенем (0,5–1 г 3 p/сут) Меропенем (1–2 г 3 p/сут) Имипенем (0,5–1 г 4 p/сут)	При выявлении генов резистентности CTX-M, IMP, KPC, OXA-48-like, NDM, VIM, mcr-1 Эртапенем (1 г 1–2* p/сут)	Возможна устойчивость к эртапенему при чувствительности к меропенему и имипенему. Для <i>E. coli</i> при перитоните и инфекциях мягких тканей возможно применение тигециклина. Для <i>E. coli</i> при инфекции мочевых путей возможна монотерапия высокими дозами фосфомидина. При внебольничных инфекци-ях и для <i>E. coli</i> при внебольничных и нозокомиальных инфекциях возможно применение цефепима/сульбактама
KPC, OXA-48-like (<i>Enterobacteriales</i> Order+; при отсутствии NDM, VIM, IMP)		Цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 p/сут)	См. примечание	Адекватных альтернатив цефтазидиму/авибактаму нет. При невозможности применения цефтазидима/авибактама в качестве «терапии отчаяния» воз-можно рассмотреть применение полимиксинов, тигециклина, фосфомидина (в составе комбинированной терапии)
NDM (<i>Enterobacteriales</i> Order+)		Цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 p/сут) + Азтреонам (2 г 3 p/сут)	См. примечание	Адекватных альтернатив цефтазидиму/авибактаму в комбинации с азтреона-мом нет. При невозможности применения цефтазидима/авибактама в каче-стве «терапии отчаяния» возможно рассмотреть применение полимиксинов, тигециклина, фосфомидина (в составе комбинированной терапии)
IMP, VIM (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> +)		Полимиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Колистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2–3 введения) ± Азтреонам (2 г 4 p/сут)	Не применять полимиксины (колистиметат натрия и полимиксин В)	При сохранении чувствительности к аминогликозидам и/или фторхинолонам возможно их применение в составе комбинированной терапии
<i>mcr-1</i>				В случае параллельной с энтеробактериями детекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> или <i>Acinetobacter baumannii</i> complex возможно включение в тера-пию полимиксинов для перекрытия данных патогенов
<i>Candida albicans</i> ; <i>Candida parapsilosis</i>		Анидулафунгин (нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг/сут) Насопфунгин (нагрузочная доза 70 мг, затем 50 мг/сут) Микафунгин (100 мг/сут, при недостаточной эффектив-ности – 200 мг/сут)	Флуконазол (нагрузочная доза 12 мг/кг, затем 6 мг/кг/сут)	Стартовое назначение флуконазола субоптимально. Возможен переход на терапию азолами с эхинокандинов при положительной динамике состояния пациента для завершения необходимой длительности терапии (не менее 2 недель после получения отрицательной гемокультуры)
<i>Candida auris</i> ; <i>Candida glabrata</i> ; <i>Candida krusei</i> ; <i>Candida tropicalis</i>		Анидулафунгин (нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг/сут) Насопфунгин (нагрузочная доза 70 мг, затем 50 мг/сут) Микафунгин (100 мг/сут, при недостаточной эффектив-ности – 200 мг/сут)		
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>		Липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сут)		При менингите – в комбинации с флуконазолом (6 мг/кг/сут) или, предпочти-тельно, с флуцитозином (не зарегистрирован в РФ)

* Незарегистрированный в РФ режим дозирования или показание – требуется заключение врачебной комиссии.

с нормальной функцией почек) на основе клинической интерпретации результатов, получаемых при использовании панели BCID2 с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [1]. При этом следует понимать, что именно комплексность данных, получаемых при использовании панели BCID2, включающая детекцию и широкого перечня патогенов, и наиболее важных на сегодняшний момент генов антибиотикорезистентности, делает получаемую информацию максимально клинически важной. Поскольку речь идет о результатах исследования положительных культур крови, в которых возбудитель обычно присутствует в виде монокультуры, мы можем предполагать с высокой вероятностью, что выявленные гены резистентности принадлежат определенному микроорганизму, который является вероятным возбудителем. В отдельных случаях при одновременном выявлении нескольких видов микроорганизмов для определения источников генов резистентности могут быть использованы данные, представленные в таблицах 2 и 4, и лишь в редких случаях обна-

ружения разных микроорганизмов, относящихся к одной группе (например, Enterobacterales), определение источника генов устойчивости может быть затруднительным, но это не оказывает существенного влияния на клинические решения по выбору антимикробной терапии.

В заключение следует отметить, что, несмотря на все преимущества относительно скорости получения и информативности результата, использование панели BCID2, как и любых других тест-систем, не заменяет полностью выполнение культурального исследования, направленного на выделение культуры патогена(ов) и фенотипическое определение его чувствительности к актуальному перечню антимикробных препаратов, поскольку, во-первых, отрицательный результат выявления отдельных маркеров резистентности не означает чувствительность к определенной группе антибиотиков (микроорганизм может обладать устойчивостью вследствие наличия других механизмов) и, во-вторых, при выявлении маркеров устойчивости выбор наиболее эффективных альтернативных препаратов может требовать оценки чувствительности к ним с помощью традиционных микробиологических методов.

ЛИТЕРАТУРА

- Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 84–114. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
- Панель BIOFIRE Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) для диагностики инфекций кровотока. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.biomerieux-russia.com/клиническая-диагностика/продукт/панель-biofire-bcid2> (дата обращения 15.03.2023 г.).
- Both A., Berneking L., Berinson B. et al. Rapid identification of the vanA/vanB resistance determinant in Enterococcus sp. from blood cultures using the Cepheid Xpert vanA/vanB cartridge system // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2020. – Vol. 96. – P. 114977. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114977.
- Camelena F. Performances et impact thérapeutique du BioFire Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel au cours du sepsis / 23es Journées Nationales d'Infectiologie. – Montpellier, France, 2021.
- Chiasson J. M., Smith W. J., Jodlowski T. Z. et al. Impact of a rapid blood culture diagnostic panel on time to optimal antimicrobial therapy at a veterans affairs medical center // J Pharm Pract. – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 722–729. doi: 10.1177/08971900211000686.
- Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 47. – P. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Kumar A., Haery C., Paladugu B. et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels // J Infect Dis. – 2006. – Vol. 193. – P. 251–258. doi: 10.1086/498909.
- McHugh M. P., Parcell B. J., MacKenzie F. M. et al. Virology Network Smvn Molecular Diagnostics Evaluation Group. 2020. Rapid molecular testing for Staphylococcus aureus bacteraemia improves clinical management // J Med Microbiol. – 2020. – Vol. 69. – P. 552–557. doi: 10.1099/jmm.0.001171.
- Messacar K., Hurst A.L., Child J. et al. Clinical impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results // J Pediatric Infect Dis Soc. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 267–74. doi: 10.1093/jpids/piw047.

REFERENCES

- Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G. et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum “Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms” (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 84–114. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
- BIOFIRE Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2). (Epub.), Available: <https://www.biomerieux-russia.com/клиническая-диагностика/продукт/панель-biofire-bcid2> (Accessed 15.03.2023).
- Both A., Berneking L., Berinson B. et al. Rapid identification of the vanA/vanB resistance determinant in Enterococcus sp. from blood cultures using the Cepheid Xpert vanA/vanB cartridge system. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2020, vol. 96, pp. 114977. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114977.
- Camelena F. Performances et impact thérapeutique du BioFire Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel au cours du sepsis. *23es Journées Nationales d'Infectiologie*, Montpellier, France, 2021.
- Chiasson J.M., Smith W.J., Jodlowski T.Z. et al. Impact of a rapid blood culture diagnostic panel on time to optimal antimicrobial therapy at a veterans affairs medical center. *J Pharm Pract*, 2022, vol. 35, no. 5, pp. 722–729. doi: 10.1177/08971900211000686.
- Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, pp. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Kumar A., Haery C., Paladugu B. et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis*, 2006, vol. 193, pp. 251–258. doi: 10.1086/498909.
- McHugh M.P., Parcell B.J., MacKenzie F.M. et al. Virology Network Smvn Molecular Diagnostics Evaluation Group. 2020. Rapid molecular testing for Staphylococcus aureus bacteraemia improves clinical management. *J Med Microbiol*, 2020, vol. 69, pp. 552–557. doi: 10.1099/jmm.0.001171.
- Messacar K., Hurst A.L., Child J. et al. Clinical impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, vol. 6, no. 3, pp. 267–74. doi: 10.1093/jpids/piw047.

10. Nasef R., Lababidi R. E., Alatoon A. et al. The impact of integrating rapid pcr-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program in the United Arab of Emirates // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 91. – P. 124–128. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.028
11. Pantel A., Monier J., Lavigne J. P. Performance of the Accelerate Pheno system for identification and antimicrobial susceptibility testing of a panel of multidrug-resistant Gram-negative bacilli directly from positive blood cultures // *J Antimicrob Chemother.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1546–1552. doi: 10.1093/jac/dky032.
12. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
13. Payne M., Champagne S., Lowe C. et al. Evaluation of the filmarray blood culture identification panel compared to direct MALDI-TOF MS identification for rapid identification of pathogens // *J Med Microbiol.* – 2018. – Vol. 67, № 9. – P. 1253–1256. doi: 10.1099/jmm.0.000802.
14. Ray S. T. J., Drew R. J., Hardiman F., Pizer B., Riordan A. Rapid identification of microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel improves clinical management in children // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. e134–8. doi: 10.1097/INF.0000000000001065.
15. Rule R., Paruk F., Becker P. et al. Clinical utility of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. e0254389. doi: 10.1371/journal.pone.0254389.
16. Shah S., Davar N., Thakkar P. et al. Clinical utility of the FilmArray blood culture identification 2 panel in identification of microorganisms and resistance markers from positive blood culture bottles // *Indian J Microbiol Res.* – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 28–33. doi: 10.18231/j.ijmr.2022.005.
17. Sparks R., Balgahom R., Janto C. et al. Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship // *Pathology.* – 2021. – Vol. 53, № 7. – P. 889–895. doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.016.
18. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> (дата обращения 15.03.2023 г.).
19. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/> (дата обращения 15.03.2023 г.).
20. Timbrook T. T., Caffrey A. R., Ovalle A. et al. LaPlante K. L. Assessments of opportunities to improve antibiotic prescribing in an emergency department: a period prevalence survey // *Infect Dis Ther.* – 2017. – Vol. 6. – P. 497–505. doi: 10.1007/s40121-017-0175-9.
21. Verroken A., Despas N., Rodriguez-Villalobos H. et al. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. e0223122. doi: 10.1371/journal.pone.0223122.
10. Nasef R., Lababidi R. E., Alatoon A. et al. The impact of integrating rapid pcr-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program in the United Arab of Emirates. *Int J Infect Dis*, 2020, vol. 91, pp. 124–128. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.028.
11. Pantel A., Monier J., Lavigne J. P. Performance of the Accelerate Pheno system for identification and antimicrobial susceptibility testing of a panel of multidrug-resistant Gram-negative bacilli directly from positive blood cultures. *J Antimicrob Chemother*, 2018, vol. 73, pp. 1546–1552. doi: 10.1093/jac/dky032.
12. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*, 2022, vol. 28, no. 4, pp. 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
13. Payne M., Champagne S., Lowe C. et al. Evaluation of the filmarray blood culture identification panel compared to direct MALDI-TOF MS identification for rapid identification of pathogens. *J Med Microbiol*, 2018, vol. 67, no. 9, pp. 1253–1256. doi: 10.1099/jmm.0.000802.
14. Ray S. T. J., Drew R. J., Hardiman F., Pizer B., Riordan A. Rapid identification of microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel improves clinical management in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. e134–8. doi: 10.1097/INF.0000000000001065.
15. Rule R., Paruk F., Becker P. et al. Clinical utility of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 7, pp. e0254389. doi: 10.1371/journal.pone.0254389.
16. Shah S., Davar N., Thakkar P. et al. Clinical utility of the FilmArray blood culture identification 2 panel in identification of microorganisms and resistance markers from positive blood culture bottles. *Indian J Microbiol Res*, 2022, vol. 9, no. 1, pp. 28–33. doi: 10.18231/j.ijmr.2022.005.
17. Sparks R., Balgahom R., Janto C. et al. Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship. *Pathology*, 2021, vol. 53, no. 7, pp. 889–895. doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.016.
18. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. (Epub.), Available: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> (Accessed 15.03.2023).
19. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0. (Epub.), Available: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/> (Accessed 15.03.2023).
20. Timbrook T. T., Caffrey A. R., Ovalle A. et al. LaPlante K. L. Assessments of opportunities to improve antibiotic prescribing in an emergency department: a period prevalence survey. *Infect Dis Ther*, 2017, vol. 6, pp. 497–505. doi: 10.1007/s40121-017-0175-9.
21. Verroken A., Despas N., Rodriguez-Villalobos H. et al. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 9, pp. e0223122. doi: 10.1371/journal.pone.0223122.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28,
Тел.: 8 (481) 261-08-47.

Дехнич Андрей Владимирович

канд. мед. наук, зам. директора по научной работе,
НИИ антимикробной химиотерапии
E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru, SPIN: 7378-9948

Кузьменков Алексей Юрьевич

канд. мед. наук, зам. директора по биоинформатике,
НИИ антимикробной химиотерапии
E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru, SPIN: 3033-7640

Эйдельштейн Михаил Владимирович

канд. биол. наук, руководитель лаборатории антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии
E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN: 5587-9812

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Smolensk State Medical University,
28, Krupskaya str., Smolensk, Russia, 214019,
Tel.: 8 (481) 261-08-47.

Dekhnich Andrey V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work,
Antimicrobial Chemotherapy Research Institute
E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru, SPIN: 7378-9948

Kuzmenkov Alexey Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Bioinformatics,
Antimicrobial Chemotherapy Research Institute
E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru, SPIN: 3033-7640

Edelshtein Mikhail V.

Cand. of Sci. (Biol.), Head of Antibiotic Resistance Laboratory,
Antimicrobial Chemotherapy Research Institute
E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN: 5587-9812

Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева,
121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135,
Тел.: 8 (812) 338–78–23.

Попов Дмитрий Александрович

д-р мед. наук, профессор РАН, зав. лабораторией
клинической микробиологии и антимикробной терапии,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
с курсом клинической лабораторной диагностики
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN: 6694-6714

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

Шлык Ирина Владимировна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии, зам. главного врача по анестезиологии
и реаниматологии клиники
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770

A. N. Bakulev National Medical Research Center
of Cardiovascular Surgery,
125, Roubyevskoe shosse, Moscow, Russia, 121552,
Tel.: 8 (812) 338–78–23.

Popov Dmitriy A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Head of the Laboratory
of Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy, Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department with
a Course of Clinical Laboratory Diagnostics
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN: 6694-6714

Pavlov University,
6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

Shlyk Irina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Deputy Chief Physician for Anesthesiology
and Intensive Care of the Clinic
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770

Основные правила для авторов, подающих статьи в журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

Подача рукописи в редакцию журнала осуществляется в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>. При этом необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

1. Статья должна быть загружена в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>. Подлинной и единственно верной считается последняя версия, загруженная через Личный кабинет на сайт журнала.

2. В начале первой страницы в следующем порядке должны быть указаны:

- заглавие статьи. Заглавие статьи должно быть информативным, лаконичным, соответствовать научному стилю текста, содержать основные ключевые слова, характеризующие тему (предмет) исследования и содержание работы;

- инициалы и фамилии авторов. Для англоязычных метаданных важно соблюдать вариант написания в следующей последовательности: полное имя, инициал отчества, фамилия (Ivan I. Ivanov);

- аффилиация (название учреждения(-ий), в котором выполнена работа; город, где находится учреждение(-ия). Все указанные выше данные и в таком же порядке необходимо представить на английском языке. Если работа подана от нескольких учреждений, то их следует пронумеровать надстрочным. Авторы статьи должны быть пронумерованы надстрочным в соответствии с нумерацией этих учреждений. На русском языке указывается полный вариант аффилиации, наименование города, наименование страны; на английском – краткий (название организации, города и страны). Если в названии организации есть название города, то в адресных данных также необходимо указывать город. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»);

- аннотация (резюме). Должна быть информативной. Для исследовательской статьи, структурированной по разделам («Цель», «Методы и материалы», «Результаты», «Заключение»), объемом от 150 до 250 слов (не более 2100 знаков). В аннотацию не допускается включать ссылки на источники из списка литературы, а также аббревиатуры, которые раскрываются только в основном тексте статьи. Англоязычная аннотация должна быть оригинальной (не быть калькой русскоязычной аннотации с дословным переводом);

- ключевые слова. В качестве ключевых слов могут использоваться как одиночные слова, так и словосочетания, в единственном числе и Именительном падеже. Рекомендуемое число ключевых слов – 5–7 на русском и английском языках, число слов внутри ключевой фразы – не более 3;

- автор для связи: ФИО полностью, e-mail автора. Все авторы должны дать согласие на внесение в список авторов и должны одобрить направленную на публикацию и отредактированную версию работы. Ответственный автор выступает контактным лицом между издателем и другими авторами. Он должен информировать соавторов и привлекать их к принятию решений по вопросам публикации (например, в случае ответа на комментарии рецензентов). Любые изменения в списке авторов должны быть одобрены всеми авторами, включая тех, кто исключен из списка, и согласованы контактным лицом. Отдельным предложением должно быть прописано отсутствие конфликта интересов.

3. На отдельном листе должны быть представлены сведения об авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), основное место работы, должность, ученая степень и ученое звание. Для автора, с которым следует вести переписку, указать номер телефона.

4. Представленные в статье материалы должны быть оригинальными, не опубликованными и не отправленными в печать в другие периодические издания. Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных исследований, представленных в рукописи.

5. Исследовательская статья должна иметь разделы: «Введение», «Методы и материалы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Литература/References».

6. Объем оригинальной статьи не должен превышать 18 000 печатных знаков, включая таблицы, рисунки; наблюдения из практики – не более 10000, обзоры – не более 25 000 знаков. В статье и библиографическом списке должны быть использованы работы за последние 5–6 лет, не допускаются ссылки на учебники, диссертации, неопубликованные работы. Число источников не должно превышать 50.

7. На новые методы лечения, лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены сканы разрешений на их использование в клинической практике Минздрава или Этического комитета учреждения.

8. В разделе «Введение» должны быть указаны актуальность исследования и его цель.

9. Сокращение слов и терминов (кроме общепринятых) не допускается. Аббревиатуры в названии статьи и ключевых словах не допускаются, а в тексте должны быть расшифрованы при первом упоминании.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте необходимо писать с инициалами, а иностранных – только в оригинальной транскрипции (без перевода на русский язык) с инициалами.

11. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия. Для всех показателей в таблице необходимо указать единицы измерений по СИ, ГОСТ 8.417. Таблицы не должны дублировать данные, имеющиеся в тексте статьи. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский язык.

12. Иллюстративные материалы в электронном виде – отдельными файлами в формате TIF с разрешением 300 dpi, размером по ширине не менее 82,5 мм и не более 170 мм. Диаграммы, графики и схемы, созданные в Word, Excel, Graph, Statistica, должны позволять дальнейшее редактирование (необходимо приложить исходные файлы). Рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии, рентгенограммы должны быть четкими. Рентгенограммы, эхограммы следует присылать с пояснительной схемой.

13. Число таблиц и рисунков в совокупности должно быть не более 8. Больше количество по согласованию с рецензентом/научным редактором. Если рисунки были заимствованы из других источников, то необходимо указать источник. Подписи рисунков необходимо переводить на английский.

14. Библиографический список должен быть представлен в виде двух списков под названием «ЛИТЕРАТУРА» и «REFERENCES», напечатан через 1 интервал и оформлен с учетом ГОСТ 7.0.5-2008 следующим образом:

- источники располагаются в алфавитном порядке с указанием всех авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5];

- для периодических изданий (журналов и др.) необходимо указать всех авторов, полное название статьи, после двух косых линеек (//) – название источника в стандартном сокращении, место издания (для сборников работ, тезисов), год, том, номер, страницы (первой и последней) с разделением этих данных точкой; Doi статьи;

- для монографий указывать всех авторов, полное название, редактора, место издания, издательство, год, страницы (общее число или первой и последней), для иностранных – с какого языка сделан перевод;

- все библиографические сведения должны быть тщательно выверены по оригиналу, за допущенные ошибки несет ответственность автор статьи;

- в списке REFERENCES ссылки на русскоязычные источники должны иметь перевод всех библиографических данных. Если журнал включен в базу MedLine, то его сокращенное название в англоязычной версии следует приводить в соответствии с каталогом названий этой базы (см.: <http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/journals/>).

Пример:

Пыжов В. А., Храпов К. Н., Кобак А. Е. Сравнение эффективности режимов самостоятельного дыхания с поддержкой давлением и принудительной вентиляции с управлением по объему во время общей комбинированной анестезии без использования миорелаксантов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 32–40. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

Pyzhov V. A., Khrapov K. N., Kobak A. E. Comparison of efficacy of spontaneous breathing with pressure support and volume-controlled mandatory ventilation during general combined anesthesia without muscle relaxants. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2022;19(6):32-40 (In Russ.). Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

15. Рецензенты статей имеют право на конфиденциальность.

С полным перечнем рекомендаций о порядке подачи электронной версии статьи в редакцию можно ознакомиться на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются!