

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



ВЕСТНИК **анестезиологии** **и реаниматологии** *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*

www.vair-journal.com

3 **ТОМ 20**
2023



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»**

**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«НЬЮ ТЕРРА»**

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России,
Москва, Россия

Александрович Юрий Станиславович

д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая
медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному
развитию, Санкт-Петербург, Россия

Власенко Алексей Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Ниров Михаил Юрьевич

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

Нозлов Игорь Александрович

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

Нозлов Сергей Павлович

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

Нондратова Екатерина Анатольевна

д.м.н., ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» –
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лаврентьева Афина

д.м.н., руководитель отделения интенсивной терапии ожогов, отделения интенсивной
терапии, больница 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



3 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 University, St. Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

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

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov 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. Protzenko

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 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, № 3, 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 2023. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 13,75. Заказ № /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. 3, 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 2023. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 13,75. Order № /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*Козлов И. А., Кричевский Л. А., Рыбаков В. Ю.*

Прогностическая значимость биомаркера NT-proBNP при хирургическом лечении аортального стеноза (пилотное исследование) 6

Фаршатов А. Г., Ершов Е. Н., Щеголев А. В.

Сравнение эффективности применения высокопоточной инсuffляции кислорода и постоянного положительного давления во время одноклеточной вентиляции при видеоторакоскопических операциях 20

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

Влияние интраоперационной седации на консолидацию памяти 27

Лысенко Г. Э., Щеголев А. В., Богомолов Б. Н., Мешаков Д. П.

Осложнения, связанные с использованием терапии на основе виртуальной реальности во время лечения послеоперационной боли 38

Сорокина Л. С., Фомина Д. В., Семенова М. А., Еременко А. А.

Эффективность и безопасность использования тапентадола с немедленным высвобождением для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных 45

Рязанова О. В., Шаденков В. И., Капустин Р. В., Коган И. Ю.

Раневая анальгезия с целью обезболивания после кесарева сечения 52

*Лопушков А. В., Туровец М. И., Бурчуладзе Н. Ш., Попов А. С., Зюбина Е. Н.,
Спиридонов Е. Г., Кандыбина И. Г., Воробьева А. А., Михин И. В.*

Персонализированное прогнозирование острого повреждения почек у пациентов с панкреонекрозом 59

Акмалова Р. В., Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Шлык И. В., Паршин Е. В., Галкина О. В.

Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза у пациентов с COVID-19 67

Александрович Ю. С., Темирова Д. А., Васильев С. В., Боронина И. В., Быков Ю. В.

Эпидемиология и исходы респираторного дистресса у новорожденных 75

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Голомидов А. В., Задворнов А. А., Иванова А. В., Крючкова О. Г., Григорьев Е. В.,
Мозес В. Г., Мозес К. Б.*

Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – Pro и Contra 84

Макаров Р. А., Кинжалова С. В., Брейник А. Л., Косовцова Н. В.

Дискуссионные вопросы анестезиологического обеспечения фетальной хирургии 94

ЛЕКЦИИ

Забродин О. Н., Страшнов В. И.

Механизмы защитного действия регионарной анестезии в отношении развития кардиальных осложнений при некардиохирургических операциях 103

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Kozlov I. A., Krichevsky L. A., Rybakov V. Yu.

Prognostic significance of the biomarker NT-proBNP in the surgical treatment of aortic stenosis (pilot study) 6

Farshatov A. G., Ershov E. N., Shchegolev A. V.

Comparison of the efficacy of high-flow oxygen insufflations and continuous positive airway pressure during one-lung ventilation undergoing video-assisted thoracoscopic surgery 20

Churakov V. O., Zaitsev A. Yu., Vzorin G. D., Bukinich A. M., Dubrovin K. V., Anokhin K. V., Nourkova V. V.

The influence of intraoperative sedation on memory consolidation: a single-blind randomized controlled trial 27

Lysenko G. E., Shchegolev A. V., Bogomolov B. N., Meshakov D. P.

Complications associated with the use of virtual reality therapy during the treatment of postoperative pain 38

Sorokina L. S., Fomina D. V., Semenкова M. A., Eremenko A. A.

Efficiency and safety of Tapentadol with immediate release for postoperative analgesia in cardiac surgery patients 45

Riazanova O. V., Shadenkov V. I., Kapustin R. V., Kogan I. Yu.

Transverse abdominis plane block as a method of anesthesia after caesarean section 52

Lopushkov A. V., Turovets M. I., Burchuladze N. Sh., Popov A. S., Zyubina E. N., Spiridonov E. G., Kandybina I. G., Vorobyova A. A., Mikhin I. V.

Personalized prediction of acute kidney injury in patients with pancreatic necrosis 59

Akmalova R. V., Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Shlyk I. V., Parshin E. V., Galkina O. V.

The influence of prolonged high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system in patients with COVID-19 67

Aleksandrovich Yu. S., Temirova J. A., Vasiliev S. V., Boronina I. V., Bykov Yu. V.

Epidemiology and outcomes of respiratory distress in newborns 75

LITERATURE REVIEW

Golomidov A. V., Zadvornov A. A., Ivanova A. V., Grigoriev E. V., Kryuchkova O. G., Moses V. G., Moses K. B.

Levosimendan in pediatric and neonatal practice – Pro and Contra 84

Makarov R. A., Kinzhalova S. V., Breinik A. L., Kosovtsova N. V.

Debatable issues of anesthesiological provision of fetal surgery 94

LECTURES

Zabrodin O. N., Strashnov V. V.

Mechanisms of protective effect of regional anesthesia in relation to the development of cardiac complications in non-cardiosurgical operations 103



Прогностическая значимость биомаркера NT-proBNP при хирургическом лечении аортального стеноза (пилотное исследование)

И. А. КОЗЛОВ¹, Л. А. КРИЧЕВСКИЙ², В. Ю. РЫБАКОВ²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

² Городская клиническая больница им. С. С. Юдина, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить взаимосвязи дооперационного содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) с ультразвуковыми и термодилуционными показателями функции сердца до и после операции с искусственным кровообращением по поводу аортального стеноза, а также оценить прогностическую значимость биомаркера в отношении послеоперационной миокардиальной дисфункции.

Материалы и методы. Обследовали 27 больных в возрасте $57,7 \pm 2,5$ лет, которым выполнили протезирование аортального клапана. Уровень NT-proBNP определяли до операции. Показатели инвазивной гемодинамики и чреспищеводной эхокардиографии анализировали на этапах: I – после вводной анестезии, II – в конце операции. Использовали корреляционный анализ, логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Дооперационное содержание NT-proBNP составило $2002,0 [540,8–4001,5]$ пг/мл. На I этапе NT-proBNP коррелировал со средним давлением в легочной артерии ($\rho = 0,468$; $p = 0,014$), индексами левожелудочковых ударной работы ($\rho = -0,509$; $p = 0,007$), конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ($\rho = 0,737–0,757$; $p < 0,0001$), а также фракцией изгнания ($\rho = -0,556$; $p = 0,004$) и фракцией сокращения площади левого желудочка ($\rho = -0,783$; $p < 0,0001$). На II этапе значения NT-proBNP > 2000 пг/мл были предикторами фракции сокращения площади левого желудочка $< 50\%$ (ОШ 1,0011, 95%-ный ДИ 1,0002–1,0020, $p = 0,028$, ППК 0,799), индекса конечно-систолической площади левого желудочка $> 9 \text{ см}^2/\text{м}^2$ (ОШ 1,0007, 95%-ный ДИ 1,0001–1,0013, $p = 0,027$, ППК 0,886), вазоактивно-инотропного индекса > 10 у. е. (ОШ 1,0006, 95%-ный ДИ 1,0001–1,0012, $p = 0,032$, ППК 0,876), длительности симпатомиметической терапии > 24 ч (ОШ 1,0001, 95%-ный ДИ 1,0000–1,0003, $p = 0,049$, ППК 0,889).

Выводы. До операции у 66,7% больных с аортальным стенозом содержание NT-proBNP в крови повышено, причем уровень биомаркера прямо коррелирует со средним давлением в легочной артерии, индексами конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, конечно-диастолической и конечно-систолической площадей левого желудочка и обратно – с индексом ударной работы, фракцией изгнания и фракцией сокращения площади левого желудочка. Дооперационный уровень NT-proBNP является предиктором послеоперационного снижения до патологического уровня фракций изгнания и сокращения площади левого желудочка, увеличения индекса конечно-систолической площади левого желудочка, интенсивной и длительной симпатомиметической терапии. В наибольшей степени выражены признаки дисфункции миокарда у больных уровнем биомаркера > 2000 пг/мл.

Ключевые слова: N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа, NT-proBNP, аортальный стеноз, протезирование аортального клапана с искусственным кровообращением, чреспищеводная эхокардиография

Для цитирования: Козлов И. А., Кричевский Л. А., Рыбаков В. Ю. Прогностическая значимость биомаркера NT-proBNP при хирургическом лечении аортального стеноза (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 6–19. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-6-19.

Prognostic significance of the biomarker NT-proBNP in the surgical treatment of aortic stenosis (pilot study)

IGOR A. KOZLOV¹, LEV A. KRICHEVSKY², VLADISLAV YU. RYBAKOV²

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

The **objective** was to study the relationship between the preoperative blood levels of the N-terminal segment of B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and ultrasound and thermodilution indicators of cardiac function before and after on-pump surgery for aortic stenosis, as well as to evaluate the prognostic significance of the biomarker in relation to postoperative myocardial dysfunction.

Materials and methods. The study involved 27 patients aged 57.7 ± 2.5 years who underwent aortic valve replacement. NT-proBNP level was determined before surgery. The indicators of invasive hemodynamics and transesophageal echocardiography were analyzed at stages: I – after anesthesia induction, II – at the end of surgery. Correlation analysis, logistic regression and ROC analysis were used.

Results. The preoperative NT-proBNP level was $2002.0 [540.8–4001.5]$ pg/ml. At I stage, NT-proBNP correlated with mean pulmonary artery pressure ($\rho = 0.468$; $p = 0.014$), indices of left ventricular function ($\rho = -0.509$; $p = 0.007$), end-diastolic and end-systolic volumes ($\rho = 0.737–0.757$; $p < 0.0001$), as well as ejection fraction ($\rho = -0.556$; $p = 0.004$) and area contraction fraction ($\rho = -0.783$; $p < 0.0001$). At II stage, the level of NT-proBNP > 2000 pg/ml was a predictor of the left ventricular area contraction fraction $< 50\%$ (OR 1.0011, 95% CI 1.0002–1.0020, $p = 0.028$, AUC 0.799), the left ventricular end-systolic area index $> 9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (OR 1.0007, 95% CI 1.0001–1.0013, $p = 0.027$, AUC 0.886), vasoactive-inotropic score > 10 (OR 1.0006, 95% CI 1.0001–1.0012, $p = 0.032$, AUC 0.876), duration of sympathomimetic therapy > 24 h (OR 1.0001, 95% CI 1.0000–1.0003, $p = 0.049$, AUC 0.889).

Conclusions. NT-proBNP blood level was increased in 66.7% of patients with aortic stenosis *before* surgery. Moreover, the biomarker level directly correlates with the mean pulmonary artery pressure, the indices of end-diastolic and end-systolic volumes, end-diastolic and end-systolic areas of the left ventricle, and it inversely correlates with the left ventricular stroke work index, ejection fraction and left ventricular area contraction fraction. The preoperative NT-proBNP level was a predictor of the postoperative decrease to the pathological level of the ejection fractions and left ventricular area contraction, an increase in the left ventricular end-systolic area index, intensive and prolonged sympathomimetic therapy. Myocardial dysfunctions were most pronounced in patients with biomarker levels above 2000 pg/ml.

Key words: N-terminal segment of B-type natriuretic peptide precursor, NT-proBNP, aortic stenosis, on-pump aortic valve replacement, transesophageal echocardiography

For citation: Kozlov I. A., Krichevsky L. A., Rybakov V. Yu. Prognostic significance of the biomarker NT-proBNP in the surgical treatment of aortic stenosis (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 6–19. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-6-19.

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

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

Введение

Оценка содержания в крови уровня натрий-уретического пептида В-типа (BNP) и/или N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-proBNP) за последние годы стала неотъемлемой частью диагностического процесса при хронической недостаточности кровообращения (ХНК) [1, 22, 38, 39, 53]. В некардиальной хирургии мониторинг этих биомаркеров также постепенно занимает центральное место в оценке кардиального риска выполняемых оперативных вмешательств [15, 23, 54]. Используют этот метод лабораторной диагностики и в ряде других клинических ситуаций, характерных для кардиологии, кардиохирургии и интенсивной терапии [3, 8, 10, 13, 50, 51].

При хирургическом лечении аортального стеноза (АС) основное внимание уделяют диагностической роли существенно повышенных уровней BNP/NT-proBNP в определении показаний к протезированию аортального клапана (ПАК) у больных с асимптомным течением заболевания [47]. Эти биомаркеры также достаточно широко используют для долгосрочного прогнозирования исходов ПАК в условиях искусственного кровообращения (ИК) или транскатетерно [18, 25, 40, 47]. Вместе с тем исследования, посвященные особенностям непосредственного периоперационного периода у больных с АС в зависимости от уровня BNP/NT-proBNP, крайне немногочисленны [19, 30, 42]. При ПАК с ИК задача прогнозирования и корректной оценки нарушений функции гипертрофированного миокарда левого желудочка (ЛЖ) является максимально актуальной [33, 45].

Таким образом, если в кардиологии и кардиохирургии роль BNP/NT-proBNP при операциях по поводу АС хорошо изучена, то в кардиоанестезиологии диагностическая и прогностическая значимость этих биомаркеров в периоперационный период ПАК с ИК освещена недостаточно, а их оценка до настоящего времени не является компонентом стратификации анестезиологического риска этих операций [9, 17].

Цель исследования: изучить взаимосвязи дооперационного содержания в крови NT-proBNP с ультразвуковыми и термодилуционными показателями функции сердца до и после операции с ИК по поводу АС, а также оценить прогностическую значимость биомаркера в отношении послеоперационной миокардиальной дисфункции.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ»

(протокол № 1 от 03.03.2023 г.). Выполнили одно-центровое простое обсервационное исследование. Проанализировали данные периоперационного обследования больных, которым выполняли ПАК с ИК по поводу АС.

Критерии включения в исследование: возраст 18–75 лет, плановое изолированное ПАК в условиях ИК по поводу АС, наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании. **Критерии не включения:** многоклапанное поражение сердца, сопутствующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий, требующее реваскуляризации миокарда, сопутствующие тяжелые заболевания легких, печени, почек, системы крови, дивертикулёз пищевода, беременность, морбидное ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м². **Критерии исключения:** отмена операции, изменение объема операции, тяжелые интраоперационные хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства, невозможность лабораторного определения биомаркеров, выполнения эхокардиографической (эхоКГ) и/или инвазивной оценки функции сердца по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 31 больного. Не включили одного больного в связи с уточнением характера поражения клапанного аппарата сердца. Исключили 3 больных в связи с отменой операции (1 наблюдение), расширением объема оперативного вмешательства (1 наблюдение) и невозможностью выполнить чреспищеводную (ЧП) эхоКГ (1 наблюдение).

Проанализировали данные обследования 27 больных (19 мужчин и 8 женщин) в возрасте 31–61 (61,0 [46,75–68,75]; 57,7±2,5) года, которым выполняли ПАК с ИК. АС в 14 (52%) наблюдениях был атеросклеротическим, в 10 (37%) – ревматическим и в 3 (11%) – врожденным. Тяжесть состояния больных соответствовала II–IV (3,0 [2,0–4,0]; 3,1±0,1) классам Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). По данным предоперационной трансторакальной ЭхоКГ пиковый систолический градиент на патологически измененном клапане составил 30–150 (75,0 [66,25–99,0]; 83,0±4,8) мм рт. ст., толщина задней стенки ЛЖ – 1,1–2,0 (1,4 [1,3–1,7]) см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,16–2,2 (1,7 [1,4–1,8]; 1,6±0,05) см, фракция изгнания (ФИ) ЛЖ – 24–77 (60,0 [45,0–68,0]; 56,0±2,9) %, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ – 69–265 (142,0 [120,0–195,5]; 158,7±10,8) мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ – 22–195 (55,8 [38,5–111,6]) мл.

Длительность ИК колебалась от 47 до 189 (95,0 [77,0–128,0]; 103,0±7,3) мин, пережатия аорты – от 37 до 117 (69,5 [54,0–98,0]; 75,0±4,9) мин.

Госпитальная летальность составила 7,4% (2 наблюдения).

Всех больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии, обеспечиваемой различными комбинациями фентанила, пропофола, севофлурана и рокурония. ИК проводили аппаратами Maquet с мембранными оксигенаторами с условиях нормотермии. Во время пережатия аорты миокард защищали с помощью кровяной холодово-фармакологической кардиopleгии.

В конце операции симпатомиметическую терапию (СМТ) получали 23 (85,2%) больных. Норэпинефрин в дозах 0,03–0,2 (0,05 [0,04–0,07]) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ был назначен в 10 (37,0%) наблюдениях, допамин в дозах 1,0–6,0 (3,0 [2,0–4,0]) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – в 19 (70,4%), добутамин в дозах 3,0–5,0 (3,5 [3,0–4,5]) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – в 4 (14,8%), эпинефрин в дозе 0,06 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – в 1 (3,7%) наблюдении. Длительность СМТ варьировалась от 1 до 240 (14,0 [5,5–34,0]) ч.

Исследование NT-proBNP выполняли однократно. Забор проб венозной крови для изучения уровня NT-proBNP выполняли перед началом оперативных вмешательств. Концентрацию биомаркера определяли методом электрохемилюминисценции с помощью набора реагентов для количественного определения NT-proBNP в сыворотке и плазме крови (Roche Diagnostics) на биохимическом анализаторе Elecsys 1010 (Roche Diagnostics). Верхней границей референсных значений биомаркера считали 350 пг/мл. Лабораторные данные анализировали ретроспективно.

Мониторинг центральной гемодинамики (ЦГД) осуществляли с помощью систем Phillips IntelliVue. Термодилуционные многопросветные катетеры типа Swan – Ganz заводили в легочную артерию по стандартной методике через интродьюсер во внутренней яремной вене. Сердечный выброс измеряли методом болюсной холодовой термодилуции. Артериальное давление (АД) регистрировали через катетер, введенный в лучевую артерию.

Регистрировали и анализировали среднее АД (АДср), давление в правом предсердии (ДПП), среднее давление в легочной артерии (ДЛАср), заклинивающее давление в легочной артерии (ЗДЛА), сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс ударной работы (ИУР) ЛЖ. При анализе данных, характеризующих ЦГД, учитывали следующие референсные значения показателей [7]: АДср – 70–105 мм рт. ст., ДПП – 2–6 мм рт. ст., ДЛАср – 9–19 мм рт. ст., ЗДЛА – 6–12 мм рт. ст., СИ – 2,5–4,0 л/мин/м², ИУО – 33–50 мл/м², ИУРЛЖ – 50–62 гс·м/м².

Интраоперационную ЧПЭхоКГ выполняли с помощью ультразвукового аппарата Vivid IQ и мультипланового ультразвукового чреспищеводного датчика (General Electric). Использовали режим стандартного двухмерного изображения (2D). Визуализировали структуры сердца стандартно на уровне левого предсердия, и трансагстрально – при перемещении датчика из пищевода в желудок.

Большинство показателей регистрировали при стандартной визуализации сердца в позиции «с аортой по длинной оси». Объемы ЛЖ определяли методом Simpson («метод дисков»). Регистрировали КДОЛЖ и КСОЛЖ, в анализ включали индексированные показатели (ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ). ФИЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ФИЛЖ (\%)} = 100 \cdot (\text{КДОЛЖ} - \text{КСОЛЖ}) / \text{КДОЛЖ}.$$

В трансагстральной позиции визуализировали ЛЖ «по короткой оси». Для характеристики функции ЛЖ определяли конечно-диастолическую площадь ЛЖ (КДПЛЖ) и конечно-систолическую площадь ЛЖ (КСПЛЖ), в анализ включали индексированные показатели (ИКДПЛЖ, ИКСПЛЖ). Фракцию сокращения площади ЛЖ (ФСПЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ФСПЛЖ (\%)} = 100 \cdot (\text{КДПЛЖ} - \text{КСПЛЖ}) / \text{КДПЛЖ}.$$

При анализе данных учитывали следующие референсные значения показателей ЧПЭхоКГ [31, 52]: ИКДОЛЖ – 35–75 мл/м², ИКСОЛЖ – 12–30 мл/м², ФИЛЖ > 50%, ИКДПЛЖ – 10–18 см²/м², ИКСПЛЖ – 4–9 см²/м², ФСПЛЖ > 50%.

Показатели ЦГД и ЧПЭхоКГ анализировали на этапах: I – после вводной анестезии до начала операции, II – в конце операции после сведения грудины.

Для унифицированной количественной оценки интенсивности СМТ рассчитывали инотропный индекс (ИИ) и вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) по формулам:

$$\text{ИИ (условные единицы)} = \text{доза допамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза добутамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза адреналина (мкг/кг/мин)} \times 100;$$

$$\text{ВИИ (условные единицы)} = \text{доза норэпинефрина (мкг·кг}^{-1}\text{·мин}^{-1}) \times 100 + \text{доза допамина (мкг·кг}^{-1}\text{·мин}^{-1}) + \text{доза добутамина (мкг·кг}^{-1}\text{·мин}^{-1}) + \text{доза адреналина (мкг·кг}^{-1}\text{·мин}^{-1}) \cdot 100.$$

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Объем выборки не рассчитывали, так как исследование носило пилотный характер. Учитывая ограниченное число наблюдений, соответствие распределения данных закону нормального распределения анализировали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Шапиро – Франка. Все данные представили в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Данные, имевшие нормальное распределение, дополнительно представили в виде среднеарифметических величин (M) и ошибок средних (m). Рассчитывали среднюю частоту признаков (P). В зависимости от характера распределения данных в связанных выборках отличия оценивали по критерию Вилкоксона или критерию Стьюдента для парных сравнений. Множественные сравнения в несвязанных выборках выполнили при помощи критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rho) и их статистическую значи-

Таблица 1. Показатели ЦГД и ЧПЭхоКГ на этапах исследования

Table 1. Central hemodynamics and transesophageal echocardiographic data at the study stages

Показатель	I этап, Ме [P25–P75] (M±m)	II этап, Ме [P25–P75] (M±m)	p
АДср, мм рт. ст.	83,0 [78,0–90,75] (85,1±2,6)	71,0 [65,0–82,0] (73,7±2,1)	0,001*
ДПП, мм рт. ст.	7,0 [6,0–9,0]	8,0 [7,0–10,0]	0,098
ДЛАСр, мм рт. ст.	20,0 [17,0–29,0]	21,0 [19,0–25,0]	0,600
ЗДЛА, мм рт. ст.	12,0 [9,0–16,0] (13,3±1,2)	12,0 [10,0–14,0] (11,7±0,5)	0,354*
СИ, л/мин/м ²	2,1 [1,5–2,3]	2,6 [2,4–2,8]	0,017
ИУО, мл/м ²	30,2 [24,4–38,2] (31,2±1,7)	28,9 [24,3–34,5] (30,3±1,6)	0,657*
ИУРЛЖ, гс·м/м ²	30,3 [22,3–38,2] (30,5±2,1)	23,7 [18,9–34,7] (25,6±1,6)	0,029*
ИКДОЛЖ, мл/м ²	64,4 [41,0–114,8]	45,8 [34,6–70,7]	0,008
ИКСОЛЖ, мл/м ²	34,6 [20,5–72,6]	22,7 [16,8–45,2]	0,002
ФИЛЖ, %	45,0 [21,6–54,9]	43,8 [39,4–54,3]	0,115
ИКДПЛЖ, см ² /м ²	10,1 [7,9–17,5] (12,3±1,3)	8,9 [6,7–13,0]	0,001*
ИКСПЛЖ, см ² /м ²	4,4 [2,7–10,8]	3,0 [2,1–8,2]	0,0004
ФСПЛЖ, %	51,4 [29,5–62,7]	62,2 [30,1–71,0]	0,054
ИИ, у. е.	0 [0–0]	2,0 [0,0–5,0]	< 0,0001
ВИИ, у. е.	0 [0–0]	3,5 [1,0–8,0]	< 0,0001

* – значимость отличий по t-критерию Стьюдента для связанных выборок.

мость (p). При значениях $\rho < 0,3$ связь считали слабой, при значениях 0,29–0,69 – умеренной и $> 0,7$ – сильной. С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимой переменной (предиктор) на зависимую (предиктант), закодированную бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный ДИ и значимость влияния (p). Для оценки разделительной способности предиктора (уровень NT-proBNP) выполнили ROC-анализ, в который включили только те предиктанты, которые были ассоциированы с предиктором по результатам логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ и статистической значимости (p) выявленной зависимости. 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 и специфичности теста, приближающимся 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, 36].

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

Результаты

Дооперационное содержание NT-proBNP в крови колебалось от 36,4 до 35000 пг/мл (2002,0 [540,8–4001,5]) пг/мл. Нормальные значения биомаркера (< 350 пг/мл) выявили у 6 (22,2%) больных, умеренно повышенные (351–600 пг/мл) – у 3 (11,%). В остальных 18 (66,7%) наблюдениях содер-

жание NT-proBNP в крови было резко повышено и варьировалось в максимально широких пределах.

До начала операции для больных были характерны умеренно сниженные медианные значения СИ и ФИЛЖ, а также существенно редуцированный ИУРЛЖ (табл. 1). Медианы остальных параметров ЦГД на I этапе либо находились в пределах физиологических значений, либо были максимально к ним близки, СМТ не использовалась. При ЧПЭхоКГ была умеренно снижена ФИЛЖ, а медианные значения ИКДОЛЖ и ИКСОЛЖ были практически нормальными. В трансагстральной позиции медианы всех параметров не выходили за пределы референсных значений. После ПАК на фоне СМТ значимо возрастал СИ и проявлялась отчетливая тенденция ($p < 0,06$) к приросту ФСПЛЖ. На этом этапе снижались АДср, ИУРЛЖ, ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ, ИКДПЛЖ и ИКСПЛЖ. ФИЛЖ оставалась неизменной. Следует отметить, что в отдельных наблюдениях регистрируемые показатели ЦГД и ЧПЭхоКГ на обоих этапах исследования существенно отклонялись от физиологической нормы.

На I этапе предоперационный уровень NT-proBNP умеренно прямо коррелировал (табл. 2) с ДЛАСр и имел обратную связь с ИУРЛЖ. Кроме того, прослеживалась отчетливая тенденция ($p < 0,06$) к прямой корреляции биомаркера с ЗДЛА. После ПАК каких-либо связей между NT-proBNP и параметрами ЦГД не было. Вместе с тем на обоих этапах исследования биомаркер коррелировал со всеми проанализированными параметрами ЧПЭхоКГ. Сила связей варьировалась от умеренной до сильной.

Дооперационный уровень NT-proBNP был значимым предиктором миокардиальной дисфункции после ПАК. На II этапе биомаркер был ассоциирован с патологическим уровнем ФИЛЖ, ИКСПЛЖ,

Таблица 2. Корреляции между NT-proBNP и показателями гемодинамики и функции сердца на этапах исследования
Table 2. Correlations between NT-proBNP and hemodynamics, and cardiac function indices at the study stages

Показатель	I этап		II этап	
	rho	p	rho	p
АДср	-0,341	0,082	-0,366	0,066
ДПП	0,134	0,505	-0,234	0,250
ДЛАср	0,468	0,014	0,143	0,487
ЗДЛА	0,377	0,053	0,135	0,510
СИ	-0,133	0,507	-0,105	0,611
ИУО	-0,209	0,297	-0,237	0,244
ИУРЛЖ	-0,509	0,007	-0,372	0,061
ИҚДОЛЖ	0,737	< 0,0001	0,518	0,008
ИКСОЛЖ	0,757	< 0,0001	0,725	< 0,0001
ФИЛЖ	-0,556	0,004	-0,721	< 0,0001
ИҚДПЛЖ	0,557	0,004	0,482	0,015
ИКСПЛЖ	0,716	0,0001	0,525	0,007
ФСПЛЖ	-0,783	< 0,0001	-0,670	0,0002

Таблица 3. Прогностическая значимость NT-proBNP в отношении патологического уровня показателей функции сердца и интенсивной СМТ после ПАК

Table 3. The value of NT-proBNP as a predictor of the pathological level of cardiac function indices, and intensive sympathomimetic therapy after on-pump aortic valve replacement

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
СИ < 2,5 л/мин/м ²	1,00001	1,00001–1,0001	0,282
ЗДЛА > 13 мм рт. ст.	1,0001	1,00001–1,0002	0,175
ИҚДОЛЖ > 75 мл/м ²	1,0002	0,9999–1,0005	0,126
ИКСОЛЖ > 30 мл/м ²	1,0004	0,9999–1,0009	0,085
ФИЛЖ < 50%	1,0010	1,0000–1,0021	0,048
ИҚДПЛЖ > 18 см/м ²	1,0026	0,4242–2,3700	0,995
ИКСПЛЖ > 9 см/м ²	1,0007	1,0001–1,0013	0,027
ФСПЛЖ < 50%	1,0011	1,0002–1,0020	0,015
ИИ > 5 у. е.	1,0007	1,0001–1,0013	0,028
ВИИ > 5 у. е.	1,0004	0,9999–1,0009	0,083
ВИИ > 10 у. е.	1,0006	1,0001–1,0012	0,032
Длительность СМТ > 24 ч	1,0001	1,0000–1,0003	0,049

Таблица 4. Характеристики разделительной способности NT-proBNP в отношении патологического уровня показателей ЦГД и интенсивной СМТ после ПАК

Table 4. Characteristics of the separation power of NT-proBNP in relation to the pathological level of central hemodynamic indices, and intensive sympathomimetic therapy after on-pump aortic valve replacement

Показатель	ППК	95%-ный ДИ	ПЗ, пг/мл	Чувствительность / Специфичность	p
ФИЛЖ < 50%	0,882	0,690–0,975	> 563	93,7% / 77,8%	< 0,0001
ИКСПЛЖ > 9 см/м ²	0,886	0,695–0,977	> 2427	83,3% / 79,0%	< 0,0001
ФСПЛЖ < 50%	0,799	0,591–0,931	> 2002	72,7% / 78,6%	0,0010
ИИ > 5 у. е.	0,941	0,778–0,995	> 2844	87,5% / 89,5%	< 0,0001
ВИИ > 10 у. е.	0,876	0,693–0,971	> 2748	80,0% / 88,2%	< 0,0001
СМТ > 24 ч	0,889	0,708–0,978	> 2844	66,7% / 76,2%	< 0,0001

ФСПЛЖ, значениями ИИ > 5 у. е., ВИИ > 10 у. е. и потребностью в СМТ > 24 ч (табл. 3).

При ROC-анализе установленные ПЗ NT-proBNP (табл. 4) предсказывали выделенные предиктанты с вполне удовлетворительными и сбалансированными чувствительностью и специфичностью. Вместе с тем ПЗ биомаркера, способные дискриминировать

патологический уровень различных параметров функции сердца после ПАК, а также интенсивную и длительную СМТ, варьировались в широком диапазоне.

Дискриминационная способность NT-proBNP в отношении ФИЛЖ < 50% характеризовалась моделью очень хорошего качества (рис. 1), ПЗ биомарке-

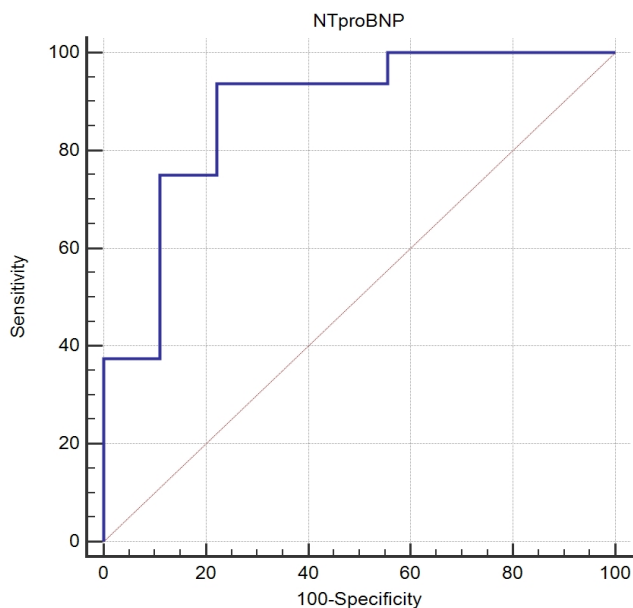


Рис. 1. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) NT-проBNP в отношении послеоперационного уровня ФИЛЖ < 50%

Fig. 1. ROC-curve (sensitivity-specificity) of NT-proBNP in relation to the postoperative left ventricular ejection fraction level < 50%

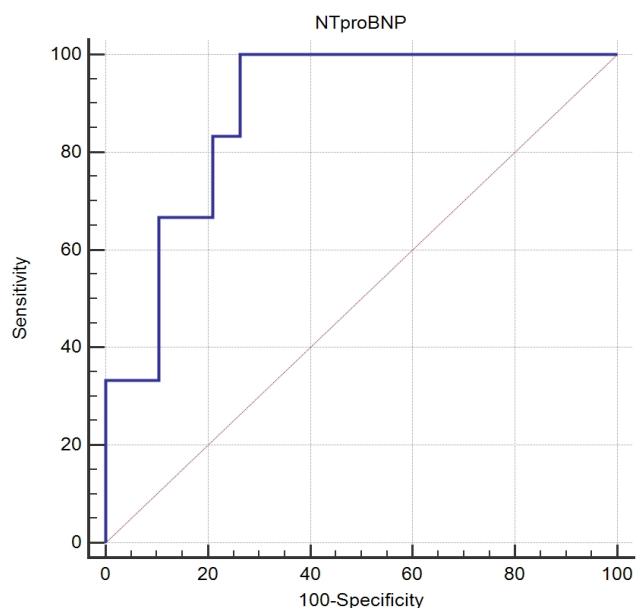


Рис. 2. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) NT-проBNP в отношении послеоперационного уровня ИКСПЛЖ > 9 см²/м²

Fig. 2. ROC-curve (sensitivity-specificity) of NT-proBNP in relation to the postoperative left ventricular end-systolic area index level > 9 cm²/m²

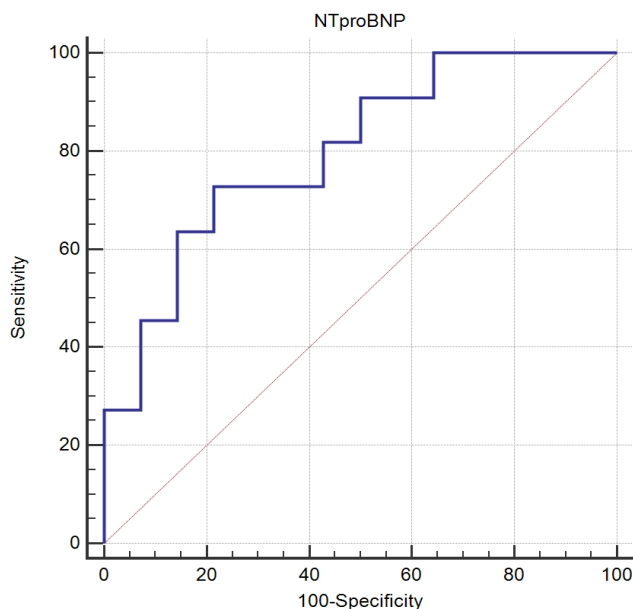


Рис. 3. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) NT-проBNP в отношении послеоперационного уровня ФИЛЖ < 50%

Fig. 3. ROC-curve (sensitivity-specificity) of NT-proBNP in relation to the postoperative left ventricular area contraction fraction level < 50%

ра соответствовало умеренно повышенному уровню показателя. Практически такой же была дискриминационная способность NT-проBNP в отношении ИКСПЛЖ > 9 см²/м² (рис. 2), однако ПЗ бимаркера превышало 2000 пг/мл. Также резко повышенный уровень NT-проBNP предсказывал ФСПЛЖ < 50% (рис. 3), статистическая модель при этом имела хорошее качество.

Интенсивную и длительную СМТ предсказывали ПЗ биомаркера, приближающиеся к 3000 пг/мл. Качество модели, пресказывающей ИИ > 5 у. е.,

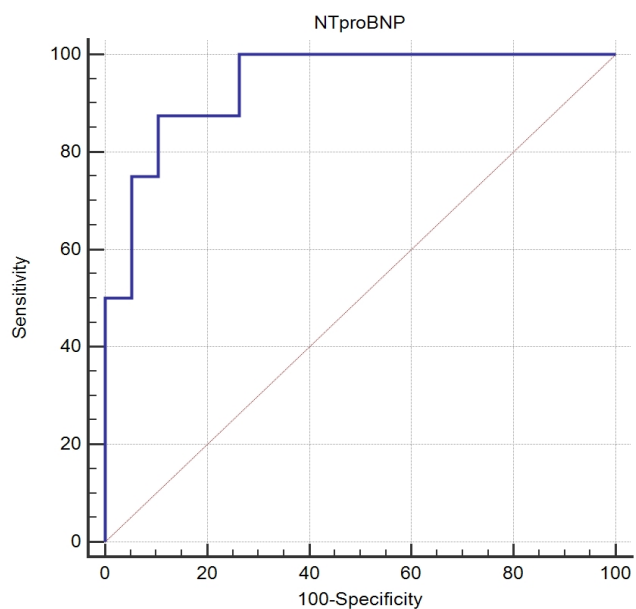


Рис. 4. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) NT-проBNP в отношении послеоперационного ИИ > 5 у. е.

Fig. 4. ROC-curve (sensitivity-specificity) of NT-proBNP in relation to the postoperative inotropic score > 5 c. u.

было отличным (рис. 4), ВИИ > 10 у. е. (рис. 5) и СМТ > 24 ч (рис. 6) – очень хорошим.

Обсуждение

Предоперационный уровень BNP/NT-proBNP у кардиохирургических больных с поражением клапанов сердца и/или коронарных артерий может, вероятно, являться предиктором миокардиальной дисфункции и других осложнений после операций с ИК. Показана прогностическая значимость

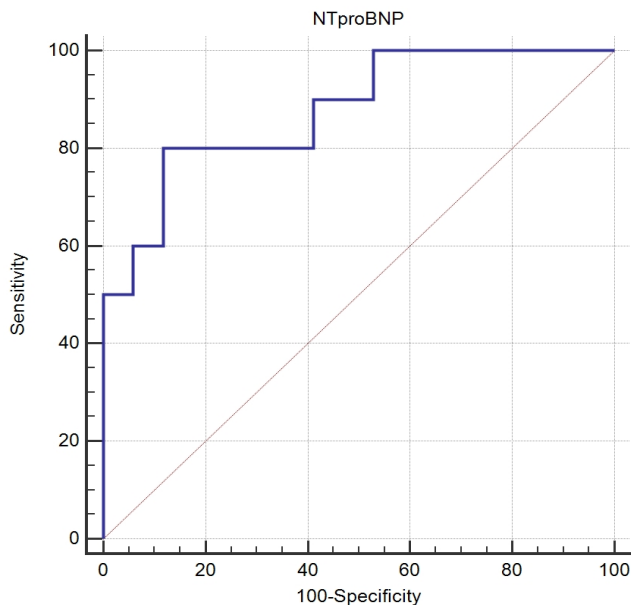


Рис. 5. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) NT-proBNP в отношении послеоперационного ВВИ > 10 у. е.

Fig. 5. ROC-curve (sensitivity-specificity) of NT-proBNP in relation to the postoperative vasoactive-inotropic score > 10 u. u.

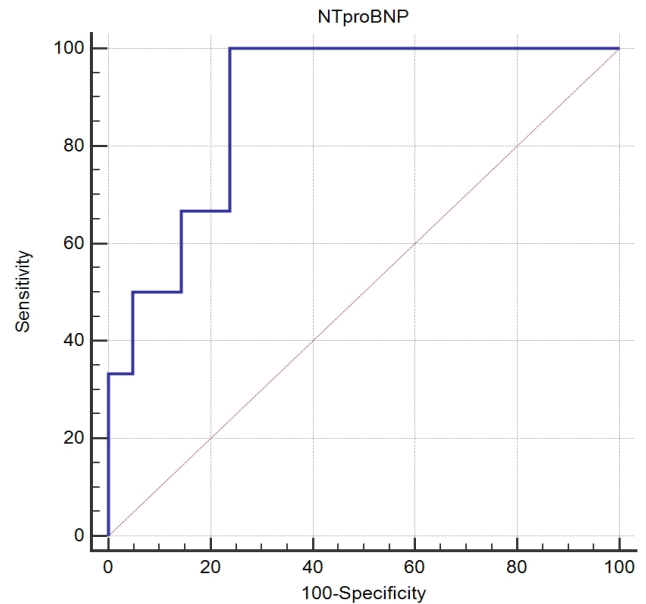


Рис. 6. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) NT-proBNP в отношении длительности послеоперационной СМТ > 24 ч

Fig. 6. ROC-curve (sensitivity-specificity) of NT-proBNP in relation to the duration of postoperative sympathomimetic therapy > 24 hours

этих биомаркеров в отношении использования инотропной поддержки и ее длительности, удлинении послеоперационной ИВЛ, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре, развития полиорганной недостаточности и госпитальной летальности [10, 14, 16, 24, 27, 34]. Сравнивая предоперационную оценку BNP/NT-proBNP и шкалу EuroSCORE, указывают на большую информативность биомаркеров [27, 42] и лишь в отдельных исследованиях – на аналогичную или меньшую [48]. Целесообразность изучения BNP/NT-proBNP в кардиохирургии подвергают сомнению крайне редко [9, 44]. Таким образом, различные аспекты использования этих биомаркеров при операциях на сердце и коронарных артериях постоянно находятся в сфере внимания клиницистов.

Прогнозирование и своевременная коррекция нарушений функции гипертрофированного миокарда при ПАК в условиях ИК по поводу АС остается одной из актуальных задач кардиоанестезиологии [45]. Это обусловлено тем, что АС сам по себе сопровождается существенным изменением функции и морфологии миокарда ЛЖ. Кроме того, при операциях с ИК и пережатием аорты гипертрофированный миокард ЛЖ может подвергнуться, несмотря на кардиopleгическую защиту, ишемически-реперфузионному повреждению с развитием выраженной депрессии сократимости [17]. Риск такой дисфункции после ПАК особенно выражен у больных исходным снижением инотропизма миокарда [45]. Значимость BNP/NT-proBNP показана как в оценке клинического течения АС [19, 51], так и в прогнозировании риска сердечной недостаточности при различных операциях с ИК [10, 16, 24].

Повышенный уровень NT-proBNP, зарегистрированный у большинства обследованных больных, очевидно, был обусловлен перегрузкой миокарда и его патофизиологическими изменениями, характерными для АС [19]. Содержание биомаркера в крови практически полностью совпало с медианными значениями (около 2000 пг/мл), описанными у неоперированных больных с АС. Авторы подчеркнули широкую вариабельность биомаркера, что также соответствует результатам настоящего исследования [25, 49].

Оценивая уровень BNP/NT-proBNP при АС, следует учитывать, что даже умеренный их прирост является фактором, повышающим риск неблагоприятного исхода заболевания [41]. В соответствии с международными клиническими рекомендациями при асимптомном течении АС и уровне биомаркеров, превышающем норму в 3 и более раз, показано ПАК [51].

До начала операции NT-proBNP умеренно прямо коррелировал с ДЛАСр. Связь между повышением содержания в крови BNP и легочной гипертензией при тяжелом АС не вызывает сомнений [35]. Наиболее вероятно, что прирост биомаркера и развитие ретроградной легочной гипертензии отражают ухудшающуюся функцию ЛЖ [21]. Мы отметили только тенденцию к корреляции NT-proBNP с ЗДЛА, что не исключает зависимости прироста биомаркера от давления наполнения ЛЖ. Такая связь была вполне убедительно продемонстрирована в целенаправленных исследованиях [43]. Источником повышенного поступления биомаркера в кровь на фоне прогрессирующей легочной гипертензии может стать и миокард правого желудочка [35].

Связь между уменьшением ИУРЛЖ и повышением содержания в крови NT-proBNP представляется вполне вероятной, хотя и не получила освещения в литературе. Показано, что снижение ИУРЛЖ является предиктором годичной летальности после транскатетерного ПАК [26]. На II этапе настоящего исследования корреляции дооперационного уровня NT-proBNP с показателями ЦГД исчезали.

Корреляционные связи NT-proBNP с параметрами ЧПЭхоКГ прослеживались на обоих этапах исследования. Наличие у больных с АС умеренных корреляций между BNP/NT-proBNP и ФИЛЖ и рядом других показателей насосной функции ЛЖ не вызывает сомнений [19]. Опубликованы результаты сопоставления биомаркеров с различными современными параметрами, в частности с глобальным продольным стрейном ЛЖ [28]. Считают, что одновременная оценка последнего и содержания в крови BNP синергически повышает информативность обследования при АС и улучшает качество прогнозирования исхода заболевания.

Исходный уровень NT-proBNP в постперфузионный период явился предиктором патологического уровня ФИЛЖ ($< 50\%$), ИКСЛЖ ($> 9 \text{ см}^2/\text{м}^2$) и ФСЛЖ ($< 50\%$). При этом ПЗ NT-proBNP, дискриминирующие отклонение от нормы ультразвуковых показателей, существенно варьировались. Обсуждая эти результаты, необходимо рассмотреть некоторые особенности интраоперационной ЧПЭхоКГ. Последняя, хотя и внедрена в практику ряда клиник [4, 11, 12], все еще не является стандартной мерой гемодинамического мониторинга в отечественной кардиоанестезиологии. Контрольную оценку функции ЛЖ с помощью ЧПЭхоКГ во время кардиохирургических вмешательств нередко рассматривают лишь как дополнительную задачу функциональной диагностики [2, 5, 12]. Несмотря на то, что принципы интраоперационной ЧПЭхоКГ достаточно разработаны [5, 29], особенности оценки общей сократительной функции ЛЖ при различных позициях ультразвукового датчика освещены мало. Указывают, что площади ЛЖ и ФСЛЖ, определенные в трансагстральной позиции, могут быть высокоинформативны для оценки размеров ЛЖ и его глобальной функции, являясь адекватной альтернативой ФИЛЖ [29, 52]. Вместе с тем следует иметь в виду, что, несмотря на близкое физиологическое значение ФИЛЖ и ФСЛЖ и их сопоставимую чувствительность для оценки сократимости ЛЖ, эти показатели, регистрируемые из разных позиций, не являются идентичными и полностью взаимозаменяемыми [31, 32]. Высказано предположение, что в течение кардиохирургических вмешательств на фоне быстро изменяющихся преднагрузки, постнагрузки и сократимости диагностическая ценность ФИЛЖ становится ограниченной [11]. После ПАК информативность ФИЛЖ может дополнительно снижаться в результате уменьшения систолического напряжения гипертрофированного миокарда, изменения геометрии ЛЖ, диссинхронии его сокра-

щения и особенностей сегментарной сократимости [37, 46]. Расхождение ФИЛЖ и ФСЛЖ во время операций с ИК описано, причем указывают, что значения ФСЛЖ в постперфузионный период становятся явно выше [4].

Вероятно, именно эта особенность динамики показателей общей сократительной функции ЛЖ может объяснить различие уровней NT-proBNP, дискриминирующих больных с уменьшением ФИЛЖ и ФСЛЖ. Умеренно или значительно сниженная ФИЛЖ в конце операций была характерна для большинства больных, о чем свидетельствует медиана показателя на уровне менее 45%. Лишь у больных с практически нормальным содержанием биомаркера в крови (500 пг/мл и менее) в постперфузионный период ФИЛЖ была нормальной. Сниженную до значений $< 50\%$ ФСЛЖ на II этапе регистрировали значительно реже, что подтверждает медиана параметра, превышающая 60%. ФСЛЖ $< 50\%$ выявляли только у больных с отчетливым нарушением сократимости ЛЖ, для которых были характерны значения NT-proBNP, превышающие 2000 пг/мл.

ПЗ NT-proBNP, предсказывающие интенсивную и длительную СМТ, существенно превышали норму, приближались к 3000 пг/мл. Можно предположить, что продолжительная и активная СМТ способствовала удлинению периода пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), повышала риск полиорганной дисфункции и могла предшествовать летальному исходу. Однако эти аспекты клинического течения раннего послеоперационного периода у больных с повышенным уровнем биомаркера нуждаются в дальнейших исследованиях.

Данные о ПЗ BNP/NT-proBNP, предсказывающих сердечную дисфункцию/недостаточность и тяжелый ранний послеоперационный период при ПАК с ИК, варьируются, причем работы, анализирующие предикторную способность именно NT-proBNP, крайне немногочисленны [19]. Показано, что медиана предоперационного NT-proBNP у больных, умерших после операции с ИК по поводу АС, составляет 2740 пг/мл [20].

В смешанной кардиохирургической популяции, включавшей больных, которым выполняли ПАК с ИК, ПЗ NT-proBNP 2773,5 пг/мл предсказывало 30-суточную летальность [34]. У больных с тяжелыми осложнениями, в том числе кардиальными, медианное значение биомаркера составляло 1998,5 пг/мл, а при неосложненном послеоперационном периоде – 630,5 пг/мл [34]. Эти уровни NT-proBNP практически совпадают с ПЗ, указывающими в настоящем исследовании на выраженную миокардиальную дисфункцию и превышавшими норму в 5–7 раз.

При оценке прогностической значимости NT-proBNP в группе из 602 больных, более 50% которых выполнили ПАК с ИК, на риск развития послеоперационной полиорганной недостаточности, включавшей сердечную, указывало ПЗ биомаркера 1300 пг/мл, а средний его уровень у умерших

Таблица 5. Функция сердца после ПАК в условиях ИК в зависимости от дооперационного уровня NT-proBNP (предварительные данные)**Table 5. Cardiac function after on-pump aortic valve replacement depending on the pre-operative NT-proBNP level (preliminary data)**

NT-roBNP Показатель	(1) < 500 пг/мл (n = 7)	(2) > 500 < 2000 пг/мл (n = 7)	(3) > 2000 пг/мл (n = 13)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
СИ, л/мин/м ²	2,7 [2,55–2,77]	2,6 [2,52–2,82]	2,45 [2,2–2,85]	1,0	1,0	1,0
ЗДЛА, мм рт. ст.	13,0 [10,25–13,0]	12,0 [10,0–12,0]	12,5 [8,5–14,0]	1,0	1,0	1,0
ИКДОЛЖ, мл/м ²	34,9 [33,4–47,5]	41,8 [32,3–46,7]	69,9 [45,8–92,6]	1,0	0,165	0,046
ИКСОЛЖ, мл/м ²	16,1 [13,2–17,4]	21,25 [18,7–23,9]	42,9 [26,8–56,9]	0,114	0,132	0,008
ФИЛЖ, %	54,4 [51,1–66,5]	43,6 [38,7–51,1]	41,2 [37,0–43,2]	0,078	0,771	0,007
ИКДПЛЖ, см ² /м ²	6,9 [5,7–8,4]	7,9 [5,6–9,7]	13,4 [8,1–14,7]	1,0	0,132	0,081
ИКСПЛЖ, см ² /м ²	2,2 [1,8–2,5]	3,0 [1,7–4,2]	9,1 [4,2–10,6]	1,0	0,061	0,025
ФСПЛЖ, %	72,4 [68,0–72,9]	62,9 [45,1–67,6]	28,8 [27,3–48,6]	0,384	0,063	0,007
ВИИ, у. е.	0 [0,0–1,75]	4,0 [3,0–6,75]	9,5 [3,0–13,5]	0,014	0,354	0,012
ИИ, у. е.	0 [0,0–1,75]	2,0 [0,25–3,0]	5,5 [1,75–7,5]	0,450	0,141	0,022

больных составил 6406 пг/мл [24]. Сведений о значениях NT-proBNP у больных с изолированной сердечной недостаточностью в этой публикации не привели.

В большей степени изучена способность прогнозировать послеоперационную миокардиальную дисфункцию и раннюю летальность у BNP. При операциях с ИК по поводу АС медианное значение BNP у умерших больных составило 369 пг/мл [20]. По данным других авторов, ПЗ BNP > 312 пг/м дискриминирует больных с риском периоперационной летальности [30, 42].

В смешанной популяции кардиохирургических больных, оперируемых с ИК, на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и ранней летальности указывает ПЗ BNP > 317 пг/мл [31]. В исследовании других авторов потребность в инотропной поддержке и/или применение внутриаортальной баллонной контрпульсации были ассоциированы с уровнем биомаркера, превышающим 450 пг/мл, а летальность – со значениями более 1000 пг/мл [10, 16]. В целом, скрининговые значения BNP, указывающие на риск послеоперационных осложнений, так же как ПЗ NT-proBNP, кратно превышают уровень нормы.

Исходя из результатов настоящего исследования предприняли попытку выделить группы больных с различным содержанием биомаркера в крови (табл. 5) и проанализировать у них особенности раннего периода после ПАК. Основные показатели ЦГД не имели каких-либо межгрупповых различий. Показатели ЧПЭхоКГ, за исключением ИКДПЛЖ, а также ИИ и ВИИ, отчетливо различались при крайних значениях биомаркера (< 500 и > 2000 пг/мл). У больных с промежуточным уровнем NT-proBNP параметры ЧПЭхоКГ и ИИ также были промежуточными. Характерно, что у обоих умерших больных предоперационный уровень биомаркера существенно превышал 2000 пг/мл, что вполне соответствует данным других клиницистов [20, 24, 34].

Эти предварительные данные дают основания предположить, что, ориентируясь на предоперационный уровень NT-proBNP, можно не только констатировать те или иные клинические особенности и оценить риск ПАК, но и определить необходимый

объем интраоперационного мониторинга. Прежде всего следует учитывать, что термодилуционное определение СИ и измерение ЗДЛА не обеспечивают адекватной информации о степени нарушения сократительной функции миокарда после ПАК. Поэтому использование катетера типа Swan – Ganz не является оптимальным методом мониторинга.

При близком к нормальному содержании биомаркера в крови (< 500 пг/мл) риск дисфункции миокарда и потребность в СМТ в постперфузионный период ПАК минимальны. Поэтому показаний к расширению объема интраоперационного мониторинга нет.

У больных со значениями NT-proBNP, превышающими 2000 пг/мл, риск депрессии миокарда после ИК максимально высок. Это создает показания к тщательной оценке функции ЛЖ. Предпочтение при этом следует отдавать ЧПЭхоКГс оценкой объемов и площадей ЛЖ при разных позициях датчика. В этой группе больных особое внимание следует уделять нормализации ФСПЛЖ. Целесообразность обязательного контроля и коррекции ФСПЛЖ вполне соответствует данным о более высокой информативности последней в сравнении с ФИЛЖ [4]. По нашим данным, между ФСПЛЖ и интенсивностью СМТ (ВИИ) в постперфузионный период операций имеется наиболее сильная в сравнении с другими показателями ЧПЭхоКГ обратная корреляционная связь (рис. 7).

Больные с уровнем NT-proBNP от 500 до 2000 пг/мл имеют умеренно повышенный риск дисфункции миокарда. Вероятно, у больных с благоприятным течением постперфузионного периода объем мониторинга можно не расширять. Однако при дестабилизации гемодинамики следует безотлагательно использовать ЧПЭхоКГ для оценки адекватности диастолического наполнения ЛЖ и своевременного начала инотропной терапии при уменьшении ФСПЛЖ [45].

Таким образом, можно заключить, что повышенное предоперационное содержание NT-proBNP в крови является чувствительным и специфичным предиктором миокардиальной дисфункции после

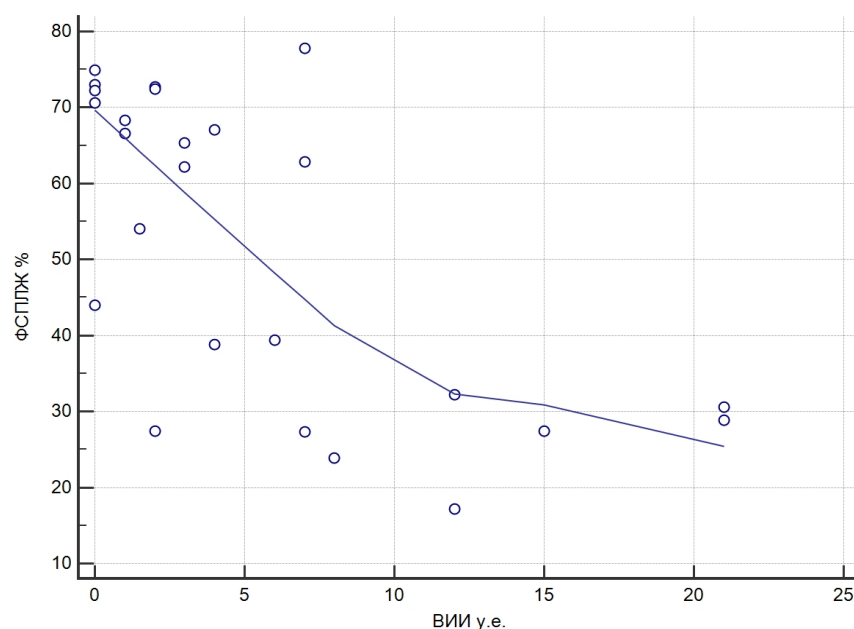


Рис. 7. Корреляция ($\rho = -0,653$; $p = 0,0004$) между ФСПЛЖ и ВИИ в постперфузионный период ПАК

Fig. 7. Correlation ($\rho = -0.653$; $p = 0.0004$) between the left ventricular area contraction fraction and the level of vasoactive-inotropic score in the postperfusion period of on-pump aortic valve replacement

ПАК с ИК, причем клинически значимые проявления этой дисфункции характерны для больных с уровнем биомаркера не менее 2000 пг/мл. Полагаем, что приведенные данные и предположения, хотя и нуждаются в дальнейших целенаправленных исследованиях, имеют важное практическое значение и могут быть полезны не только для стратификации риска ПАК у больных с АС, но и для оптимизации гемодинамического мониторинга в этой клинической ситуации.

Основным ограничением настоящего исследования является число наблюдений, недостаточное для установления степени повышения биомаркера, указывающей на высокую вероятность госпитальной и 30-суточной летальности после ПАК с ИК.

Выводы

1. До операции у 66,7% больных с АС содержание NT-proBNP в крови повышено, причем уровень биомаркера прямо коррелирует с ДЛАСр, ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ, ИКДПЛЖ, ИКСПЛЖ и обратно – с ИУРЛЖ, ФИЛЖ и ФСПЛЖ.

2. Дооперационный уровень NT-proBNP является предиктором послеоперационного снижения до патологического уровня ФИЛЖ и ФСПЛЖ, увеличения ИКСПЛЖ, а также интенсивной и длительной СМТ.

3. В наибольшей степени выражены признаки дисфункции миокарда после ПАК с ИК у больных с уровнем биомаркера, превышающим 2000 пг/мл.

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. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграббекова Ю. Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 4083. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Батигян О. А., Лебедева Е. А., Мартынов Д. В. Возможности чреспищеводной эхокардиографии для оценки волемического статуса пациентов при операциях прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 4. – С. 88–97. Doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-88-97.
3. Бударова К. В., Шмаков А. Н. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – № 5 – С. 79–86. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86.
4. Дзыбинская Е. В., Кричевский Л. А., Харламова И. Е., Козлов И. А. Чреспищеводная эхокардиография в оценке показаний и противопо-

REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrabbekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, vol. 25, no. 11, pp. 4083. (In Russ.) Doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Batigyan O.A., Lebedeva E.A., Martynov D.V. Possibilities of transesophageal echocardiography for assessing the volemic status of patients during direct myocardial revascularization operations on the beating heart: a review. *Annals of Critical Care*, 2021, no. 4, pp. 88–97. (In Russ.) Doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-88-97.
3. Budarova K.V., Shmakov A.N. Significance of markers of transient myocardial ischemia and hemodynamic overload in critically ill neonates. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 79–86. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86.
4. Dzybinskaya Y.V., Krichevsky L.A., Kharlamova I.E., Kozlov I.A. Transesophageal Echocardiography in the Assessment of Indications for and

- показаний к ранней активизации после реваскуляризации миокарда // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7. – № 1. – С. 42–47. Doi: 10.15360/1813-9779-2011-1-42.
5. Кадырова М.В., Ильина М.В., Арбекова П.В., Степанова Ю.А. Чреспищеводная эхокардиография: методика, показания, возможности // Медицинская визуализация. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 25–46. Doi: 10.24835/1607-0763-2018-2-25-46
 6. Ковалев А.А., Кузнецов Б.К., Ядченко А.А., Игнатенко В.А. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 4. – С. 105–113. Doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.
 7. Кузков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Изд-е 2-е. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 392 с. ISBN: 978-5-91702-180-5.
 8. Лалетин Д. А., Баутин А. Е., Рубинчик В. Е., Науменко В. С., Алексеев А. А., Михайлов А. П. Параллели между гемодинамическим профилем и активностью биомаркеров при различных формах острой сердечной недостаточности в раннем периоде после коронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 27–32. Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-2-27-33.
 9. Ландони Д., Лихванцев В. В., Фоминский Е., Филипповская Ж. С., Бобокин В. Е., Гребенчиков О. А. Пути снижения летальности в периоперационном периоде при кардиохирургических операциях (по материалам 1-й Международной согласительной конференции) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 33–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-2-33-39.
 10. Никитина Т. Г., Гулян К. С., Нежданова И. Б., Самсонова Н. Н., Плющ М. Г., Бокерия Л. А. Результаты хирургического лечения больных с клапанными пороками сердца с оценкой уровня мозгового натрийуретического пептида в раннем и отдаленном послеоперационном периоде // Креативная кардиология. – 2015. – № 2. – С. 30–39. Doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.03.
 11. Паромов К. В., Волков Д. А., Низовцев Н. В., Киров М. Ю. Функция миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной эпидуральной и интубационной анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 6–14. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.
 12. Сандриков В. А., Федулова С. В., Кулагина Т. Ю., Дзеранова А. Н., Хаджиева Д. Р. Чреспищеводная эхокардиография в интраоперационном и реанимационном периодах в кардиохирургии // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 282–285. Doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-4-282-285.
 13. Фролова Ю. В., Дымова О. В., Бабаев М. А. и др. Диагностическая значимость современных кардиомаркеров в оценке состояния миокарда у пациентов с обструктивной диффузно-генерализованной формой гипертрофической кардиомиопатии // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 139, № 11. – С. 36–39. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-11-36-39.
 14. Шахин Д. Г., Шмырев В. А., Ефремов С. М. и др. Предикторы длительной госпитализации у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 14–23. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-14-23.
 15. 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.
 16. Attaran S., Sherwood R., Desai J. et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 662–666. Doi: 10.1510/icvts.2008.189837.
 17. Bansal M., Fuster V., Narula J. et al. Cardiac risk, imaging, and the cardiology consultation. in: Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia For Cardiac Surgery, 2nd edition. J. A. Kaplan, B. Cronin, T. Maus, eds. Elsevier, Philadelphia, 2018. ISBN: 978-0-323-49798-5. P. 2-17.
 18. Barbieri F., Senoner T., Adukauskaitė A. et al. Long-term prognostic value of high-sensitivity troponin t added to n-terminal pro brain natriuretic peptide plasma levels before valve replacement for severe aortic stenosis // Am J Cardiol. 2019. – Vol. 124, № 12. – P. 1932–1939. Doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.014.
 19. Bergler-Klein J. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis // Curr Cardiol Rep. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 85–93. Doi: 10.1007/s11886-009-0014-z.
 20. Bergler-Klein J., Klaar U., Heger M. et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 19. – P. 2302–2308. Doi: 10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18.
 - Contraindications to Early Activation after Myocardial Revascularization. *General Reanimation*, 2011, vol. 7, no. 1, pp. 42–47. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2011-1-42.
 5. Kadyrova M.V., Ilyina M.V., Arbekova P.V., Stepanova Yu.A. Transesophageal echocardiography: methodology, indications, opportunities. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 25–46. (In Russ.) Doi: 10.24835/1607-0763-2018-2-25-46.
 6. Kovalev A.A., Kuznetsov B.K., Yadchenko A.A., Ignatenko V.A. 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.
 7. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu., eds. 2nd ed. Arkhangelsk: Northern State Medical University, 2015, pp. 392. (In Russ.) ISBN: 978-5-91702-180-5.
 8. Laletin D.A., Bautin A.E., Rubinchik V.E., Naumenko V.S., Alekseyev A.A., Mikhailov A.P. Parallels between the hemodynamic profile and biomarkers activity in different forms of acute heart failure in the early period after aortocoronary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol.12, no. 2, pp. 27–33. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-2-27-33.
 9. Landoni G., Likhvantsev V.V., Fominsky E., Filippovskaya J.S., Bobokin V.E., Grebenchikov O.A. Mortality reduction in cardiac surgery (results of the First International Consensus Conference). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 2, pp. 33–39. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-2-33-39.
 10. Nikitina T. G., Gulyan K. S., Nezhdanova I. B., Samsonova N. N., Plyushch M. G., Bockeria L. A. Results of surgical treatment of valvular heart diseases with the evaluation of brain natriuretic peptide levels in short-term and long-term follow-up. *Creative cardiology*, 2015, no. 2, pp. 30–39. (In Russ.) Doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.03.
 11. Paromov K.V., Volkov D.A., Nizovtsev N.V., Kirov M.Yu. Myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting with combined epidural and inhalation anesthesia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol.17, no. 5, pp. 6–14. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.
 12. Sandrikov V.A., Fedulova S.V., Kulagina T.Yu., Dzeranova A.N., Khadzhieva D.R. Transesophageal echocardiography in the intraoperative and intensive care periods in cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol.*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 282–285. (In Russ.) Doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-4-282-285
 13. Frolova Yu.V., Dymova O.V., Babaev M.A. et al. Diagnostic significance of novel markers for assessment of myocardium condition in obstructive diffuse-generalized form of hypertrophic cardiomyopathy. *Russ J Cardiol.*, 2016, vol. 139, no. 11, pp. 36–39. (In Russ.) Doi: 10.15829/1560-4071-2016-11-36-39.
 14. Shakhin D.G., Shmyrev V.A., Efremov S.M. et al. Predictors of continuous hospital stay in adult patients with acquired valvular disease, operated with hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol.14, no. 1, pp. 14–23. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-14-23.
 15. 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.
 16. Attaran S., Sherwood R., Desai J. et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 2009, vol. 9, no. 4, pp. 662–666. Doi: 10.1510/icvts.2008.189837.
 17. Bansal M., Fuster V., Narula J. et al. Cardiac risk, imaging, and the cardiology consultation. in: Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia For Cardiac Surgery, 2nd Edition. J.A. Kaplan, B. Cronin, T. Maus, eds. Philadelphia: Elsevier, 2018, pp. 2–17. ISBN: 978-0-323-49798-5.
 18. Barbieri F., Senoner T., Adukauskaitė A. et al. Long-term prognostic value of high-sensitivity troponin t added to n-terminal pro brain natriuretic peptide plasma levels before valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.*, 2019, vol. 124, no. 12, pp. 1932–1939. Doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.014.
 19. Bergler-Klein J. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep.*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 85–93. Doi: 10.1007/s11886-009-0014-z.
 20. Bergler-Klein J., Klaar U., Heger M. et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 19, pp. 2302–2308. Doi: 10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18.

21. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P. et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 22. – P. 2848–2855. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.654210.
22. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the universal definition of heart failure // *J Card Fail*. – 2021. – S1071–9164(21)00050-6. Doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
23. 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.
24. Duchnowski P. The role of the N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide in predicting postoperative multiple organ dysfunction syndrome // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 23. – P. 7217. Doi: 10.3390/jcm11237217.
25. Elbaz-Greener G., Ghanim D., Kusnec F. et al. Pre- and post-transcatheter aortic valve replacement serum brain natriuretic peptide levels and all-cause mortality // *Cardiology*. – 2020. – Vol. 145, № 12. – P. 813–821. Doi: 10.1159/000509857.
26. Eleid M. F., Goel K., Murad M. H. et al. Meta-analysis of the prognostic impact of stroke volume, gradient, and ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 989–994. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.027.
27. Fellahi J. L., Daccache G., Rubes D. et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 256–262. Doi: 10.1053/j.jvca.2010.05.009.
28. Goodman A., Kusnec K., Popovic Z. B. et al. Synergistic utility of brain natriuretic peptide and left ventricular strain in patients with significant aortic stenosis // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. e002561. Doi: 10.1161/JAHA.115.002561.
29. Hahn R. T., Abraham T., Adams M. S. et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26, № 9. – P. 921–964. Doi: 10.1016/j.echo.2013.07.009.
30. Iwahashi N., Nakatani S., Umemura S. et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in the assessment of disease severity and prediction of outcome after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 24, № 9. – P. 984–991. Doi: 10.1016/j.echo.2011.03.012.
31. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233–270. Doi: 10.1093/ehjci/jev014.
32. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification // *Eur J Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79–108. Doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
33. Lee G., Chikwe J., Milojevic M. et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis // *Eur Heart J*. – 2023. – Vol. 44, № 10. – P. 796–812. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac803.
34. Liu H., Wang C., Liu L. et al. Perioperative application of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients undergoing cardiac surgery // *J Cardiothorac Surg*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1. Doi: 10.1186/1749-8090-8-1.
35. Maeder M. T., Weber L., Ammann P. et al. Relationship between B-type natriuretic peptide and invasive haemodynamics in patients with severe aortic valve stenosis // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 577–587. Doi: 10.1002/ehf2.12614. PMID: 31994357.
36. 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.
37. Marwick T. H. Ejection fraction pros and cons: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2360–2379. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.
21. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P. et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation*, 2007, vol. 115, no. 22, pp. 2848–2855. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.654210.
22. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the universal definition of heart failure. *J Card Fail*, 2021, S1071–9164(21)00050-6. Doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
23. 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.
24. Duchnowski P. The role of the N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide in predicting postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *J Clin Med*. – 2022, vol.11, no. 23, pp. 7217. Doi: 10.3390/jcm11237217.
25. Elbaz-Greener G., Ghanim D., Kusnec F. et al. Pre- and post-transcatheter aortic valve replacement serum brain natriuretic peptide levels and all-cause mortality. *Cardiology*, 2020, vol. 145, no. 12, pp. 813–821. Doi: 10.1159/000509857.
26. Eleid M.F., Goel K., Murad M.H. et al. Meta-analysis of the prognostic impact of stroke volume, gradient, and ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 2015, vol. 116, no. 6, pp. 989–994. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.027.
27. Fellahi J.L., Daccache G., Rubes D. et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, vol. 25, no. 2, pp. 256–262. Doi: 10.1053/j.jvca.2010.05.009.
28. Goodman A., Kusnec K., Popovic Z.B. et al. Synergistic utility of brain natriuretic peptide and left ventricular strain in patients with significant aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. e002561. Doi: 10.1161/JAHA.115.002561.
29. Hahn R.T., Abraham T., Adams M.S. et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, vol. 26, no. 9, pp. 921–964. Doi: 10.1016/j.echo.2013.07.009.
30. Iwahashi N., Nakatani S., Umemura S. et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in the assessment of disease severity and prediction of outcome after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, vol. 24, no. 9, pp. 984–991. Doi: 10.1016/j.echo.2011.03.012.
31. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 233–270. Doi: 10.1093/ehjci/jev014.
32. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006, vol. 7, no. 2, pp. 79–108. Doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
33. Lee G., Chikwe J., Milojevic M. et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2023, vol. 44, no. 10, pp. 796–812. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac803.
34. Liu H., Wang C., Liu L. et al. Perioperative application of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*, 2013, vol. 8, pp. 1. Doi: 10.1186/1749-8090-8-1.
35. Maeder M.T., Weber L., Ammann P. et al. Relationship between B-type natriuretic peptide and invasive haemodynamics in patients with severe aortic valve stenosis. *ESC Heart Fail*, 2020, vol. 7, no. 2, pp. 577–587. Doi: 10.1002/ehf2.12614. PMID: 31994357.
36. 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.
37. Marwick T.H. Ejection fraction pros and cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 19, pp. 2360–2379. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.

38. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 4–131. Doi: 10.1002/ehf.2333.
39. Mueller C., McDonald K., de Boer R. A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715–731. Doi: 10.1002/ehf.1494.
40. O'Leary J. M., Clavel M. A., Chen S. et al. Association of Natriuretic Peptide Levels After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Subsequent Clinical Outcomes // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, № 10. – P. 1113–1123. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.2614.
41. Onishi H., Naganuma T., Izumo M. et al. Prognostic relevance of B-type natriuretic peptide in patients with moderate mixed aortic valve disease // *ESC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 2474–2483. Doi: 10.1002/ehf2.13946.
42. Pedrazzini G. B., Masson S., Latini R. et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 6. – P. 749–754. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.055.
43. Qi W., Mathisen P., Kjekshus J. et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 142, № 4. – P. 725–32. Doi: 10.1067/mhj.2001.117131.
44. Raja S. G., Chowdhury S. Validity of brain natriuretic peptide as a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 472–473. Doi: 10.1510/icvts.2010.252601A.
45. Ramakrishna H., Craner R. C., Devaleria P. A. et al. Valvular Heart Disease: Replacement and Repair. In: Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia For Cardiac Surgery, 2nd Edition. / J. A. Kaplan, B. Cronin, T. Maus, eds. Philadelphia: Elsevier. – 2018. – P. 352–384. ISBN: 978-0-323-49798-5.
46. Schwartzberg S., Vaturi M., Kazum S. et al. Comparison of simultaneous transthoracic versus transesophageal echocardiography for assessment of aortic stenosis // *Am J Cardiol.* – 2022. – Vol. 163. – P. 77–84. Doi: 10.1016/j.amjcard.2021.09.048.
47. Spampinato R. A., Bochen R., Sieg F. et al. Multi-biomarker mortality prediction in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement // *J Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 154–162. Doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.019.
48. Suc G., Estagnasie P., Brusset A. et al. Effect of BNP on risk assessment in cardiac surgery patients, in addition to EuroScore II // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 10865. Doi: 10.1038/s41598-020-67607-0.
49. Takagi H., Hari Y., Kawai N. et al. ALICE (All-literature investigation of cardiovascular evidence) group. meta-analysis of impact of baseline N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels on survival after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis // *Am J Cardiol.* – 2019. – Vol. 123, № 5. – P. 820–826. Doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.030.
50. Ueng K. C., Chiang C. E., Chao T. H. et al. 2023 Guidelines of the taiwan society of cardiology on the diagnosis and management of chronic coronary syndrome // *Acta Cardiol Sin.* – 2023. – Vol. 39, № 1. – P. 4–96. Doi: 10.6515/ACS.202301_39(1).20221103A.
51. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 561–632. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
52. Vieillard Baron A., Schmitt J. M., Beauchet A. et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 94, № 3. – P. 400–406. Doi: 10.1097/00000542-200103000-00007.
53. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America // *J Card Fail.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 628–651. Doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
54. 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.
38. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2022, vol. 24, no. 1, pp. 4–131. Doi: 10.1002/ehf.2333.
39. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 715–731. Doi: 10.1002/ehf.1494.
40. O'Leary J.M., Clavel M.A., Chen S. et al. Association of Natriuretic Peptide Levels After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Subsequent Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5, no. 10, pp. 1113–1123. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.2614.
41. Onishi H., Naganuma T., Izumo M. et al. Prognostic relevance of B-type natriuretic peptide in patients with moderate mixed aortic valve disease. *ESC Heart Fail*, 2022, vol. 9, no. 4, pp. 2474–2483. Doi: 10.1002/ehf2.13946.
42. Pedrazzini G.B., Masson S., Latini R. et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 102, no. 6, pp. 749–754. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.055.
43. Qi W., Mathisen P., Kjekshus J. et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.*, 2001, vol. 142, no. 4, pp. 725–32. Doi: 10.1067/mhj.2001.117131.
44. Raja S. G., Chowdhury S. Validity of brain natriuretic peptide as a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 472–473. Doi: 10.1510/icvts.2010.252601A.
45. Ramakrishna H., Craner R. C., Devaleria P. A. et al. Valvular Heart Disease: Replacement and Repair // Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia For Cardiac Surgery, 2nd Edition. J.A. Kaplan, B. Cronin, T. Maus, eds. Philadelphia: Elsevier, 2018. ISBN: 978-0-323-49798-5. P. 352–384.
46. Schwartzberg S., Vaturi M., Kazum S. et al. Comparison of simultaneous transthoracic versus transesophageal echocardiography for assessment of aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2022, vol. 163, pp. 77–84. Doi: 10.1016/j.amjcard.2021.09.048.
47. Spampinato R.A., Bochen R., Sieg F. et al. Multi-biomarker mortality prediction in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *J Cardiol*, 2020, vol. 76, no. 2, pp. 154–162. Doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.019.
48. Suc G., Estagnasie P., Brusset A. et al. Effect of BNP on risk assessment in cardiac surgery patients, in addition to EuroScore II. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 10865. Doi: 10.1038/s41598-020-67607-0.
49. Takagi H., Hari Y., Kawai N. et al. ALICE (All-literature investigation of cardiovascular evidence) group. meta-analysis of impact of baseline N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels on survival after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2019, vol. 123, no. 5, pp. 820–826. Doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.030.
50. Ueng K.C., Chiang C.E., Chao T.H. et al. 2023 Guidelines of the taiwan society of cardiology on the diagnosis and management of chronic coronary syndrome. *Acta Cardiol Sin.*, 2023, vol. 39, no. 1, pp. 4–96. Doi: 10.6515/ACS.202301_39(1).20221103A.
51. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.*, 2022, vol. 43, no. 7, pp. 561–632. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
52. Vieillard Baron A., Schmitt J.M., Beauchet A. et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, no. 3, pp. 400–406. Doi: 10.1097/00000542-200103000-00007.
53. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*, 2017, vol. 23, no. 8, pp. 628–651. Doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
54. 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:

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Козлов Игорь Александрович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии ФУВ.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207,
SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202

ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница
им. С. С. Юдина»,
115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.

Кричевский Лев Анатольевич

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-
реанимации № 2.

E-mail: levkrich72@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8886-7175,
SPIN: 7835-0136, AuthorID: 557814

Рыбаков Владислав Юрьевич

врач отделения анестезиологии-реанимации № 2.

E-mail: vladrybakoff@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3020-6873

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M. F. Vladimirovsky,
61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Department,

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207,
SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202

S. S. Yudin City Clinical Hospital,
4, Kolomenskiy passage, Moscow, 115446, Russia

Krichevskiy Lev A.

Dr. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive Care
Department № 2.

E-mail: levkrich72@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8886-7175,
SPIN: 7835-0136, AuthorID: 557814

Rybakov Vladislav Yu.

Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2.

E-mail: vladrybakoff@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3020-6873



Сравнение эффективности применения высокопоточной инсuffляции кислорода и постоянного положительного давления во время однологочной вентиляции при видеоторакоскопических операциях

А. Г. ФАРШАТОВ^{1,2}, Е. Н. ЕРШОВ¹, А. В. ЩЕГОЛЕВ¹

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

² Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Изоляция одного легкого приводит к нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений, увеличению внутрилегочного шунтирования, что в ряде случаев приводит к клинически значимой гипоксемии.

Цель – сравнить эффективность коррекции гипоксемии и удобство работы хирургов в условиях однологочной вентиляции при использовании высокопоточной инсuffляции кислорода и постоянного положительного давления (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) в невентируемом легком во время видеоторакоскопических операций.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов, перенесших видеоторакоскопическую лобэктомию. Все исследуемые были разделены и рандомизированы на 2 группы: в 1 группу вошли пациенты, которым для коррекции гипоксемии использовали высокопоточную инсuffляцию кислорода (ВПИ) в невентируемое легкое, а во 2 – CPAP в невентируемое легкое. Исследование было разделено на 4 этапа: I этап – двухлегочная вентиляция; II этап – однологочная вентиляция. На III этапе для коррекции гипоксемии в 1 группе применяли ВПИ 60 л/мин ($\text{FiO}_2 = 0,5$) в невентируемое легкое, во 2 группе CPAP = 5 см водн. ст. в невентируемое легкое. На IV этапе для коррекции гипоксемии в 1 группе применяли ВПИ 30 л/мин ($\text{FiO}_2 = 0,5$) в невентируемое легкое, во 2 группе CPAP = 2 см водн. ст. в невентируемое легкое. На исследовательских этапах регистрировали следующие параметры: PaO_2 , PaCO_2 , SpO_2 , Qs/Qt и степень удовлетворенности хирургической бригады коллапсом легкого по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты. Исходно на I и II этапах между 2 группами не было выявлено статистически значимых различий по таким показателям, как PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 , SpO_2 ($p > 0,05$). Начиная с III этапа выявлена статистически значимая разница между 2 группами по параметру PaO_2 (U 26,0; Z = -6,27; $p < 0,001$). В 1 группе он составил 134,5 (126,0; 141,75), во 2-й группе – 108,5 (104,0; 114,5). На IV этапе PaO_2 в 1 группе было выше: 118,5 (113,0; 122,25) против 92,5 (89,0; 98,25) во 2 группе (U 0,0; Z = -6,66; $p < 0,001$). При сравнении PaCO_2 между 2 группами не было выявлено статистически значимых различий на всех этапах ($p > 0,05$). При сравнении SaO_2 на I (U 450,0; Z = 0,0; $p = 1,0$), II (U 422,5; Z = -0,4; $p = 0,69$), III (U 339,0; Z = -1,8; $p = 0,69$) этапах не было выявлено статистически значимой разницы между 2 группами. Однако на IV этапе данная величина была выше (97 (96; 97)) в 1 группе, чем во 2 группе (94 (94; 95)), U 69,5; Z = -5,75; $p < 0,001$. При сравнении SpO_2 между 2 группами не было выявлено статистических различий на всех этапах ($p > 0,05$). При сравнении 2 групп по показателю Qs/Qt не было выявлено статистически значимых различий на первых 3 этапах ($p > 0,05$). При сравнении Qs/Qt на IV этапе были выявлены статистически значимые различия (U 69,0; Z = -5,6; $p < 0,001$). В 1 группе данный параметр составил 10,7 % (9,5; 15,7), во 2 группе – 21,3 % (18,4; 23,9). При оценке удовлетворенности хирургической бригадой визуализации операционного поля по ВАШ были выявлены статистически значимые различия между 1 и 2 группами на III этапе ($p < 0,001$) и IV этапе ($p < 0,001$). В 1 группе степень удовлетворенности была значимо выше.

Выводы. Применение высокопоточной инсuffляции кислорода при однологочной вентиляции во время видеоторакоскопических операций позволяет эффективно корригировать гипоксемию так же, как и метод CPAP, но, в отличие CPAP, может обеспечить комфортные условия для выполнения хирургического вмешательства.

Ключевые слова: однологочная вентиляция легких, гипоксемия, высокопоточная инсuffляция кислорода, постоянное положительное давление, ВТС

Для цитирования: Фаршатов А. Г., Ершов Е. Н., Щеголев А. В. Сравнение эффективности применения высокопоточной инсuffляции кислорода и постоянного положительного давления во время однологочной вентиляции при видеоторакоскопических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 20–26. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-20-26.

Comparison of the efficacy of high-flow oxygen insufflations and continuous positive airway pressure during one-lung ventilation undergoing video-assisted thoracoscopic surgery

ALBERT G. FARSHATOV^{1,2}, EVGENIY N. ERSHOV¹, ALEKSEY V. SHCHEGOLEV¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Isolation of one-lung leads to ventilation-perfusion mismatch and increases intrapulmonary shunt, which in some cases may lead to clinically significant hypoxemia.

The **objective** was to compare the efficacy of hypoxemia correction and the convenience of surgical work during one-lung ventilation with the use of high-flow oxygen insufflation (HFI) and continuous positive airway pressure (CPAP) in the non-ventilated lung during video-assisted thoracoscopic surgery (VATS).

Materials and methods. The study included 60 patients who underwent surgical intervention in the form of VATS lobectomy. All studied patients were randomly divided into two groups: group 1 included patients who received HFI into non-ventilated lung to correct hypoxemia, and group 2 – CPAP into non-ventilated lung. The study was divided into four stages. Stage I – two-lung ventilation. Stage II – one-lung ventilation. At stage III, HFI of 60 L/min ($\text{FiO}_2 = 0,5$) into non-ventilated lung was used to correct hypoxemia in group 1, and CPAP of 5 cm H_2O into non-ventilated lung was used in group 2. At stage IV, HFI of 30 L/min ($\text{FiO}_2 = 0,5$) into non-ventilated lung was used to correct hypoxemia in group 1, and CPAP

of 2 cm H₂O into non-ventilated lung was used in group 2. The following parameters were recorded during the stages of the study: PaO₂, PaCO₂, SpO₂, Qs/Qt, and surgical team satisfaction with lung collapse by 10-point visual analogue scale (VAS).

Results. At stages I and II, there was no statistically significant difference between groups in such parameters as PaO₂, PaCO₂, SaO₂, and SpO₂ ($p > 0.05$). Starting from stage III, a statistically significant difference between the two groups was found for a parameter PaO₂ (U 26.0; $Z = -6.27$; $p < 0.001$). For group 1, it was equal to 134.5 (126.0; 141.75) and for group 2 – 108.5 (104.0; 114.5) correspondingly. At stage IV, the values of PaO₂ were higher in group 1: 118.5 (113.0; 122.25) vs 92.5 (89.0; 98.25) in group 2 (U 0.0; $Z = -6.66$; $p < 0.001$). When comparing PaCO₂ between the two groups, there were no statistically significant differences at all stages ($p > 0.35$). When comparing SaO₂ at stages I (U 450.0; $Z = 0.0$; $p = 1.0$), II (U 422.5; $Z = -0.4$; $p = 0.69$), III (U 339.0; $Z = -1.8$; $p = 0.69$), no statistically significant differences were indicated between the two groups. However, at stage IV, the value of SaO₂ was higher (97 (96; 97)) in group 1 than in group 2 (94 (94; 95)), U 69.5; $Z = -5.75$; $p < 0.001$. When comparing SpO₂ between the two groups, there was no statistical difference at all stages ($p > 0.69$). Comparing the two groups by such indicator as Qs/Qt, no statistically significant differences were found at the first three stages ($p > 0.4$). A comparison of Qs/Qt at stage IV revealed statistically significant differences (U 69.0; $Z = -5.6$; $p < 0.001$). This parameter was equal to 10.7% (9.5; 15.7) in group 1 and 21.3% (18.4; 23.9) in group 2 correspondingly. When assessing surgical team satisfaction levels with surgical field visualization by VAS, there were statistically significant differences between group 1 and group 2 at stage III ($p < 0.001$) and stage IV ($p < 0.001$). The satisfaction level was significantly higher in group 1.

Conclusions. The usage of high-flow oxygen insufflation during one-lung ventilation undergoing VATS allows to effectively correcting hypoxemia similar to the CPAP method, but as opposed to CPAP, it can provide comfortable conditions for carrying out the surgical procedures.

Key words: one-lung ventilation, hypoxemia, high-flow oxygen insufflation, continuous positive airway pressure, VATS

For citation: Farshatov A. G., Ershov E. N., Shchegolev A. V. Comparison of the efficacy of high-flow oxygen insufflations and continuous positive airway pressure during one-lung ventilation undergoing video-assisted thoracoscopic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 20–26. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-20-26.

Для корреспонденции:
Альберт Галимович Фаршатов
E-mail: albert.farshatov@gmail.com

Correspondence:
Albert G. Farshatov
E-mail: albert.farshatov@gmail.com

Введение

Однолегочная вентиляция (ОЛВ) является «золотым стандартом» при выполнении видеоторакоскопических (ВТС) оперативных вмешательств на органах грудной полости [17, 19]. При этом оптимальный хирургический доступ обеспечивается за счет коллапса легкого [4, 15]. Общепринятой методикой раздельной вентиляции легких является интубация двухпросветной эндотрахеальной трубкой [5]. Однако изоляция одного легкого приводит к нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений, увеличению внутрилегочного шунтирования, что в ряде случаев приводит к клинически значимой гипоксемии. По данным некоторых исследователей, данное осложнение развивается в 5–10% случаев [12].

Гипоксемия, несмотря на относительно небольшой процент ее возникновения, может представлять существенную проблему, влияющую как на безопасность пациента во время анестезии, результаты операции, так и на частоту послеоперационных осложнений [9, 12, 17]. При гипоксемии во время ОЛВ снижается доставка кислорода, что может привести к повреждению жизненно важных органов, в том числе миокарда. Критические последствия могут проявиться у пациентов с ишемической болезнью сердца [12].

Для решения этой проблемы существует несколько методов, применение которых способствует улучшению вентиляционно-перфузионных отношений. Одним из первых методов в качестве дополнительной оксигенации была предложена инсуффляция увлажненного кислорода в невентилируемое легкое [15]. Несмотря на хорошие результаты, данный подход не получил широкого распространения, так как при его применении прежде всего невозможно контролировать фракцию подаваемой кислородной смеси [10].

В клинической практике устоявшимся способом обеспечения оксигенации при ОЛВ является подача

кислорода с постоянным положительным давлением в независимое легкое [1, 2]. Независимое легкое постепенно раздувается потоком кислорода, создавая в дыхательных путях постоянное положительное давление за счет клапана давления. В англоязычной литературе этот метод известен как СРАР (Continuous Positive Airway Pressure). Хотя данная методика широко применяется во многих клиниках, однозначного мнения относительно эффективности ее применения до сих пор нет. Ряд авторов предлагает использовать методику постоянного положительного давления независимого легкого в широких пределах давления от 5 до 20 см водн. ст. [13]. Однако, по мнению других авторов, использование высоких уровней постоянного положительного давления в независимом легком (15–20 см водн. ст.) для улучшения оксигенации не имеет преимуществ по сравнению с более низким уровнем (5–10 см водн. ст.). Применение положительного давления в 15–20 см водн. ст. приводит к сильному раздуванию независимого легкого и нарушает условия для выполнения хирургического вмешательства [14].

Альтернативным современным методом для коррекции гипоксемии при ОЛВ может являться высокопоточная инсуффляция кислорода (ВПИ). По мнению отечественных и зарубежных авторов, ВПИ хорошо зарекомендовала себя в лечении дыхательной недостаточности при пневмониях, отлучении от длительной респираторной поддержки, а также снижала риски повторной интубации после экстубации [3, 11, 16]. В феврале 2019 г. в *Journal of Anesthesia & Clinical Research* A. Duwat et al. [7] опубликовали клиническое наблюдение 11 пациентов, которым была применена ВПИ кислорода как средство коррекции гипоксемии во время ОЛВ. В журнале «Анестезиология и реаниматология» в октябре 2022 г. была опубликована работа об использовании ВПИ кислорода в невентилируемом

легкое при ОЛВ, которая показала эффективную коррекцию гипоксемии при видеоторакоскопических вмешательствах [6]. На основании вышеизложенного целесообразно определить место ВПИ для коррекции гипоксемии при ОЛВ и сравнить применение ВПИ с уже существующими методами.

Цель исследования – сравнить эффективность коррекции гипоксемии и удобство работы хирургов в условиях однологочной вентиляции при использовании высокопоточной инсuffляции кислорода и постоянного положительного давления в невентируемом легком во время видеоторакоскопических операций.

Материалы и методы

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (выписка из протокола № 246 от 22 декабря 2020 г.) и проводилось на базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Было выполнено 67 ВТС оперативных вмешательств. Возраст исследуемых – от 51 до 72 лет ($62,1 \pm 5,2$ лет). Пациентам выполняли ВТС лобэктомии по поводу злокачественных образований периферического бронха $T_{1-2}N_0M_0$. У кандидатов на участие в исследовании оценивали физиологический статус по классификации Американского общества анестезиологов, выполняли электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания.

Критерием включения в исследование служили: возраст старше 18 лет; оперативные вмешательства в виде ВТС лобэктомий; десатурация во время анестезии в течение 15 мин ОЛВ – менее 88% на фоне ИВЛ с FiO_2 1,0.

Критериями не включения считали: возраст старше 75 лет; функциональный статус больше II класса по шкале ASA; декомпенсированная дыхательная недостаточность в предоперационном периоде ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 25\%$); отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения: расширение оперативного вмешательства (билобэктомия/пневмонэктомия); нестабильность гемодинамики ($САД < 60$ мм рт. ст.); вынужденная двухлегочная вентиляция (продолжение десатурации после 15 мин, несмотря на дополнительную оксигенацию).

В ходе исследования из-за расширения оперативного вмешательства были исключены 7 пациентов. Итоговое число пациентов, включенных в анализ, составило 60 (рис. 1).

Структура оперативных вмешательств:

- 1) левосторонняя верхняя лобэктомия – 6 (10%);
- 2) левосторонняя нижняя лобэктомия – 6 (10%);
- 3) правосторонняя верхняя лобэктомия – 16 (26,7%);
- 4) правосторонняя средняя и нижняя лобэктомии – по 16 (по 26,7%).

Всем пациентам осуществляли катетеризацию правой внутренней яремной вены интрадьюсером

7 Fr. Катетеризировали лучевую артерию с целью забора артериальной крови на исследование газового состава и инвазивного измерения артериального давления. Производили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th_5-Th_6 . Катетер заводили на 4–5 см в краниальном направлении. Катетеризацию легочной артерии осуществляли с помощью катетера Swan – Ganz, который заводили через интрадьюсер в правой внутренней яремной вене под контролем кривой инвазивного давления по монитору Philips IntelliVue MP 30. Установку катетера Swan-Ganz осуществляли с целью забора смешанной венозной крови из легочной артерии для оценки фракции шунта в легких на исследуемых этапах. Индукцию анестезии проводили внутривенным введением пропофола в дозировке 2 мг/кг, фентанила 3,0 мкг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг. Выполняли прямую последовательную ларингоскопию и интубацию трахеи: а) установку двухпросветной трубки (ДПТ); б) верификацию правильности установки с применением видеобронхоскопа.

Подбор размера ДПТ осуществляли согласно представленной производителем рекомендации: женщинам с ростом ниже 160 см – 35 Fr; выше 160 см – 37 Fr; мужчинам ниже 170 см – 39 Fr, выше 170 см – 41 Fr. Поддержание анестезии: севофлуран 2–3 об. %. Искусственную вентиляцию проводили наркозно-дыхательным аппаратом Draeger Primus (Германия) в режиме VC-CMV. Дыхательный объем устанавливали из расчета 4–6 мл/кг, а частоту дыхания – для достижения $PetCO_2$ 35–45 мм рт. ст., постоянное положительное давление в конце выдоха 5 см водн. ст., FiO_2 в подаваемой воздушной смеси начинали с 0,5. Поддержание анальгезии: продленная эпидуральная блокада раствором ропивакаина в дозировке 12–20 мг/ч.

Все пациенты были разделены и рандомизированы на 2 группы: в 1 группу вошли пациенты, которым для коррекции гипоксемии использовали ВПИ в невентируемое легкое, а во 2 – СРАР в невентируемое легкое. Исследование было разделено на 4 этапа: I этап – двухлегочная вентиляция; II этап – однологочная вентиляция. На III этапе для коррекции гипоксемии: в 1 группе применяли ВПИ 60 л/мин (FiO_2 0,5) в невентируемое легкое; во 2 группе – СРАР 5 см водн. ст. (FiO_2 1,0, поток кислорода 6 л/мин) в невентируемое легкое.

На IV этапе для коррекции гипоксемии в 1 группе применяли ВПИ 30 л/мин (FiO_2 0,5) в невентируемое легкое; во 2 группе – СРАР 2 см водн. ст. (FiO_2 1,0, поток кислорода 6 л/мин) в невентируемое легкое (рис. 1).

В 1 группе ВПИ кислорода подавалась в контур ДПТ в независимое легкое через трахеостомический переходник ОРТ870 (рис. 2). После 15 мин ВПИ со скоростью 60 л/мин производили забор артериальной, венозной, смешанной венозной крови для анализа газового состава. Далее поток ВПИ снижался до 30 л/мин, и после 15 мин ВПИ производили забор артериальной, венозной, смешанной венозной крови для анализа газового состава.



Рис. 1. Схема рандомизации и формирования групп исследования

Fig. 1. Scheme of randomization and formation of study groups

Во 2 группе CPAP применяли в виде дыхательного мешка CPAP ASSEMBLY 85006 X5 (Medtronic, COVIDIEN) в невентилируемое легкое через трахеальный конец ДПТ (рис. 3). После 15 мин CPAP 5 см H₂O производили забор артериальной, венозной, смешанной венозной крови для анализа газового состава. Далее CPAP уменьшали до 2 см H₂O и после 15 мин CPAP, производили забор артериальной, венозной, смешанной венозной крови для анализа газового состава.

На всех исследовательских этапах в 1 и во 2 группах регистрировали и вычисляли следующие показатели:

- 1) парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂);
- 2) парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂);
- 3) сатурацию артериальной крови (SaO₂);
- 4) данные пульсоксиметрии (SpO₂);
- 5) парциальное давление кислорода в венозной крови (PcvO₂);
- 6) парциальное давление углекислого газа в венозной крови (PcvCO₂);
- 7) сатурацию центральной венозной крови (ScvO₂);
- 8) парциальное давление кислорода смешанной венозной крови (PvO₂);
- 9) парциальное давление углекислого газа смешанной венозной крови (PvCO₂);
- 10) сатурацию смешанной венозной крови (SvO₂);
- 11) фракцию внутрилегочного шунтирования (Qs/Qt).

Фракцию внутрилегочного шунтирования (Qs/Qt) рассчитывали на основании полученных данных по формуле: $Qs/Qt = (CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2) \cdot 100\%$, где CaO₂ – содержание кислорода в артериальной крови; CvO₂ – содержание кислорода



Рис. 2. Применение ВПИ через ДПТ при проведении ОЛВ с помощью трахеостомического переходника

Fig. 2. Application of HFI through a DLT for OLV with a tracheostomy adapter

в смешанной венозной крови; CcO₂ – содержание кислорода в легочной капиллярной крови; Qt – сердечный выброс; Qs – фракция шунта.

Иные расчеты осуществляли следующим образом:

$$CaO_2 = 1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2 + 0,0031 \cdot PaO_2,$$

где 1,34 – коэффициент Гюфнера; Hb – содержание гемоглобина в 100 мл крови; SaO₂ – сатурация артериальной крови; показатель 0,0031 – свободный растворенный кислород в плазме крови; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

$$CvO_2 = 1,34 \cdot Hb \cdot SvO_2 + 0,0031 \cdot PvO_2,$$

где SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; PvO₂ – парциальное напряжение кислорода в смешанной крови.

$$CvO_2 = (1,34 \cdot Hb) + (0,0031 \cdot PaO_2),$$



Рис. 3. Применение дыхательного мешка CPAP через ДЛТ при проведении ОЛВ

Fig. 3. Application of CPAP breathing bag through a DLT for OLV

где SaO_2 – сатурация легочной капиллярной крови; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в легочной капиллярной крови.

Поскольку специфических шкал для оценки удовлетворенности хирургом визуализации операционного поля не существует, оперирующей бригаде было предложено оценивать «степень раздутия легкого» по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в диапазоне от «0» – «идеальные условия для проведения видеоторакоскопического вмешательства», до «10» – «невозможно выполнить видеоторакоскопию». Оценку по ВАШ осуществляли в 1 и 2 группах на III и IV этапах исследования.

Статистический анализ произведен с помощью программы статистической обработки данных SPSS 23. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы методом конвертов. При оценке характера распределения в совокупности по выборочным данным применяли тест Колмогорова – Смирнова. Для сравнения исследуемых показателей 1 и 2 групп на всех этапах применяли непараметрический метод Манна – Уитни для несвязанных выборок. Данные представлены в виде медианы 1 и 3 квартилей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно на I и II этапах между группами не было выявлено статистических значимых различий по таким показателям как PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 , SpO_2 ($p > 0,05$).

Начиная с III этапа обнаружена статистически значимая разница между группами по PaO_2 ($U 26,0$; $Z = -6,27$; $p < 0,001$). В 1 группе (с применением ВПИ) он составил 134,5 (126,0; 141,75), во 2 группе (с применением CPAP) – 108,5 (104,0; 114,5).

На IV этапе PaO_2 в 1-й группе было выше: 118,5 (113,0; 122,25) против 92,5 (89,0; 98,25) во 2 группе ($U 0,0$; $Z = -6,66$; $p < 0,001$).

При сравнении PaCO_2 между 2 группами не было выявлено статистических значимых различий на всех этапах исследования ($p > 0,05$).

При сравнении SaO_2 на I ($U 450,0$; $Z = 0,0$; $p = 1,0$), II ($U 422,5$; $Z = -0,4$; $p = 0,69$), III ($U 339,0$; $Z = -1,8$; $p = 0,69$) этапах не было выявлено статистически значимых различий между группами. Однако на IV этапе данная величина была выше (97 (96; 97)) в 1 группе, чем во 2 группе (94 (94; 95)), $U 69,5$; $Z = -5,75$; $p < 0,001$.

При сравнении SpO_2 между группами не было выявлено статистических различий на всех этапах ($p > 0,05$).

Сравнение 1 и 2 групп по такому показателю, как Q_s/Q_t , на I, II и III этапах исследования не показало наличия статистически значимых различий ($p > 0,05$). При сравнении Q_s/Q_t на IV этапе были выявлены статистически значимые различия между 2 группами ($U 69,0$; $Z = -5,6$; $p < 0,001$). В 1 группе данный параметр составил 10,7 (9,5; 15,7), во 2 группе – 21,3 (18,4; 23,9).

Сравнение удовлетворенности хирургической бригадой визуализации операционного поля между 1 и 2 группами показало наличие статистически значимых различий на III этапе ($U 0,0$; $Z = -6,6$; $p < 0,001$) и IV этапе ($U 2,0$; $Z = -6,7$; $p < 0,001$). На III этапе ВАШ в 1 группе составил 2,5 (2; 3), а во 2 группе 9 (8; 9). На IV этапе ВАШ в 1 группе составил 1 (0; 1), во 2 группе – 5 (4; 5).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что при возникновении гипоксемии во время торакальных вмешательств использование ВПИ и CPAP в невентилируемое легкое являются эффективными способами поддержания уровня газообмена на основании газового состава артериальной крови и фракции внутрилегочного шунтирования. Тем не менее, имеются некоторые особенности. Подключение ВПИ происходит через переходник для трахеостом ОРТIFLOW в контур изолируемого легкого. Подключение CPAP происходит путем применения дыхательного мешка CPAP через трахеальный конец двухпросветной трубки. Уровень подаваемого давления регулируется клапаном.

Использование ВПИ в невентилируемое легкое с потоком 60 и 30 л/мин показало свою эффективность для коррекции гипоксемии и фракции внутрилегочного шунтирования. Причем ВПИ с потоком 30 л/мин показало большую эффективность в сравнении с CPAP 2 см H_2O как по данным газового состава крови, так и по фракции внутрилегочного шунтирования. По-видимому, это связано с уменьшением объема мертвого пространства при использовании высокого потока инсuffляции, как отмечают некоторые авторы [4]. Сравнение ВПИ

с потоком 60 л/мин и СРАР 5 см водн. ст. по SaO_2 , SpO_2 , PaCO_2 и фракции внутрилегочного шунтирования показало отсутствие значимых различий.

Многие авторы рекомендуют использовать методику СРАР в невентилируемое легкое при возникновении гипоксемии из-за ее простоты и эффективности [18]. Стоит отметить, что в нашем исследовании применение СРАР 5 см водн. ст. сильно ограничивало операционное поле «перераздутым легким». А это, в свою очередь, является важным условием при выполнении видеоторакоскопических вмешательств. Ряд авторов отмечает невозможность проведения видеоторакоскопических операций из-за «перераздутия» оперируемого легкого при использовании высоких уровней давления СРАР [8]. При применении СРАР 2 см водн. ст. полноценного эффекта «перераздутия легкого» не наблюдалось, отмечалось ограничение визуализации, при этом хирургическая бригада смогла продолжать вмешательство. Использование ВПИ с потоком 60 и 30 л/мин не вызывало эффекта «перераздутия» оперируемого легкого и обеспечивало комфортные условия для выполнения оперативного вмешательства. Вероятно, это связано с меньшим давлением в дыхательных путях за счет использования ВПИ в невентилируемое легкое по полуконтурному контуру, что может стать предметом дальнейшего исследования.

Одним из преимуществ применения ВПИ, в отличие от СРАР, является подача увлажненной и подогретой до физиологического уровня кислородно-воздушной смеси с невысокой (0,21–0,5) концентрацией кислорода. Исследования показали, что использование 100% кислорода приводит к развитию кислородной интоксикации, увеличению уровня окислительного стресса и патологическим изменениям, сходным с синдромом острого повреждения легких [4, 19]. Спорным остается вопрос, какой уровень FiO_2 является безопасным. При критической гипоксемии вопрос безопасного уровня FiO_2 не ставится.

Вывод

Применение высокопоточной инсuffляции кислорода в условиях однологочной вентиляции во время видеоторакоскопических операций позволяет эффективно корректировать гипоксемию так же, как и метод СРАР, но, в отличие от СРАР, обеспечивает комфортные условия для выполнения хирургического вмешательства.

Посвящается светлой памяти Халикова Азама Джаулановича.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Власенко А. В., Корякин А. Г., Евдокимов Е. А. Применение высокопоточной оксигенотерапии при манифестации острой дыхательной недостаточности различного генеза // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 18. – С. 58–58.
- Выжигина М. А., Мизиков В. М., Сандриков В. А. и др. Современные особенности респираторного обеспечения в торакальной хирургии. Традиционные проблемы и инновационные решения (опыт более 2 тыс. анестезий) // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 2. – С. 34–41. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-41-47.
- Грачев И. Н., Шаталов В. И., Климов А. Г. и др. Сравнительный анализ использования высокопоточной и традиционной оксигенотерапии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 95–103. Doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-95-103.
- Кавочкин А. А., Выжигина М. А., Кабаков Д. Г. и др. Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 113–122. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-113-122.
- Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Хапий Х. Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. – М.: Медпресс-информ, 2009. – С. 34–45.
- Фаршатов А. Г., Халиков А. Д., Ершов Е. Н. и др. Оценка эффективности применения высокопоточной инсuffляции кислорода во время однологочной вентиляции // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 5. – С. 18–22. Doi: 10.17116/anaesthesiology202205118.
- Duwat A., Courivaud P., Dusart E. et al. High-flow oxygen therapy for perioperative hypoxemia during one-lung ventilation // Journal of Anesthesia & Clinical Research. – 2019. – Vol. 10, Issue 2. – P. 9–11. Doi: 10.4172/2155-6148.1000880.
- Fujiwara M., Abe K., Mashimo T. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia // Journal of Clinical Anesthesia. – 2001. – Vol. 13 (7). – P. 473–477. Doi: 10.1016/s0952-8180(01)00310-5.

REFERENCES

- Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Evdokimov E.A. The use of high-flow oxygen therapy in the manifestation of acute respiratory failure of various genesis. *Medical Alphabet*, 2018, vol. 2, no. 18, pp. 58–58. (In Russ.).
- Vyzhigina M.A., Mizikov V.M., Sandrikov V.A. et al. Modern features of respiratory support in thoracic surgery. Traditional problems and innovative solutions (experience of more than 2 thousand anesthetics). *Anesthesiology and resuscitation*, 2013, no. 2, pp. 34–41. (In Russ.). Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-41-47.
- Grachev I.N., Shatalov V.I., Klimov A.G. et al. Comparative analysis of the use of high-flow and traditional oxygen therapy in patients with severe community-acquired pneumonia. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*, 2020, no. 3, pp. 95–103. (In Russ.). Doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-95-103.
- Kavochkin A.A., Vyzhigina M.A., Kabakov D.G. et al. Anesthetic support of thoracoscopic operations on lungs and mediastinal organs. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 113–122. (In Russ.). Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-113-122.
- Kassil V.L., Vyzhigina M.A., Khapiy H.H. Mechanical ventilation in anesthesiology and intensive care, Moscow, Medpress-inform, 2009, pp. 34–45. (In Russ.).
- Farshatov A.G., Khalikov A.D., Ershov E.N. et al. Evaluation of the effectiveness of high-flow oxygen insufflation during single-lung ventilation. *Anesthesiology and resuscitation*, 2022, no. 5, pp. 18–22. (In Russ.). Doi: 10.17116/anaesthesiology202205118.
- Duwat A., Courivaud P., Dusart E. et al. High-flow oxygen therapy for perioperative hypoxemia during one-lung ventilation. *Journal of Anesthesia & Clinical Research*, 2019, vol. 10, issue 2, pp. 9–11. Doi: 10.4172/2155-6148.1000880.
- Fujiwara M., Abe K., Mashimo T. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2001, vol. 13, no. 7, pp. 473–477. Doi: 10.1016/s0952-8180(01)00310-5.

9. Guenoun T., Journois D., Silleran-Chassany J. et al. Prediction of arterial oxygen tension during one-lung ventilation: Analysis of preoperative and intraoperative variables // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 199–203. Doi: 10.1053/jcan.2002.31067
10. Helmerhorst H. J. F., Schultz M. J., van der Voort P. H. J. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness // *Crit Care*. – 2015. – № 19. – P. 284. Doi: 10.1186/s13054-015-0996-4.
11. Lewis S. R., Baker P. E., Parker R. et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – № 3. Doi: 10.1002/14651858.CD010172.pub3.
12. Karzai W., Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment // *Anesthesiology*. – 2009. – № 6. – P. 1402–1411. Doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fb15d.
13. Miller R. D. *Anesthesia*. Philadelphia // 2020. – Vol. 2. – Chapter 53. – P. 1648–1716.
14. Pavlík M., Ctvrtěcková D., Zvoníček V. et al. The improvement of arterial oxygenation during one-lung ventilation – effect of different CPAP levels // *Acta Chir Hung*. – 1999. – Vol. 38, № 1. – P. 103–105. PMID: 10439108.
15. Rees D. I., Wansbrough S. R. One-lung anesthesia: percent shunt and arterial oxygen tension during continuous insufflation of oxygen to the nonventilated lung // *Anesthesia & Analgesia*. – 1982. – Vol. 61, № 6. – P. 507–512. PMID: 7200740.
16. Roca O., Hernández G., Díaz-Lobato S. et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 109. Doi: 10.1186/s13054-016-1263-z.
17. Slinger P., Suissa S., Triplet W. Predicting arterial oxygenation during one-lung anaesthesia // *Canadian Journal Anaesthesia*. – 1992. – Vol. 39, № 10. – P. 1030–1035. Doi: 10.1007/BF03008370.
18. Slinger P. D., Campos J. H. *Anesthesia for thoracic surgery* // Miller's anesthesia. 7th ed. – Philadelphia. – 2010. – P. 1852–1853.
19. Umari M., Falini S., Segat M. et al. Anesthesia and fast track in Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice: from evidence to practice // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 542–554. Doi: 10.21037/jtd.2017.12.83.
9. Guenoun T., Journois D., Silleran-Chassany J. et al. Prediction of arterial oxygen tension during one-lung ventilation: Analysis of preoperative and intraoperative variables. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2002, vol. 16, no. 2, pp. 199–203. Doi: 10.1053/jcan.2002.31067.
10. Helmerhorst H.J.F., Schultz M.J., van der Voort P.H.J. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*, 2015, no. 19, pp. 284. Doi: 10.1186/s13054-015-0996-4.
11. Lewis S.R., Baker P.E., Parker R. et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021, no. 3. Doi: 10.1002/14651858.CD010172.pub3.
12. Karzai W., Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment. *Anesthesiology*, 2009, no. 6, pp. 1402–1411. Doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fb15d.
13. Miller R.D. *Anesthesia*. Philadelphia, 2020, vol. 2, chapter 53, pp. 1648–1716.
14. Pavlík M., Ctvrtěcková D., Zvoníček V. et al. The improvement of arterial oxygenation during one-lung ventilation – effect of different CPAP levels. *Acta Chir Hung*, 1999, vol. 38, no. 1, pp. 103–105. PMID: 10439108.
15. Rees D.I., Wansbrough S.R. One-lung anesthesia: percent shunt and arterial oxygen tension during continuous insufflation of oxygen to the nonventilated lung. *Anesthesia & Analgesia*, 1982, vol. 61, no. 15, pp. 507–512. PMID: 7200740.
16. Roca O., Hernández G., Díaz-Lobato S. et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*, 2016, vol. 28, no. 1, pp. 109. Doi: 10.1186/s13054-016-1263-z.
17. Slinger P., Suissa S., Triplet W. Predicting arterial oxygenation during one-lung anaesthesia. *Canadian Journal Anaesthesia*, 1992, vol. 39, no. 10, pp. 1030–1035. Doi: 10.1007/BF03008370.
18. Slinger P.D., Campos J.H. *Anesthesia for thoracic surgery*. Miller's anesthesia, 7th ed., Philadelphia, 2010, pp. 1852–1853.
19. Umari M., Falini S., Segat M. et al. Anesthesia and fast track in Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice: from evidence to practice. *Journal of Thoracic Disease*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 542–554. Doi: 10.21037/jtd.2017.12.83.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56, тел.: 8 (812) 607-03-03.

Фаршатов Альберт Галимович

аспирант кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ВМА им. С. М. Кирова, врач отделения анестезиологии и реанимации, СПб ГБУЗ «ГКОД».
E-mail: albert.farshatov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6867-3098; SPIN: 9103-9970

Ершов Евгений Николаевич

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia, phone: +7 (812) 329-71-21.

Saint-Petersburg City Clinical Oncology Center, 56, Veteranov str., Saint Petersburg, 198255, Russia, phone: +7 (812) 607-03-03.

Farshatov Albert G.

Postgraduate Student of Military Anesthesiology and Intensive Care Department, Military Medical Academy, Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Saint-Petersburg City Clinical Oncology Center.
E-mail: albert.farshatov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6867-3098, SPIN: 9103-9970

Ershov Evgeniy N.

Cand. of Sci. (Med.), Teacher of Military Anesthesiology and Intensive Care Department, Military Medical Academy.
E-mail: ershov.en@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9572-6802, SPIN: 1837-5183

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, SPIN: 4107-6860



Влияние интраоперационной седации на консолидацию памяти

В. О. ЧУРАКОВ^{1,5}, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, Г. Д. ВЗОРИН³, А. М. БУКИНИЧ³, К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, К. В. АНОХИН^{3,4}, В. В. НУРКОВА³

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

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, РФ

⁴ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. Н. Анохина, Москва, РФ

⁵ Городская клиническая больница № 31, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель — оценить влияние седации пропофолом и дексмететомидином на кратковременную память и консолидацию долговременной памяти.

Материалы и методы. В рандомизированное контролируемое исследование были включены 80 пациентов с малыми ортопедическими вмешательствами в условиях субарахноидальной анестезии. Были сформированы 3 группы в зависимости от применяемого препарата: группа П — пропофол, группа Д — дексмететомидин, группа 0 — контроль. Для оценки влияния седации на консолидацию долговременной памяти пациентам в аудиальной форме трижды подавались эмоционально нейтральные наборы слов: I этап/набор № 1 — непосредственно перед началом седации (RASS «0», BIS 95–100), II этап/набор № 2 — через 5–10 мин после начала седации (RASS «–1» – «–2», BIS 70–90), III этап/набор № 3 — через 10 мин после окончания седации и восстановления ясного сознания (RASS «0», BIS 90–100). Помимо этого, на II этапе через 5 мин после предъявления слов проводили оценку влияния седации на способность удержания воспринятой информации в кратковременной памяти. На следующие сутки после операции проводили тестирование воспроизведения и узнавания всех слов для оценки влияния медикаментозной седации на консолидацию долговременной памяти.

Результаты. По сравнению с контрольной группой пропофол и дексмететомидин оказывали ингибирующее влияние на способность удержания материала в кратковременной памяти во время седации ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом пропофол оказывал наибольшее влияние на показатели кратковременной памяти и уровень его амнестического эффекта был связан с показателями когнитивных функций пациентов ($p = 0,013$, $R^2 = 0,223$, $\beta = 0,472$). Баллы по шкале «HADS-депрессия» выступали в роли отрицательного предиктора воспроизведения набора слов № 1 в контрольной группе ($p = 0,05$, $R^2 = 0,136$, $\beta = -0,368$) и узнавания набора слов № 3 в группе пропофола ($p = 0,029$, $R^2 = 0,176$, $\beta = -0,420$). Воспроизведение и узнавание наборов слов № 2 через сутки после оперативного вмешательства зависели от степени нарушения кратковременной памяти во время седации ($F(1, 65) = 19,317$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,229$ и $F(1, 65) = 21,638$, $p < 0,0031$, $\eta_p^2 = 0,250$ соответственно). Тест кратковременной памяти выступил в роли положительного предиктора воспроизведения набора слов № 3 в контрольной группе ($p = 0,05$, $R^2 = 0,141$, $\beta = 0,376$).

Заключение. Пропофол и дексмететомидин приводят к нарушению способности удержания информации в кратковременной и, как следствие, долговременной памяти, причем пропофол обладает более выраженным амнестическим эффектом, который зависит от показателей когнитивных функций пациентов. Индивидуальные особенности пациентов оказывают влияние на чувствительность к амнезотическому эффекту препаратов.

Ключевые слова: седация, консолидация памяти, пропофол, дексмететомидин, гиппокамп, кратковременная и долговременная память

Для цитирования: Чураков В. О., Зайцев А. Ю., Взорин Г. Д., Букинич А. М., Дубровин К. В., Анохин К. В., Нуркова В. В. Влияние интраоперационной седации на консолидацию памяти // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 27–37. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-27-37.

The influence of intraoperative sedation on memory consolidation: a single-blind randomized controlled trial

V. O. CHURAKOV¹, A. YU. ZAITSEV^{1,2}, G. D. VZORIN³, A. M. BUKINICH³, K. V. DUBROVIN^{1,2}, K. V. ANOKHIN^{3,4}, V. V. NOURKOVA³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

⁵ Municipal Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effect of propofol and dexmedetomidine sedation on the short-term memory and long-term memory consolidation.

Materials and methods. 80 patients with small orthopaedic interventions under subarachnoid anesthesia were included in the randomized controlled trial. Three groups were formed depending on the drug used: group P – propofol, group D – dexmedetomidine, group 0 – control. Emotionally neutral sets of words were tapped three times to evaluate the effect of sedation on long-term memory consolidation: stage1/set 1 – immediately before sedation (RASS 0, BIS 95–100), stage 2/set 2 – 5–10 minutes after the start of sedation (RASS «–1» – «–2», BIS 70–90), stage 3/set 3 – 10 minutes after sedation was terminated and consciousness was recovered (RASS 0, BIS 90–100). In addition, the impact of sedation on the ability to hold the received information in short-term memory was conducted 5 minutes after the presentation of the words at stage 2. Reproduction and recognition testing of all words was conducted the next day after operation to evaluate the effect of medical sedation on long-term memory consolidation.

Results. Propofol and dexmedetomidine provided an inhibitory effect on the ability to hold information in short-term memory compared to control group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Propofol had the most effect on short-term memory and the level of its amnesic effect was associated with the cognitive function of patients ($p = 0.013$, $R^2 = 0.23$, $\beta = 0.472$). The HADS points were as negative predictor of the reproduction of the word set 1 in control group ($p = 0.05$, $R^2 = 0.136$, $\beta = -0.368$) and recognition of the word set 3 in propofol group ($p = 0.029$, $R^2 = 0.176$, $\beta = -0.420$). Within 24 hours after operation, reproduction and recognition of word sets 2 depended on the degree of short-term memory impairment during sedation ($F(1,65) = 19.317$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.229$ and $F(1,65) = 21.638$, $p < 0.0031$, $\eta_p^2 = 0.250$, respectively). Short-term memory test acted as a positive predictor of the reproduction of word set 3 in control group ($p = 0.05$, $R^2 = 0.141$, $\beta = 0.376$).

Conclusion. Propofol and dexmedetomidine impair the ability to retain information in short-term and, consequently, long-term memory, and propofol has a more pronounced amnesic effect, which depends on the cognitive functions of patients. The sensitivity to the amnesic effect of the drugs depends on the individual characteristics of the patients.

Key words: sedation, memory consolidation, propofol, dexmedetomidine, hippocampus, short-term and long-term memory

For citation: Churakov V. O., Zaitsev A. Yu., Vzorin G. D., Bukinich A. M., Dubrovin K. V., Anokhin K. V., Nourkova V. V. The influence of intraoperative sedation on memory consolidation: a single-blind randomized controlled trial. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 27–37. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-27-37.

Для корреспонденции:

Вячеслав Олегович Чураков
E-mail: churakovslava1@gmail.com

Correspondence:

Vyacheslav O. Churakov
E-mail: churakovslava1@gmail.com

Введение

Одним из наиболее ярких свойств субъективно-го сознательного опыта является способность его сохранения в памяти. В связи с этим изучение влияния препаратов для седации и анестезии на различные мнемические процессы составляет один из актуальных разделов современной анестезиологии. Нарушение формирования памяти во время общей анестезии и седации является общеизвестным фактом [9, 19, 22, 24]. Тем не менее, понимание процессов, лежащих в основе развития амнестического эффекта препаратов для седации и анестезии, все еще недостаточно и требует дифференцированного подхода.

Целостный феномен памяти включает в себя процессы восприятия информации, формирования лабильного следа опыта (кратковременная память), его стабилизацию за счет механизма консолидации (долговременная память). Предполагается, что в обеспечение долговременного сохранения консолидированного следа опыта вовлечен ряд специализированных систем головного мозга человека (в частности, гиппокамп, миндалина, кортикальные структуры и т. д.) [15–17]. Важно подчеркнуть, что, хотя реализация амнестического эффекта препаратов для седации и анестезии может происходить на каждом из перечисленных выше этапов, фиксация нарушения памяти в поведенческих пробах возможна только при тестировании воспроизведения воспринятого ранее материала [5, 8, 25].

Одним из обсуждаемых в литературе механизмов амнестического действия анестезии и седации является угнетение нейронной активности структур ЦНС препаратами, действующими на ГАМК_A-рецепторы. В результате этого происходит ингибирование процессов долговременной синаптической потенциации, которая рассматривается в качестве физиологической основы длительного поддержания памяти на синаптическом уровне [12]. Иными словами, мишенью нарушения полагается именно переход следа из кратковременной в долговременную память, при этом те следы, которые были консолидированы до воздействия препарата, остаются интактными.

Особый интерес представляет влияние ряда факторов (когнитивные функции пациентов, показатели тревоги и депрессии в предоперационном периоде) на амнестический эффект седативных препаратов. Известно, что большинство пациентов испытывают тревожность перед оперативным вмешательством, в результате чего происходит выработка

стрессовых гормонов, которые стимулируют формирование нейронных связей через взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами в головном мозге [14]. Понимание вклада данных факторов в процесс нарушения формирования памяти во время интраоперационной седации позволит врачу-анестезиологу взвешенно подходить к выбору режима седации в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Это является особенно актуальным для практикующего анестезиолога, поскольку одним из важных эффектов анестезии является развитие амнезии в интраоперационном периоде. Однако, согласно статистическим данным, формирование эксплицитной (сознательной) памяти при пробуждении во время общей анестезии происходит в среднем у 0,005–0,12% пациентов, что может приводить к тяжелым психологическим последствиям, снижению послеоперационного качества жизни, страху перед последующим оперативным вмешательством [10]. Развитие вышеуказанного нежелательного эффекта обусловлено недооценкой индивидуальных особенностей пациентов, которые могут влиять на различные мнемические процессы.

Цель настоящего исследования: оценить влияние интраоперационной седации пропофолом и дексметомидином на кратковременную память и консолидацию долговременной памяти.

Материалы и методы

Проведено простое слепое рандомизированное исследование. Оно было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov #NCT05045170.

Характеристики выборки исследования. Набор пациентов для участия в исследовании проводился в ГБУЗ ГКБ № 31. Были сформированы 3 группы пациентов в зависимости от применяемого препарата для седации: группа 0 – контрольная, группа П – пропофол, группа Д – дексметомидин. При расчете размера выборки использовали работу D. U. Moon et al. (2020) и рассчитывали получить сопоставимый эффект [11]. В данном исследовании пациенты запоминали ряд из эмоционально нейтральных слов в среднем за 13 мин до начала общей анестезии. Согласно полученным результатам, в послеоперационном периоде (через 4,5 ч после обучения) воспроизведение слов составило 93% в контрольной группе с местной анестезией и 67% в группе с применением общей анестезии. Для

расчета размера выборки использовали статистическую программу G*Power. Для подтверждения значимых различий ($p < 0,05$) со статистической мощностью 0,8 требовалось включение 24 пациентов в каждую группу. С целью компенсации возможного выбывания пациентов было запланировано включение в каждую группу 27 пациентов. Рандомизация пациентов проводилась с помощью генерации случайных чисел и носила блочный характер. В интраоперационном периоде проводили маскирование используемого препарата для седации от испытуемых.

В исследование включали пациентов с физическим статусом ASA I–II в возрасте от 18 до 70 лет, которым выполнялись плановые ортопедические вмешательства в условиях субарахноидальной анестезии (артроскопия коленного сустава, корригирующая остеотомия плюсневых костей, пластика передней крестообразной связки коленного сустава). Для исключения выраженных когнитивных нарушений включали пациентов, которые набирали не менее 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA – Montreal Cognitive Assessment) [2]. Для определения уровня тревоги и депрессии и их возможного влияния на результаты тестов памяти использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, русскоязычная версия) [1]. Данная шкала включает в себя 14 вопросов и состоит из двух частей, первая из которых предназначена для оценки уровня тревоги, а вторая – депрессии. В соответствии с рекомендациями разработчиков шкалы количество баллов > 10 интерпретировалось как клинически выраженная тревога и/или депрессия, 8–10 – субклинически выраженная тревога и/или депрессия, ≤ 7 – нормальные значения.

Критерии исключения из исследования: аллергические реакции и противопоказания к применению ряда компонентов анестезии (пропофол, дексметомидин, лидокаин, бупивакаин), показатели MoCA менее 26 баллов, беременность, наличие психиатрических заболеваний, прием психотропных препаратов.

Протокол анестезии. После введения в субарахноидальное пространство изобарического раствора бупивакаина в дозе $0,15\text{--}0,2\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ и достижения адекватной анестезии (моторного блока и утраты тактильной чувствительности не выше уровня Th X–XI) проводили седацию пропофолом или дексметомидином с использованием перфузора. Премедикацию не проводили в связи с ее возможным влиянием на запоминание слов, которые предъявлялись непосредственно до начала седации.

Пропофол вводили по целевой концентрации (TCI, модель Shneider). На начальном этапе (первые 10–15 показатели TCI составляли $1,5\text{--}2$ в исследование включали пациентов с физическим статусом ASA I–II $\text{мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$, что соответствовало поверхностной седации и оценивалось по Ричмондской шкале ажитации-седации (RASS) (не полностью ориентирован, но доступен словесному контакту, откры-

вание глаз и зрительный контакт более 10 секунд) [4] и показателям биспектрального индекса (BIS) – $70\text{--}90$. Сохранение контакта с пациентом на данном этапе было необходимо для предъявления стимулов пациентам и тестирования кратковременной памяти, после чего TCI увеличивали до $2,5\text{--}3\text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$, что соответствовало глубокой седации (RASS – нет реакции на голос, но есть движения и открывания глаз на физический стимул, BIS – $60\text{--}70$).

Уровень медикаментозного сна был аналогичным при применении дексметомидина. Нагрузочная доза дексметомидина составляла $1,0\text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}$ в течение 10 мин. Поддержание седации начинали с $0,6\text{--}0,7\text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ с дальнейшим титрованием в диапазоне от $0,2$ до $1\text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$.

За 10 мин до окончания операции введение пропофола или дексметомидина прекращали. Длительность седации значимо не отличалась между группами и составляла $49,4\pm 16,8$ мин (95% ДИ $43,1\text{--}55,8$) в группе П и $52,0\pm 20,7$ мин (95% ДИ $44,1\text{--}60,0$) в группе Д ($p = 0,613$). В контрольной группе седацию не проводили.

В интраоперационном периоде применялся «Гарвардский» стандарт мониторинга (наД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂, капнография, термометрия) [20].

Протокол исследования памяти. Стимульный материал состоял из 3 наборов сбалансированных по частотности эмоционально нейтральных слов по 5 слов в каждом (например, «стол», «вода», «кот», «лес», «брат»). Стимулы подавались последовательно в аудиальной форме через наушники дважды, после чего пациентов просили повторить услышанное. Предъявление стимульного материала проводили трижды: I этап/набор № 1 – непосредственно перед началом седации (RASS «0» – «+1», BIS $95\text{--}100$), II этап/набор № 2 – через 5–10 мин после начала седации (RASS «–1» – «–2», BIS $70\text{--}90$), III этап/набор № 3 – через 10 мин после окончания седации и восстановления ясного сознания (RASS 0, BIS $90\text{--}100$).

Таким образом, каждый пациент прослушивал и повторял все 3 набора слов. Интраоперационное тестирование для оценки влияния седации на способность удержания воспринятого материала в кратковременной памяти оценивали через 5 мин после предъявления слов на II этапе. Для этого анестезиолог отвлекал испытуемого короткой беседой, после чего просил еще раз повторить недавно предъявленные 5 слов (тест кратковременной памяти).

Первичной конечной точкой исследования считали нарушение консолидации долговременной памяти на следующие сутки после седации. Для этого проводили тестирование воспроизведения и узнавания слов (тест долговременной памяти). Тестировались все стимулы, которые предъявляли пациентам до, во время и после завершения инфузии препаратов.

На следующие сутки после седации первым тестом была задача произвольного воспроизведения всех предъявленных ранее слов. В этом тесте



Рис. 1. Блок-схема исследования

Fig. 1. Study flow-chart

фиксируют число правильно названных слов. Второй тест заключался в узнавании целевых 15 слов в списке, который включал дополнительно 10 новых слов-дистракторов. Результат теста на узнавание анализировали с учетом вероятности ложноположительных ответов, измеряемых количеством выбранных дистракторов.

К вторичным конечным точкам относили показатели теста кратковременной памяти во время поверхностной седации, тревоги, депрессии и когнитивных функций.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Jomvi 2.2.5. Для проверки различий по клинко-демографическим характеристикам и выявления различий между показателями памяти в группах использовали параметрические методы.

Для оценки результативности воспроизведения и узнавания наборов слов в зависимости от момента первичного кодирования использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями и межгрупповым фактором типа седации.

Для установления влияния седации на воспроизведение и узнавание наборов слов, предъявленных на различных этапах, был проведен ковариационный анализ (ANCOVA) с введением типа препарата для седации в качестве межгруппового фактора и показателей опросников HADS – тревога, HADS – депрессия, баллов по шкале оценки когнитивных функций МосА и эффективности интраоперационного теста кратковременной памяти (ТКП) в качестве ковариат. Обнаружившие значимость ковариаты были включены в линейный регрессионный анализ в качестве предикторов успешности тестов кратковременной или долговременной памяти для каждой из групп. Апостериорный тест Бонферрони проводили для учета множественных сравнений между 3 группами.

Результаты

В ходе исследования был исключен один испытуемый из группы Д в связи с отказом от дальнейшего участия. Блок-схема исследования изображена на рис. 1.

Как видно из данных таблицы, группы исследования сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам.

Непосредственно после двукратного прослушивания стимулов до, во время и после инфузии седативных препаратов (либо в аналогичное время без седации) все пациенты успешно воспроизводили предъявленные наборы слов. Это свидетельствует об отсутствии нарушения восприятия и первичного кодирования материала в кратковременную память вне зависимости от действия седативных препаратов или иных факторов. В то же время успешность воспроизведения и узнавания наборов слов через сутки после операции существенно отличалась.

На предварительном этапе анализа была проведена оценка результативности воспроизведения и узнавания наборов слов в зависимости от момента первичного кодирования (рис. 2, 3). Обнаружен ярко выраженный эффект препаратов для седации на показатели долговременной памяти (для воспроизведения: $F(2, 77) = 78,636, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,576$; для узнавания: $F(2, 77) = 88,84, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,474$) и установлено наличие взаимодействия между типом седации и внутригрупповым фактором (воспроизведение или узнавание), что свидетельствует о наличии различий между контрольной и экспериментальными группами в динамике изменений показателей долговременной памяти (для воспроизведения: $F(2, 77) = 5,235, p = 0,001, \eta_p^2 = 0,120$; для узнавания: $F(2, 77) = 13,08, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,210$). Апостериорные попарные сравнения показали, что набор № 1, воспринятый и закоди-

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Clinical and demographic parameters in the study groups

Показатель	Группа 0 (n = 27)	Группа П (n = 27)	Группа Д (n = 26)	p
Мужчины, n (%)	8 (29,6)	12 (44,4)	10 (38,5)	⊗ 0,398 ▽ 0,569 □ 0,782
Женщины, n (%)	19 (70,4)	15 (55,6)	16 (61,5)	
Возраст, лет	44,9±10,8	38,8±13,3	41,7±12,3	
Рост, см	172,0±9,61	171,0±8,46	173,0±10,9	⊗ 1,000 ▽ 1,000 □ 1,000
Вес, кг	83,2±18,0	76,4±14,3	75,0±15,8	⊗ 0,377 ▽ 0,204 □ 1,0
Тревога, баллы	5,48±4,23	4,96±4,25	5,92±3,52	⊗ 1,0 ▽ 1,0 □ 1,0
Депрессия, баллы	2,78±2,29	2,96±2,71	4,04±2,78	⊗ 1,0 ▽ 0,245, □ 0,409
МосА, баллы	27,6±1,28	27,7±1,36	27,8±1,29	⊗ 1,0 ▽ 1,0 □ 1,0

Примечание: гендерный состав групп представлен числом больных (процент в группе); иные показатели указаны в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). Уровень значимости различий между группами: ⊗ – группа 0 vs группа П, ▽ – группа 0 vs группа Д, □ – группа П vs группа Д.

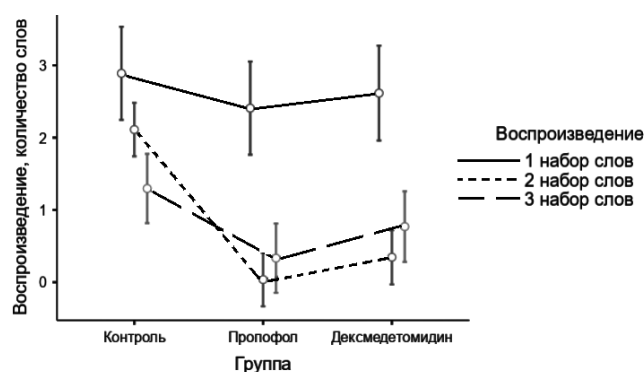


Рис. 2. Средняя продуктивность воспроизведения наборов слов через сутки после оперативного вмешательства

Fig. 2. The average productivity of the reproduction of word sets one day after surgery

рованный до начала седации, воспроизводился и узнавался максимально успешно по сравнению с наборами № 2 и № 3 в группах седации пропофолом и дексмететомидином (во всех случаях $p < 0,001$), а в контрольной группе только по сравнению с набором № 3 ($p < 0,001$).

Результаты основного анализа для воспроизведения и узнавания в схематической форме представлены на рис. 4.

Влияние седации на показатели кратковременной памяти. С учетом вышеописанных ковариат эффективность теста кратковременной памяти для набора слов № 2 в интраоперационном периоде различалась в зависимости от типа седации ($F(2, 68) = 3,407$, $p < 0,039$, $\eta_p^2 = 0,091$), а также был обнаружен эффект ковариаты когнитивных функций на успешность выполнения данного теста

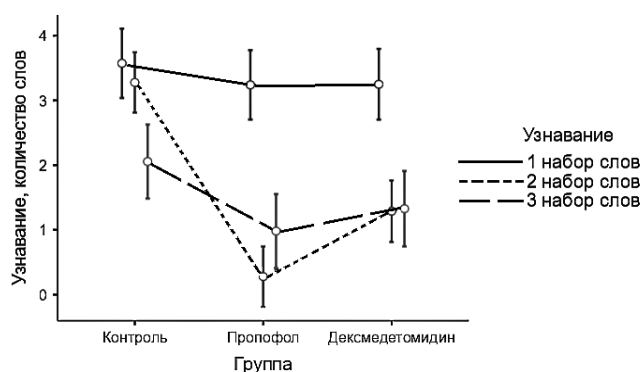


Рис. 3. Средняя продуктивность узнавания наборов слов через сутки после оперативного вмешательства

Fig. 3. The average productivity of the recognition of word sets one day after surgery

($F(1, 68) = 5,599$, $p = 0,021$, $\eta_p^2 = 0,076$). Взаимодействия между типом седации и ковариатами незначимы ($p > 0,1$). Различия между всеми тремя группами по показателю теста кратковременной памяти значимы на уровне $p < 0,001$, так что максимальная эффективность зафиксирована в контрольной группе, значительно более низкая – в группе седации дексмететомидином и минимальная – в группе седации пропофолом.

При этом регрессионные уравнения для каждой из групп показывают, что баллы по МосА выступают в роли значимого положительного предиктора эффективности выполнения теста кратковременной памяти исключительно в случае седации пропофолом, объясняя более 20% дисперсии ($p = 0,013$, $R^2 = 0,223$, $\beta = 0,472$), в то время как для контрольной группы и группы седации дексмететомидином

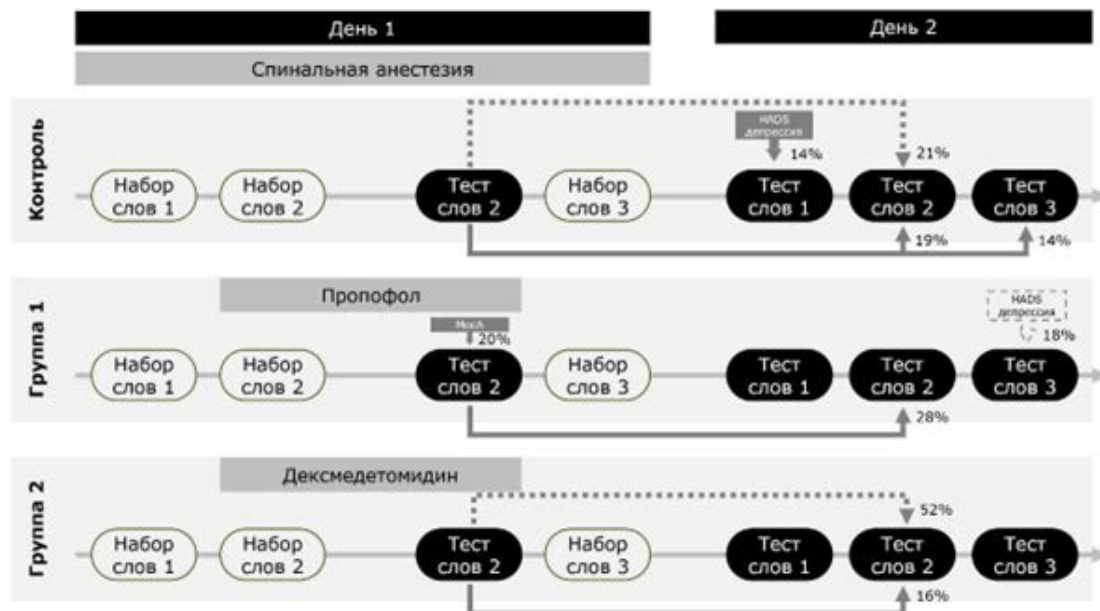


Рис. 4. Схема исследования с результатами регрессионного анализа показателей значимых ковариат (ANCOVA) в качестве предикторов результативности тестов долговременной памяти через сутки после оперативного вмешательства. Сплошными стрелками обозначены результаты тестирования воспроизведения, пунктирными стрелками обозначены результаты тестирования узнавания, % – процент объясненной в регрессионном уравнении дисперсии

Fig. 4. Scheme of the study with the results of regression analysis of significant covariates parameters (ANCOVA) as predictors of the effectiveness of long-term memory tests one day after surgery. Solid arrows indicate the results of reproduction testing, dotted arrows indicate the results of recognition testing, % is the percentage of variance explained by the regression model

данный предиктор незначим ($p = 0,678$ и $p = 0,168$ соответственно).

Влияние седации на показатели долговременной памяти. На следующие сутки после оперативного вмешательства не было выявлено влияния седации на эффективность воспроизведения и узнавания наборов слов № 1, предъявленных до введения седативного препарата ($p = 0,817$ и $p = 0,951$ соответственно). Однако был обнаружен эффект баллов по шкале «HADS-депрессия» для обоих тестов (для воспроизведения: $F(1, 65) = 7,155, p = 0,009, \eta_p^2 = 0,099$; для узнавания $F(1, 65) = 6,395, p = 0,014, \eta_p^2 = 0,090$). Взаимодействия между типом седации и ковариатами незначимы ($p > 0,284$ для воспроизведения и $p > 0,609$ для узнавания). Регрессионные уравнения показывают, что баллы по шкале «HADS-депрессия» выступают в роли значимого отрицательного предиктора эффективности только для воспроизведения набора слов № 1 и исключительно в контрольной группе, объясняя 13,6% дисперсии ($p = 0,05, R^2 = 0,136, \beta = -0,368$), в то время как для групп седации пропофолом и дексметомидином данный предиктор незначим ($p = 0,222$ и $p = 0,551$ соответственно). Иную картину мы фиксируем в отношении отсроченного извлечения (воспроизведение) из долговременной памяти слов набора № 2, т. е. тех слов, которые предъявлялись во время седации. На результативность воспроизведения набора слов № 2 оказывали влияние наличие седации ($F(2, 65) = 3,389, p = 0,04, \eta_p^2 = 0,094$) и показатель интраоперационного теста кратковременной

памяти ($F(1, 65) = 19,317, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,229$), а также было обнаружено взаимодействие межгруппового фактора (тип седации) с данным тестом ($F(2, 65) = 6,410, p = 0,003, \eta_p^2 = 0,165$). Однако при проведении множественных попарных сравнений между группами различия в воспроизведении наборов слов № 2 не обнаруживаются. Для узнавания выявлен лишь главный эффект результативности теста кратковременной памяти ($F(1, 65) = 21,638, p < 0,0031, \eta_p^2 = 0,250$).

Особенно важно подчеркнуть, что в группе седации пропофолом показатель интраоперационного тестирования кратковременной памяти является наиболее мощным положительным предиктором успешности отсроченного извлечения набора слов № 2 и объясняет максимальный процент дисперсии ($p = 0,005, R^2 = 0,278, \beta = 0,527$). Существенно меньший процент объясненной дисперсии (18,9%) наблюдается в контрольной группе ($p = 0,023, R^2 = 0,189, \beta = 0,435$). Наконец, относительно минимальный процент объясненной дисперсии (15,6%) зафиксирован в группе седации дексметомидином ($p = 0,046, R^2 = 0,156, \beta = 0,395$).

Другими словами, именно в группе седации пропофолом наблюдается наибольшая связь между результативностью тестов кратковременной и долговременной памяти, что является прямым следствием воздействия препарата на процесс консолидации мнемического следа. Аналогичная, но существенно меньшая связь фиксируется в группах седации дексметомидином и контрольной.

Напротив, именно в группе седации дексметомидином показатели интраоперационного тестирования кратковременной памяти выступают в роли наиболее значимого положительного предиктора отсроченного узнавания материала (51,8% объясненной дисперсии) при показателях регрессионного уравнения: $p < 0,001$, $R^2 = 0,518$, $\beta = 0,719$. В контрольной группе данный предиктор объясняет 21,2% дисперсии ($p = 0,016$, $R^2 = 0,212$, $\beta = 0,460$). Выглядит парадоксальным тот факт, что в группе седации пропофолом роль данного предиктора незначима вовсе ($p = 0,228$).

Не было установлено влияния седации на воспроизведение и узнавание набора слов № 3, предъявленных после окончания инфузии седативного препарата, пробуждения и восстановления ясного сознания у пациентов ($p = 0,789$ и $p = 0,907$ соответственно). Взаимодействия между ковариатами и типом седации также незначимы ($p > 0,08$ и $p > 0,816$ соответственно). Однако была установлена значимость интраоперационного теста кратковременной памяти для воспроизведения ($F(1, 65) = 5,347$, $p = 0,024$, $\eta_p^2 = 0,076$) и баллов по шкале «HADS-депрессия» ($F(1, 65) = 7,049$, $p = 0,010$, $\eta_p^2 = 0,098$) для узнавания.

Результаты теста кратковременной памяти выступают в роли значимого положительного предиктора эффективности воспроизведения набора слов № 3 исключительно в контрольной группе, объясняя 14,1% дисперсии ($p = 0,05$, $R^2 = 0,141$, $\beta = 0,376$), в то время как для групп седации пропофолом и дексметомидином данный предиктор незначим ($p = 0,602$ и $p = 0,292$ соответственно).

Результаты баллов по шкале «HADS-депрессия» выступают в роли значимого отрицательного предиктора эффективности узнавания набора слов № 3 исключительно в группе пропофола, объясняя 17,6% дисперсии ($p = 0,029$, $R^2 = 0,176$, $\beta = -0,420$), в то время как для контрольной группы и дексметомидина данный предиктор незначим ($p = 0,557$ и $p = 0,123$ соответственно).

Обсуждение

В настоящем исследовании проводилась сравнительная оценка влияния препаратов для интраоперационной седации на формирование и воспроизведение кратковременной и долговременной памяти. Зафиксировано сильное ингибирующее влияние пропофола и дексметомидина на способность удержания материала в кратковременной памяти при большей выраженности амнестического эффекта пропофола. Эти результаты подтверждают более раннее сообщение о нарушении пропофолом памяти, тестируемой через короткое время после предъявления информации на фоне введения препарата [23]. Более выраженный амнестический эффект пропофола, вероятнее всего, обусловлен меньшим влиянием дексметомидина на мнемические структуры ЦНС, а также описан-

ным его нейропротективным эффектом в периперационном периоде [18].

Стоит отметить, что высокий уровень развития когнитивных функций выступает буфером для развертывания амнестического эффекта только при применении пропофола. В результате, чем выше показатели когнитивных функций по шкале MoCa в предоперационном периоде, тем меньше вероятность развития амнестического эффекта пропофола в отношении стимулов, предъявляемых во время седации.

На следующие сутки после оперативного вмешательства не было обнаружено следового влияния пропофола и дексметомидина на воспроизведение и узнавание набора слов № 1, которые предъявляли непосредственно перед седацией. Это свидетельствует о том, что влияние данных препаратов на последующие процессы консолидации набора слов № 1 является минимальным и сопоставимо с влиянием предоперационного снижения настроения в контрольной группе, что объясняется значимостью баллов по шкале «HADS-депрессия» как отрицательного предиктора воспроизведения набора слов № 1.

Полученный результат противоречит ряду работ, в которых, напротив, описывается нарушение консолидации памяти при применении пропофола после решения задачи на запоминание новой информации [7, 11, 26]. Однако стоит отметить, что пропофол в данных исследованиях применялся в анестетической дозе. В нашей же работе в обеих группах проводилась глубокая седация, при которой минимальные показатели BIS составляли 60, что могло внести определенный вклад в сохранение процессов трансформации кратковременной памяти в долговременную. Данное предположение подкрепляется тем, что нарушение пропофолом процесса долговременной потенциации, ответственного за консолидацию памяти, строго зависит от дозы препарата [21].

Результативность отсроченных тестов долговременной памяти (воспроизведение и узнавание) набора слов № 2 через сутки после оперативного вмешательства зависела от степени нарушения кратковременной памяти во время седации. Чем лучше пациенты, независимо от типа седации, справлялись с тестом кратковременной памяти, тем более успешными были и отсроченные тесты долговременной памяти, но данная закономерность по-разному проявлялась в различных группах.

Наиболее сильная связь между нарушением формирования кратковременной памяти и последующим снижением отсроченного эксплицитного (сознательного) воспроизведения набора слов № 2 характерна для пациентов седации пропофолом, в то время как для узнавания такая связь сильна уже в группе седации дексметомидином. Стоит отметить, что для воспроизведения набора слов № 3 в контрольной группе тест кратковременной памяти также объяснял значимую часть дисперсии.

В результате, показатели теста кратковременной памяти в интраоперационном периоде оказывают значимое влияние на консолидацию следа в долговременную память при его оценке сразу в 3 группах. Однако при рассмотрении данной связи для каждой группы в отдельности наблюдается асимметрия эффектов теста кратковременной памяти для активного процесса воспроизведения и более пассивного процесса узнавания, где требуется лишь установление соответствия предъявленного стимула и наличного следа.

Воспроизведение и узнавание набора слов № 3, которые предъявлялись через 10 мин после окончания глубокой седации и восстановления ясного сознания пациентов, не нарушалось при применении седативных препаратов. Стоит отметить, что высокие баллы по шкале «HADS-депрессия» оказывали негативное влияние на узнавание набора слов № 3 исключительно в группе пропофол.

Полученному результату противоречат экспериментальные исследования, в которых отмечается, что активность структур мозга, отвечающих за формирование памяти (гиппокамп, миндалина, нижняя фронтальная кора и др.), восстанавливается не менее чем через 40 мин после окончания поверхностной седации пропофолом [13, 17]. Несмотря на ожидаемую сниженную нейронную активность областей ЦНС, отвечающих за формирование памяти, мы не наблюдаем нарушения показателей долговременной памяти в группах седации.

Таким образом, наше исследование показывает, что пропофол и дексмететомидин в дозах, вызывающих глубокую седацию, не оказывают эффекта на консолидацию долговременной памяти о материале в форме новых нейтральных слов, предъявленном перед введением препаратов. Этим данные эффекты отличаются от действия анестетических доз пропофол, в которых он способен нарушать консолидацию новой информации, получаемой испытуемыми за 13 мин до начала введения препарата [11]. Вместе с тем сохранение информации, полученной на фоне седации пропофолом и дексмететомидином, страдает на сроках кратковременной памяти, что в результате приводит к дефициту извлечения мнемического следа из долговременной памяти. В целом, полученные данные позволяют заключить, что использованные препараты для седации и анестезии, и прежде всего пропофол, оказывают нарушающий эффект на процессы консолидации материала, поступающего в ЦНС на фоне действия препарата.

Этот результат подкрепляет заключение, полученное в экспериментах на животных, что при применении пропофол происходит нарушение клеточных механизмов консолидации долговременной памяти [16], указывает на продуктивность трансляционных исследований данных препаратов, сопоставляющих клеточные и молекулярные механизмы их действия в лабораторных экспериментах с результатами их эффектов в клинических условиях.

Следует также отметить, что в исследованиях, где проводилась оценка влияния глубины общей анестезии с помощью BIS на послеоперационную когнитивную дисфункцию, была установлена прямая связь между данными факторами [3, 6]. Нельзя исключить, что развитие послеоперационной когнитивной дисфункции под влиянием анестетиков связано именно с нарушением процесса консолидации памяти в результате интенсивного снижения нейронной активности, их прямого нейротоксического действия или изменения гемодинамических параметров, что неблагоприятно сказывается на мозговом кровотоке [5]. Данные заключения являются предположением и, безусловно, диктуют проведение дальнейших исследований.

Выводы

1. Интраоперационная седация пропофолом и дексмететомидином приводит к нарушению способности удержания информации в кратковременной и, как следствие, долговременной памяти, причем влияние пропофол на данные процессы выражено значимо сильнее ($p < 0,001$).

2. Показатель когнитивных функций пациентов по шкале MoCa является положительным предиктором запоминания информации во время интраоперационной седации пропофолом ($p = 0,013$, $R^2 = 0,223$, $\beta = 0,472$).

3. Применение пропофол и дексмететомидина в субанестетической (седативной) дозе не вызывает нарушения консолидации памяти непосредственно до и после интраоперационной седации.

4. Показатель по шкале «HADS-депрессия» является отрицательным предиктором активного процесса долговременной памяти (воспроизведение слов, предъявляемых до седации) в контрольной группе ($p = 0,05$, $R^2 = 0,136$, $\beta = -0,368$) и пассивного процесса долговременной памяти (узнавания слов, предъявляемых после седации) в группе пропофол ($p = 0,029$, $R^2 = 0,176$, $\beta = -0,420$).

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

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

Благодарность. Авторы выражают благодарность научной школе МГУ «Мозг, когнитивные системы и искусственный интеллект» за участие в данном исследовании.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the MSU scientific School «Brain, Cognitive Systems and Artificial Intelligence» for participating in this study.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Андрищенко А. В., Дробизhev М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общей медицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 5. – С. 11–18.
2. Насреддин З. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Мокка-тест (от англ. Montreal Cognitive Assessment, сокращенно MoCA): пер. с англ. О. В. Посохина, А. Ю. Смирнова. – 2004. – URL: www.mocatest.org.
3. Овезов А., Пантелева М. В., Князев А. В., Луговой А. В., Брагина С. В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – Т. 8, № 3. – С. 101–105. Doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
4. Проценко Д. Н. Международные рекомендации по лечению возбуждения и делирия у взрослых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2, № 9. – С. 27–30.
5. Chen X., Zheng X., Cai J. et al. Effect of Anesthetics on Functional Connectivity of Developing Brain // Front. Hum. Neurosci. – 2022. – Vol. 11. – P. 16:853816. Doi: 10.3389/fnhum.2022.853816.
6. Evered L. A., Chan M. T. V., Han R. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial // Br. J. Anaesth. – 2021. – Vol. 127, № 5. – P. 704–712. Doi: 10.1016/j.bja.2021.07.021.
7. Iggena D., Maier P. M., Häußler S. M. et al. Post-encoding modulation of spatial memory consolidation by propofol // Cortex. – 2022. – Vol. 156. – P. 1–12. Doi: 10.1016/j.cortex.2022.08.004.
8. Jia L., Wang W., Luo Y. et al. Inhibition of PARP-1 participates in the mechanisms of propofol-induced amnesia in mice and human // Brain Res. – 2016. – Vol. 1637. – P. 137–145. Doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.031.
9. Linassi F., Obert D. P., Maran E. et al. Implicit Memory and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 850. Doi: 10.3390/life11080850.
10. Marco C. Awareness during emergence from anesthesia: Features and future research directions // World J. Clin. Cases. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 245–254. Doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.245.
11. Moon D. U., Esfahani-Bayerl N., Finke C. et al. Propofol modulates early memory consolidation in humans // Eneuro. – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. 1–29. Doi: 10.1523/ENEURO.0537-19.2020.
12. Nagashima K., Zorumski C. F., Izumi Y. Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 103, № 2. – P. 318–326. Doi: 10.1097/00000542-200508000-00015.
13. Pryor K. O., Root J. C., Mehta M. et al. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects // Br. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 104–113. Doi: 10.1093/bja/aev038.
14. Reul J. M., de Kloet E. R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation // Endocrinology. – 1985. – Vol. 117, № 6. – P. 2505–2511. Doi: 10.1210/endo-117-6-2505. PMID: 2998738.
15. Rolls E. T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory // Brain Struct. Funct. – 2019. – Vol. 9, № 224. – P. 3001–3018. Doi: 10.1007/s00429-019-01945-2.
16. Runyan J. D., Moore A. N., Dash P. K. Coordinating what we've learned about memory consolidation: Revisiting a unified theory // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2019. – Vol. 100. – P. 77–84. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.010.
17. Shinone Y., Higuchi S., Sasaki M. et al. Changes in brain activation induced by visual stimulus during and after propofol conscious sedation: a functional MRI study // NeuroReport. – 2016. – Vol. 27, № 17. – P. 1256–1260. Doi: 10.1097/WNR.0000000000000688.
18. Singh A., Brenna C. T. A., Broad J. et al. The Effects of Dexmedetomidine on perioperative neurocognitive outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Surg. – 2022. – Vol. 275, № 5. – P. 864–871. Doi: 10.1097/SLA.0000000000005196.
19. Sohn H. M., Na H. S., Lim D. et al. Immediate retrograde amnesia induced by midazolam: a prospective, nonrandomized cohort study // Int. J. Clin. Pract. – 2021. – P. e14745. Doi: 10.1111/ijcp.14745.
20. Standards for basic anesthetic monitoring / American Society of Anesthesiologists. – 2020. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>.
21. Takamatsu I., Sekiguchi M., Wada K. et al. Propofol-mediated impairment of CA1 long-term potentiation in mouse hippocampal slices // Neurosci Lett. – 2005. – Vol. 389, № 3. – P. 129–132. Doi: 10.1016/j.neulet.2005.07.043.
22. Timofeev I., Chauvette S. Sleep, anesthesia and plasticity // Neuron. – 2018. – Vol. 97, № 6. – P. 1200–1202. Doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.013.
1. Andriushchenko A.V., Drobizhev M.Iu., Dobrovolskii A.V. A comparative validation of the scale CES-D, BDI, and HADS(d) in diagnosis of depressive disorders in general practice. Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova, 2003, vol. 103, no. 5, pp. 11–18. (In Russ.)
2. Nasreddine Z. et al. Montreal Cognitive Assessment Scale – Moca-Test: translated by O.V. Posokhin and A.Y. Smirnov, 2004. (In Russ.) URL: www.mocatest.org.
3. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Bragina S.V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: From pathogenesis to prevention and correction. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 101–105. (In Russ.) Doi:10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
4. Procenko D.N. International Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. Medical alphabet, 2014, vol. 2, no. 9, pp. 27–30. (In Russ.)
5. Chen X., Zheng X., Cai J. et al. Effect of Anesthetics on Functional Connectivity of Developing Brain. Front. Hum. Neurosci., 2022, vol. 11, pp. 16:853816. Doi: 10.3389/fnhum.2022.853816.
6. Evered L.A., Chan M.T.V., Han R. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. Br. J. Anaesth., 2021, vol. 127, no. 5, pp. 704–712. Doi: 10.1016/j.bja.2021.07.021.
7. Iggena D., Maier P.M., Häußler S.M. et al. Post-encoding modulation of spatial memory consolidation by propofol. Cortex, 2022, vol. 156, pp. 1–12. Doi: 10.1016/j.cortex.2022.08.004.
8. Jia L., Wang W., Luo Y. et al. Inhibition of PARP-1 participates in the mechanisms of propofol-induced amnesia in mice and human. Brain Res., 2016, vol. 1637, pp. 137–145. Doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.031.
9. Linassi F., Obert D.P., Maran E. et al. Implicit Memory and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Life (Basel), 2021, vol. 11, no. 8, pp. 850. Doi: 10.3390/life11080850.
10. Marco C. Awareness during emergence from anesthesia: Features and future research directions. World J. Clin. Cases, 2020, vol. 2, no. 8, pp. 245–254. Doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.245.
11. Moon D.U., Esfahani – Bayerl N., Finke C. et al. Propofol modulates early memory consolidation in humans. Eneuro, 2020, vol. 3, no. 7, pp. 1–29. Doi: 10.1523/ENEURO.0537-19.2020.
12. Nagashima K., Zorumski C.F., Izumi Y. Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices. Anesthesiology, 2005, vol. 103, no. 2, pp. 318–326. Doi: 10.1097/00000542-200508000-00015.
13. Pryor K.O., Root J.C., Mehta M. et al. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. Br. J. Anaesth., 2015, vol. 115, suppl. 1, pp. 104–113. Doi: 10.1093/bja/aev038.
14. Reul J.M., de Kloet E.R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 1985, vol. 117, no. 6, pp. 2505–2511. Doi: 10.1210/endo-117-6-2505. PMID: 2998738.
15. Rolls E.T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory. Brain Struct. Funct., 2019, vol. 9, no. 224, pp. 3001–3018. Doi: 10.1007/s00429-019-01945-2.
16. Runyan J.D., Moore A.N., Dash P.K. Coordinating what we've learned about memory consolidation: Revisiting a unified theory. Neurosci. Biobehav. Rev., 2019, vol. 100, pp. 77–84. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.010.
17. Shinone Y., Higuchi S., Sasaki M. et al. Changes in brain activation induced by visual stimulus during and after propofol conscious sedation: a functional MRI study. NeuroReport, 2016, vol. 27, no. 17, pp. 1256–1260. Doi: 10.1097/WNR.0000000000000688.
18. Singh A., Brenna C.T.A., Broad J. et al. The Effects of Dexmedetomidine on perioperative neurocognitive outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann. Surg., 2022, vol. 275, no. 5, pp. 864–871. Doi: 10.1097/SLA.0000000000005196.
19. Sohn H.M., Na H.S., Lim D. et al. Immediate retrograde amnesia induced by midazolam: a prospective, nonrandomized cohort study. Int. J. Clin. Pract., 2021, pp. e14745. Doi: 10.1111/ijcp.14745.
20. Standards for basic anesthetic monitoring / American Society of Anesthesiologists, 2020. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>.
21. Takamatsu I., Sekiguchi M., Wada K. et al. Propofol-mediated impairment of CA1 long-term potentiation in mouse hippocampal slices. Neurosci Lett, 2005, vol. 389, no. 3, pp. 129–132. Doi: 10.1016/j.neulet.2005.07.043.
22. Timofeev I., Chauvette S. Sleep, Anesthesia, and Plasticity. Neuron, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 1200–1202. Doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.013.

23. Veselis R. A., Pryor K. O., Reinsel R. A. et al. Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, № 2. – P. 295–312. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942ef0.
24. Yan J., Gao C., Wang Y. et al. ED50 for intravenous midazolam-induced amnesia and its duration in surgical patients // *Ann. Ital. Chir.* – 2021. – Vol. 92. – P. 406–411. PMID: 34524117.
25. Yang W., Chini M., Pöppelau J. A. et al. Anesthetics fragment hippocampal network activity, alter spine dynamics, and affect memory consolidation // *PLoS Biol.* – 2021. – Vol. 19, № 4. – P. e3001146. Doi: 10.1371/journal.pbio.3001146.
26. Zhang J., Zhang X., Jiang W. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat // *Neuroreport*. – 2013. – Vol. 24, № 15. – P. 831–836. Doi: 10.1097/WNR.0b013e328364fe69.
23. Veselis R.A., Pryor K.O., Reinsel R.A. et al. Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers. *Anesthesiology*, 2009, vol.110, no. 2, pp. 295–312. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942ef0.
24. Yan J., Gao C., Wang Y. et al. ED50 for intravenous midazolam-induced amnesia and its duration in surgical patients. *Ann. Ital. Chir.*, 2021, vol. 92, pp. 406–411. PMID: 34524117.
25. Yang W., Chini M., Pöppelau J. A. et al. Anesthetics fragment hippocampal network activity, alter spine dynamics, and affect memory consolidation. *PLoS Biol.*, 2021, vol. 19, no. 4, pp. e3001146. Doi: 10.1371/journal.pbio.3001146.
26. Zhang J., Zhang X., Jiang W. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat. *Neuroreport*, 2013, vol. 24, no. 15, pp. 831–836. Doi: 10.1097/WNR.0b013e328364fe69.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
(Сеченовский университет),
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», 119991,
Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

МГУ имени М. В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва,
Ленинские горы, д. 1

ФБГНУ НИИИФ им. П. К. Анохина,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 ДЗМ,
119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1.

Чураков Вячеслав Олегович
аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии
ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет),
врач анестезиолог-реаниматолог отделения общей
анестезиологии-реанимации, ГКБ № 31.
E-mail: churakovslava1@gmail.com, ORCID:
0000-0002-1016-2666, SPIN: 4160-2037

Зайцев Андрей Юрьевич
д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации I,
главный научный сотрудник, РНЦХ им. Б. В. Петровского,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2243-3320,
SPIN: 3013-9774

Взорин Глеб Дмитриевич
аспирант кафедры общей психологии,
МГУ им. М. В. Ломоносова.
E-mail: g.vzorin@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2034-8007,
SPIN: 2205-3700

Букин Алексей Михайлович
аспирант кафедры нейро- и патопсихологии,
МГУ им. М. В. Ломоносова.
E-mail: aleksey.bukinich@mail.ru, ORCID:
0000-0003-0422-4717, SPIN: 1979-4642

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Build 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.

Petrovsky National Research Centre of Surgery,
2, Abrikosovskii pereulok, Moscow, 119991, Russia.

Lomonosov Moscow State University,
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia.

P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology,
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia.

Municipal Clinical Hospital № 31,
42, Build 1, Lobachevsky str., Moscow 119415, Russia.

Churakov Vyacheslav O.
Postgraduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Anesthesiologist and Emergency
Physician, Municipal Clinical Hospital № 31.
E-mail: churakovslava1@gmail.com, ORCID:
0000-0002-1016-2666, SPIN: 4160-2037

Zaitsev Andrei Yu.
Dr. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit I,
Chief Research Fellow, Petrovsky National Research Centre of Sur-
gery, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2243-3320,
SPIN: 3013-9774

Vzorin Gleb D.
Postgraduate Student of General Psychology Department,
Lomonosov Moscow State University.
E-mail: g.vzorin@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2034-8007,
SPIN: 2205-3700

Bukinich Aleksey M.
Postgraduate Student of Neuro- and Pathopsychology
Department, Lomonosov Moscow State University.
E-mail: aleksey.bukinich@mail.ru, ORCID:
0000-0003-0422-4717, SPIN: 1979-4642

Дубровин Кирилл Викторович

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации I,
РНЦХ им. Б. В. Петровского, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии ИКМ
им. Н. В. Склифосовского, Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: cyrill81@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4677-0508,
SPIN: 3102-4356

Анохин Константин Владимирович

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор
Института перспективных исследований мозга,
МГУ им. М. В. Ломоносова, руководитель лаборатории
нейробиологии памяти, НИИ нормальной физиологии
им. П. К. Анохина.
E-mail: k.anokhin@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4437-6002,
SPIN: 6855-8175

Нуркова Вероника Валерьевна

д-р психол. наук, профессор кафедры общей психологии,
МГУ им. М. В. Ломоносова.
E-mail: nourkova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3117-3081,
SPIN: 7776-7466

Dubrovin Kirill V.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit I,
Petrovsky National Research Centre of Surgery, Assistant
of Anesthesiology and Intensive Care Department of N. V.
Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: cyrill81@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4677-0508,
SPIN: 3102-4356

Anokhin Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Director of Institute
of Advanced Brain Research, Lomonosov Moscow State
University, Head of Neurobiology Memory Laboratory,
P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology.
E-mail: k.anokhin@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4437-6002,
SPIN: 6855-8175

Nourkova Veronika V.

Dr. of Sci. (Psychological), Professor of General Psychology
Department, Lomonosov Moscow State University.
E-mail: nourkova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3117-3081,
SPIN: 7776-7466



Осложнения, связанные с использованием терапии на основе виртуальной реальности во время лечения послеоперационной боли

Г. Э. ЛЫСЕНКО, А. В. ЩЕГОЛЕВ, Б. Н. БОГОМОЛОВ, Д. П. МЕШАКОВ

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапия на основе виртуальной реальности применяется как метод немедикаментозного лечения послеоперационной боли. Возможные осложнения плохо изучены, что затрудняет ее использование в повседневной клинической практике.

Цель – оценка развития осложнений при использовании терапии на основе виртуальной реальности в лечении послеоперационного болевого синдрома.

Материалы и методы. Выполнено проспективное клиническое исследование. Включены 90 пациентов, которым предстояло выполнение хирургических вмешательств. После рандомизации сформированы 3 группы: 1 группа ($n = 30$) – терапия с сеансом 15 мин как дополнение стандартной терапии послеоперационной боли, 2 группа ($n = 30$) – терапия с сеансом 25 мин, и 3 группа ($n = 30$), получающая только медикаментозное лечение послеоперационного болевого синдрома. Терапию на основе виртуальной реальности (ВР-терапия) проводили через 3, 7, 12 ч после операции при помощи устройства Oculus Quest 2. Осложнениями ВР-терапии считали послеоперационную тошноту, рвоту и головокружение. Их развитие оценивали по шкалам самооценки укачивания FMS (Fast Motion Sickness Scale) и послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Оценку качества восстановления пациента после анестезии осуществляли с использованием шкалы QoR-15.

Результаты. Не было выявлено различий в частоте встречаемости зрительно-индуцированного укачивания между группами с разной продолжительностью сеанса. Частота развития послеоперационной тошноты и рвоты и потребность в противорвотных препаратах не отличались между основными и контрольной группами. Обнаружена положительная корреляция между возникновением зрительно-индуцированного укачивания (ЗИУ) и приемом опиоидных препаратов в послеоперационном периоде. У пациентов с длительностью сеанса ВР-терапии 25 мин показатели качества восстановления после анестезии были выше, чем в других группах.

Выводы. Использование ВР-терапии с сеансом 15 и 25 мин не приводит к увеличению частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты. Продолжительность терапии не влияла на развитие ЗИУ. Показатели качества восстановления после анестезии в группе с длительностью ВР-терапии 25 мин были выше, чем в других группах.

Ключевые слова: послеоперационная боль, ВР-терапия, виртуальная реальность, послеоперационная тошнота и рвота, зрительно-индуцированное укачивание

Для цитирования: Лысенко Г. Э., Щеголев А. В., Богомолов Б. Н., Мешаков Д. П. Осложнения, связанные с использованием терапии на основе виртуальной реальности во время лечения послеоперационной боли // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 38–44. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-38-44.

Complications associated with the use of virtual reality therapy during the treatment of postoperative pain

G. E. LYSENKO, A. V. SHCHEGOLEV, B. N. BOGOMOLOV, D. P. MESHAKOV

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance. The therapy based on virtual reality is used as a method of non-pharmacological treatment of postoperative pain. Possible complications are poorly understood, making it difficult to use in everyday clinical practice.

The objective was the evaluation of the development of complications when using therapy based on virtual reality in the treatment of postoperative pain syndrome.

Materials and methods. A prospective clinical study was performed. 90 patients who had to perform surgical interventions were included. After randomization, three groups were formed: group I ($n = 30$) – therapy with a 15-minute session as an addition to standard therapy for postoperative pain, group II ($n = 30$) – therapy with a 25-minute session, and group III ($n = 30$) receiving only drug treatment of postoperative pain syndrome. Virtual reality-based therapy (VR-therapy) was performed 3, 7, 12 hours after surgery using the Oculus Quest 2 device. Postoperative nausea, vomiting and dizziness were considered complications of VR-therapy. The development of complications was assessed using the FMS (Fast Motion Sickness Scale) self-assessment of motion sickness and the Postoperative Nausea and Vomiting Scale (PONV). The quality of the patient's recovery after anesthesia was assessed using the QoR-15 scale.

Results. There were no differences in the incidence of visually induced motion sickness between groups with different session durations. The incidence of postoperative nausea and vomiting and the need for antiemetic drugs did not differ between the main and control groups. A positive correlation was found between the occurrence of visually induced motion sickness (VIMS) and the use of opioid drugs in the postoperative period. In patients with a VR-therapy session duration of 25 minutes, the indicators of the quality of recovery after anesthesia were higher than in other groups.

Conclusions. The use of VR-therapy with a session of 15 and 25 minutes does not lead to an increase in the incidence of postoperative nausea and vomiting. The duration of therapy did not affect the development of VIMS. The indicators of the quality of recovery after anesthesia in the group with a duration of VR-therapy of 25 minutes were higher than in other groups.

Key words: postoperative pain, VR-therapy, virtual reality, postoperative nausea and vomiting, visually induced motion sickness.

For citation: Lysenko G. E., Shchegolev A. V., Bogomolov B. N., Meshakov D. P. Complications associated with the use of virtual reality therapy during the treatment of postoperative pain. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 38–44. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-38-44.

Для корреспонденции:
Григорий Эмильевич Лысенко
E-mail: grish.spb@bk.ru

Correspondence:
Grigory E. Lysenko
E-mail: grish.spb@bk.ru

Введение

Терапия на основе виртуальной реальности изучается как дополнительный метод в лечении острой боли [23, 15, 8]. Эффективность использования в периоперационном периоде показана в ряде клинических исследований [5, 17]. Основным осложнением, способным ограничить ее применение, является развитие зрительно-индуцированного укачивания (ЗИУ) [9]. Проявления ЗИУ клинически схожи с кинетозом и синдромом послеоперационной тошноты и рвоты.

Существует несколько теорий развития ЗИУ. Классическая сенсорная теория конфликта была предложена в 1975 г. J. T. Reason et al. Она основывается на несоответствии сигналов от зрительных, вестибулярных проприорецепторов с предыдущим опытом восприятия реальности [19]. В 1991 г. G. Riccio et al. подвергли критике данную теорию [18]. Они высказали предположение, что симптомы могут возникать вследствие длительной постуральной нестабильности и сохраняться, пока человек не научится к ней приспосабливаться. S. Bruck et al. в 2011 г. предложили новую гипотезу, состоящую из цепочки причинно-следственных связей: усиление возбуждения приводит к изменению частоты дыхания, что вызывает снижение углекислого газа в мозговом кровотоке с последующим развитием «тренажерной болезни»: головокружение, быстрая утомляемость, тошнота [4].

Распространенность зрительно-индуцированного укачивания мало изучена. Согласно опубликованным исследованиям, частота ее встречаемости колеблется от 1% до 80% [21]. Основные факторы риска связаны с техническими особенностями устройства и визуального наполнения иммерсивной среды [11]. В большинстве случаев развившиеся симптомы не требуют медикаментозного лечения [13]. Фармакологические методы основаны на стратегии терапии симптомов кинетоза вследствие схожей клинической картины. В обзоре литературы, проведенном A. Koch et al., в качестве лечения было предложено использовать H_1 -антигистаминные препараты (дименгидринат) и скополамин [14]. В более позднем исследовании, проведенном D. Ergin et al., было произведено сравнение эффективности дименгидрината и метоклопрамида. Авторы не нашли достоверных различий в их эффективности при лечении проявления ЗИУ [13].

Наиболее эффективный метод лечения – это «привыкание». Повторное воздействие одного и того же эффекта приводит к уменьшению проявления ЗИУ даже в тяжелых случаях [7].

Анализ литературы не выявил достоверных способов определения риска развития ЗИУ у пациентов, находящихся на госпитализации. Было предложено несколько методов по оценке проявления данного осложнения. Наиболее цитируемая в литературе – шкала укачивания Fast Motion Sickness Scale [12].

Предполагается, что ЗИУ напрямую зависит от длительности погружения в мультисенсорную окружающую среду [22]. В недавно опубликованном обзоре литературы была проведена оценка частоты встречаемости различных физиологических явлений после использования технологии виртуальной реальности у людей, находящихся на госпитализации, но не подвергшихся хирургическому вмешательству. В целом частота побочных эффектов была низкой и встречалась в диапазоне от 0 до 8% [20, 24]. Влияние дополнительного воздействия медикаментов (опиоидных анальгетиков, ингаляционных и внутривенных анестетиков и т.д.) на развитие ЗИУ в послеоперационном периоде неизвестно.

Цель исследования – оценка развития осложнений при использовании терапии на основе виртуальной реальности в лечении послеоперационного болевого синдрома.

Материалы и методы

Работа проведена в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова с марта 2021 г. по ноябрь 2022 г. После получения одобрения локальным этическим комитетом (выписка их протокола № 262 от 22 февраля 2021 г.) в рандомизированное одноцентровое клиническое исследование включены 90 пациентов.

Критерии включения: плановые оперативные вмешательства в условиях общей комбинированной анестезии, добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 18 до 60 лет.

Критерии не включения: когнитивные нарушения по данным анамнеза, онкологические и тяжелые системные заболевания, тяжелые нарушения зрения, приводящие к невозможности использовать устройство для создания виртуальной реальности, укачивание в транспорте по данным анамнеза, планируемая регионарная или эпидуральная послеоперационная анальгезия.

Критерии исключения: зрительно-индуцированное укачивание при использовании устройства по созданию иммерсивной среды (количество баллов по шкале самооценки укачивания более 15), риск развития послеоперационной тошноты и рвоты по шкале Апфеля > 3 баллов, отказ пациента на любом этапе исследования.

Выполнена независимая последовательная рандомизация с использованием метода закрытых конвертов. Сформированы группы: 1 основная ($n = 30$), где пациентам проводили ВР-терапию сеансами по 15 мин, 2 основная ($n = 30$) – длительность сеансов по 25 мин, 3-я контрольная ($n = 30$) – использовали только медикаментозные методы лечения болевого синдрома. По объему хирургического вмешательства, антропометрическим и демографическим показателям группы сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Виды оперативных вмешательств: лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическая герниопластика (паховой и пупочной грыжи); коррекция

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Сведения	Группа			Статистический показатель (критерий Фишера)
	1 (n = 30)	2 (n = 30)	3 (n = 30)	
Возраст, лет	37 (33;43)	32 (29;39)	35 (29;40)	$p = 0,1$
Пол n (%)	М – 17 (56,7) Ж – 13 (43,3)	М – 15 (50) Ж – 15 (50)	М – 18 (60) Ж – 12 (40)	$p = 0,5$
Физический статус пациента, баллы	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	$p = 0,8$
Шкала риска развития ПОТР Апфеля, баллы	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	$p = 1$
Объем оперативного вмешательства (класс)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	$p = 0,9$

вальгусной деформации стопы, артроскопия коленного сустава, остеосинтез длинных трубчатых костей нижних конечностей. Пациенты всех типов хирургических вмешательств были равномерно распределены по группам.

Методика проведения общей комбинированной анестезии при выполнении хирургических вмешательств: введение в анестезию пропофол в дозе 2,0–2,5 мг/кг, фентанил – 2 мкг/кг и рокуроний – 0,6 мг/кг. Анестезию поддерживали инфузией севофлурана до 1,0 минимальной альвеолярной концентрации и введением фентанила внутривенно дробно по 0,1 мг через 20–30 мин. Экстубацию трахеи выполняли на операционном столе.

Дальнейшее лечение пациентов проходило в общехирургическом отделении. Медикаментозное лечение послеоперационного болевого синдрома было стандартизировано: до индукции анестезии – дексаметазон внутривенно 8 мг, после операции – внутривенно: кетопрофен 100 мг каждые 12 ч, парацетамол 1000 мг каждые 6 ч. При развитии тяжелого болевого синдрома (> 6 баллов по числовой рейтинговой шкале) – внутримышечно трамадол 100 мг. Лечение послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) – внутривенно метоклопрамид 10 мг. Оценку тошноты и рвоты по шкале ПОТР [2] осуществляли каждые 3, 7, 12 ч. Шкала ПОТР: 1 балл – ни тошноты, ни рвоты; 2 балла – тошнота без рвоты; 3 балла – тошнота и рвотные позывы; 4 балла – рвота. Метоклопрамид назначали при наличии тошноты без рвотных позывов более одного часа или количестве баллов по шкале ПОТР ≥ 3 [10]. При неэффективности терапии в течение 6 ч пациента исключали из исследования.

Оценку качества восстановления пациента после анестезии осуществляли с использованием шкалы QoR-15 (Quality of recovery 15-item questionnaire) [3]. Анализ осуществляли через 12 ч после операции во всех группах.

Методика проведения ВР-терапии. Пациентам из основных групп за день до операции было необходимо выбрать программу визуального наполнения для ВР-терапии и пройти обучение по использованию устройства (очки виртуальной реальности Oculus Quest 2). После выполнения оперативного вмешательства пациентам 1 группы проводили сеанс 15 мин, а 2 – в течение 25 мин. Кратность процедур была одинакова (3, 7 и 12 ч после операции). ВР-терапию использовали как дополнительный

метод лечения боли. Для визуального наполнения использовали коммерческие программы Fruit Ninja, Cubism, Nature Treks VR, Ocean Rift. Оценку развития ЗИУ осуществляли по шкале укачивания FMS (Fast Motion Sickness Scale) после каждого сеанса ВР-терапии.

С целью определения влияния опиоидных анальгетиков на развитие ЗИУ использовали стандартизированный показатель – морфин-миллиграммовый эквивалент (ММЭ). Коэффициент для трамадола 0,1 [6].

Статистический анализ. Обработку результатов осуществляли с помощью программы StatPlus:mac и интернет-сайта Psychometrica (https://www.psychometrica.de/effect_size.html).

Количественные данные анализировали на предмет характера распределения (тест Шапиро – Уилко). Полученные в исследовании значения были распределены ненормально, что потребовало использования непараметрических методов. Для независимых выборок: U-критерий Манна – Уитни, точный критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Размер эффекта определяли при помощи коэффициента Cohen's d (Cohen's d – 0,2 небольшой размер эффекта; Cohen's d – 0,5 средний размер эффекта; Cohen's d – 0,7 большой размер эффекта). Описание полученных данных представлено в тексте в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (СО), а в таблицах – медианы 25 и 75 процентиля – Me (Q1; Q3).

Результаты

Частота развития головокружений после использования ВР-терапии не отличалась в основных группах. После 1 сеанса ЗИУ диагностировал в 10% в 1 и 2 группе ($p = 0,95$; $M_1 = 0,68$; СО – 2,2; $M_{II} = 0,86$; СО – 2,6). По завершении 2 сеанса: 1 группа – 7%, 2 группа – 10% ($p = 0,62$; $M_1 = 0,27$; СО – 1,06; $M_{II} = 0,62$; СО – 2,09). После 3 сеанса ВР-терапии: 1 группа – 3%, 2 – 7% ($p = 0,54$; $M_1 = 0,17$; СО – 0,9; $M_{II} = 0,34$; СО – 1,2).

ПОТР встречалась в 20% случаев. По данным однофакторного дисперсионного анализа различий между группами по частоте развития ПОТР выявлено не было ($p = 0,14$; $d = 0,8$). Проявление изучаемого признака представлено в табл. 2 и на рис. 1.

Таблица 2. Баллы по шкале ПОТР в течение первых 12 ч после операции

Table 2. Postoperative nausea and vomiting scores during the first 12 hours after surgery

Шкала ПОТР, баллы	Время после операции (ч)								
	3			7			12		
	Группа								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	17%	3%	13%	17%	10%	17%	3%	7%	3%
2	7%	13%	3%	3%	10%	3%	3%	3%	0%
3	3%	7%	7%	7%	3%	0%	0%	0%	0%
4	3%	10%	0%	0%	3%	0%	0%	3%	0%

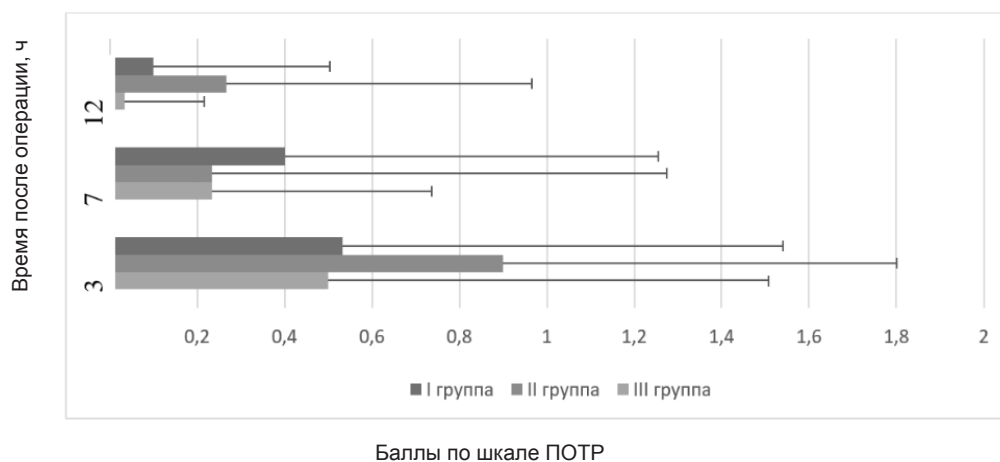


Рис. 1. Значения по шкале ПОТР через 3, 7 и 12 ч после операции

Fig. 1. Postoperative nausea and vomiting scores 3, 7 and 12 hours after surgery

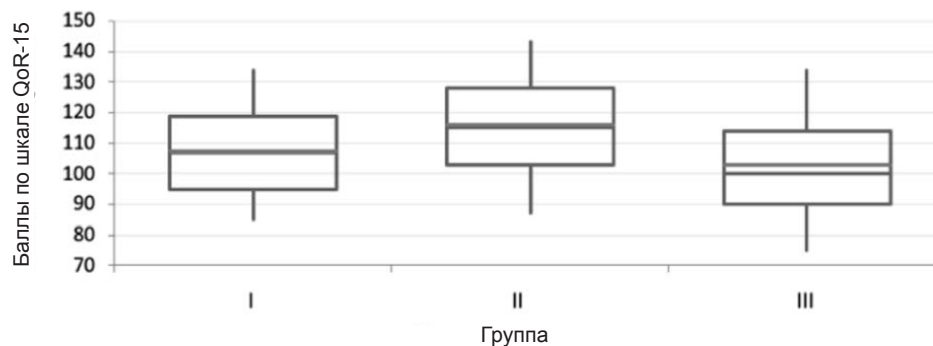


Рис. 2. Показатели качества восстановления пациента после анестезии (QoR-15)

Fig 2. Indicators of the quality of patient recovery after anesthesia (QoR-15)

Потребность в противорвотных препаратах также не отличалась между группами ($p = 0,9$; $d = 0,4$; $M_{\text{метоклопромид}}$: 1 группа – 1,42 мг [4,4]; 2 группа – 1,78 мг [4,7]; 3 группа – 1,07 мг [3,09]).

Обнаружена умеренная положительная корреляция между показателем ММЭ и развитием ЗИУ у пациентов в основных группах. Для 1 группы $r = 0,5$ ($p = 0,01$), а для 2 – $r = 0,47$ ($p = 0,005$). Различий между группами выявлено не было ($p = 0,278$). При анализе предоперационного риска тошноты и рвоты (шкала Апфеля) выявлена сильная положительная связь между ее значениями и выраженностью послеоперационных осложнений (1 группа: $p = 0,006$; $r = 0,5$; 2 группа: $p = 0,002$; $r = 0,6$). Связь между показателями в обеих группах не различалась ($p = 0,3$).

При оценке по шкале QoR-15 во 2 группе значения были выше остальных. Так, различия с 1 группой составили 8,6 баллов ($p = 0,04$; $d = 0,6$; разница значений – 8,25%), а с 3-й – 13,26 баллов ($p = 0,015$; $d = 0,8$; разница значений – 13,2%). Графически данные представлены на рис. 2.

Согласно полученным данным, у пациентов с длительностью сеанса ВР-терапии 25 мин показатели качества восстановления после анестезии были выше, чем других группах.

Обсуждение

Диагностика осложнений, связанных с виртуальной реальностью, затруднена и малоизучена. Основным

нежелательным эффектом является зрительно-индуцированное укачивание. Его клиническая картина схожа с кинетозом (морской болезнью), основные проявления которой: головокружение, тошнота и рвота [7]. Для диагностики используется шкала FMS, оценивающая наиболее часто встречаемый его признак – головокружение. Учитывая сложность диагностики, в послеоперационном периоде мы провели всестороннюю оценку возможных проявлений данного нежелательного эффекта.

Частота развития головокружения не зависела от длительности сеанса. В 1 группе оно развивалось в среднем в 7% случаев, а во 2 – в 9%. Несмотря на то, что через 3 ч после операции осложнение встречалось в обеих группах у 10% пациентов, а через 12 ч – в 3% и 7%, временный фактор статистически значимо не влиял на негативный эффект от проводимой терапии.

Была произведена оценка частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты в основных и контрольной группах. Использование ВР-терапии не привело к ее значимому увеличению. Общая частота развития ПОТР составила 20%. Данный показатель сопоставим с результатами других исследований [2, 16, 1]. Потребность в противорвотных препаратах не отличалась между исследуемыми группами.

При анализе связи возникновения головокружений и назначением в послеоперационном периоде опиоидных анальгетиков обнаружена умеренная положительная корреляция. Сила связи не зависела от длительности использования устройства. Выявлена зависимость между количеством баллов по шкале прогнозирования ПОТР и развитием осложнений, связанных с ВР-терапией. Продолжительность сеанса не влияла на корреляцию. Терапия в течение 25 мин привела к более значимому улучшению качества восстановления после анестезии, оцененного по шкале QoR-15. Полученные результаты были на 8,26% выше, чем в 1 группе и на 13,2% выше, чем у пациентов, которым в послеоперационном периоде не применяли ВР-терапию.

Выводы

1. Использование ВР-терапии с сеансом 15 и 25 мин не приводило к увлечению частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты.
2. Продолжительность терапии не влияла на развития ЗИУ.
3. Показатели качества восстановления после анестезии в группе с длительностью ВР-терапии 25 мин были выше, чем в других группах.

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. Винокурова А.А., Руднов В.А., Дубровин С.Г. Анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16 (4). – С. 47-55. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55
2. Клюкин М.И., Куликов А.С., Белисов И.М., Лубнин А.Ю. Сравнение клинической эффективности фосапрепитанта и дроперидола для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты после субтенториальной краниотомии // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – Т. 2. – С. 56-61. Doi: 10.17116/anaesthesiology201902156.
3. Никитина Т.П., Куликов А.Ю., Мишина А.А., Сидоров Д.Д., Ионова Т.И., Ефремов С.М. Разработка и апробация русской версии опросника оценки качества восстановления пациента после анестезии – QoR-40 и его краткой формы – QoR-15 // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2022. – Т. 2. – С. 132-142. Doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-132-142.
4. Bruck S., Watters P. A. The factor structure of cybersickness // Displays. – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 153-158. Doi: 10.1016/j.displa.2011.07.002.
5. Deo N., Khan K. S., Mak J. et al. Virtual reality for acute pain in outpatient hysteroscopy: a randomised controlled trial // BJOG. – 2021. – Vol. 128, № 1. – P. 87-95. Doi: 10.1111/1471-0528.16377.
6. Dowell D., Ragan K. R., Jones C. M. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016 // MMWR. Recommendations and Reports. – 2022. – Vol. 65, № 4. – P. 150-151. Doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.
7. Ercin D., Erdur B., Turkcuier I. et al. Comparison of efficacy dimenhydrinate and metoclopramide in the treatment of nausea due to vertigo; a randomized study // The American Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 40. – P. 77-82. Doi: 10.1177/00187208211008687.
8. Goergen D. I., Freitas D. M. de O. Virtual reality as a distraction therapy during cystoscopy: a clinical trial // Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes. – 2022. – Vol 49. – P. 14-38. Doi: 10.1590/0100-6991e-20223138-en.

REFERENCES

1. Vinokurova A.A., Rudnov V.A., Dubrov S.G. Analgesia of postoperative wound with local anesthetic solutions. *Bulletin of Anesthesiology and Critical Care*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 47-55. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55.
2. Klukin M.I., Kulikov A.S., Belisov I.M., Lubnin A.Yu. Comparison of clinical efficacy of fosaprepitant and droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting after subtentorial craniotomy. *Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 2, pp. 56-61. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology201902156.
3. Nikitina T.P., Kulikov A.Y., Mishina A.A., Sidorov D.D., Ionova T.I., Efremov S.M. Development and validation of the Russian version of the questionnaire to assess the quality of patient recovery after anesthesia – QoR-40 and its short form – QoR-15. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanov*, 2022, vol. 2, pp. 132-142. (In Russ.) Doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-132-142.
4. Bruck S., Watters P.A. The factor structure of cybersickness. *Displays*, 2011, Vol. 32, no. 4, pp. 153-158. Doi: 10.1016/j.displa.2011.07.002
5. Deo N., Khan K.S., Mak J. et al. Virtual reality for acute pain in outpatient hysteroscopy: a randomised controlled trial. *BJOG*, 2021, vol. 128, no. 1, pp. 87-95. Doi: 10.1111/1471-0528.16377.
6. Dowell D., Ragan K.R., Jones C.M. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016. *MMWR. Recommendations and Reports*, 2022, vol. 65, no. 4, pp. 150-151. Doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.
7. Ercin D., Erdur B., Turkcuier I. et al. Comparison of efficacy dimenhydrinate and metoclopramide in the treatment of nausea due to vertigo; a randomized study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2021, vol. 40, pp. 77-82. Doi: 10.1177/00187208211008687.
8. Goergen D.I., Freitas D.M. de O. Virtual reality as a distraction therapy during cystoscopy: a clinical trial. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 2022, vol. 49, pp. 14-38. Doi: 10.1590/0100-6991e-20223138-en.

9. Hua Y., Qiu R., Yao W.-y. et al. The effect of virtual reality distraction on pain relief during dressing changes in children with chronic wounds on lower limbs // *Pain Management Nursing*. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 685–691. Doi: 10.1016/j.pmn.2015.03.001.
10. Ji J. Y., Kim N. S., Seo Y. H. et al. Comparing the effects of continuous infusion of esmolol and ramosetron alone and in combination on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blind study // *Medicine*. – 2022. – Vol. 101, № 35. Doi: 10.1097/MD.00000000000030105.
11. Kaufeld M., De Coninck K., Schmidt J. et al. Chewing gum reduces visually induced motion sickness // *Experimental Brain Research*. – 2022. – Vol. 240. – P. 651–663. Doi: 10.1007/s00221-021-06303-5.
12. Keshavarz B., Hecht H. Validating an efficient method to quantify motion sickness // *Hum Factors*. – 2011. – Vol. 53, № 4. – P. 415–426. Doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.010.
13. Keshavarz B., Murovec B., Mohanathas N. et al. The visually induced motion sickness susceptibility questionnaire (VIMSSQ): estimating individual susceptibility to motion sickness-like symptoms when using visual devices // *Hum Factors*. – 2021. – Vol. 1. – P. 18–36. Doi: 10.1177/00187208211008687.
14. Koch A., Cascorbi I., Westhofen M. et al. The neurophysiology and treatment of motion sickness // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2018. – Vol. 115, № 41. – P. 687. Doi: 10.3238/arztebl.2018.0687.
15. Maani C. V., Hoffman H. G., Morrow M. et al. Virtual reality pain control during burn wound debridement of combat-related burn injuries using robot-like arm mounted vr goggles // *Journal Trauma*. – 2011. – Vol. 71, № 10. – P. 10–125. Doi:10.1097/TA.0b013e31822192e2.
16. Naemi A. R., Kashanitar V., Kamali A. et al. Comparison of the effects of haloperidol, metoclopramide, dexmedetomidine and ginger on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy // *Journal of Medicine and Life*. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 206–210. Doi: 10.25122/jml-2019-0070.
17. Pandrangi V. C., Shah S. N., Bruening J. D. et al. Effect of virtual reality on pain management and opioid use among hospitalized patients after head and neck surgery: a randomized clinical trial // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2022. – Vol. 3, P. 5–24. Doi: 0.1001/jamaoto.2022.1121.
18. Riccio G. E., Stoffregen T. A. An ecological theory of motion sickness and postural instability // *Ecological Psychology*. – 1991. – Vol. 3, № 3. – P. 195–240. Doi: 10.1207/s15326969eco0303_2.
19. Reason J. T., Brand J. J. Motion Sickness. London, Academic Press, 1975. – P. 102–241.
20. Roxburgh T., Li A., Guenancia C. et al. Virtual reality for sedation during atrial fibrillation ablation in clinical practice: observational study // *Journal of Medical Internet Research*. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 25–31. Doi: 10.2196/19840.
21. Stanney K., Lawson B. D., Rokers B. et al. Identifying causes of and solutions for cybersickness in immersive technology: reformulation of a research and development agenda // *International Journal of Human-Computer Interaction*. – 2020. – Vol. 36, № 19. – P. 1783–1803. Doi: 10.1080/10447318.2020.1828535.
22. Szpak A., Michalski S. C., Loetscher T. Exergaming with beat saber: an investigation of virtual reality aftereffects // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 40–44. Doi: 10.1177/0018720811403736.
23. Triberti S., Repetto C., Riva G. Psychological factors influencing the effectiveness of virtual reality-based analgesia: a systematic review // *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 335–345. Doi: 10.1089/cyber.2014.0054.
24. Yesilot S. B., Yeşilkuş R., Beyaz F. Use of virtual reality for reducing pain and anxiety after laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized controlled trial // *Pain Management Nursing*. – 2022. – Vol. 12, № 10. – P. 20–24. Doi: 10.2196/26349.
9. Hua Y., Qiu R., Yao W.-y. et al. The effect of virtual reality distraction on pain relief during dressing changes in children with chronic wounds on lower limbs. *Pain Management Nursing*, 2015, vol. 16, no. 5, pp. 685–691. Doi: 10.1016/j.pmn.2015.03.001.
10. Ji J.Y., Kim N.S., Seo Y.H. et al. Comparing the effects of continuous infusion of esmolol and ramosetron alone and in combination on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine*, 2022, vol. 101, no. 35. Doi: 10.1097/MD.00000000000030105.
11. Kaufeld M., De Coninck K., Schmidt J. et al. Chewing gum reduces visually induced motion sickness. *Experimental Brain Research*, 2022, vol. 240, pp. 651–663. Doi: 10.1007/s00221-021-06303-5.
12. Keshavarz B., Hecht H. Validating an efficient method to quantify motion sickness. *Hum Factors*, 2011, vol. 53, no. 4, pp. 415–426. Doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.010.
13. Keshavarz B., Murovec B., Mohanathas N. et al. The visually induced motion sickness susceptibility questionnaire (VIMSSQ): estimating individual susceptibility to motion sickness-like symptoms when using visual devices. *Hum Factors*, 2021, vol. 1, pp. 18–36. Doi: 10.1177/00187208211008687.
14. Koch A., Cascorbi I., Westhofen M. et al. The neurophysiology and treatment of motion sickness. *Deutsches Arzteblatt International*, 2018, vol. 115, no. 41, pp. 687. Doi: 10.3238/arztebl.2018.0687.
15. Maani C.V., Hoffman H.G., Morrow M. et al. Virtual reality pain control during burn wound debridement of combat-related burn injuries using robot-like arm mounted vr goggles. *Journal Trauma*, 2011, vol. 71, no. 10, pp. 10–125. Doi: 10.1097/TA.0b013e31822192e2.
16. Naemi A.R., Kashanitar V., Kamali A. et al. Comparison of the effects of haloperidol, metoclopramide, dexmedetomidine and ginger on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Medicine and Life*, 2020, vol. 13, no. 2, pp. 206–210. Doi: 10.25122/jml-2019-0070.
17. Pandrangi V.C., Shah S.N., Bruening J.D. et al. Effect of virtual reality on pain management and opioid use among hospitalized patients after head and neck surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 2022, vol. 3, pp. 5–24. Doi: 0.1001/jamaoto.2022.1121.
18. Riccio G. E., Stoffregen T. A. An ecological theory of motion sickness and postural instability. *Ecological Psychology*, 1991, vol. 3, no. 3, pp. 195–240. Doi: 10.1207/s15326969eco0303_2.
19. Reason J.T., Brand J.J. Motion Sickness. London, Academic Press, 1975, pp. 102–241.
20. Roxburgh T., Li A., Guenancia C. et al. Virtual reality for sedation during atrial fibrillation ablation in clinical practice: observational study. *Journal of Medical Internet Research*, 2021, vol. 23, no. 5, pp. 25–31. Doi: 10.2196/19840.
21. Stanney K., Lawson B.D., Rokers B. et al. Identifying causes of and solutions for cybersickness in immersive technology: reformulation of a research and development agenda. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 2020, vol. 36, no. 19, pp. 1783–1803. Doi: 10.1080/10447318.2020.1828535.
22. Szpak A., Michalski S.C., Loetscher T. Exergaming with beat saber: an investigation of virtual reality aftereffects // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 40–44. Doi: 10.1177/0018720811403736.
23. Triberti S., Repetto C., Riva G. Psychological factors influencing the effectiveness of virtual reality-based analgesia: a systematic review. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 2014, vol. 17, no. 6, pp. 335–345. Doi: 10.1089/cyber.2014.0054.
24. Yesilot S.B., Yeşilkuş R., Beyaz F. Use of virtual reality for reducing pain and anxiety after laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized controlled trial. *Pain Management Nursing*, 2022, vol. 12, no. 10, pp. 20–24. Doi: 10.2196/26349.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова», 194044, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Клиническая, д. 4, тел./факс: 8 (812) 329-71-21.

Щеголев Алексей Валерианович

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Military Medical Academy,
4, Klinicheskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia,
tel./fax: 8 (812) 329-71-21.

Shchegolev Aleksey V.

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

Богомолов Борис Николаевич

д-р мед. наук, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: borisbogomolov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9587-766X, SPIN: 3765-4476

Мешаков Дмитрий Петрович

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

E-mail: reda97@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9352-832X, SPIN: 8491-5108

Лысенко Григорий Эмильевич

врач анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: grish.spb@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2267-3455, SPIN: 6883-1653

Bogomolov Boris N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Military Anesthesiology and Intensive Care Department.

E-mail: borisbogomolov@yandex.ru, ORCID:0000-0002-9587-766X, SPIN: 3765-4476

Meshakov Dmitry P.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency Physician.

E-mail: reda97@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9352-832X, SPIN: 8491-5108

Lysenko Grigory E.

Anesthesiologist and Emergency Physician.

E-mail: grish.spb@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2267-3455, SPIN: 6883-1653

ПАЛЕКСИЯ®

ТАПЕНТАДОЛ

STADA

СОВРЕМЕННЫЙ ОПИОИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ БОЛИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА



ОСТРАЯ БОЛЬ

ПАЛЕКСИЯ ТАБЛЕТКИ

новая форма

50 мг № 20

75 мг № 20

100 мг № 20



Торговое наименование: Палексия. **МНН:** тапентадол.

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг. Фармакологические свойства. Тапентадол — мощный анальгетик, являющийся агонистом мю-опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом.

Показания к применению. Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД ТАБЛЕТКИ

пролонгированного действия

50 мг № 20

75 мг № 20

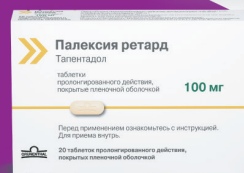
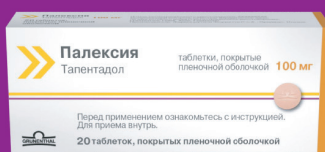
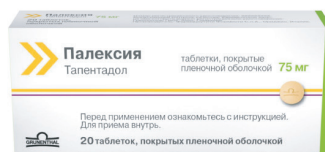
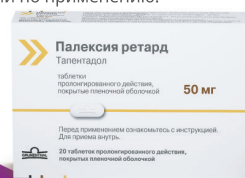
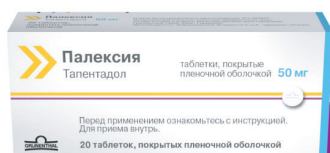
100 мг № 20



Противопоказания к применению.

Гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты мю-опиоидных рецепторов; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Полный перечень противопоказаний содержится в инструкции по применению. Режим дозирования и способ применения. Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению. Побочное действие. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7
Дата выпуска: апрель, 2023. POS-20230403-0430. Реклама.

Заявление об ответственном применении
опиоидных анальгетиков



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.



Эффективность и безопасность использования тапентадола с немедленным высвобождением для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных

Л. С. СОРОКИНА¹, Д. В. ФОМИНА¹, М. А. СЕМЕНКОВА², А. А. ЕРЕМЕНКО^{1,3}

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

² Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить эффективность и безопасность применения таблетированной формы анальгетика центрального действия тапентадола для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы. В наблюдательном исследовании оценивали эффективность применения таблетированной формы тапентадола с немедленным высвобождением для послеоперационного обезболивания. Препарат применили у 20 пациентов после различных кардиохирургических вмешательств. Интенсивность болевого синдрома во время двигательной активности пациента (кашель, глубокий вдох) и в покое оценивали по 100 мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В качестве дополнительного объективного критерия эффективности анальгезии использовали метод побудительной спирометрии. Обезболивание проводили в течение 2–4 послеоперационных суток. Базовая анальгезия: тапентадол таблетированная форма 50 мг 2 раза в сутки. Дополнительная анальгезия: кетопрофен «по требованию» внутривенно в дозе 100 мг (при ВАШ > 40 мм). Терапию начинали в ОРИТ, затем продолжали после перевода в профильное хирургическое отделение.

Результаты. На 2 послеоперационные сутки средние значения интенсивности боли находились в пределах 30 мм по ВАШ (слабая боль), однако 35% пациентов имели показатели от 50 до 70 мм, в связи с чем потребовалась дополнительная анальгезия кетопрофеном в дозе 100 мг. В последующие послеоперационные сутки после удаления дренажей средний показатель интенсивности боли был более низким, в пределах 15–17 мм по ВАШ, и дополнительного обезболивания не потребовалось. Анальгетический эффект тапентадола оказывал положительное влияние на функцию внешнего дыхания с увеличением максимальной инспираторной емкости легких в 1,5 раза от начала исследования. Типичные для опиоидных анальгетиков нежелательные явления, такие как тошнота, слабость, сонливость, парез кишечника были отмечены у минимального количества больных и прошли без отмены препарата.

Заключение. Продемонстрированы высокий анальгетический эффект, а также хороший профиль безопасности использования минимальной суточной дозы таблетированной формы препарата тапентадол в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова: послеоперационная боль у кардиохирургических больных, опиоидные анальгетики, тапентадол

Для цитирования: Сорокина Л. С., Фомина Д. В., Семенова М. А., Еременко А. А. Эффективность и безопасность использования тапентадола с немедленным высвобождением для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 45–51. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-45-51.

Efficiency and safety of Tapentadol with immediate release for postoperative analgesia in cardiac surgery patients

L. S. SOROKINA¹, D. V. FOMINA¹, M. A. SEMENKOVA², A. A. EREMENKO^{1,3}

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective was to evaluate the efficacy and safety of the use of a tablet form of Tapentadol central analgesic for postoperative analgesia in cardiac surgery patients.

Materials and methods. In the observational study, the scheme of postoperative analgesia of the tablet form of Tapentadol with immediate release was evaluated. The drug was used in 20 patients after various cardiac surgical interventions. The intensity of the pain syndrome during the patient's motor activity (cough, deep breath) and at rest was assessed on a 100 mm visual analogue scale (VAS). As an additional objective criterion for the effectiveness of analgesia, the method of incentive spirometry was used. Analgesia was performed for 2 to 4 postoperative days. Basic analgesia: tablet form of Tapentadol of 50 mg 2 times a day. Additional analgesia: Ketoprofen «on demand» intravenously at a dose of 100 mg (depending on the severity of the pain syndrome at VAS > 40 mm). Therapy was started in the ICU, then, continued after transfer to the specialized surgical department.

Results. On the second postoperative day, the average pain intensity was higher, within 30 mm of VAS (mild pain), however, 35% of patients had high values (from 50 to 70 mm), and therefore additional Ketoprofen analgesia at a dose of 100 mg was required. In the following postoperative days, after the removal of drains, the average severity of the pain syndrome was lower, within 15–17 mm according to VAS and additional anesthesia was not required. The analgesic effect of Tapentadol had a positive effect on the respiratory function with an increase in maximum inspiratory lung capacity (MILC) by 1.5 times from the beginning of the study. Adverse events typical of opioid analgesics, such as nausea, weakness, drowsiness, intestinal paresis, were noted in a minimal number of patients and passed without discontinuation of the drug.

Conclusion. The high analgesic effect has been demonstrated, as well as a good safety profile of using the minimum daily dose of the tablet form of the drug Tapentadol in the early postoperative period after cardiac surgery.

Key words: postoperative pain of cardiac surgery patients, opioid analgesics, Tapentadol

For citation: Sorokina L. S., Fomina D. V., Semenova M. A., Eremenko A. A. Efficiency and safety of Tapentadol with immediate release for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 45–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-45-51.

Для корреспонденции:
Любовь Сергеевна Сорокина
E-mail: soroka300@gmail.com

Correspondence:
Lyubov S. Sorokina
E-mail: soroka300@gmail.com

Введение

Несмотря на значительные достижения в лечении послеоперационной боли, она продолжает оставаться серьезной проблемой для многих пациентов после различных хирургических вмешательств и часто недооценивается [3, 5]. Известно, что боль является неприятным сенсорным и эмоциональным ощущением, связанным с потенциальным и фактическим повреждением тканей [12, 17]. После операций на сердце по меньшей мере 75% пациентов испытывают умеренный или сильный болевой синдром. Поскольку у большинства кардиохирургических больных достичь нужного обезболивания невозможно без использования сильных опиоидных анальгетиков, необходимо стремиться к применению схем с максимальным опиоид-сберегающим эффектом. Это достигается за счет применения мультимодального подхода с одновременным назначением нескольких препаратов или их фиксированных комбинаций, способных воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома с использованием минимальных доз при низком риске развития нежелательных эффектов [9, 13]. В настоящее время большой интерес представляют таблетированные формы анальгетических препаратов с двойным механизмом действия. Их рекомендуют в качестве препарата выбора или «второй линии» терапии для пациентов с умеренной или сильной болью, у которых предшествующая обезболивающая терапия оказалась неэффективной, плохо переносилась или требуется более длительное послеоперационное обезболивание. В литературе имеются сведения о хорошем анальгетическом эффекте и безопасности применения препарата тапентадол для купирования умеренной или сильной острой боли в абдоминальной хирургии, стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, а также после ортопедических операций [4, 6, 8, 10, 15].

Цель работы – оценка эффективности и безопасности применения таблетированной формы анальгетика центрального действия тапентадола для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 20 пациентов, перенесших различные кардиохирургические вмешательства. Дизайн исследования – наблюдательное. **Критерии включения** пациентов в исследование: возраст – старше 18 лет; операционный доступ – срединная стернотомия или правосторонняя торакотомия; ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом; стабильное состояние гемодинамики. **Критериями исключения** были: психические заболевания в анамнезе, наличие противопоказаний

к назначению тапентадола или индивидуальная непереносимость препаратов данной группы; печеночная и почечная недостаточность; периоперационные поражения головного мозга (ОНМК, постгипоксическая или дисметаболическая энцефалопатия); острое послеоперационное кровотечение $> 1,4 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$; выраженная сердечно-сосудистая (инотропный индекс > 10) и/или дыхательная ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ мм рт. ст.}$) недостаточность; отказ пациента от участия в данном исследовании.

Оценку выраженности болевого синдрома производили вне зависимости от локализации боли. Для оценки болевого синдрома во время двигательной активности пациента (кашель, глубокий вдох) применяли 100 мм ВАШ: нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–39 мм), умеренная боль (40–69 мм), сильная боль (70–99 мм), нестерпимая – 100 мм (J. Scott, E. C. Huskisson, 1976 г.) [14].

В качестве вспомогательного объективного критерия эффективности обезболивания применяли метод побудительной спирометрии. Максимальную инспираторную емкость легких (МИЕЛ) измеряли посредством объемного спирометра Coach 2® (Intersurgical). Побудительная спирометрия используется нами рутинно в качестве метода послеоперационной респираторной реабилитации. В проведенном нами ранее сопоставлении дыхательных объемов с данными, полученными с помощью переносного спирографа, было показано, что МИЕЛ, измеренный с помощью побудительным спирометра, хорошо коррелирует со спирометрическими объемами показателями, что позволяет использовать его для оценки динамики волюметрических данных [1].

В первые послеоперационные сутки на фоне ИВЛ анальгезию проводили парацетамолом 1 г (в/в инфузия в течение 15 мин), за 30 мин до экстубации трахеи в суммарной дозе 3 г/сутки и кетопрофеном внутривенно в дозе 100 мг дважды. Дополнительная опиоидная анальгезия (начало через 2 ч после экстубации трахеи): морфин в режиме «по требованию» в дозе 10 мг в/м (при ВАШ > 40 мм).

Обезболивание препаратом «Палексия» (тапентадол) компании «Грюненталь ГмбХ, Германия» проводили в течение 2–4 послеоперационных суток. Базовая анальгезия: тапентадол, таблетированная форма, 50 мг 2 раза в сутки. Дополнительная анальгезия: кетопрофен «по требованию» в дозе 100 мг внутривенно (при значениях ВАШ > 40 мм).

Общие характеристики пациентов, такие как пол, возраст, виды хирургических вмешательств, особенности операции (количество дренажей в плевральной полости), длительность госпитализации приведены в табл. 1. Период нахождения дренажей в полости средостения, перикарда и/или в плевральных полостях составил в среднем $33,4 \pm 12,8$ ч.

Анестезия – сбалансированная многокомпонентная с применением искусственного кровообращения.

Таблица 1. Характеристика больных и их антропометрические данные, $n = 20$

Table 1. Characteristics of patients and their anthropometric data, $n = 20$

Характеристика	Значение
Средний возраст, годы, $M \pm SD$	$58 \pm 17,23$
Средний рост, см, $M \pm SD$	175 ± 12
Средняя масса тела, кг, $M \pm SD$	$78 \pm 14,47$
Протезирование клапанов, n (%)	13 (65%)
Септальная миозектомия, n (%)	4 (20%)
Реваскуляризация миокарда левого желудочка, n (%)	3 (15%)
Дренажи в плевральной полости, n (%)	7 (35%)
Стернотомный доступ, n (%)	13 (65%)
Период нахождения дренажей, $M \pm SD$	$33 \pm 9,8$
Торакотомный доступ, n (%)	7 (35%)
Средняя продолжительность госпитализации, сутки	7,6

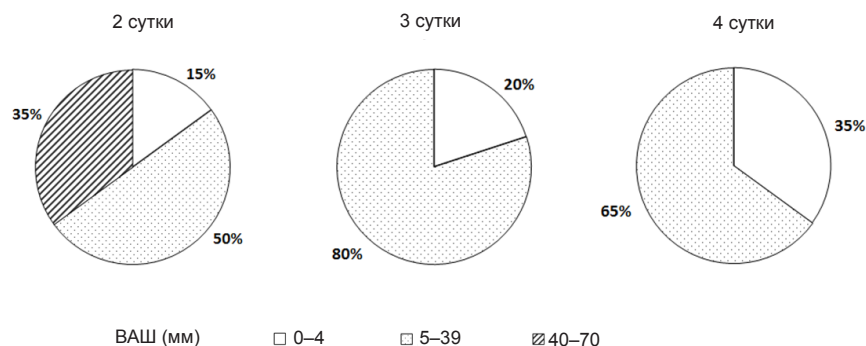


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в исследуемой группе, ВАШ (мм, $M \pm SD$)

Fig 1. Distribution of patients depending on the severity of the pain syndrome, taking into account the motor activity of patients in the study group, VAS (mm, $M \pm SD$)

Показатели интенсивности боли по ВАШ и МИЕЛ регистрировали со 2 по 4 послеоперационные сутки трижды в день. Параллельно фиксировали параметры гемодинамики (ЧСС и АД). В течение всего периода наблюдения учитывали нежелательные реакции.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10.0. (разработчик – StatSoft. Inc). Полученные в ходе исследования результаты были оценены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка (при количестве наблюдений менее 50). Проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При нормальном распределении чисел использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности: на 2 послеоперационные сутки у 35% пациентов отмечены высокие значения по ВАШ (от 50 до 70 мм), достоверное отличавшиеся от показателей 2 последующих дней ($p = 0,044$). В связи с этим потребовалась дополнительная анальгезия кетопрофеном. Высокий

процент (35%) величины умеренной боли связан с началом активизации пациентов и наличием как минимум одного из дренажей (перикардального, средостенного или дренажа в плевральной полости). В последующие послеоперационные сутки после удаления дренажей пациенты также испытывали боль, но слабую: средние значения выраженности болевого синдрома были в пределах 15–17 мм по ВАШ, что не потребовало дополнительного обезбоживания (рис. 1).

Используемая схема обезбоживания положительно воздействовала на функцию внешнего дыхания (глубину вдоха), что отражает динамика максимальной инспираторной емкости легких, представленная на рис. 2. Отмечался постепенный прирост объема вдоха с 1232 мл от начала исследования до 1927 мл на последнем этапе ($p = 0,009$).

Результаты оценки нежелательных явлений в исследуемой группе представлены в табл. 2. У 2 больных была отмечена тошнота. Сонливость и слабость, характерные для опиоидных анальгетиков, отмечались у 4 и 2 пациентов соответственно. Парез кишечника развился у 2 больных. Не было обнаружено клинически значимых, связанных с препаратом, гемодинамических отклонений (частота сердечных сокращений и артериальное давление). Анафилактические реакции не зафиксированы.

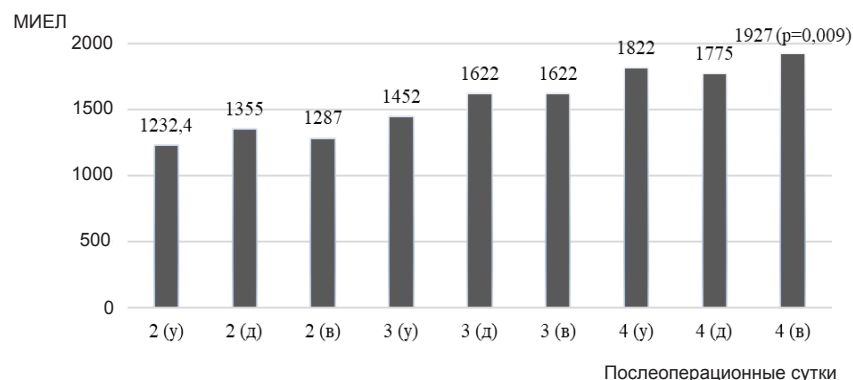


Рис. 2. Динамика среднего значения МИЕЛ (мл) со вторых по четвертые послеоперационные сутки послеоперационного периода, мл, $M \pm SD$

Fig. 2. Dynamics of the mean value of MIEL (ml) from the second to the fourth postoperative day of the postoperative period, ml, $M \pm SD$

Таблица 2. Нежелательные эффекты проведенной анальгетической терапии

Table 2. Undesirable effects of analgesic therapy

Нежелательный эффект	n (20)
Тошнота	2 (10%)
Слабость	4 (20%)
Сонливость	2 (10%)
Парез кишечника	2 (10%)

Средний период госпитализации составил 7,6 суток, что соответствует стандартному течению послеоперационного периода (табл. 1).

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало хороший анальгетический эффект тапентадола в послеоперационном периоде у пациентов после различных кардиохирургических вмешательств. На 2 послеоперационные сутки 3 человека не испытывали боли, 10 больных имели слабую боль, что можно обосновать последствием мультимодального обезболивания, проводимого в ОРИТ. У 7 пациентов зафиксирована умеренная боль (40–70 мм по ВАШ), что потребовало дополнительного назначения 100 мг кетопрофена. Также свой вклад вносили начало активизации пациента и наличие дренажей в перикарде, средостении или плевральных полостях. На 3 и 4 сутки после удаления дренажей на фоне двигательной активности 30% больных не имели болевых ощущений, 70% испытывали боль в пределах 10–30 мм по ВАШ и дополнительного введения кетопрофена не потребовалось.

Боль при операциях со стернотомным или торакотомным доступами, вызванная ретракцией грудины или ребер, перикардотомией, хирургическими манипуляциями на париетальной плевре, введением плеврального дренажа всегда приводит к ограничению экскурсии грудной клетки. Анальгезия, обеспечиваемая тапентадолом, оказывала положительное влияние на функцию внешнего дыхания. Отмечено увеличение среднего значения МИЕЛ в 1,5 раза от начала исследования ($p = 0,009$).

Адекватный контроль боли достигается при регулярной и систематической оценке выраженности болевого синдрома и использовании мультимодальных режимов анальгезии. Обычные стратегии лечения предусматривают использование опиоидов, парацетамола, НПВП и, в последнее время, противосудорожных препаратов. НПВП ограничены «потолочным» эффектом, рекомендованы короткими курсами, и рассматриваются как препараты второй линии, имеют ряд противопоказаний, в том числе и после аортокоронарного шунтирования [11, 16]. Опиоиды считаются «золотым стандартом» для лечения умеренной и сильной послеоперационной боли, однако используются недостаточно из-за потенциального риска побочных эффектов, злоупотребления, толерантности, синдрома отмены и необходимости их учета [7, 18].

Несмотря на доступность этих вариантов, сохраняется потребность в поиске новых сильнодействующих анальгетиков с низким профилем побочных эффектов. После перевода из ОРИТ в хирургическое отделение важность обезболивания чаще всего недооценивается медперсоналом, проводится по требованию больного, и в основном при помощи инъекционных форм препаратов.

Представляет несомненный интерес возможность применения таблетированных форм опиоидных анальгетиков, созданных на основе современных технологий, позволяющих повысить эффективность и длительность обезболивания при минимальном риске побочных эффектов. Анальгетики, обладающие аналогичной эффективностью, являются ценным дополнением арсенала обезболивающих средств [2].

Тапентадол – новый анальгетик центрального действия с двойным механизмом, обеспечивающий обезболивающую эффективность, подобную эффективности чистого агониста MOR, но с улучшенным профилем побочных эффектов по сравнению с опиоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Двойной механизм действия отвечает за его опиоид-сберегающий эффект, который способствует уменьшению некоторых типичных нежелательных явлений, связанных с опиоидами. Анальгетический эффект тапентадола не зависит от метаболической активации и имеет минимальное количество метаболитов. Двойной механизм действия делает тапентадол полезным анальгетиком для лечения острой, хронической и нейропатической боли [4, 7, 8, 18].

Мы нашли одно проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность тапентадола НВ 50 мг и трамадола 100 мг на фоне планового применения парацетамола у кардиохирургических пациентов после экстубации трахеи [8]. Дозы пероральных форм тапентадола и трамадола были эквивалентны, препараты применялись трижды в день в течение 2 послеоперационных суток. Авторы пришли к выводу, что на фоне парацетамола тапентадол является более эффективным анальгетиком, чем трамадол. У больных группы тапентадола обезболивание через 3 ч после приема препарата «при кашле» было значительно лучше, чем у пациентов группы трамадола. Различия в их влиянии на уровень креатинина крови, температуру, гемодинамику, насыщение крови кислородом и частоту дыхания не были статистически значимыми. Тапентадол вызывал меньшее число нежелательных эффектов, таких как тошнота, рвота и сонливость.

Наши данные согласуются с результатами, полученными в данном исследовании. Типичные для опиоидных анальгетиков нежелательные явления, такие как тошнота, слабость, сонливость, парез кишечника, были отмечены у минимального количества больных и прошли без отмены препарата.

В связи с тем, что наше исследование являлось пилотным и имело цель оценить эффективность и безопасность применения тапентадола у кардиохирургических больных, мы использовали двукратный прием препарата. Поскольку нежелательных явлений, характерных для опиоидных анальгетиков, было зарегистрировано минимальное количество, вероятно предположить, что при необходимости препарат можно применять и до 4 раз в сутки согласно инструкции производителя.

Заключение

После перевода из ОРИТ в хирургическое отделение обезболивание может осуществляться при помощи таблетированных форм препаратов (желательно содержащих комбинацию нескольких анальгетиков со взаимно потенцирующим эффектом).

Проведенное исследование показало высокую анальгетическую эффективность минимальной дозы таблетированной формы препарата тапентадол у кардиохирургических пациентов.

В рамках принятых в исследовании критериев включения и исключения продемонстрирован хороший профиль безопасности использования тапентадола в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Еременко А. А., Зюльева Т. П., Рыбова Д. В. и др. Сравнительная оценка результатов измерения емкости вдоха с помощью побудительного спирометра и метода ультразвуковой спирографии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 13–19. Doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-13-19.
2. Никода В. В. Тапентадол при острой боли: обзор результатов международных исследований // *Современная ревматология*. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 113–119. Doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-113-119.
3. Apfelbaum J. L., Chen C., Mehta S. S. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // *Anesth Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P. 534–40. Doi: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E.
4. Daniels S. E., Upmalis D., Okamoto A. et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain // *Curr Med Res Opin.* – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 765–76. Doi: 10.1185/03007990902728183.
5. Fanelli G., Berti M., Baciarello M. Updating postoperative pain management: from multimodal to context-sensitive treatment. // *Minerva Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 74, № 9. – P. 489–500. PMID: 18762755.
6. Ghanshyam Y., Gaurav J., Abhishek S. et al. Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic cholecys-

REFERENCES

1. Eremenko A.A., Zyulyeva T.P., Rybova D.V. et al. Comparing the inspiratory capacity measurements obtained by incentive spirometry and ultrasonic spirometry in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *General Reanimatology*, 2021, vol. 15, no. 4, pp. 113–119. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2256.
2. Nikoda V.V. Tapentadol in acute pain: a review of the results of international studies. *Modern Rheumatology Journal*, 2021, vol. 15, no. 4, pp. 113–119. (In Russ.) Doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-113-119.
3. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.*, 2003, vol. 97, pp. 534–40. Doi: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E.
4. Daniels S.E., Upmalis D., Okamoto A. et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin.*, 2009, vol. 25, no. 3, pp. 765–76. Doi: 10.1185/03007990902728183.
5. Fanelli G., Berti M., Baciarello M. Updating postoperative pain management: from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anesthesiol.*, 2008, vol. 74, no. 9, pp. 489–500. PMID: 18762755.
6. Ghanshyam Y., Gaurav J., Abhishek S. et al. Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic chole-

- tectomy // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 492–496. Doi: 10.4103/0970-9185.168257.
7. Hartrick C. T. Tapentadol immediate release for the relief of moderate-to-severe acute pain // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. – Vol. 10, № 16. – P. 2687–2696. Doi: 10.1517/14656560903313734.
 8. Iyer S. K., Mohan G., Ramakrishnan S. et al. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery // *Ann Card Anaesth.* – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 352–360. Doi: 10.4103/0971-9784.159805.
 9. Krakowski J. C., Hallman M. J., Smeltz A. M. Persistent pain after cardiac surgery: prevention and management // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 289–300. Doi: 10.1177/10892532211041320.
 10. Lee Y. K., Ko J. S., Rhim H. Y. et al. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea // *Curr Med Res Opin.* – 2014. – Vol. 30, № 12. – P. 2561–2570. Doi: 10.1185/03007995.2014.954665.
 11. Likar R., Jaksch W., Aiglmüller T. et al. Interdisciplinary position paper «Perioperative pain management» // *Schmerz.* – 2017. – Vol. 31. – P. 463–482. Doi: 10.1007/s00482-017-0217-y.
 12. Nimmo S. M., Foo I. T. H., Paterson H. M. The Enhanced recovery after surgery: Pain management // *J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 116, № 5. – P. 583–591. Doi: 10.1002/jso.24814.
 13. Raksamani K., Wongkornrat W., Siriboon P. et al. Pain management after cardiac surgery: are we underestimating post sternotomy pain? // *J Med Assoc Thai.* – 2013. – Vol. 96, № 7. – P. 824–8. PMID: 24319854.
 14. Scott T., Huskisson E. C. Graphic representation of pain // *Pain.* – 1976. – Vol. 2, № 2. – P. 175–84.
 15. Sethi P., Agarwal M., Chourasia H. R. et al. Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial // *J Conserv Dent.* – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 517–21. Doi: 10.4103/0972-0707.144574.
 16. Sousa-Uva M., Head S. J., Milojevic M. et al. EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery // *European journal of cardio-thoracic surgery.* – 2018. – Vol. 53, issue 1. – P. 5–33. Doi: 10.1093/ejcts/ezx314.
 17. Stasiowska M. K., Ng S. C., Gubbay A. N. et al. Postoperative pain management // *Br J Hosp Med (Lond).* – 2015. – Vol. 76, № 10. – P. 570–575. Doi: 10.12968/hmed.2015.76.10.570.
 18. Tzschentke T. M., Christoph T., Kögel B. et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2007. – Vol. 323, № 1. – P. 265–276. Doi: 10.1124/jpet.107.126052.
 19. Viscusi E. R., Allard R., Sohns M. et al. Tapentadol immediate release for moderate to severe acute post-surgery pain // *J Opioid Manag.* – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 51–67. Doi: 10.5055/jom.2019.0486.
 20. cystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.*, 2016, vol. 32, no. 4, pp. 492–496. Doi: 10.4103/0970-9185.168257.
 21. Hartrick C.T. Tapentadol immediate release for the relief of moderate-to-severe acute pain. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, vol. 10, no. 16, pp. 2687–2696. Doi: 10.1517/14656560903313734.
 22. Iyer S.K., Mohan G., Ramakrishnan S. et al. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.*, 2015, vol. 18, no. 3, pp. 352–360. Doi: 10.4103/0971-9784.159805.
 23. Krakowski J.C., Hallman M.J., Smeltz A.M. Persistent pain after cardiac surgery: prevention and management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 289–300. Doi: 10.1177/10892532211041320.
 24. Lee Y.K., Ko J.S., Rhim H.Y. et al. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Curr Med Res Opin.*, 2014, vol. 30, no. 12, pp. 2561–2570. Doi: 10.1185/03007995.2014.954665.
 25. Likar R., Jaksch W., Aiglmüller T. et al. Interdisciplinary position paper “Perioperative pain management”. *Schmerz*, 2017, vol. 31, pp. 463–482. Doi: 10.1007/s00482-017-0217-y.
 26. Nimmo S.M., Foo I.T.H., Paterson H.M. The Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.*, 2017, vol. 116, no. 5, pp. 583–591. Doi: 10.1002/jso.24814.
 27. Raksamani K., Wongkornrat W., Siriboon P. et al. Pain management after cardiac surgery: are we underestimating post sternotomy pain? *J Med Assoc Thai.*, 2013, vol. 96, no. 7, pp. 824–8. PMID: 24319854.
 28. Scott T., Huskisson E. C. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976; 2 (2), pp. 175–84.
 29. Sethi P., Agarwal M., Chourasia H.R. et al. Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. *J Conserv Dent*, 2014, vol. 17, no. 6, pp. 517–21. Doi: 10.4103/0972-0707.144574.
 30. Sousa-Uva M., Head S.J., Milojevic M. et al. EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2018, vol. 53, issue 1, pp. 5–33. Doi: 10.1093/ejcts/ezx314.
 31. Stasiowska M.K., Ng S.C., Gubbay A.N. et al. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2015, vol. 76, no. 10, pp. 570–575. Doi: 10.12968/hmed.2015.76.10.570.
 32. Tzschentke T.M., Christoph T., Kögel B. et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther.*, 2007, vol. 323, no. 1, pp. 265–276. Doi: 10.1124/jpet.107.126052.
 33. Viscusi E.R., Allard R., Sohns M. et al. Tapentadol immediate release for moderate to severe acute post-surgery pain. *J Opioid Manag.*, 2019, vol. 15, no. 1, pp. 51–67. Doi: 10.5055/jom.2019.0486.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского» МО РФ, 117997, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: +7 (499) 248–15–55.

Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Сорокина Любовь Сергеевна

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: soroka300@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5809-8563, тел.: +7903-215-72-29

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky National Research Centre of Surgery, 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 117997, Russia, phone: +7 (499) 248-15-55.

N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Build 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.

Sorokina Lyubov S.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency Physician of ICU II, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: soroka300@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5809-8563, phone: +7903-215-72-29

Фомина Дарья Викторовна

врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, Российский
научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: riabova.daria@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-3694-9328

Семенова Мария Алексеевна

студент 4 курса (стоматологический факультет),
Институт клинической медицины
им. Н. В. Склифосовского.
E-mail: semenkovamarija@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-6992-1794

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, профессор, зав. ОРИТ II, Первый
Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),
профессор, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б. В. Петровского».
E-mail: aereenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Fomina Darya V.

Anesthesiologist and Emergency Physician of ICU II,
Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: riabova.daria@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-3694-9328

Semenkova Mariya A.

4th year Student (Faculty of Dentistry),
N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine.
E-mail: semenkovamarija@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-6992-1794

Eremenko Alexander A.

Corresponding Member of RAS, Professor, Head of ICU II,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Professor, Petrovsky National Research
Centre of Surgery.
E-mail: aereenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563



Раневая аналгезия с целью обезбоживания после кесарева сечения

О. В. РЯЗАНОВА, В. И. ШАДЕНКОВ, Р. В. КАПУСТИН, И. Ю. КОГАН

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, РФ

Несмотря на внедрение различных методов аналгезии, распространенность выраженного болевого синдрома после кесарева сечения остается весьма значительной, что приводит к необходимости поиска новых надежных технологий оптимального послеоперационного обезбоживания.

Цель – сравнить эффективность инфильтрации послеоперационной раны местным анестетиком и блокады поперечного пространства живота (БППЖ) как компонента мультимодальной аналгезии послеоперационного периода при операции кесарева сечения.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование пациенток ($n = 91$), родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке в условиях спинальной анестезии. Пациентки разделены на 3 группы в зависимости от метода послеоперационного обезбоживания. В 1 группе ($n = 30$) применяли раневую аналгезию. Во 2 группе ($n = 32$) выполняли блокаду поперечного пространства живота. Пациенткам 3 группы ($n = 29$) аналгезию в послеоперационном периоде проводили внутривенной инфузией парацетамола в комбинации с внутримышечным введением трамадола 0,5 мг/кг.

Результаты. После выполнения БППЖ и раневой аналгезии болевой синдром в течение 24 ч был менее выражен по сравнению с обезбоживанием системными анальгетиками. Причем при проведении раневой аналгезии более низкие оценки по шкале ВАШ прослеживались на протяжении 3 суток. Самый минимальный расход парацетамола был на фоне раневой аналгезии, при этом ни одной пациентке не потребовалось введение наркотических анальгетиков. Женщины в группе раневой аналгезии имели возможность более ранней активизации: они могли ходить через $5,6 \pm 0,2$ ч, по сравнению с $6,1 \pm 0,2$ ч при БППЖ и $8,8 \pm 0,4$ ч – при обезбоживании системными анальгетиками.

Заключение. Продленная аналгезия послеоперационной раны – безопасный и эффективный метод, позволяющий добиться адекватного обезбоживания, отказаться от введения наркотических анальгетиков и снизить потребление ненаркотических анальгетиков.

Ключевые слова: раневая аналгезия, блокада поперечного пространства живота, мультимодальная аналгезия, кесарево сечение, ускоренное восстановление

Для цитирования: Рязанова О. В., Шаденков В. И., Капустин Р. В., Коган И. Ю. Раневая аналгезия с целью обезбоживания после кесарева сечения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 52–58. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-52-58.

Transverse abdominis plane block as a method of anesthesia after caesarean section

O. V. RIAZANOVA, V. I. SHADENKOV, R. V. KAPUSTIN, I. Yu. KOGAN

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductolog, Saint Petersburg, Russia

Although we have various methods of analgesia, the prevalence of severe pain after caesarean section remains high. Therefore, it is necessary to look for new reliable technologies for optimal postoperative anesthesia.

The objective was to compare the efficiency of postoperative wound infiltration with a local anesthetic and transverse abdominis plane block (TAP-block) as a component of multimodal analgesia in the postoperative period after cesarean section.

Materials and methods. A prospective randomized study was conducted. It included 91 patients after elective caesarean section under spinal anesthesia. Patients were divided into 3 groups depending on the method of postoperative analgesia. In group 1 ($n = 30$), we used wound analgesia. In group 2 ($n = 32$), transverse abdominis plane block was performed. In group 3 ($n = 29$), intravenous infusion of paracetamol in combination with intramuscular injection of tramadol 0.5 mg/kg were used for postoperative analgesia.

Results. Pain syndrome was less severe after wound analgesia and TAP-block for 24 hours compared to analgesia with systemic analgesics. Moreover, during wound analgesia, lower points of the visual analogue scale (VAS) were traced for three days. The minimum consumption of paracetamol was on the background of wound analgesia, while no patient required the introduction of narcotic analgesics. Women in the wound analgesia group were able to earlier activating: they could walk after 5.6 ± 0.2 hours, compared to 6.1 ± 0.2 hours with TAP-block and 8.8 ± 0.4 hours with analgesia with systemic analgesics.

Conclusion. Continuous analgesia of postoperative wound is a safe and effective method that allows achieving adequate postoperative analgesia, avoiding using narcotic analgesics and reducing the consumption of non-narcotic systemic analgesics.

Keywords: wound analgesia, transverse abdominis plane block, multimodal analgesia, caesarean section, fast recovery

For citation: Riazanova O. V., Shadenkov V. I., Kapustin R. V., Kogan I. Yu. Transverse abdominis plane block as a method of anesthesia after caesarean section. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 52–58. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-52-58.

Для корреспонденции:

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

For correspondence:

Oksana V. Riazanova
E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

Введение

За последние 3 десятилетия частота кесарева сечения (КС) значительно увеличилась, особенно в развитых странах [3, 12]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире выполняется более 18 млн операций кесарева сечения [3].

Кесарево сечение отличается от других оперативных вмешательств на органах брюшной полости тем, что женщины, как ожидается, должны быстро, уже с первых часов после операции, восстанавливаться для адекватного ухода и вскармливания новорожденного, не испытывая сонливости или ограничения движений [19]. Адекватное обезбоживание после операции кесарева сечения имеет

решающее значение для максимального комфорта матери, повышает ее мобильность, поддерживает лактацию и эмоциональную привязанность к новорожденному. Таким образом, идеальный режим обезболивания после КС должен не только быть эффективным, но и не влиять на способность матери заботиться о новорожденном, а также сопровождаться минимальным попаданием препарата младенцу через грудное молоко [3, 13, 26]. Поэтому процесс поиска новых надежных методов оптимального обезболивания родильниц после перенесенной операции кесарева сечения остается одной из ведущих задач акушерской анестезиологии на современном этапе.

В реализации стратегии обезболивания в настоящее время превалирует мультимодальный подход, предусматривающий использование комбинации препаратов из разных фармакологических групп в совокупности с какими-либо регионарными методами. В результате предполагается существенное повышение качества послеоперационного обезболивания [1, 3, 13, 19, 22]. Несмотря на это, распространенность выраженного болевого синдрома после кесарева сечения остается высокой и, по данным различных авторов, колеблется от 25,5 до 80% [3, 4, 9, 25, 27].

В настоящее время мультимодальный подход стремятся усилить разными методами местной анестезии, включая эпидуральную анальгезию, блокаду поперечного пространства живота (БППЖ), блокаду подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов, блокаду квадратной мышцы поясницы и инфильтрацию послеоперационной раны местным анестетиком (МА) [1, 3, 21].

Известно, что местные анестетики, введенные в послеоперационную рану, блокируют натриевые каналы, в результате чего происходит прекращение распространения потенциалов действия и восприятия боли [23]. Хотя точный механизм до конца неизвестен, считается, что при инфильтрации МА обезболивание достигается за счет ингибирования передачи импульса медиаторов воспаления N-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDAR) [10, 29]. При БППЖ местный анестетик вводят в пространство, располагающееся в области между внутренней косой и поперечной мышцами передней брюшной стенки, в результате чего происходит формирование сенсорной блокады нижнего отдела брюшной стенки [13, 22]. Однако в акушерской анестезиологии применяемые методы регионарной анальгезии не используются рутинно, недостаточно изучены на практике, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель исследования – сравнить эффективность инфильтрации послеоперационной раны местным анестетиком и блокады поперечного пространства живота как компонентов мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде при операции кесарева сечения.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование пациенток ($n = 91$), родоразрешенных в плановом порядке при помощи кесарева сечения. Все операции выполняли в условиях спинальной анестезии. Пункцию осуществляли на уровне L_3-L_4 , L_4-L_5 с введением 15–18 мг 0,5% раствора ропивакаина гидрохлорида в зависимости от роста пациентки. После операции всем родильницам назначали инфузию парацетамола (максимальная суточная доза – 4 г/сутки). Рандомизацию в зависимости от послеоперационного обезболивания проводили через раз.

30 пациенткам 1 группы в составе мультимодальной анальгезии применяли раневую анальгезию, которая заключалась в инфильтрации послеоперационной раны раствором местного анестетика. В конце операции после ушивания апоневроза в подкожную клетчатку укладывали перфорированный катетер, который выводили через контрапертурное отверстие. После ушивания раны к катетеру для обезболивания присоединяли микроинфузионную помпу с переменной скоростью Accufuser (WYM-Корея) с болюсом для возможности дополнительного введения местного анестетика – пациент-контролируемая анальгезия. Помпу предварительно заполняли 1% раствором лидокаина гидрохлорида, через 1 ч после операции начинали инфузию МА со скоростью 5 мл в ч.

32 женщинам 2 группы выполняли блокаду поперечного пространства живота. После окончания операции кесарева сечения пациентку переводили в послеоперационную палату. В дальнейшем при соблюдении правил асептики под ультразвуковой навигацией в пространство, находящееся в области между поперечной и внутренней косой мышцами передней брюшной стенки, заводили иглу диаметром 22 G с насечками для УЗИ контроля. После проведения аспирационной пробы с 2 сторон вводили 0,375% раствор ропивакаина гидрохлорида в дозе 1,5 мг/кг.

29 родильницам 3 (контрольной) группы послеоперационную анальгезию проводили применением внутривенной инфузии парацетамола (максимальная суточная доза – 4 г/сутки) в комбинации с внутримышечным введением трамадола 0,5 мг/кг в качестве наркотического анальгетика.

Интенсивность перенесенного болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на протяжении первых суток после операции.

Результаты

Особенности включенных в исследование женщин представлены в табл. 1.

При исследовании антропометрических показателей статистически значимых различий между группами выявлено не было. Средний возраст женщин составил 30–33 г., операции КС были выполнены при сроке 38–39 недель беременности.

Таблица 1. Характеристика пациенток

Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Группа		
	РА (n = 30)	БППЖ (n = 32)	Контроль (n = 29)
Возраст, лет	30,1±0,3	31,6±0,4	32,6±0,6
Масса тела, кг	73,0±0,9	75,5±0,7	76,3±1,0
Рост, см	166,6±0,4	165,7±0,4	165,4±0,6
Срок беременности, недели	38,7±0,1	38,8±0,1	38,6±0,1

Таблица 2. Наличие сопутствующей патологии

Table 2. Existence of concurrent pathology

Патология	Группа			
	РА (n = 30)	БППЖ (n = 32)	Контроль (n = 29)	Всего (n = 91)
Преэклампсия умеренная	9 (30,0%)	8 (25,0%)	6 (20,7%)	23 (25,2%)
Заболевания щитовидной железы	6 (20,0%)	8 (25,0%)	7 (24,1%)	21 (23,1%)
Гестационный сахарный диабет	21 (70,0%)	23 (71,9%)	21 (72,4%)	65 (71,4%)
Варикозная болезнь	5 (16,7%)	2 (6,25%)	1 (3,4%)	8 (8,8%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1 (3,3%)	1 (3,1%)	0 (0%)	2 (2,2%)

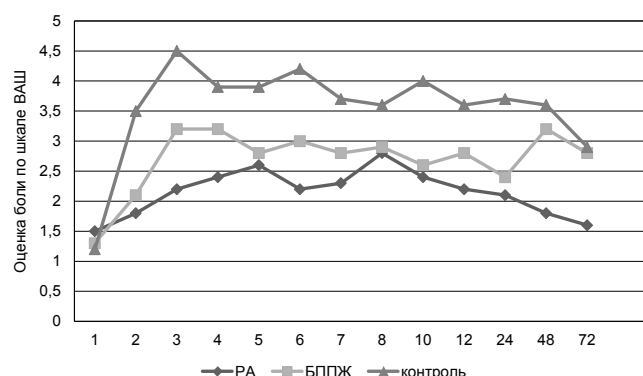


Рис. 1. Оценка боли в послеоперационном периоде

Fig. 1. Rating of pain in the postoperative period

Наличие сопутствующей патологии у обследованных беременных женщин представлено в табл. 2.

Результаты оценки интенсивности боли после КС в исследуемых группах представлены на рис. 1.

Средние значения оценок по ВАШ у пациенток после операции кесарева сечения имели статистически значимые различия, причем в группе, где в структуре мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде применяли раневую аналгезию, более низкие оценки сохранялись на протяжении 3 суток послеоперационного периода. При проведении БППЖ болевой синдром был менее выражен по сравнению с общепринятым обезболиванием в течение 24 ч ($p < 0,05$). Через 48, 72 ч во 2 и 3 группе оценки по шкале ВАШ соответствовали 3–3,5 баллам, в то время как при продолжении раневой аналгезии болевой синдром был значимо менее выражен ($p < 0,05$).

У пациенток, которым в послеоперационном периоде выполняли БППЖ, средняя доза внутривенного введения парацетамола составила $1231,5 \pm 13,1$ мг, а в 3, контрольной, группе доза препарата была значительно больше и составила $2956,5 \pm 28,1$ мг ($p < 0,0001$).

Самый минимальный расход парацетамола был при проведении раневой аналгезии, при этом ни одной пациентке не потребовалось введение наркотических анальгетиков. В то же время при общепринятом обезболивании имелась необходимость во введении трамадола – $111,2 \pm 10,2$ мг, а пациенткам, которых обезболивали БППЖ – $21,2 \pm 3,8$ мг ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Возможность наиболее ранней активизации родильниц была при послеоперационном обезболивании инфильтрацией местного анестетика в послеоперационную рану, при этом женщины могли присаживаться уже через $3,8 \pm 0,2$ ч, ходить через $5,6 \pm 0,2$ ч, а переводили их через $7,4 \pm 0,3$ ч после операции. При применении БППЖ женщины присаживались через $4,8 \pm 0,2$ ч после КС, имели возможность встать и ходить по палате через $6,1 \pm 0,2$ ч и уже через $7,4 \pm 0,2$ ч их переводили в послеродовое отделение, где они совместно находились со своим ребенком. Напротив, при традиционном послеоперационном обезболивании активизация пациенток происходила значительно позже – через $6,6 \pm 0,3$ ч, $8,8 \pm 0,4$ ч и $12,1 \pm 0,5$ ч после операции соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Обсуждение

Проблема послеоперационной аналгезии в акушерстве приобретает важное не только медицинское, но и социальное значение. Перенесенная выраженная боль как во время, так и после абдоминального родоразрешения, может привести к развитию разнообразных соматических и психосоматических нарушений [3, 19]. Боль занимает первое место среди нежелательных клинических исходов, связанных с кесаревым сечением [5, 13].

В настоящее время одной из существующих проблем представляется хронизация недостаточно купированного после оперативных вмешательств

Таблица 3. Расход системных анальгетиков после кесарева сечения

Table 3. Consumption of systemic analgesics after caesarean section

Препарат	РА (n = 30)	БППЖ (n = 32)	Контроль (n = 29)
Парацетамол, мг	893,7±9,2	1231,5±13,1	2956,5±28,1
Трамадол, мг	0	21,2±3,8	111,2±10,2

болевого синдрома, вследствие чего в дальнейшем формируется синдром хронической боли, который выносится в самостоятельное заболевание и имеет необходимость специфического лечения. Вероятность развития синдрома хронической боли может быть связана с интенсивностью перенесенной острой послеоперационной боли [2]. Частота тяжелой острой послеродовой боли составляет приблизительно 11% [7]. Частота встречаемости синдрома хронической боли варьирует от 1% до 10% после естественных родов и от 6% до 18% после родоразрешения кесаревым сечением. Синдром хронической боли часто возникает совместно с депрессией. Женщины с перенесенной тяжелой острой болью имели в 2,5 раза выше риск развития синдрома хронической боли и трехкратное увеличение риска развития послеродовой депрессии по сравнению с теми, у кого болевой синдром был умеренно выражен [24].

Неадекватное обезболивание после кесарева сечения может привести к различным осложнениям течения послеоперационного периода, таким как задержка грудного вскармливания, паралитическая кишечная непроходимость, тромбоз глубоких вен, послеродовая депрессия, инфекция легких, замедленное заживление ран, нарушение иммунной функции, более длительное пребывание в стационаре и увеличение расходов на лечение [27, 28].

От эффективности применяемого обезболивания в послеоперационном периоде после кесарева сечения напрямую зависит течение восстановления рожениц в ближайшее время после операции, что важно для возможности адекватного ухода за новорожденным и его вскармливания. В связи с этим в последнее время возрастает необходимость в поиске новых подходов безупречной послеоперационной анальгезии после перенесенного кесарева сечения, что обеспечит максимальный комфорт как для матери, так и для младенца [18, 19].

В последние годы в мировой практике в периоперационном периоде активно внедряется программа ускоренного восстановления, включающая различные методики анестезиологического обеспечения и обезболивания послеоперационного периода, которые позволяют активизировать пациентов максимально быстро, что особенно актуально и для пациенток акушерского профиля [15, 19].

Введение наркотических анальгетиков по-прежнему широко распространено для послеоперационной анальгезии, но связанные с этим негативные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, угнетение дыхания, привели к обязательному включению неопиоидных анальгетиков в режим обезболивания после КС [11].

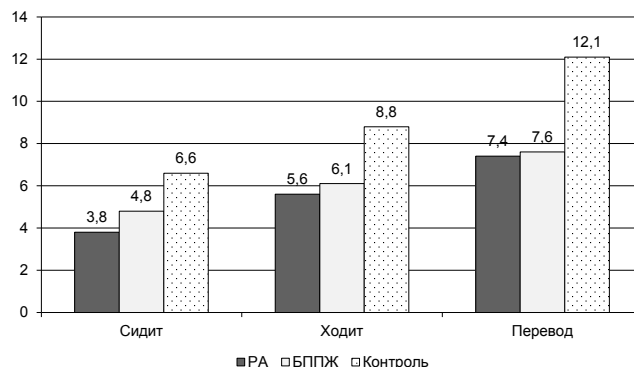


Рис. 2. Динамика восстановления пациенток в зависимости от методики послеоперационной анальгезии

Fig. 2. Dynamics of recovery of patients depending on the method of postoperative analgesia

Как известно, боль после лапаротомии возникает за счет травмы передней брюшной стенки при хирургическом вмешательстве. Использование методик периферической регионарной анальгезии прекращает ноцицептивную передачу импульса от места повреждения, т. е. области разреза передней брюшной стенки при операции. В результате обеспечивается существенно лучшее качество обезболивания в послеоперационном периоде по сравнению с введением ненаркотических анальгетиков в сочетании с опиоидами [16].

Аналогично результатам метаанализа S. Kerai et al. (2017), а также ранее проведенных исследований, в нашей работе было продемонстрировано существенное сокращение степени выраженности болевого синдрома после кесарева сечения при применении БППЖ по сравнению с традиционным обезболиванием. Это подтверждается более низкими оценками по шкале ВАШ, а также меньшим объемом введенных системных анальгетиков [8, 13].

Еще более эффективного лечения болевого синдрома мы достигли при проведении инфильтрации раны местным анестетиком. По нашим данным, самые низкие оценки по шкале ВАШ были у пациенток с РА, причем они сохранялись на протяжении трех суток после операции, тогда как через 48 и 72 ч после операции выраженность болевого синдрома была сопоставима в группе контроля и БППЖ. Результаты нашей работы отличаются от исследований M. Chandon et al. (2014) и A. Telnes et al. (2015), которые показали, что БППЖ одинаково эффективна по сравнению с раневой инфильтрацией для обезболивания [6, 22].

В настоящее время, по данным литературы, имеются разноречивые мнения об эффективности раневой анальгезии в послеоперационном периоде,

что, вероятно, связано с разнонаправленностью исследований. Некоторые авторы сравнивали РА с введением морфина в эпидуральное пространство [17]. Другие исследования изучали однократную инфильтрацию раны либо непрерывную инфузию МА, или использовали различные местные анестетики различного объема и концентрации [14, 20].

В нашей работе мы достигли наилучшей эффективности обезболивания при непрерывной инфузии 1% раствора лидокаина гидрохлорида со скоростью 5 мл/ч с помощью микроинфузионной помпы с переменной скоростью с болюсом (для возможности дополнительного введения местного анестетика – пациент-контролируемая анальгезия).

Наиболее пугающее осложнение, которое в определенной мере сдерживает оперирующих хирургов от использования методов продленной раневой анальгезии – это развитие инфекции в ране. Предполагается, что катетер как инородное тело препятствует нормальному заживлению, а вводимый раствор может быть контаминирован или даже

представлять собой питательную среду для развития бактерий. Однако такие предположения не обоснованы – более того, хорошо доказаны бактериостатический и бактерицидный эффекты местных анестетиков и безопасность их использования для продленного орошения раны [1]. По результатам нашей работы ни в одном случае не было инфицирования послеоперационной раны при проведении раневой анальгезии.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что продленная анальгезия послеоперационной раны 1% раствором лидокаина гидрохлорид со скоростью 5 мл/ч – безопасный и эффективный метод, позволяющий добиться адекватного обезболивания, полностью отказаться от введения наркотических анальгетиков и снизить потребление ненаркотических системных анальгетиков.

Перспективным остается изучение эффективности введения различных концентраций растворов местного анестетика, а также применение адъювантов.

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. Винокурова А. А., Руднов В. А., Дубровин С. Г. Анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 47–55. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55.
2. Волчков В. А., Ковалев С. В., Кубынин А. Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 245–270. Doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.303.
3. Abate S. M., Mergia, G., Nega S. et al. Efficacy and safety of wound infiltration modalities for postoperative pain management after cesarean section: a systematic review and network meta-analysis protocol // Syst Rev. – 2022. – Vol. 11. – P. 194. Doi: 10.1186/s13643-022-02068-2.
4. Borges N. C., de Deus J. M., Guimarães R. A. et al. The incidence of chronic pain following Cesarean section and associated risk factors: A cohort of women followed up for three months // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0238634. Doi: 10.1371/journal.pone.0238634.
5. Carvalho B., Butwick A. J. Postcesarean delivery analgesia // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 1. – P. 69–79. Doi: 10.1016/j.bpa.2017.01.003.
6. Chandon M., Bonnet A., Burg Y. et al. Ultrasound-guided Transversus Abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: a randomized trial // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e103971. Doi: 10.1371/journal.pone.0103971.
7. Eisenach J. C., Pan P. H., Smiley R. et al. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression // Pain. – 2008. – Vol. 140, № 1. – P. 87–94. Doi: 10.1016/j.pain.2008.07.011.
8. Eslamian L., Jalili Z., Jamal A. et al. Transversus abdominis plane block reduces postoperative pain intensity and analgesic consumption in elective cesarean delivery under general anesthesia // J Anesth. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 334–338. Doi: 10.1007/s00540-012-1336-3.
9. Getaneh T., Negesse A., Dessie G. et al. Impact of cesarean section on timely initiation of breastfeeding in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // Int Breastfeed J. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 51. Doi: 10.1186/s13006-021-00399-9.
10. Haliloglu M., Bilgen S., Menda F. et al. Analgesic efficacy of wound infiltration with tramadol after cesarean delivery under general anesthesia: Randomized trial // J Obstet Gynaecol Res. – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 816–821. Doi: 10.1111/jog.12999.

REFERENCES

1. Vinokurova A.A., Rudnov V.A., Dubrovin S.G. Analgesia of post-operative wound with local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 47–55. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55.
2. Volchkov V.A., Kovalev S.V., Kubynin A.N. Contemporary aspects of postoperative analgesia (review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 3, pp. 245–270. (In Russ.) Doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.303.
3. Abate S.M., Mergia, G., Nega S. et al. Efficacy and safety of wound infiltration modalities for postoperative pain management after cesarean section: a systematic review and network meta-analysis protocol. *Syst Rev.*, 2022, vol. 11, pp. 194. Doi:10.1186/s13643-022-02068-2.
4. Borges N.C., de Deus J.M., Guimarães R.A. et al. The incidence of chronic pain following Cesarean section and associated risk factors: A cohort of women followed up for three months. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 9, pp. e0238634. Doi: 10.1371/journal.pone.0238634.
5. Carvalho B., Butwick A.J. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2017, vol. 1, pp. 69–79. Doi: 10.1016/j.bpa. 2017. 01.003.
6. Chandon M., Bonnet A., Burg Y. et al. Ultrasound-guided Transversus Abdominis plane block versus continuous wound infusion for post-caesarean analgesia: a randomized trial. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 8, pp. e103971. Doi: 10.1371/journal.pone.0103971.
7. Eisenach J.C., Pan P.H., Smiley R. et al. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*, 2008, vol. 140, no. 1, pp. 87–94. Doi: 10.1016/j.pain.2008.07.011.
8. Eslamian L., Jalili Z., Jamal A. et al. Transversus abdominis plane block reduces postoperative pain intensity and analgesic consumption in elective cesarean delivery under general anesthesia. *J Anesth.*, 2012, vol. 26, no. 3, pp. 334–338. Doi: 10.1007/s00540-012-1336-3.
9. Getaneh T., Negesse A., Dessie G. et al. Impact of cesarean section on timely initiation of breastfeeding in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Int Breastfeed J.*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 51. Doi: 10.1186/s13006-021-00399-9.
10. Haliloglu M., Bilgen S., Menda F. et al. Analgesic efficacy of wound infiltration with tramadol after cesarean delivery under general anesthesia: Randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2016, vol. 42, no. 7, pp. 816–821. Doi: 10.1111/jog.12999.

11. Jaafarpour M., Taghizadeh Z., Shafiei E. The effect of intrathecal meperidine on maternal and newborn outcomes after Cesarean section: a systematic review and meta-analysis study // *Anesth Pain Med.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. e100375. Doi: 10.5812/aapm.100375.
12. Keag O. E., Norman J. E., Stock S. J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. e1002494. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002494.
13. Kerai S., Saxena K. N., Taneja B. Post-caesarean analgesia: What is new? // *Indian J Anaesth.* – 2017. – Vol. 61, № 3. – P. 200–214. Doi: 10.4103/ija.IJA_313_16.
14. Larsen K. R., Kristensen B. B., Rasmussen M. A. et al. Effect of high-volume systematic local infiltration analgesia in Caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2015. – Vol. 59, № 5. – P. 632–639. Doi: 10.1111/aas.12509.
15. Lester S. A., Kim B., Tubinis M. D. et al. Impact of an enhanced recovery program for cesarean delivery on postoperative opioid use // *Int J Obstet Anesth.* – 2020. – Vol. 43. – P. 47–55. Doi: 10.1016/j.ijoa.2020.01.005.
16. Malawat A., Verma K., Jethava D., Jethava D. D. Erector spinae plane block and transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in cesarean section: A prospective randomized comparative study // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 201–206. Doi: 10.4103/joacp.JOACP_116_19.
17. O'Neill P., Duarte F., Ribeiro I. et al. Ropivacaine continuous wound infusion versus epidural morphine for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial // *Anesth Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 1. – P. 179–85. Doi: 10.1213/ANE.0b013e3182368e87.
18. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology // *Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 270–300. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000935.
19. Riazanova O. V., Alexandrovich Y. S., Ioscovich A. M. The relationship between labor pain management, cortisol level and risk of postpartum depression development: a prospective nonrandomized observational monocentric trial // *Rom J Anaesth Intensive Care.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 123–130. Doi: 10.21454/rjaic.7518.252.rzn.
20. Riemma G., Schiattarella A., Cianci S. et al. Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for post-cesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2021. – Vol. 153, № 3. – P. 383–392. Doi: 10.1002/ijgo.13563.
21. Roofthoof E., Joshi G. P., Rawal N. et al. Prospect Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. Prospect guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, № 5. – P. 665–680. Doi: 10.1111/anae.15339.
22. Telnes A., Skogvoll E., Lonnée H. Transversus abdominis plane block vs. wound infiltration in Caesarean section: a randomised controlled trial // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2015. – Vol. 59, № 4. – P. 496–504. Doi: 10.1111/aas.12498.
23. Tikhonov D. B., Zhorov B. S. Mechanism of sodium channel block by local anesthetics, antiarrhythmics, and anticonvulsants // *J Gen Physiol.* – 2017. – Vol. 149, № 4. – P. 465–481. Doi: 10.1085/jgp.201611668.
24. Verreault N., Da Costa D., Marchand A. et al. Rates and risk factors associated with depressive symptoms during pregnancy and with postpartum onset // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 84–91. Doi: 10.3109/0167482X.2014.947953.
25. Wang J., Zhao G., Song G. et al. The efficacy and safety of local anesthetic techniques for postoperative analgesia after Cesarean section: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials // *J Pain Res.* – 2021. – Vol. 2, № 14. – P. 1559–1572. Doi: 10.2147/JPR.S313972.
26. Xu M., Tang Y., Wang J. et al. Quadratus lumborum block for postoperative analgesia after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis // *Int J Obstet Anesth.* – 2020. – Vol. 42. – P. 87–98. Doi: 10.1016/j.ijoa.2020.02.005.
27. Yang M. M. H., Hartley R. L., Leung A. A. et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. e025091. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-025091.
28. Yimer H., Woldie H. Incidence and associated factors of chronic pain after caesarean section: a systematic review // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2019. – Vol. 41, № 6. – P. 840–854. Doi: 10.1016/j.jogc.2018.04.006.
29. Zhao Y., He J., Yu N. et al. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain // *Front Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 330. Doi: 10.3389/fnins.2020.00330.
11. Jaafarpour M., Taghizadeh Z., Shafiei E. The effect of intrathecal meperidine on maternal and newborn outcomes after Cesarean section: a systematic review and meta-analysis study. *Anesth Pain Med.*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. e100375. Doi: 10.5812/aapm.100375.
12. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. e1002494. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002494.
13. Kerai S., Saxena K.N., Taneja B. Post-caesarean analgesia: What is new? *Indian J Anaesth.*, 2017, vol. 61, no. 3, pp. 200–214. Doi: 10.4103/ija.IJA_313_16.
14. Larsen K.R., Kristensen B.B., Rasmussen M.A. et al. Effect of high-volume systematic local infiltration analgesia in Caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2015, vol. 59, no. 5, pp. 632–639. Doi: 10.1111/aas.12509.
15. Lester S.A., Kim B., Tubinis M.D. et al. Impact of an enhanced recovery program for cesarean delivery on postoperative opioid use. *Int J Obstet Anesth.*, 2020, vol. 43, pp. 47–55. Doi: 10.1016/j.ijoa.2020.01.005.
16. Malawat A., Verma K., Jethava D., Jethava D.D. Erector spinae plane block and transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in cesarean section: A prospective randomized comparative study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.*, 2020, vol. 36, no. 2, pp. 201–206. Doi: 10.4103/joacp.JOACP_116_19.
17. O'Neill P., Duarte F., Ribeiro I. et al. Ropivacaine continuous wound infusion versus epidural morphine for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.*, 2012, vol. 114, no. 1, pp. 179–85. Doi: 10.1213/ANE.0b013e3182368e87.
18. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 270–300. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000935.
19. Riazanova O.V., Alexandrovich Y.S., Ioscovich A.M. The relationship between labor pain management, cortisol level and risk of postpartum depression development: a prospective nonrandomized observational monocentric trial. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 123–130. Doi: 10.21454/rjaic.7518.252.rzn.
20. Riemma G., Schiattarella A., Cianci S. et al. Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for post-cesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2021, vol. 153, no. 3, pp. 383–392. Doi: 10.1002/ijgo.13563.
21. Roofthoof E., Joshi G.P., Rawal N. et al. Prospect Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. Prospect guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, no. 5, pp. 665–680. Doi: 10.1111/anae.15339.
22. Telnes A., Skogvoll E., Lonnée H. Transversus abdominis plane block vs. wound infiltration in Caesarean section: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2015, vol. 59, no. 4, pp. 496–504. Doi: 10.1111/aas.12498.
23. Tikhonov D.B., Zhorov B.S. Mechanism of sodium channel block by local anesthetics, antiarrhythmics, and anticonvulsants. *J Gen Physiol.*, 2017, vol. 149, no. 4, pp. 465–481. Doi: 10.1085/jgp.201611668.
24. Verreault N., Da Costa D., Marchand A. et al. Rates and risk factors associated with depressive symptoms during pregnancy and with postpartum onset. *J Psychosom Obstet Gynaecol.*, 2014, vol. 35, no. 3, pp. 84–91. Doi: 10.3109/0167482X.2014.947953.
25. Wang J., Zhao G., Song G. et al. The efficacy and safety of local anesthetic techniques for postoperative analgesia after Cesarean section: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.*, 2021, vol. 2, no. 14, pp. 1559–1572. Doi: 10.2147/JPR.S313972.
26. Xu M., Tang Y., Wang J. et al. Quadratus lumborum block for postoperative analgesia after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth.*, 2020, vol. 42, pp. 87–98. Doi: 10.1016/j.ijoa.2020.02.005.
27. Yang M.M.H., Hartley R.L., Leung A.A. et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. e025091. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-025091.
28. Yimer H., Woldie H. Incidence and associated factors of chronic pain after caesarean section: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2019, vol. 41, no. 6, pp. 840–854. Doi: 10.1016/j.jogc.2018.04.006.
29. Zhao Y., He J., Yu N. et al. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain. *Front Neurosci.*, 2020, vol. 14, pp. 330. Doi: 10.3389/fnins.2020.00330.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Рязанова Оксана Владимировна

д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии.

E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

Шаденков Валерий Игоревич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2.

E-mail: shadenkovv@gmail.com

Капустин Роман Викторович

д-р мед. наук, зав. отделом акушерства и перинатологии.

Коган Игорь Юрьевич

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор.

E-mail: ikogan@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Oksana V. Ryazanova

Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of Obstetrics and Perinatology Department.

E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

Valerii I. Shadenkov

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

E-mail: shadenkovv@gmail.com

Roman V. Kapustin

Dr. of Sci. (Med.), Head of Obstetrics and Perinatology Department.

Igor Yu. Kogan

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS.

E-mail: ikogan@mail.ru



Персонализированное прогнозирование острого повреждения почек у пациентов с панкреонекрозом

А. В. ЛОПУШКОВ, М. И. ТУРОВЕЦ, Н. Ш. БУРЧУЛАДЗЕ, А. С. ПОПОВ, Е. Н. ЗЮБИНА, Е. Г. СПИРИДОНОВ, И. Г. КАНДЫБИНА, А. А. ВОРОБЬЁВА, И. В. МИХИН

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, РФ

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Заболеваемость острым панкреатитом растет во всем мире, являясь одной из ведущих причин госпитализации в urgent surgery. Наиболее частым осложнением панкреонекроза (ПН) в асептическую фазу является острое повреждение почек (ОПП), которое является независимым фактором риска неблагоприятного исхода.

Цель – разработка персонализированной модели риска развития ОПП в асептической фазе панкреонекроза.

Материалы и методы. Проведено сравнительное когортное исследование результатов лечения 502 пациентов с панкреонекрозом. Первичной конечной точкой считали развитие ОПП, для разработки персонализированной модели вероятности развития которой при стерильном панкреонекрозе применяли бинарный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Разработана модель независимых переменных, достоверно ($p < 0,001$) определяющая, что при увеличении возраста на 1 год вероятность развития ОПП увеличивается на 2,3%, а при наличии хронической болезни почек у пациента в анамнезе – в 3,2 раза. Эта же модель демонстрирует, что риск развития ОПП у пациентов с панкреонекрозом при увеличении скорости клубочковой фильтрации на $1 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} / 1,73 \text{ м}^2$ и при использовании сбалансированных кристаллоидных растворов снижался на 5,0% и в 3,0 раза соответственно. Специфичность модели составила 79,8%, чувствительность – 79,1%.

Вывод. Предложенная модель позволяет достоверно прогнозировать индивидуальный риск ОПП в первые сутки госпитализации.

Ключевые слова: панкреонекроз, острое повреждение почек, факторы риска острого повреждения почек, прогнозирование острого повреждения почек

Для цитирования: Лопушков А. В., Туровец М. И., Бурчуладзе Н. Ш., Попов А. С., Зюбина Е. Н., Спиридонов Е. Г., Кандыбина И. Г., Воробьева А. А., Михин И. В. Персонализированное прогнозирование острого повреждения почек у пациентов с панкреонекрозом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 59–66. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-59-66.

Personalized prediction of acute kidney injury in patients with pancreatic necrosis

A. V. LOPUSHKOV, M. I. TUROVETS, N. SH. BURCHULADZE, A. S. POPOV, E. N. ZYUBINA, E. G. SPIRIDONOV, I. G. KANDYBINA, A. A. VOROBYOVA, I. V. MIKHIN

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

Relevance. The incidence of acute pancreatitis is growing worldwide, being one of the leading causes of hospitalization in urgent surgery. The most common complication of pancreatic necrosis (PN) in the aseptic phase is acute kidney injury (AKI), which is an independent risk factor for an unfavorable outcome.

The **objective** was to develop a personalized risk model for AKI in the aseptic phase of pancreatic necrosis.

Materials and methods. A comparative cohort study of the results of treatment of 502 patients with pancreatic necrosis was conducted. The primary endpoint was considered to be the development of AKI, for the development of a personalized model of the probability of its development in sterile pancreatic necrosis, binary logistic regression analysis was used.

Results. A model of independent variables was developed that reliably ($p < 0.001$) determined that with an increase in age by 1 year, the probability of developing AKI increased by 2.3%, and with a history of chronic kidney disease in a patient – by 3.2 times.

The same model demonstrates that the risk of AKI in patients with pancreatic necrosis with an increase in glomerular filtration rate by $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} / 1.73 \text{ m}^2$ and with the use of balanced crystalloid solutions decreased by 5.0% and 3.0 times, respectively.

The specificity of the model was 79.8%, sensitivity – 79.1%.

Conclusion. The proposed model makes it possible to reliably predict the individual risk of AKI on the first day of hospitalization.

Keywords: pancreatic necrosis, acute kidney injury, risk factors for acute kidney injury, prediction of acute kidney injury

For citation: Lopushkov A. V., Turovets M. I., Burchuladze N. Sh., Popov A. S., Zyubina E. N., Spiridonov E. G., Kandybina I. G., Vorobyova A. A., Mikhin I. V. Personalized prediction of acute kidney injury in patients with pancreatic necrosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 59–66. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-59-66.

Для корреспонденции:
Андрей Владимирович Лопушков
E-mail: andreu85@bk.ru

Correspondence:
Andrey V. Lopushkov
E-mail: andreu85@bk.ru

Введение

Заболеваемость острым панкреатитом растет во всем мире, являясь одной из ведущих причин госпитализации в urgent surgery [5, 10, 12–15, 18, 21–25]. У около 25% пациентов отмечается либо среднее, либо тяжелое течение заболевания

со смертностью 15–20% [15]. Наиболее тяжелые исходы наблюдаются при панкреонекрозе, который сопровождается развитием органной и полиорганной дисфункций как в асептическую фазу, так и в фазу гнойно-септических осложнений [1, 2, 7–9, 11, 17, 20]. Несмотря на общее снижение летальности при остром панкреатите за последнее десятилетие,

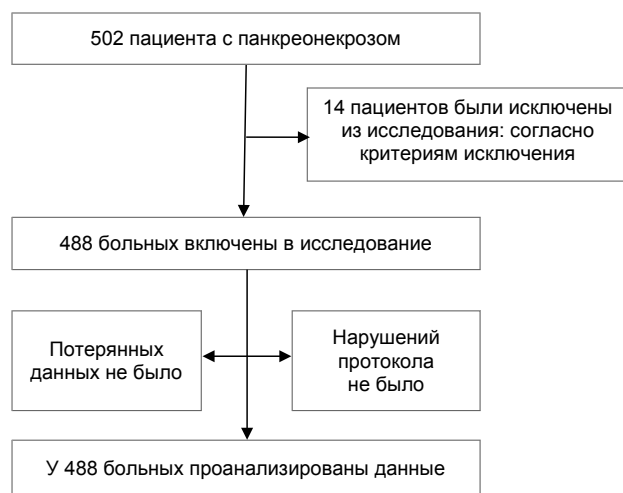


Рис. 1. Диаграмма распределения пациентов

Fig. 1. Patient distribution chart

при панкреонекрозе (ПН) этот показатель остается на высоком уровне и может достигать 85% наблюдений [10, 15, 21, 24]. При этом уровень смертности в асептическую фазу ПН соизмерим с этим показателем в фазу гнойно-септических осложнений и составляет свыше 30% случаев в каждой фазе [8, 9]. Это связано как с недостаточным пониманием патогенеза панкреонекроза и его полиэтиологичностью, так и с недостаточным количеством эффективных методов прогнозирования и лечения органной и полиорганной недостаточности – ведущей причины неблагоприятного исхода при ПН.

Тяжелый острый панкреатит часто ассоциируется с полиорганной дисфункцией, одним из компонентов которой часто является острое повреждение почек (ОПП) [5, 12–14, 18, 22, 23, 25]. Многие исследователи связывают развитие ОПП с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), при котором происходит выброс в сосудистое русло большого количества провоспалительных цитокинов. Фактор некроза опухоли (ФНО- α) действует непосредственно на клубочки и капилляры канальцев, что приводит к ишемии и некрозу канальцев, также стимулируя высвобождение интерлейкинов, таких как IL-1 β , IL-8 и IL-6, воздействующих на эндотелиальные клетки, что приводит к ишемии почек, тромбозу и высвобождению свободных радикалов кислорода [12, 18, 19, 22].

ОПП диагностируется у 25–70% пациентов с ПН, что значительно увеличивает риск смертности [22]. Дебют ОПП может быть как на ранней, так и на поздней стадии заболевания, негативно влияя на исход.

Смертность при развитии ОПП, когда больные нуждаются в экстракорпоральных методах детоксикации (гемодиализе, плазмаферезе, гемосорбции), возрастает в геометрической прогрессии [7, 16, 18, 22]. Таким образом, особое значение имеет своевременная профилактика этого потенциально фатального осложнения, для чего необходим способ прогнозирования ОПП у больных с панкреонекрозом. К сожалению, существует небольшое количе-

ство исследований, посвященных развитию острого повреждения почек при ПН, а публикаций, посвященных персонализированному прогнозированию ОПП в асептической стадии ПН, в доступных источниках нами найдено не было. Поэтому целью исследования является разработка статистически значимой персонализированной модели риска развития ОПП в асептической стадии панкреонекроза.

Материалы и методы

В сравнительное когортное исследование были включены 502 пациента с панкреонекрозом, проходивших лечение на клинических базах кафедры факультетской хирургии ВолгГМУ с 2013 по 2022 г. Формирование базы данных состояло из 2 частей, ретроспективной и проспективной, которые включали в себя результаты лечения 396 и 106 больных соответственно. Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом (IRB 00005839 IORG 0004900 [ref: 178/2012/12/11]). У всех больных во время проспективной части было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных результатов. До сбора базы данных были определены критерии включения/исключения.

Критерии включения: больные билиарным и алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Критерии исключения: послеоперационный панкреонекроз, панкреатогенный шок при поступлении, хроническая болезнь почек 3 стадии и выше.

Первичной конечной точкой считали развитие ОПП, которое определяли в соответствии с рекомендациями по клинической практике [11]. Согласно этим критериям, ОПП диагностировался при резком снижении мочевыделения ($< 0,5$ мл/(кг·ч) в течение 6 ч и более), что приводило к абсолютному увеличению креатинина плазмы крови в 1,5 раза и более.

Пациентам групп сравнения выполняли базовую консервативную терапию с учетом клинических рекомендаций Российского общества хирургов [6] и симптоматическую терапию (исходя из коморбидного фона). У больных в составе инфузионно-трансфузионной терапии использовали сбалансированные (СКР) (стерофундин, нормофундин) и несбалансированные (0,9% NaCl, раствор Рингера) кристаллоидные растворы, растворы альбумина (до 500 мл/сутки) и декстраны.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA). Для описательной и сравнительной статистики применяли параметры средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$) для переменных, отвечающих закону нормального распределения. При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента (для количественных значений) и точный критерий Фишера или отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) (для бинарных значе-

Таблица 1. Сравнительный анализ клинических и демографических переменных пациентов групп исследования
Table 1. Comparative analysis of clinical and demographic variables of patients in study groups

Показатель	Число больных, $n = 488$		p
	ОПП, $n = 91$	Нет ОПП, $n = 397$	
Возраст, лет, $M \pm SD$	58,4 $\pm$ 1,9	47,8 $\pm$ 0,83	< 0,001*
Пол, n (%): женщины мужчины	26 (28,6) 65 (71,4)	164 (41,3) 233 (58,7)	0,025*
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm SD$	25,7 $\pm$ 0,4	25,9 $\pm$ 0,2	0,592
SOFA, у. е., $M \pm SD$	10,7 $\pm$ 0,3	10,3 $\pm$ 0,2	0,29
Коморбидный фон			
Индекс коморбидности Чарльсона, у. е., $M \pm SD$	3,2 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,1	0,035*
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	33 (36,3)	124 (31,2)	0,354
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	7 (7,7)	17 (4,3)	0,175
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)	7 (7,7)	17 (4,3)	0,175
Гипертоническая болезнь, n (%)	47 (51,6)	183 (46,1)	0,339
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (12,1)	32 (8,1)	0,222
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	9 (9,9)	53 (13,4)	0,371
Хроническая болезнь почек, n (%)	38 (41,8)	54 (13,6)	< 0,001*
Ожирение, n (%)	8 (8,8)	36 (9,1)	0,934
Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/л, $M \pm SD$	137,2 $\pm$ 2,6	137,2 $\pm$ 1,3	0,995
Лейкоциты, $\cdot 10^9$, $M \pm SD$	12,5 $\pm$ 0,5	12,1 $\pm$ 0,3	0,594
Тромбоциты, $\cdot 10^9$, $M \pm SD$	222,8 $\pm$ 18,5	223,3 $\pm$ 9,1	0,98
Амилаза, ЕД/л, $M \pm SD$	502,4 $\pm$ 73,0	570,6 $\pm$ 39,7	0,448
Мочевина, ммоль/л, $M \pm SD$	7,4 $\pm$ 0,4	6,9 $\pm$ 0,2	0,307
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$	79,8 $\pm$ 1,6	81,5 $\pm$ 2,1	0,672
ФНО- α , пг/мл, $M \pm SD$	16,2 $\pm$ 1,4	12,9 $\pm$ 0,6	0,026*
С-реактивный белок, мг/л, $M \pm SD$	27,6 $\pm$ 2,5	24,6 $\pm$ 1,2	0,3
Билирубин, мкмоль/л, $M \pm SD$	32,0 $\pm$ 3,3	37,3 $\pm$ 1,9	0,224
Общий белок, г/л, $M \pm SD$	65,1 $\pm$ 1,4	67,2 $\pm$ 0,6	0,145
СКФ по Коккрафт – Голту, $M \pm SD$	76,3 $\pm$ 1,5	88,5 $\pm$ 1,0	0,011*
Койко-день, суток, $M \pm SD$	34,5 $\pm$ 3,4	29,1 $\pm$ 1,3	0,409
Летальный исход, n (%)	30 (33,0)	30 (7,6)	< 0,001*

Примечание: * – статистически значимое различие групп; ИМТ – индекс массы тела; ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ний). При поиске значимой модели для определения вероятности развития ОПП использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Для улучшения зрительного восприятия взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными выполняли построение древовидной структуры с помощью метода «деревья классификации». Для оценки качества прогностической модели и поиска значения порога классификации применяли ROC-анализ. Статистически значимое различие между сравниваемыми группами определяли при значении показателя статистической значимости различий (p) менее 0,05 или при условии, что 95% ДИ не включал в себя 1,0.

Результаты

Анализировали результаты лечения 502 пациентов с панкреонекрозом. Из исследования исключены 14 пациентов: 8 пациентов поступали

в стационар в состоянии панкреатогенного шока, у 5 больных диагностирован послеоперационный панкреонекроз, у 1 пациента – хроническая болезнь почек 3б стадии. В итоге для последующего анализа было отобрано 488 пациентов (рис. 1).

В группе больных с ОПП был статистически значимо выше средний возраст пациентов (58,4 $\pm$ 1,9 против 47,8 $\pm$ 0,83 лет, $p < 0,001$), меньше количество женщин (ОШ = 0,63; 95% ДИ (0,41–0,95), $p = 0,025$), коморбидный фон чаще осложнялся хронической болезнью почек (ХБП) (ОШ = 4,55; 95% ДИ (2,75–7,55), $p < 0,001$), были выше индекс коморбидности Чарльсона (3,2 $\pm$ 0,2 против 2,7 $\pm$ 0,1 у. е., $p = 0,035$) и концентрация ФНО- α в плазме крови (16,2 $\pm$ 1,4 против 12,9 $\pm$ 0,6 пг/мл, $p = 0,026$). У пациентов с этим осложнением скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Коккрафт – Голту была значимо ниже (76,3 $\pm$ 1,5 против 88,5 $\pm$ 1,0 мл/мин/1,73 м², $p < 0,011$), чем в группе больных без ОПП (табл. 1).

Таблица 2. Зависимость риска развития ОПП от клинико-демографических переменных

Table 2. Dependence of the risk of developing AKI on clinical and demographic variables

Сводка для модели						
–2 Log			R ^{2a}		R ^{2b}	
356,602			0,207		0,334	
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
Возраст	0,023	0,008	7,261	0,007	1,023	1,01–1,04
СКФ	–0,050	0,009	34,425	0,000	0,951	0,74–0,97
СКР	–2,011	0,400	25,223	0,000	0,334	0,06–0,59
ХБП	2,103	0,412	26,049	0,000	3,188	1,65–8,36
Константа	1,025	0,752	1,858	0,173	2,787	–

Примечание: ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКР – сбалансированные кристаллоидные растворы; ХБП – хроническая болезнь почек; R^{2a} – R-квадрат Кокса и Снелла; R^{2b} – R-квадрат Нэйджелкера.

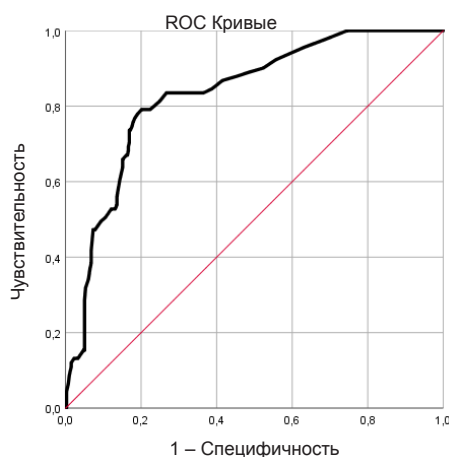


Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи расчетного и реального риска развития ОПП

Fig. 2. ROC-curve of the relationship between the calculated and real risk of developing acute kidney injury

По другим изученным клиническим и демографическим показателям основная и контрольные группы были сопоставимы ($p > 0,05$): по ИМТ ($25,7 \pm 0,4$ против $25,9 \pm 0,2$ кг/м², $p = 0,592$), по сопутствующей патологии (ИБС (ОШ = 1,25; 95% ДИ 0,78–2,02), постинфарктный кардиосклероз (ОШ = 1,86; 95% ДИ 0,75–4,63), ФП (ОШ = 1,86; 95% ДИ 0,75–4,63), гипертоническая болезнь (ОШ = 1,25; 95% ДИ 0,79–1,97), ХОБЛ (ОШ = 0,71; 95% ДИ 0,34–1,50), ожирение (ОШ = 0,97; 95% ДИ 0,433–2,16)), по лабораторным показателям ($p = 0,145–0,980$) и длительности госпитализации ($34,5 \pm 3,4$ против $29,1 \pm 1,3$ суток, $p = 0,409$).

Острое повреждение почек у пациентов было диагностировано на $3,2 \pm 0,7$ сутки после поступления в клинику, и его клинические признаки продолжались в течение $8,9 \pm 6,9$ суток. У пациентов с этим осложнением отмечено значимое повышение летальности (ОШ = 6,02; 95% ДИ 3,37–10,76, $p < 0,001$).

Для выполнения бинарного логистического анализа по определению зависимости риска развития ОПП от клинико-демографических переменных использовали данные больных при поступлении и компоненты консервативной терапии в первые 3 суток госпитализации (табл. 2).

Учитывая представленную модель, риск развития ОПП в послеоперационный период может быть описан уравнением:

$$p = 1 / (1 + \text{EXP}(-(1,025 + 0,023 \cdot X_{\text{Возраст}} - 0,05 \cdot X_{\text{СКФ}} - 2,011 \cdot X_{\text{СКР}} + 2,103 \cdot X_{\text{ХБП}}))),$$

где p – вероятность развития ОПП (%), EXP – экспонента заданного числа, $X_{\text{СКФ}}$ – скорость клубочковой фильтрации, $X_{\text{СКР}}$ – применялись или нет сбалансированные кристаллоидные растворы (1 – да, 0 – нет), $X_{\text{ХБП}}$ – хроническая болезнь почек есть или нет (1 – да, 0 – нет).

Полученная логистическая регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Нэйджелкера, модель определяет 33,4% дисперсии вероятности развития ОПП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, возраст и наличие ХБП у пациента имеет прямую, а СКФ по Кокрафт – Голту и использование сбалансированных кристаллоидных растворов – обратную связь с вероятностью развития ОПП. Увеличение возраста на 1 год и наличие ХБП увеличивают шансы на 2,3% и в 3,2 раз соответственно, а увеличение СКФ на 1 мл·мин^{–1}/1,73м² и использование сбалансированных кристаллоидных растворов снижают риск развития ОПП на 5,0% и в 3,0 раза соответственно. Специфичность и чувствительность модели составили 79,8% и 79,1% соответственно.

Для определения валидности представленной модели был выполнен ROC-анализ взаимосвязи между прогностической и реальной (в данной выборке) частотой развития ОПП (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи реального риска развития ОПП и расчетных показателей по представленной выше формуле, составила $0,831 \pm 0,02$ с 95% ДИ: 0,787–0,875 ($p = 0,0001$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение расчетного уровня риска развития ОПП в точке cut-off было равно 26,5%. При превышении этого порогового значения прогнозировался высокий риск развития ОПП. Чувствительность и специфичность метода составила 73,6% и 83,1% соответственно.

Таблица 3. Характеристика терминальных узлов дерева решений
Table 3. Characteristics of the terminal nodes of the decision tree

Узел	Наличие факторов риска	Количество пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	ОПП		
7	Расчетный риск ОПП более 21%; СКФ $\leq 62,0$ мл · мин ⁻¹ /1,73м ² ; возраст от > 33 и < 51 года	16	16	100,0	536,3
9	Расчетный риск ОПП более 21%; СКФ $\leq 62,0$ мл · мин ⁻¹ /1,73м ² ; возраст более 66 лет	49	31	63,3	339,3
6	Расчетный риск ОПП более 21%; СКФ $\leq 62,0$ мл · мин ⁻¹ /1,73м ² ; возраст ≤ 33 лет	15	6	40,0	214,5
8	Расчетный риск ОПП более 21%; СКФ $\leq 62,0$ мл · мин ⁻¹ /1,73м ² ; возраст 52–66 лет	48	17	35,4	189,9
2	Расчетный риск ОПП от 3% до 20%	240	20	8,3	44,7
5	Расчетный риск ОПП $\leq 3\%$	19	1	5,3	28,2

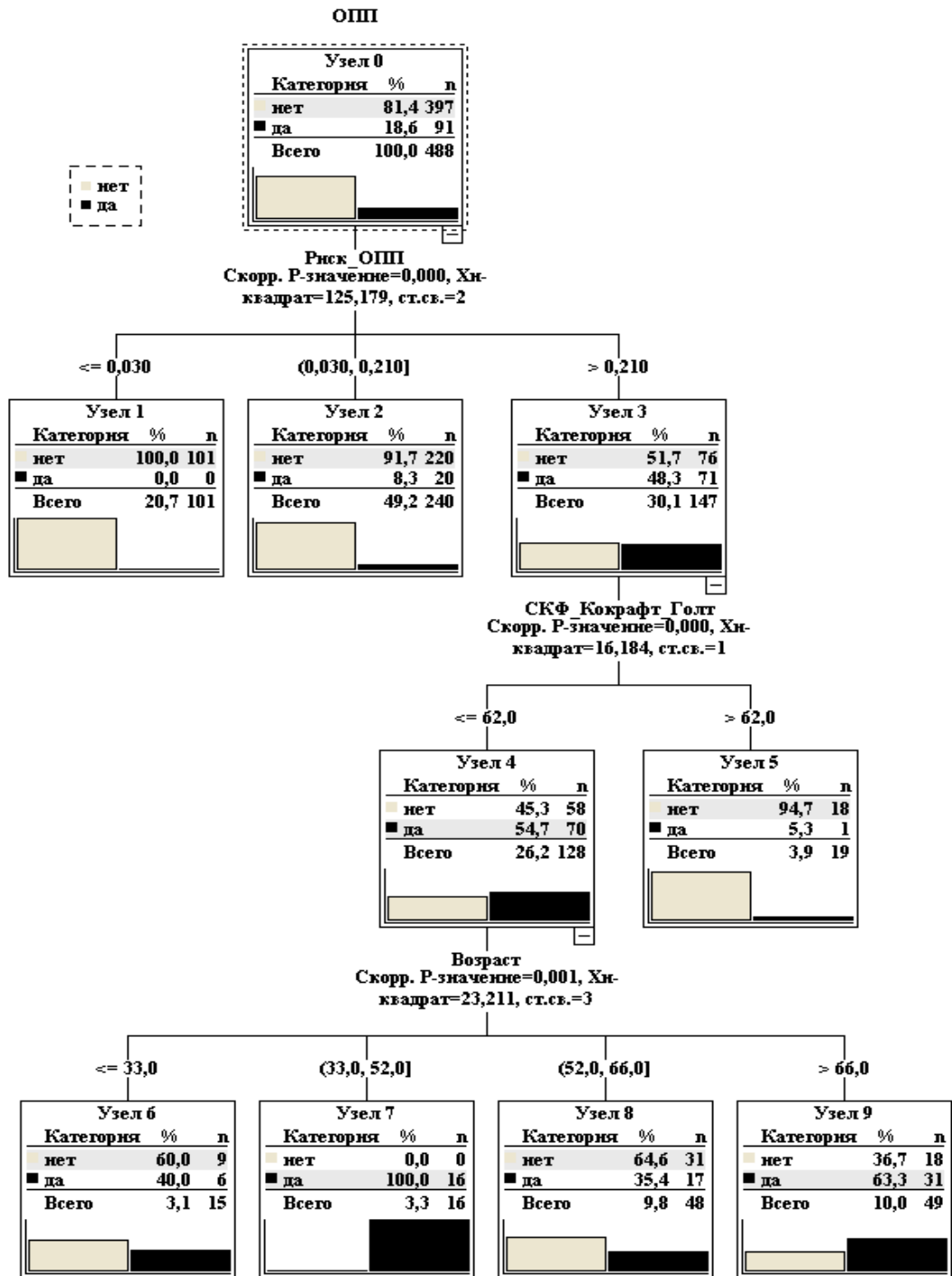


Рис. 3. Вероятность развития ОПП в зависимости от клинико-демографических переменных (дерево классификации)

Fig. 3. Probability of developing AKI according to clinical and demographic variables (classification tree)

Мы построили дерево решений для определения вероятности повышения риска развития ОПП в зависимости от факторов риска с помощью метода CHAID (табл. 3). В результате была получена следующая модель (рис. 3).

Согласно представленным данным, при расчетном риске (по предложенной выше формуле) ОПП более 21,0%, снижение СКФ по Кокрафт – Голту до $62 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} / 1,73 \text{ м}^2$ и менее, реальный риск ОПП возрастает во всех возрастных категориях (у пациентов от 34 до 51 лет повышается в 5,4 раза, при возрасте более 66 лет – в 3,4 раза, у больных до 33 лет – в 2,1 раза, а при возрасте от 52 до 66 лет – в 1,9 раз). Снижение частоты развития ОПП наблюдалось у пациентов с расчетным риском от 3,0% до 20% и при 3,0% и менее – в 2,2 и в 3,5 раз соответственно. Чувствительность полученной модели составила 95,5%, специфичность – 86,0%.

Обсуждение

Нами изучена и доказана статистически значимая зависимость риска развития ОПП от клинико-демографических показателей у пациентов с ПН. Разработана персонализированная модель расчета риска развития ОПП при деструктивном панкреатите, которая позволит с первых часов госпитализации пациента с ПН в отделение реанимации и интенсивной терапии рассчитывать вероятность развития ОПП и принимать необходимые меры профилактики этого осложнения.

Несмотря на значительное улучшение результатов интенсивной терапии пациентов с ОПП при деструктивном панкреатите, отмечается сохранение высоких показателей летальности [19, 20, 23]. В нашем исследовании показано значимое повышение смертности (с 7,6% до 33,0% наблюдений, $p < 0,001$) при развитии ОПП. В исследованиях J. Zhou et al. (2015), T. I. Nassar et al. (2019), B. Yu et al. (2020) доказано, что это осложнение является независимым фактором риска неблагоприятного исхода [18, 23, 25].

При лечении больных ПН особое внимание уделяли не только объему, но и качеству инфузионной терапии. Доказано, что использование сбалансированных кристаллоидных растворов значимо

(в 3,0 раза) снижает риск развития ОПП. Аналогичные результаты описаны М. М. Gad et al. (2020) [13].

Есть несколько публикаций, посвященных анализу прогностической возможности результатов лабораторного и инструментального обследований [16, 22]. К потенциальным прогностическим маркерам ОПП J. Wajda et al. (2019) предлагают отнести тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 и белок 7, которые связывают инсулиноподобный фактор роста [22]. Но лабораторное определение этих показателей доступно не во всех стационарах и повышает затраты на лечение больных с ПН. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно использовать для этих целей более доступные и недорогие предикторы. В своей работе Z. Li et al. (2015) определили значимую зависимость частоты развития ОПП от результатов компьютерной томографии с контрастированием [16]. Но данное инструментальное исследование, на наш взгляд, целесообразно проводить на 3–5 сутки заболевания, когда можно оценить зону поражения, т. е. в то время, когда уже наблюдается дебют ОПП.

В литературных источниках приводятся данные о предикторах для групп пациентов, отличающихся возрастом, полом, сопутствующей патологией. Но персонализированных прогностических моделей, позволяющих определить вероятность ОПП у конкретного пациента, в доступной литературе мы не нашли.

Данное исследование имеет свои ограничения. Во-первых, оно выполнено в одном регионе, и базируется в основном на ретроспективном анализе. Во-вторых, не определены прогностические критерии развития ОПП в гнойно-септическую фазу панкреонекроза. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение многоцентрового проспективного исследования.

Выводы

1. Предложенная модель позволяет прогнозировать достоверный индивидуальный риск ОПП в первые сутки госпитализации.

2. Использование сбалансированных кристаллоидных растворов значимо снижает вероятность ОПП у больных ПН.

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. Ветшева М. С., Подкорытова О. Л., Лубенников А. Е. Оптимизация режимов заместительной почечной терапии, по почечным и внепочечным показаниям, у больных с тяжелым острым панкреатитом // Хирургическая практика. – 2014. – № 3. – С. 67–73.
2. Зайратьянц Г. О., Фомин В. С., Гудков Д. А. Динамика морфологических изменений при остром почечном повреждении на фоне тяжелого острого панкреатита // Высотехнологическая медицина. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 4–11.
3. Кошевский П. П., Алексеев С. А., Попков О. В. и др. Панкреатогенные морфоструктурные изменения в сердце, легких и других органах-мишенях при деструктивном панкреатите // Неотложная кардиология и

REFERENCES

1. Vetsheva M.S., Podkorytova O.L., Lubennikov A.E. Optimization of renal replacement therapy regimens, according to renal and extrarenal indications, in patients with severe acute pancreatitis. *Surgical practice*, 2014, no. 3, pp. 67–73. (In Russ.)
2. Zairatyants G.O., Fomin V.S., Gudkov D.A. Dynamics of morphological changes in acute renal injury against the background of severe acute pancreatitis. *High-tech medicine*, 2019, vol. 6, no. 1, pp. 4–11. (In Russ.)
3. Koshevsky P.P., Alekseev S.A., Popkov O.V. et al. Pancreatogenic morphostructural changes in the heart, lungs and other target organs in destructive pancreatitis. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2021,

- кардиоваскулярные риски. – 2021. – Т. 5, – № 1. – С. 1217–1222. Doi: 10.51922/2616633X.2021.5.2.1217.
4. Подкорытова О. Л., Вторенко В. И., Ветшева М. С. Выбор оптимальных режимов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2, – № 9. – С. 12–16.
5. Полушин Ю. С., Соколов Д. В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 54–64. Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64.
6. Ревшвили А. Ш., Кубышкин В. А., Затевахин И. И. др. Острый панкреатит: // Клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
7. Халидов О. Х., Гудков Д. А., Фомин В. С. Острое повреждение почек при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы) // Хирургическая практика. – 2018. – Т. 1, № 33. – С. 57–64. Doi: 10.17238/issn2223-2427.2018.1.57-64.
8. Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Марухов А. В. Предупреждение развития синдрома полиорганной недостаточности в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, – № 1. – С. 58–62.
9. Ali H., Bolick N. L., Tillmann H. Simple scoring for acute necrotizing pancreatitis: mortality in acute necrotizing pancreatitis during admission (MANP-A) // *AnnGastroenterol*. – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 551–556. Doi: 10.20524/aog.2022.0729.
10. Boxhoorn L., van Dijk S. M., van Grinsven J. et al. Dutch pancreatitis study group. immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 385, № 15. – P. 1372–1381. Doi: 10.1056/NEJMoa2100826.
11. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (KDIGO) // *Kidney International Supplements*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 1–138. Doi: 10.1038/kisup.2012.1.
12. Devani K., Charilaou P., Radadiya D. et al. Acute pancreatitis: trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis // *Pancreatolgy*. – 2018. – Vol. 18, № 8. – P. 870–877. Doi: 10.1016/j.pan.2018.10.002.
13. Gad M. M., Simons-Linares C. R. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis. A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies // *World J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1098–1106. Doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1098.
14. Gougol A., Dugum M., Dudekula A. et al. Clinical outcomes of isolated renal failure compared to other forms of organ failure in patients with severe acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23, № 29. – P. 5431–5437. Doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5431.
15. Heckler M., Hackert T., Hu K. et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment // *Langenbecks Arch Surg*. – 2021. – Vol. 406, № 3. – P. 521–535. Doi: 10.1007/s00423-020-01944-6.
16. Li Z., Zhang L., Huang Z. et al. Correlation analysis of computed tomography imaging score with the presence of acute kidney injury in severe acute pancreatitis // *Abdom Imaging*. – 2015. – Vol. 40, № 5. – P.1241–1247. Doi: 10.1007/s00261-014-0289-4.
17. Li X. H., Zhang X. M., Ji Y. F. et al. Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: An MRI study // *Eur J Radiol*. – 2012. – Vol. 81, № 8. – P. 880–887. Doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.032.
18. Nassar T. I., Qunibi W. Y. AKI Associated with Acute Pancreatitis // *Clin J Am SocNephrol*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 1106–1115. Doi: 10.2215/CJN.13191118.
19. Selvanathan D. K., Johnson P. G., Thanikachalam D. K. et al. Acute kidney injury complicating severe acute pancreatitis: clinical profile and factors predicting mortality // *Indian J Nephrol*. – 2022. – Vol. 32, № 5. – P. 460–466. Doi: 10.4103/ijn.IJN_476_20.
20. Thajudeen B., Budhiraja P., Bracamonte E. R. Bilateral renal artery thrombosis secondary to acute necrotizing pancreatitis // *ClinKidney J*. – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 503–6. Doi: 10.1093/ckj/sft106.
21. Thomson J. E., Van Dijk S. M., Brand M. et al. Managing infected pancreatic necrosis // *Chirurgia (Bucur)*. – 2018. – Vol. 113, № 3. – P. 291–299. Doi: 10.21614/chirurgia.113.3.291.
22. Wajda J., Dumnicka P., Maraj M. et al. potential prognostic markers of acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis // *IntJ MolSci*. – 2019. – Vol. 20, № 15. – P. 3714. Doi: 10.3390/ijms20153714.
23. Yu B., He W. H., Lu N. et al. Risk factors for acute kidney injury in acute pancreatitis: a 7-year retrospective analysis of patients in a large tertiary hospital // *Pancreas*. – 2020. – Vol. 49, № 8. – P. 1057–1062. Doi: 10.1097/MPA.0000000000001613.
24. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 13879–13892. Doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879.
25. Zhou J., Li Y., Tang Y. et al. Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton)*. – 2015. – Vol. 20, № 7. – P. 485–91. Doi: 10.1111/nep.12439.
- vol. 5, no. 1, pp. 1217–1222. (In Russ.). Doi: 10.51922/2616633X.2021.5.2.1217.
4. Podkorytova O.L., Vtorenko V.I., Vetsheva M.S. Choice of optimal modes of extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis. *Medical alphabet*, 2014, vol. 2, no. 9, pp. 12–16. (In Russ.)
5. Polushin Yu.S., Sokolov D.V. Kidney dysfunction in critically ill patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 54–64. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64.
6. Revishvili A.Sh., Kubyskhin V.A., Zatevakhin I.I. et al. Acute pancreatitis: Clinical guidelines. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)
7. Khalidov O.Kh., Gudkov D.A., Fomin V.S. Acute kidney injury in severe acute pancreatitis (literature review). *Surgical practice*, 2018, vol. 1, no. 33, pp. 57–64. (In Russ.) Doi: 10.17238/issn2223-2427.2018.1.57-64.
8. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Prevention of the development of multiple organ failure syndrome in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N. I. Pirogov*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 58–62. (In Russ.)
9. Ali H., Bolick N.L., Tillmann H. Simple scoring for acute necrotizing pancreatitis: mortality in acute necrotizing pancreatitis during admission (MANP-A). *AnnGastroenterol*, 2022, vol. 35, no. 5, pp. 551–556. Doi: 10.20524/aog.2022.0729.
10. Boxhoorn L., van Dijk S.M., van Grinsven J. et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med*, 2021, vol. 385, no. 15, pp. 1372–1381. Doi: 10.1056/NEJMoa2100826.
11. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (KDIGO). *Kidney International Supplements*, 2012, vol. 2, no. 138. Doi: 10.1038/kisup.2012.1.
12. Devani K., Charilaou P., Radadiya D. et al. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis. *Pancreatolgy*, 2018, vol. 18, no. 8, pp. 870–877. Doi: 10.1016/j.pan.2018.10.002.
13. Gad M.M., Simons-Linares C.R. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis. A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol*, 2020, vol. 26, no. 10, pp. 1098–1106. Doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1098.
14. Gougol A., Dugum M., Dudekula A. et al. Clinical outcomes of isolated renal failure compared to other forms of organ failure in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2017, vol. 23, no. 29, pp. 5431–5437. Doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5431.
15. Heckler M., Hackert T., Hu K., Halloran C.M. et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, vol. 406, no. 3, pp. 521–535. Doi: 10.1007/s00423-020-01944-6.
16. Li Z., Zhang L., Huang Z. et al. Correlation analysis of computed tomography imaging score with the presence of acute kidney injury in severe acute pancreatitis. *Abdom Imaging*, 2015, vol. 40, no. 5, pp. 1241–1247. Doi: 10.1007/s00261-014-0289-4.
17. Li X.H., Zhang X.M., Ji Y.F. et al. Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: An MRI study. *Eur J Radiol*, 2012, vol. 81, no. 8, pp. 880–887. Doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.032.
18. Nassar T.I., Qunibi W.Y. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clin J Am SocNephrol*, 2019, vol. 14, no. 7, pp. 1106–1115. Doi: 10.2215/CJN.13191118.
19. Selvanathan D.K., Johnson P.G., Thanikachalam D.K. et al. Acute Kidney Injury Complicating Severe Acute Pancreatitis: Clinical Profile and Factors Predicting Mortality. *Indian J Nephrol*, 2022, vol. 32, no. 5, pp. 460–466. Doi: 10.4103/ijn.IJN_476_20.
20. Thajudeen B., Budhiraja P., Bracamonte E.R. Bilateral renal artery thrombosis secondary to acute necrotizing pancreatitis. *ClinKidney J*, 2013, vol. 6, no. 5, pp. 503–506. Doi: 10.1093/ckj/sft106.
21. Thomson J.E., Van Dijk S.M., Brand M. et al. Managing Infected Pancreatic Necrosis. *Chirurgia (Bucur)*, 2018, vol. 113, no. 3, pp. 291–299. Doi: 10.21614/chirurgia.113.3.291.
22. Wajda J., Dumnicka P., Maraj M. et al. Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Int J MolSci*, 2019, vol. 20, no. 15, pp. 3714. Doi: 10.3390/ijms20153714.
23. Yu B., He W.H., Lu N. et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Acute Pancreatitis: A 7-Year Retrospective Analysis of Patients in a Large Tertiary Hospital. *Pancreas*, 2020, vol. 49, no. 8, pp. 1057–1062. Doi: 10.1097/MPA.0000000000001613.
24. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*, 2014, vol. 20, no. 38, pp. 13879–13892. Doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879.
25. Zhou J., Li Y., Tang Y. et al. Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton)*, 2015, vol. 20, no. 7, pp. 485–491. Doi: 10.1111/nep.12439.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Лопушков Андрей Владимирович

соискатель кафедры факультетской хирургии, врач анестезиолог-реаниматолог Клиники № 1.
E-mail: andreu85@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7626-7383

Туровец Михаил Иванович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института НМФО.
E-mail: turovets_aro@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0793-5098

Бурчуладзе Нато Шакроевна

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской хирургии.
E-mail: bur-nato@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2327-857X,
тел.: +79053364563

Попов Александр Сергеевич

д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института НМФО.
E-mail: airvma@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2241-8144,
тел.: +7 (8442) 58-30-50

Зюбина Елена Николаевна

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии.
E-mail: 1karlson1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4237-3094,
тел.: +79023802121

Спиридонов Евгений Геннадьевич

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии.
E-mail: seg-s@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7955-1002,
тел.: +79610672957

Кандыбина Ирина Геннадьевна

студентка 5 курса лечебного факультета.
E-mail: kandybinai@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3236-6931,
тел.: +79270717367

Воробьева Анастасия Александровна

студентка 3 курса лечебного факультета.
E-mail: nastislavwww@icloud.com, ORCID: 0000-0003-0625-4063,
тел.: +79850042875

Михин Игорь Викторович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии.
E-mail: docmikh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0104-2822,
тел.: +79023621757

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volgograd State Medical University,
1, PavshikhBortsov sq., Volgograd, 400131, Russia.

Lopushkov Andrey V.

Candidate of the Department of Faculty Surgery,
Anesthesiologist and Emergency Physician of Clinic № 1.
E-mail: andreu85@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7626-7383

Turovets Mikhail I.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Transfusiology and Emergency Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education.
E-mail: turovets_aro@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0793-5098

Burchuladze Nato Sh.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor,
Associate Professor of the Department of Faculty Surgery.
E-mail: bur-nato@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2327-857X,
phone: +79053364563

Popov Alexander S.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Transfusiology and Emergency Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education.
Phone: +7 (8442) 58-30-50, e-mail: airvma@yandex.ru,
ORCID: 0000-0003-2241-8144

Zyubina Elena N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery.
E-mail: 1karlson1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4237-3094,
phone: +79023802121

Spiridonov Evgeny G.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery.
E-mail: seg-s@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7955-1002,
phone: +79610672957

Kandybina Irina G.

5th year Student of the Faculty of Medicine.
E-mail: kandybinai@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3236-6931,
phone: +79270717367

Vorobyova Anastasia A.

3th year Student of the Faculty of Medicine.
E-mail: nastislavwww@icloud.com, ORCID: 0000-0003-0625-4063,
phone: +79850042875

Mikhin Igor V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery.
E-mail: docmikh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0104-2822,
phone: +79023621757



Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза у пациентов с COVID-19

Р. В. АКМАЛОВА, Ю. С. ПОЛУШИН, Д. В. СОКОЛОВ, И. В. ШЛЫК, Е. В. ПАРШИН, О. В. ГАЛКИНА

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

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить результаты воздействия продолжительной (24–72 ч) гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили 91 пациента с COVID-19, которым в рамках комплексной терапии проводили продолжительную гемофильтрацию с сорбцией (система Prismaflex). Группа разделена на 2 подгруппы с учетом окончательного исхода заболевания. У всех больных до процедуры и после ее завершения исследовали уровень Д-димера, фибриногена, число тромбоцитов, процент крупных тромбоцитов, показатели тромбоэластограммы, отражающие внешний и внутренний пути коагуляции (Intem, Extem). В 35 случаях были дополнительно проанализированы уровни сериновых протеаз (tPA, PAI).

Результаты. Выявлено повышение уровня Д-димера после сорбции при одновременном уменьшении концентрации фибриногена, особенно заметное у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (в 2,8 раза). Показатели тромбоэластограммы после процедуры не выходили за пределы нормы, а уровень как tPA, так и PAI снижался в обеих подгруппах ($p < 0,001$), при этом на исход заболевания данные изменения не влияли.

Заключение. Проведение продолжительной гемофильтрации с сорбцией у больных COVID-19 не оказывает негативного влияния на систему гемостаза. Снижение концентрации фибриногена после процедуры связано с механическим выведением его из циркуляции вследствие оседания фибрина на мембране фильтра и в системе магистралей, а повышение уровня Д-димера не следует связывать с усилением деградации фибриновых сетей.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоэластограмма, фибриноген, Д-димер, COVID-19, продолжительная заместительная почечная терапия

Для цитирования: Акмалова Р. В., Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Шлык И. В., Паршин Е. В., Галкина О. В. Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 67–74. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-67-74.

The influence of prolonged high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system in patients with COVID-19

R. V. AKMALOVA, Yu. S. POLUSHIN, D. V. SOKOLOV, I. V. SHLYK, E. V. PARSHIN, O. V. GALKINA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effects of prolonged (24–72 h) high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system.

Materials and methods. A retrospective study included 91 patients with COVID-19 who received prolonged high-adsorption membrane hemofiltration (Prismaflex system) as part of complex therapy. The group was divided into two subgroups, taking into account the outcome of the disease. We analyzed the level of D-dimer, fibrinogen, platelet count, percentage of large platelets, thromboelastogram indicators, reflecting external and internal coagulation pathways (Intem, Extem) before and after the procedure. The levels of serine proteases (tPA, PAI) were additionally analyzed in 35 cases.

Results. An increase in the D-dimer level, accompanied by a decrease in the fibrinogen concentration, was detected after sorption, which was especially noticeable in patients with unfavorable outcome (by 2.8 times). The thromboelastogram parameters after the procedure did not go beyond the normal range, the level of tPA and PAI became lower in both subgroups but there was no connection with the outcome.

Conclusion. Prolonged high-adsorption membrane hemofiltration in COVID-19 patients does not have a negative influence on hemostasis system. A decrease in fibrinogen level after the procedure is associated with its mechanical removal from the circulation because of fibrin adhesion on the filter's membrane and on sets' walls; an increase in the D-dimer level should not be associated with the detection of degradation of fibrin networks.

Keywords: hemostasis, thromboelastogram (TEG), fibrinogen, D-dimer, COVID-19, continuous renal replacement therapy (CRRT)

For citation: Akmalova R. V., Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Shlyk I. V., Parshin E. V., Galkina O. V. The influence of prolonged high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system in patients with COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 67–74. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-67-74.

Для корреспонденции:

Регина Валерьевна Акмалова
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

Correspondence:

Regina V. Akmalova
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

Введение

Одну из ведущих ролей в патогенезе COVID-19 отводят так называемому цитокиновому шторму, при котором имеет место синтез «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов, приводящих к поражению эндотелия сосудов с последующим возникновением коагулопатии [2, 9, 11, 21]. Активация коагуляционного каскада во время вос-

палительного иммунного ответа на инфекцию, в свою очередь, тоже влияет на усиление продукции различных провоспалительных цитокинов. Например, известно, что IL-1 α , который широко экспрессируется активированными тромбоцитами, эндотелиальными клетками и циркулирующими моноцитами, функционирует как связующее звено между каскадом коагуляции и воспалительной реакцией [20]. Чтобы воздействовать на данное

Таблица 1. Влияние гемофильтрации с сорбцией на показатели D-димера, концентрацию фибриногена, число тромбоцитов и процент содержания крупных тромбоцитов*Table 1. The influence of high-adsorption membrane hemofiltration on D-dimer levels, fibrinogen concentration, platelet count and platelet-large cell ratio*

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Концентрация фибриногена, г/л	выжившие	до	6,94 (5,22–7,83)	< 0,001**
		после	4,29 (3,39–5,22)	
	умершие	до	6,6 (5,22–8,49)	< 0,001**
		после	4,26 (2,95–5,75)	
D-димер, мкг/л	выжившие	до	790 (555–1128)	< 0,001*
		после	1086 (695–1941)	
	умершие	до	1097 (711–3792)	< 0,01*
		после	3116 (1386–6348)	
Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л	выжившие	до	250 (199–303)	< 0,001**
		после	296 (242–354)	
	умершие	до	212 (140–273)	0,074**
		после	229 (157–319)	
P-LCR, %	выжившие	до	26 (22,5–30,3)	0,169**
		после	26,8 (22,5–33,8)	
	умершие	до	28 (22,3–33,6)	0,129**
		после	29,3 (23,2–36,3)	

Здесь и в табл. 2, 3 * – ненормальное распределение, использовались непараметрические методы статистики; ** – нормальное распределение, использовались параметрические методы статистики.

звено патогенеза, ряд специалистов, занимавшихся лечением больных коронавирусной инфекцией, и мы в том числе [5], эмпирически включали в комплексную терапию гемофильтрацию с сорбцией с расчетом на удаление из кровотока цитокинов и хемокинов, чтобы, если и не остановить, то замедлить раскручивание маховика аутоактивации патологических механизмов, ведущих к гемокоагуляционным расстройствам.

Цель – оценить результаты воздействия продолжительной (24–72 ч) гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включили 91 пациента с COVID-19, которым в рамках комплексной терапии проводили продолжительную гемофильтрацию с сорбцией (система Prismaflex). К ней прибегали при отрицательной динамике заболевания и высоком или быстро нарастающем уровне С-реактивного белка (выше 100 мг/л) и ферритина (более 600 мкг/л), а также прогрессирующей лимфопении. Длительность процедуры – 24 ч при наличии изменений в легких при компьютерном томографическом исследовании (КТ) в пределах 2/3, 48–72 ч – при КТ-4. Доза эффлюента – 30,0±6,4 мл/кг в 1 ч. В качестве антикоагулянтной терапии использовали регионарную цитратную антикоагуляцию согласно стандартному протоколу. Группа разделена на 2 подгруппы с учетом окончательного исхода заболевания. В 1 вошли все выжившие ($n = 62$), во 2 – умершие ($n = 29$). Среди выживших было 17 женщин и 45 мужчин. Возраст больных колебался от 21 до 78 лет. Среди больных с

неблагоприятным исходом было 8 женщин, 21 мужчина. Их возраст был от 43 до 82 лет.

У всех больных до процедуры и после ее завершения исследовали уровень D-димера, фибриногена, число тромбоцитов, процент крупных тромбоцитов, показатели тромбоэластограммы, отражающие внешний и внутренний пути коагуляции (Intem, Extm). В 35 случаях были дополнительно проанализированы уровни сериновых протеаз (tPA, PAI).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc® (версия 20.104). Использованы: описательная статистика, корреляционный анализ, проверка типа распределения количественных данных, сравнения количественных переменных в группах с помощью параметрических и непараметрических критериев. Для сравнения количественных переменных в парных выборках с распределением, отличным от нормального, использован критерий Вилкоксона, являющийся непараметрической альтернативой парному t-критерию Стьюдента.

Выявленные достоверные различия визуализированы в диаграммах сравнения данных «ящик с усами» с нанесением на диаграммы точек данных.

Анализовалась возможность группировки признаков с наибольшим числом значимых корреляционных связей в корреляционной матрице в кластеры.

Для решения задач диагностики использовалась логистическая регрессия, использующая отнесение исследуемого объекта к одной из 2 ранее известных групп (группа «выжил» и группа «умер»). Необходимые расчеты ROC-анализа (в том числе расчет оптимального порога отсечения) автоматически производились в программе MedCalc® на основе

построения четырехпольных таблиц сопряженности с последующим построением ROC-кривых (Receiver operating characteristic) с учетом максимального значения индекса Юдена.

Результаты

В табл. 1 представлены данные, свидетельствующие о повышении уровня D-димера после сорбции при одновременном уменьшении концентрации фибриногена. Однако, если степень снижения уровня фибриногена в обеих подгруппах оказалась практически одинаковой, то повышение уровня D-димера было особенно заметным (в 2,8 раза) у пациентов с конечным неблагоприятным исходом. При этом ROC-анализ показал отчетливую зависимость исхода заболевания от величины этого показателя (рис. 1), а точка отсечения «D-димер после сорбции», указывавшая на большую вероятность неблагоприятного течения заболевания, составила 1186 нг/мл. Влияние данного показателя на исход (AUC – 0,730, качество модели хорошее) в рассматриваемой ситуации оказалось не менее значимым, чем распространенность воспалительных изменений в легочной ткани (AUC – 0,710, качество модели хорошее) и сроки, прошедшие от начала заболевания (AUC – 0,711, качество модели хорошее) (рис. 2). Проведение сорбции не сопровождалось разрушением тромбоцитов. Наоборот, как в 1, так и во 2 подгруппах выявлена тенденция к повышению их числа при сохранении процента содержания крупных тромбоцитов на том же уровне, хотя в группе умерших как до сорбции, так и после нее абсолютные значения числа тромбоцитов были ниже, чем у лиц с благоприятным исходом.

Изменения показателей тромбоэластограммы после процедуры оказались минимальными (табл. 2, 3) и в основном проявлялись при оценке внешнего пути коагуляции (Extem CT, Extem A20). Одновременное значимое изменение данных, полученных при анализе показателей в тестах как Extem, так и Intem, отмечено лишь в подгруппе лиц с благоприятным исходом в отношении усиления фибринолиза (причем весьма незначительного и без выхода за рамки нормы).

Уровень сериновых протеаз после гемофильтрации с сорбцией снижался в обеих подгруппах ($p < 0,001$), при этом значимых различий в значениях переменных PAI и tPA ни до, ни после сорбции между подгруппами выживших и умерших выявлено не было («р» по U-критерию Манна – Уитни во всех случаях было больше 0,3) (табл. 4).

Обсуждение

Неудовлетворенность результатами лечения больных COVID-19 обуславливает сохранение интереса к оценке эффективности применявшихся в период разгара пандемии различных методов лечения несмотря на существенное сокращение в

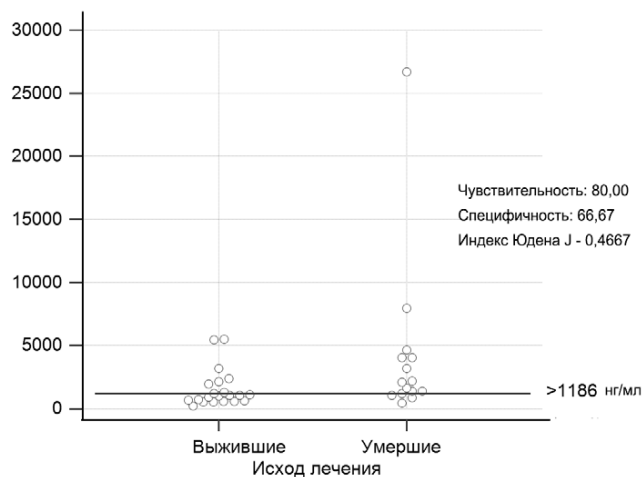


Рис. 1. Оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) модели диагностической эффективности показателя «Значение D-димера после сорбции» в прогнозировании летального исхода

Fig. 1. Optimal cut-off value of the diagnostic efficiency model of the indicator «D-dimer level after sorption» in predicting a fatal outcome

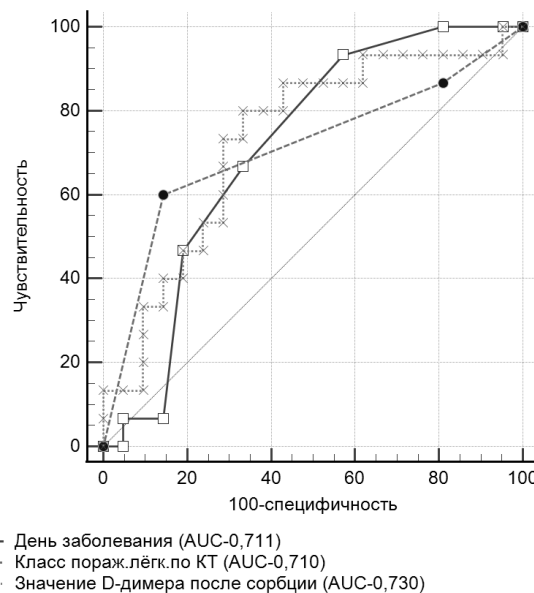


Рис. 2. ROC-кривые наиболее информативных показателей бинарного прогнозирования летального исхода в исследованной группе больных

Fig. 2. ROC curves of the most informative indicators of binary prediction of death in the studied group of patients

настоящее время числа болеющих этой инфекцией. В серии опубликованных ранее работ мы показали важность использования у таких больных гемофильтрации с сорбцией в продолжительном режиме с учетом возможности снижать уровень провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в формировании цитокинового шторма. Наши данные указали на то, что величина снижения концентрации ИЛ-6 значимо коррелировала с исходом, особенно при умеренном распространении поражения легких (КТ-2) [4, 5, 7]. Роль интерлейкинов в возникновении дисбаланса процессов свертывания и фибринолиза хорошо известна. Например, установлено, что ИЛ-6 в положительной воспалительной

Таблица 2. Изменение некоторых показателей в тесте ROTEM-EXTEM в ответ на гемофильтрацию с сорбцией
Table 2. Changes in some indicators in the ROTEM-EXTEM test in response to high-adsorption membrane hemofiltration

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1–Q3)	p
Extem CT, с	выжившие	до	73,5 (67,5–85,5)	0,016**
		после	68 (60–83)	
	умершие	до	85 (76–100)	0,031**
		после	75 (65–84)	
Extem CFT, с	выжившие	до	56,5 (48–65,75)	0,994*
		после	57 (48–67)	
	умершие	до	72 (58–79)	0,414*
		после	67 (52–83)	
Extem a, °	выжившие	до	79 (77–80)	0,937*
		после	79 (76–80)	
	умершие	до	76 (74–79)	0,577*
		после	76 (74–79)	
Extem A10, мм	выжившие	до	68 (63,5–71)	0,055**
		после	66 (61–70)	
	умершие	до	65 (56–69)	0,101**
		после	61 (57–69)	
Extem A20, мм	выжившие	до	72,5 (68–75)	0,059**
		после	71 (66–74)	
	умершие	до	70 (65–73)	0,046**
		после	67 (63–72)	
Extem MCF, мм	выжившие	до	73 (69,5–76)	0,081**
		после	69 (69–75)	
	умершие	до	71 (66–74)	0,063**
		после	68 (65–72)	
Extem ML, %	выжившие	до	4 (1,25–7)	0,013*
		после	3 (1–6)	
	умершие	до	3 (0–6)	0,115*
		после	(0–5)	

петле обратной связи инактивирует АПФ-2, пролонгируя действие ангиотензина-II, приводя тем самым к активации эндотелия и к воспалению [8]. В связи с этим оценка того, как данная технология могла повлиять на изменение отражающих ее состояние некоторых показателей, представлялась нам важной.

Результаты работы показали, что после завершения гемофильтрации с сорбцией имеют место: а) снижение концентрации в крови фибриногена с повышением уровня D-димера (особенно при наиболее тяжелых вариантах течения заболевания); б) повышение числа тромбоцитов в периферической крови, в) снижение уровня сериновых протеаз, влияющих как на активацию, так и на торможение процесса фибринолиза. Важно отметить, что эти изменения не привели к каким-либо явным нарушениям в системе гемостаза. Оценка ее с помощью тромбоэластографии показала, что после процедуры все показатели, отражающие как внешний (EXTEM), так и внутренний (INTEM) пути коагуляции, не только не вышли за пределы нормы, но и, наоборот, даже нормализовались в тех случаях, когда исходно они ей не соответствовали (Extem: CT, A10, A20).

Стабильность показателей ROTEM-INTEM позволяла исключить влияние антикоагулянтной терапии на систему коагуляции, тем более что технология сама по себе предусматривала цитратную, а не гепариновую антикоагуляцию.

Вместе с тем зафиксированная динамика уровней фибриногена и D-димера не могла не обратить на себя внимание. На сегодня уже хорошо известно, что повышение уровня продуктов деградации фибриногена при тяжелом течении COVID-19 вполне закономерно [1, 6, 15]. Наши данные не только подтвердили этот факт, но и показали отчетливую связь повышения концентрации D-димера с летальным исходом, поэтому значимое нарастание концентрации данного показателя после сорбции, особенно в подгруппе больных с неблагоприятным исходом, настораживало.

Известно, что наиболее часто появление D-димера в кровотоке связывают с разрушением фибриновой сети при активации фибринолитической системы после формирования сгустка [17]. В наших наблюдениях снижение уровня фибриногена после сорбции было значимым, причем в обеих подгруппах и примерно на одну и ту же величину. Одна-

Таблица 3. Изменение показателей в тесте ROTEM-INTEM в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Table 3. Change of indicators in the ROTEM-INTEM test in response to high-adsorption membrane hemofiltration

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1–Q3)	p
Intem CT (сек)	выжившие	до	199 (173–245)	0,901**
		после	197 (173–280)	
	умершие	до	238 (191–327)	0,102**
		после	217 (157–281)	
Intem CFT (сек)	выжившие	до	64 (52,3–75,5)	0,626*
		после	63 (49–76,3)	
	умершие	до	78 (54,5–99,5)	0,282*
		после	70 (54–97)	
Intem a (°)	выжившие	до	77 (74,8–79,3)	0,687*
		после	77 (74,8–80)	
	умершие	до	74 (70,5–79,5)	0,345*
		после	76 (71–79)	
Intem A10 (мм)	выжившие	до	63,5 (59–68)	0,645**
		после	63,5 (59–68)	
	умершие	до	59 (56–68)	0,892**
		после	60 (54–66)	
Intem A20 (мм)	выжившие	до	68,5 (64–72)	0,836**
		после	69,5 (63–72)	
	умершие	до	65 (62–71)	0,753**
		после	65 (60–71)	
Intem MCF (мм)	выжившие	до	69,5 (66–73)	0,856**
		после	71 (65–73)	
	умершие	до	66 (63–71)	0,816**
		после	66 (62–71)	
Intem ML (%)	выжившие	до	3 (0–6)	0,013*
		после	1 (1–4)	
	умершие	до	3,5 (0–6)	0,115*
		после	2 (0–5)	

Таблица 4. Изменения уровня сериновых протеаз в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Table 4. Changes in the level of serine proteases in response to high-adsorption membrane hemofiltration

Показатель, нг/мл	Группа	Момент	Медиана	Межквартильный размах	Z критерий Вилкоксона	p
tPA	выжившие	до	15,47	14,83	–3,98	< 0,001
		после	6,16	9,81		
	умершие	до	13,92	8,25	–3,41	0,001
		после	6,6	6,17		
PAI	выжившие	до	40,65	40,66	–4,02	< 0,001
		после	21,29	31,83		
	умершие	до	53,78	38,81	–3,41	0,001
		после	17,01	35,16		

ко изменения показателей тромбоэластографии и уровня сериновых протеаз не дали нам оснований говорить о существенном усилении фибринолиза. Наоборот, исследование как внешнего (EXTEM), так и внутреннего (INTEM) путей коагуляции демонстрировало даже некоторое подавление фибринолиза (снижение значений ML) при оставшихся стабильными времени образования сгустка и угле альфа, отражающем скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования. Некоторое уменьшение плотности сгустка (Extem A10 и Extem

A20, причем значимое в подгруппе № 2) после процедуры экстракорпоральной гемокоррекции подтверждало выход фибриногена из циркуляции, однако одновременное снижение концентрации тканевого активатора плазминогена (tPA) не позволяло связывать это с его разрушением. Полагаем, что снижение фибриногена и одновременное уменьшение концентрации сериновых протеаз (как активатора плазминогена, так и его ингибитора – PAI) было обусловлено удалением их из крови при довольно продолжительной (от 24 до 72 ч) гемофильтрации

с сорбцией (выведение и сорбция протеаз, оседание фибрина в колонке и магистральных). В целом эти изменения, по нашему представлению, были позитивными, так как свидетельствовали как об уменьшении субстрата для тромбообразования, так и о снижении активности факторов, связанных с этим процессом: установлено, что высокие уровни tPA и PAI у больных COVID-19 ассоциированы с ухудшением респираторного статуса [22]. Более того, в обзорной статье Л. А. Некрасовой и др., посвященной оценке взаимосвязи белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19, показано, что чем выше значения tPA и PAI, тем выше вероятность неблагоприятного исхода заболевания в целом [3]. Имеются данные и о том, что выживаемость в группе пациентов с концентрацией PAI-1 выше 50,6 пг/мл значительно хуже по сравнению с группой пациентов с более низкими его значениями [16]. В наших наблюдениях медиана PAI у умерших составляла 53,78, а после процедуры – 17,01. Это указывало на отсутствие негативного влияния примененной технологии на процесс тромбообразования и подтверждало обоснованность ее включения в алгоритмы лечения.

Рост D-димера нередко является проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), вероятность развития которого при COVID-19 довольно велика [13, 14]. Однако продемонстрированные выше данные об уровне фибриногена, числе тромбоцитов, показателях тромбоэластограммы не только до, но и после предпринятой интервенции, в классическую картину ДВС не вписывались: концентрация фибриногена не падала до критически значимых цифр, а число тромбоцитов, еще и изначально не выходявшее за границы нормы, после процедуры не уменьшалось, а даже повышалось, особенно у пациентов наиболее тяжелой категории (на 18,5%, $p < 0,001$). Возможно, следует обратить внимание на предложение, выдвинутое группой исследователей, о целесообразности использования показателя числа тромбоцитов с целью оценки не только системы коагуляции, но и степени воспалительной реакции. Авторы указали на то, что избыточная продукция цитокинов и медиаторов острой фазы воспаления влияет на мегакариопоэз, приводя к высвобождению незрелых тромбоцитов из костного мозга, что и вызывает изменение их числа [18]. Мы, однако, не зафиксировали уменьшения

процента крупных тромбоцитов в крови после гемокоррекции вследствие предполагаемого удаления цитокинов. Очевидно, что повышению числа тромбоцитов в рассматриваемой ситуации следует искать новое объяснение.

Полученные нами данные выявили отчетливую связь высоких значений D-димера с исходом, что сочетается с мнением ряда авторов о возможности использования этого показателя в качестве предиктора тяжести течения заболевания [17]. Однако полной ясности с интерпретацией значимости повышения уровня D-димера при COVID-19 в настоящее время нет. Накапливаются данные о том, что его изменения при данном заболевании являются прямым следствием повреждения легочной паренхимы [12] и отражением клеточно-индуцированного апоптоза эндотелия [10]. Определенную роль в повышении уровня D-димера может играть и имеющаяся у пациентов сопутствующая патология (септические осложнения, онкологические заболевания, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения) [17, 19]. Подобные изменения можно связывать и с последствиями воздействия самой процедуры, которая сопровождалась, исходя из присущих ей эффектов, некоторым улучшением реологических свойств крови с последующим вымыванием в активную циркуляцию продуктов деградации фибриногена. В любом случае зафиксированные изменения коагуляционного статуса нельзя считать настолько негативными, чтобы поставить под сомнение целесообразность применения исследованной технологии экстракорпоральной гемокоррекции у больных коронавирусной инфекцией.

Выводы

1. Проведение продолжительной гемофильтрации с сорбцией у больных COVID-19 не оказывает негативного влияния на систему гемостаза.
2. Снижение концентрации фибриногена после гемофильтрации с сорбцией наиболее вероятно связано с механическим выведением его из циркуляции вследствие оседания фибрина на мембране фильтра и в системе магистралей. Соответственно, повышение уровня D-димера после окончания процедуры не следует связывать с усилением деградации фибриновых сетей под воздействием экстракорпоральной интервенции.

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

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

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность за помощь в реализации технологии на практике всем сотрудникам отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 для экстренной детоксикации Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова.

Acknowledgment. The authors express their deepest gratitude for the help in implementing the technology in practice to all employees of Intensive Care Unit № 4 for Emergency Detoxification of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov University.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

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. Ладозская-Гапенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Вартанова И. В. и др. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27–36. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36.
3. Некрасова Л. А., Нестерова О. Ю., Самоходская Л. М., Семина Е. В., Камалов А. А. Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 29–38. Doi: 10.17116/Cardiobulletin20221703129.
4. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Бовкун И. В., Соколов Д. В., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 7–14. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14.
5. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В., Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.
6. Самородов А. В., Золотухин К. Н., Заболотский Д. В., Александрович Ю. С., Баширова Л. И. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39–44. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
7. Сироткина О. В., Улитина А. С., Кулабухова Д. Г. и др. Корреляция лабораторных маркеров активации системы гемостаза с концентрацией и размером внеклеточных микрочастиц плазмы крови у пациентов с COVID-19 // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 28–36. Doi: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-28-36.
8. Biswas I., Khan G. A. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors // J Inflamm Res. – 2020. – Vol. 29, № 13. – P. 823–828. Doi: 10.2147/JIR.S271768.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. – 2020. – № 395. – P. 507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Guler N., Siddiqui F., Fareed J. Is the reason of increased D-dimer levels in COVID-19 Because of ACE-2-induced apoptosis in endothelium? // Clin Appl Thromb Hemost. – 2020. – № 26. – 1076029620935526. Doi: 10.1177/1076029620935526.
11. Lai C., Shih T., Ko W. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – № 55. – P. 105924. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
12. Lehmann A., Prosch H., Zehetmayer S., Gysan M. R. et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 10. – e0258351. Doi: 10.1371/journal.pone.0258351.
13. Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? // Intern Emerg Med. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 309–312. Doi: 10.1007/s11739-020-02601-y.
14. Marvi T. K., Stubblefield W. B., Tillman B. F. et al. Serial thromboelastography and the development of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19 // Crit Care Explor. – 2022. – Vol. 4, № 1. – e0618. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000618.
15. Nagashima S., Mendes M. C., Camargo Martins A. P. et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19-brief report // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2404–2407. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.
16. Pine A. B., Meizlish M. L., Goshua G. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 // Pulmonary Circulation. – 2020. – Vol. 10, № 4. – 2045894020966547. Doi: 10.1177/2045894020966547.
17. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review // Expert Rev Hematol. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 1265–1275. Doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
18. Shankaralingappa A., Tummi S., Arun Babu T. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center // Egypt J Intern Med. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 35. Doi: 10.1186/s43162-022-00123-x.
1. Bakhtiyarova K.S., Papoyan A.O., Alekseev A.V. et al. Early changes in clinical and laboratory parameters in patients who died from COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, pp. 55–62. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Vartanova I.V. et al. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 27–36. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36.
3. Nekrasova L.A., Nesterova O.Yu., Samokhodskaya L.M., Semina E.V., Kamalov A.A. Relationship of fibrinolysis system proteins with severity of COVID-19. A review of current clinical data and promising therapeutic strategies. *Russian Cardiology Bulletin*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. 29–38. Doi: 10.17116/Cardiobulletin20221703129.
4. Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Bovkun I.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V. Acute Kidney Injury in Patients with the New Coronavirus Infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 7–14. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14.
5. Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., Gavrilova E.G. et al. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.
6. Samorodov A.V., Zolotukhin K.n., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 39–44. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
7. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Kulabukhova D.G. et al. Correlation of laboratory markers of hemostatic system activation with concentration and size of plasma extracellular microparticles in patients with COVID-19. *The Scientific Notes of the Pavlov University*, 2022, vol. 29, no. 1, pp. 28–36. Doi: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-28-36.
8. Biswas I., Khan G.A. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors. *J Inflamm Res.*, 2020, vol. 29, no. 13, pp. 823–828. Doi: 10.2147/JIR.S271768.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Guler N., Siddiqui F., Fareed J. Is the reason of increased D-dimer levels in COVID-19 Because of ACE-2-induced apoptosis in endothelium? *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, no. 26, 1076029620935526. Doi: 10.1177/1076029620935526.
11. Lai C., Shih T., Ko W. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, no. 55, pp. 105924. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
12. Lehmann A., Prosch H., Zehetmayer S., Gysan M.R. et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 10, e0258351. Doi: 10.1371/journal.pone.0258351.
13. Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. 309–312. Doi: 10.1007/s11739-020-02601-y.
14. Marvi T.K., Stubblefield W.B., Tillman B.F. et al. Serial thromboelastography and the development of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care Explor*, 2022, vol. 4, no. 1, e0618. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000618.
15. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo Martins A. P. et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, vol. 40, no. 10, pp. 2404–2407. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.
16. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulmonary Circulation*, 2020, vol. 10, no. 4. Doi: 10.1177/2045894020966547.
17. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*, 2020, vol. 13, no. 11, pp. 1265–1275. Doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
18. Shankaralingappa A., Tummi S., Arun Babu T. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center. *Egypt J Intern Med*, 2022, vol. 34, no. 1, pp. 35. Doi: 10.1186/s43162-022-00123-x.

19. Schutte T., Thijs A., Smulders Y.M. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness // *Neth J Med.* – 2016. – Vol. 74, № 10. – P. 443–448. PMID: 27966438.
20. Van der Poll T., de Jonge E., ten Cate an H. Cytokines as regulators of coagulation // *Madame Curie Bioscience Database.* – Austin (TX): Landes Bioscience. – 2000–2013. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207.
21. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection // *J. Am. Coll. Surg.* – 2020. – Vol. 231, № 2. – P. 193–203. Doi: 10.1016/j.jamcoll-surg.2020.05.007.
22. Zuo Y., Warnock M., Harbaugh A. et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 1580. Doi: 10.1038/s41598-020-80010-z.
19. Schutte T., Thijs A., Smulders Y.M. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med*, 2016, vol. 74, no. 10, pp. 443–448. PMID: 27966438.
20. Van der Poll T., de Jonge E., ten Cate an H. Cytokines as regulators of coagulation. *Madame Curie Bioscience Database*, Austin (TX): Landes Bioscience, 2000–2013. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207.
21. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection. *J. Am. Coll. Surg.*, 2020, vol. 231, no. 2, pp. 193–203. Doi: 10.1016/j.jamcoll-surg.2020.05.007.
22. Zuo Y., Warnock M., Harbaugh A. et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*, 2021, vol. 11, pp. 1580. Doi: 10.1038/s41598-020-80010-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Акмалова Регина Валерьевна

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции, врач анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: regina.akmalova@gmail.com, SPIN: 2556-7693

Полушин Юрий Сергеевич

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

E-mail: polushin1@gmail.com, SPIN: 2006-1194,

ORCID: 0000-0002-6313-5856

Соколов Дмитрий Васильевич

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN: 8046-0146

Шлык Ирина Владимировна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770,

ORCID: 0000-0003-0977-808

Паршин Евгений Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, руководитель научной группы экстракорпоральной гемокоррекции.

E-mail: parshin756@gmail.com, SPIN: 8174-8091

Галкина Ольга Владимировна

канд. биол. наук, зав. лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии.

E-mail: ovgalkina@mail.ru, SPIN-код: 4251-6056

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,

6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Akmalova Regina V.

Research Fellow of Efferent Hemocorrection Group, Anesthesiologist and Emergency Physician of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: regina.akmalova@gmail.com, SPIN: 2556-7693

Polushin Yuriy S.

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: polushin1@gmail.com, SPIN: 2006-1194,

ORCID: 0000-0002-6313-5856

Sokolov Dmitry V.

Research Fellow of Efferent Hemocorrection Group of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN: 8046-0146

Shlyk Irina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of University Clinic for Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770,

ORCID: 0000-0003-0977-808

Parshin Evgeniy V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Group for Extracorporeal Hemocorrection.

E-mail: parshin756@gmail.com, SPIN: 8174-809

Galkina Olga V.

Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology.

E-mail: ovgalkina@mail.ru, SPIN: 4251-6056



Эпидемиология и исходы респираторного дистресса у новорожденных

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Д. А. ТЕМИРОВА², С. В. ВАСИЛЬЕВ³, И. В. БОРОНИНА⁴, Ю. В. БЫКОВ⁵

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

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, РФ

³ Экспертно-юридический центр, Москва, РФ

⁴ Воронежский государственный медицинский университет, г. Воронеж, РФ

⁵ Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, РФ

Респираторный дистресс новорожденных (РДН) является одной из наиболее частых причин поступления детей в отделения интенсивной терапии, развития тяжелых осложнений неонатального периода и летальных исходов.

Цель – изучить эпидемиологию и исходы респираторного дистресса у новорожденных, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии.

Материалы и методы. Дизайн – ретроспективное наблюдательное исследование. Обследовано 180 новорожденных, средний вес которых составил 1620 (1075–2197,5) г, а гестационный возраст – 31,8 (29–34,5) недель. Оценка по шкале Апгар на 1 мин была 5 (4–7), на 5–7 (6–7) баллов. Продолжительность ИВЛ была равна 2 (12,5–242) ч, а длительность лечения в ОРИТ составила 10 (6–19) суток. Летальные исходы имели место в 6 (3%) случаях.

Результаты. Наиболее частой причиной РДН был респираторный дистресс-синдром новорожденных (53%). Второе место занимала асфиксия в родах (31%). Внутриамниотическая инфекция выявлена у 11 (6%) новорожденных, а внутриутробная пневмония – у 5 (3%) детей. Транзиторное тахипноэ зарегистрировано у 6 (3%) новорожденных, а синдром аспирации мекония – у 8 (4%) пациентов. У недоношенных новорожденных наиболее тяжелое течение респираторного дистресса отмечалось при пневмонии и асфиксии, у доношенных детей – при синдроме аспирации мекония. Максимальная продолжительность мероприятий интенсивной терапии была отмечена при внутриамниотической инфекции – 16 суток и респираторном дистресс-синдроме – 11 суток. Исход в 47% случаев был благоприятный – полное выздоровление. Среди неблагоприятных исходов преобладали внутрижелудочковое кровоизлияние (12%), сочетание 2 и более осложнений – (20%), бронхолегочная дисплазия (5%) и персистирование артериального протока (4%).

Заключение. Исход респираторного дистресса у новорожденных при адекватной оценке тяжести состояния и своевременно начатом обоснованном лечении определяется не основным клиническим диагнозом, а сроком гестации и тяжестью состояния ребенка на момент рождения.

Ключевые слова: респираторный дистресс, новорожденные, респираторная поддержка, благоприятный исход, неблагоприятный исход

Для цитирования: Александрович Ю. С., Темирова Д. А., Васильев С. В., Боронина И. В., Быков Ю. В. Эпидемиология и исходы респираторного дистресса у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 75–83. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-75-83.

Epidemiology and outcomes of respiratory distress in newborns

Yu. S. ALEKSANDROVICH¹, J. A. TEMIROVA², S. V. VASILIEV³, I. V. BORONINA⁴, Yu. V. BYKOV⁵

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

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

³ Expert Legal Center LLC, Moscow, Russia

⁴ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

⁵ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Respiratory distress of newborns is one of the most frequent causes of infant admission to intensive care units, the development of severe complications of the neonatal period and lethal outcomes.

The objective was to study the epidemiology and outcomes of respiratory distress in newborns requiring intensive care measures.

Materials and methods. The design was a retrospective observational study. We examined 180 newborns, the mean weight was 1620 (1075–2197.5) g, and the gestational age was 31.8 (29–34.5) weeks. Apgar score at minute 1 was 5 (4–7) and at minute 5 was 7 (6–7) scores. The duration of artificial lung ventilation was 2 (12.5–242) hours, and the duration of treatment in the NICU was 10 (6–19) days. Lethal outcomes occurred in 6 (3%) cases.

Results. The most frequent cause of respiratory distress in newborns was respiratory distress syndrome in newborns (53%). The second place was occupied by asphyxia in childbirth (31%). Intra-amniotic infection was detected in 11 (6%) newborns, and intrauterine pneumonia in 5 (3%) infants. Transient tachypnea was registered in 6 (3%) newborns, and meconium aspiration syndrome – in 8 (4%) patients. In premature infants, the most severe course of respiratory distress was noted in pneumonia and asphyxia, in mature infants – in meconium aspiration syndrome. The maximum duration of intensive care measures was observed in intra-amniotic infection – 16 days and respiratory distress syndrome – 11 days. The outcome in 47% was favorable – complete recovery. Unfavorable outcomes included intraventricular hemorrhage (12%), combination of two or more complications (20%), bronchopulmonary dysplasia (5%), and persistent arterial ductus (4%).

Conclusion. The outcome of respiratory distress in newborns with adequate assessment of the severity of the condition and timely initiated evidence-based treatment is determined not by the main clinical diagnosis, but by the gestational age and severity of the infant condition at the time of birth.

Keywords: respiratory distress, newborns, respiratory support, favorable outcome, unfavorable outcome

For citation: Aleksandrovich Yu. S., Temirova J. A., Vasiliev S. V., Boronina I. V., Bykov Yu. V. Epidemiology and outcomes of respiratory distress in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 75–83. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-75-83.

Для корреспонденции:
Юрий Станиславович Александрович
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Correspondence:
Yury S. Aleksandrovich
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Введение

Респираторный дистресс новорожденных (РДН), развивающийся в первые часы после рождения, как правило, обусловлен дисбалансом механизмов адаптации и морфофункциональной незрелостью дыхательной системы на этапе перехода от внутриутробного развития к существованию в условиях гравитации. Он может быть транзиторным, однако длительно сохраняющиеся нарушения газообмена требуют проведения своевременной и обоснованной терапии для уменьшения риска развития тяжелых осложнений и улучшения исхода заболевания [1, 9, 10].

РДН является одним из наиболее частых заболеваний неонатального периода, встречающихся у 4–7% новорожденных, при этом гипоксемическая дыхательная недостаточность является основной причиной госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии, неонатальной смертности и заболеваемости [25].

Чаще всего он встречается у недоношенных и переносимых новорожденных. У 15% доношенных и 29% поздних недоношенных новорожденных, поступающих в отделения интенсивной терапии, развиваются тяжелые дыхательные расстройства, причем их частота наиболее высока у младенцев со сроком гестации менее 34 недель [12].

К факторам риска респираторного дистресса относят недоношенность, мужской пол, асфиксию, кесарево сечение, сахарный диабет у матери, гипертензивные нарушения беременности, дородовое кровотечение, многоплодную беременность и быстрые роды. Раннее выявление факторов риска является обязательным, поскольку позволяет своевременно выполнить организационные и лечебные мероприятия, позволяющие значительно улучшить исходы [19].

Основными причинами респираторного дистресса в неонатальном периоде являются транзиторное тахипноэ, респираторный дистресс-синдром, синдром аспирации мекония, пневмония, врожденные пороки сердца, перинатальная асфиксия, аномалии развития дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта (трахеопищеводный свищ, диафрагмальная грыжа), нередко он может быть проявлением тяжелой инфекции [2, 11, 20].

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении РДН за счет маршрутизации беременных из групп высокого риска, использования различных вариантов неинвазивной и инвазивной респираторной поддержки, заместительной терапии сурфактантом, использования многокомпонентного мониторинга [3, 4, 6]. Однако сохраняющийся высокий уровень заболеваемости является несомненным основанием для более детального анализа эпидемиологии и исходов респираторного дистресса, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить эпидемиологию и исходы респираторного дистресса у новорожденных, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии.

Материалы и методы

Дизайн – ретроспективное наблюдательное мультицентровое исследование, выполненное на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Перинатального центра ГБУЗ ЛО «Ленинградская областная клиническая больница» и Перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1/3 от 21 января 2019 г). Родителями всех детей, включенных в исследование, подписано добровольное информированное согласие.

Обследованы 180 новорожденных, среди которых было 109 (61%) мальчиков и 71 (39%) – девочек. Средний вес детей составил 1620 (1075–2197,5) г, а гестационный возраст – 31,8 (29–34,5) недель. Оценка по шкале Апгар на первой минуте была 5 (4–7), на 5–7 (6–7) баллов. Продолжительность ИВЛ была равна 2 (12,5–242) ч, а длительность лечения в ОРИТН составила 10 (6–19) суток. Летальные исходы имели место в 6 (3%) случаях, 9 (5%) детей были переведены для дальнейшего лечения в другие стационары. Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Критерии включения: 1) наличие признаков респираторного дистресса в первые сутки после рождения; 2) необходимость в дополнительной дотации кислорода или искусственной вентиляции легких.

Критерии исключения: 1) врожденные пороки развития центральной нервной системы; 2) подтвержденные генетические заболевания; 3) диабетическая фетопатия; 4) врожденные пороки развития, требующие экстренного хирургического вмешательства.

На основании сведений, имевшихся в медицинских картах стационарного больного, было проанализировано 146 показателей, включавших в себя данные анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования, мероприятия интенсивной терапии и исход заболевания.

Для оценки степени тяжести респираторного дистресса у недоношенных новорожденных использовали шкалу Сильвермана – Андерсена, а у доношенных – шкалу Даунса [1].

Статистический анализ. Проверку данных на соответствие закону о нормальном распределении проводили с помощью тестов Холмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределение первичных данных было отличным от нормального, количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ–HQ). Для выявления зависимостей между показателями использовали дисперсионный анализ, кросс-табуляцию и метод многомерного моделирования (анализ Монте – Карло).

Таблица 1. Общая характеристика новорожденных

Table 1. General characteristics of newborns

Характеристика	Показатель
Количество пациентов, абс.	180
Количество мальчиков, абс. (%)	109 (61%)
Количество девочек, абс. (%)	71 (39%)
Количество недоношенных, абс. (%)	155 (86%)
Количество доношенных, абс. (%)	25 (14%)
Масса тела при рождении, г	1620 (1075–2197,5)
Масса тела мальчиков, г	1600 (955–2255)
Масса тела девочек, г	1710 (1160–2155)
Срок гестации, недели	31,8 (29–34,5)
Срок гестации недоношенных, недели	31 (28,2–33,4)
Срок гестации доношенных, недели	39 (38,5–40,1)
Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	5 (4–7)
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте, баллы	7 (6–7)
Номер беременности	2 (1–4)
Номер родов	2 (1–2)
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	10 (6–19)
Длительность искусственной вентиляции легких, часы	52 (12,5–242)

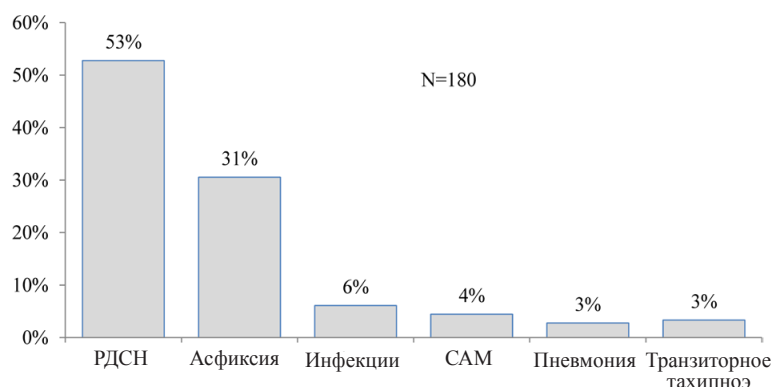


Рис. 1. Структура респираторного дистресса у новорожденных

Fig. 1. Structure of respiratory distress in newborns

Результаты

Установлено, что наиболее частой причиной респираторного дистресса был респираторный дистресс-синдром новорожденных, который имел место у 95 (53%) детей. Второе место занимала асфиксия в родах, которая была диагностирована в 55 (31%) случаях. Внутриамниотическая инфекция выявлена у 11 (6%) новорожденных, а пневмония – у 5 (3%) детей. Транзиторное тахипноэ в качестве основного диагноза было зарегистрировано у 6 (3%) новорожденных, а синдром аспирации мекония – у 8 (4%) пациентов (рис. 1).

При оценке частоты и структуры осложнений в родах в зависимости от основного диагноза какой-либо статистически значимой зависимости выявлено не было ($p > 0,05$). Общая частота осложнений в родах составила 47 (0–54)%. Чаще всего имели место такие осложнения, как умеренная/тяжелая преэклампсия (44%). Эклампсия была зарегистрирована лишь в 4% случаев (табл. 2).

При анализе зависимостей между основным диагнозом и сроком гестации установлено, что связь срока гестации и диагноза статистически значима при $p < 0,001$. Синдром аспирации мекония чаще имел место у доношенных новорожденных, в то время как у детей с меньшим гестационным возрастом преобладала внутриамниотическая инфекция (табл. 3).

Установлено наличие статистически значимой связи между оценкой по шкале Апгар на первой минуте и основным диагнозом ($p < 0,001$). Самые низкие оценки на первой минуте были при асфиксии в родах и синдроме аспирации мекония. Максимальная оценка по шкале Апгар на 1 мин зарегистрирована при транзиторном тахипноэ новорожденного. Зависимость между оценкой по шкале Апгар на 5 мин и основным диагнозом статистически значима ($p < 0,001$). Минимальная оценка на 5 мин зарегистрирована при асфиксии, максимальная – при транзиторном тахипноэ новорожденного и внутриутробной пневмонии (табл. 4).

Таблица 2. Осложнения в родах в зависимости от основного диагноза**Table 2. Complications in childbirth depending on the underlying diagnosis**

Диагноз	N	Осложнения родов					
		Всего осложнений	Преэклампсия	Эклампсия	УГИ	ЭГП	Отслойка плаценты
Респираторный дистресс-синдром	95	48	22 (46%)	1 (2%)	4 (8%)	14 (29%)	7 (15%)
Асфиксия	55	23	8 (34,8%)	1 (4,3%)	7 (30,4%)	6 (26,1%)	1 (4,3%)
Внутриамниотическая инфекция	11	6	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)	1 (17%)
Синдром аспирации мекония	8	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Транзиторное тахипноэ новорожденного	6	4	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)
Пневмония	5	3	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Вся выборка	180	85 (100%)	37 (44%)	3 (4%)	12 (14%)	24 (28%)	9 (11%)
Значимость различий (p)		0,269*	0,316**				

Примечание: p – значение согласно: * – критерия Хи-квадрат, ** – теста Монте – Карло (5000 симуляций).

Таблица 3. Основной диагноз в зависимости от срока гестации**Table 3. The main diagnosis depending on the gestational age**

Диагноз	n	Срок гестации, недели
Респираторный дистресс-синдром новорожденных	95	30,6 (28,4–33,2)
Асфиксия при родах	55	32 (29–34,8)
Внутриамниотическая инфекция	11	31 (28,2–36,3)
Синдром аспирации мекония	8	40,15 (39,8–40,58)
Транзиторное тахипноэ новорожденных	6	37,3 (35,5 — 38,65)
Пневмония	5	35 (34–39)
Вся выборка	180	31,8 (29–34,5)
Значимость различий (p)*		< 0,001

Примечание: p* – значение согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллеса.

Таблица 4. Зависимость между оценкой по шкале Апгар и основным диагнозом**Table 4. The relationship between the Apgar score and the main diagnosis**

Диагноз	n	Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы	Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы
Респираторный дистресс-синдром новорожденных	94	6 (4–7)	7 (6–7)
Асфиксия в родах	55	4 (3–5)	6 (5,5–7)
Внутриамниотическая инфекция	11	6 (4,5–7)	7 (6–8)
Синдром аспирации мекония	8	4,5 (3,25–6)	7 (5,8–7)
Транзиторное тахипноэ новорожденных	6	7 (6,3–7)	8 (8–8)
Пневмония	5	6 (3–7)	8 (6–8)
Вся выборка	179	5 (4–7)	7 (6–7)
Значимость различий (p)*		< 0,001	

Примечание: p* – значение согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллеса.

Таблица 5. Степень тяжести респираторного дистресса в зависимости от основного заболевания**Table 5. Severity of respiratory distress depending on the underlying disease**

Диагноз	n	Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена, баллы	Оценка по шкале Даунса, баллы
Респираторный дистресс-синдром	95	4 (3–6)	0 (0–0)
Асфиксия	55	6 (3,5–6,5)	0 (0–0)
Синдром аспирации мекония	11	0 (0–0)	4 (2,75–4,5)
Транзиторное тахипноэ новорожденных	8	0 (0–0,75)	3,5 (0,75–4,75)
Внутриутробная инфекция	6	4 (1–5,5)	0 (0–0)
Пневмония	5	6 (0–8)	0 (0–6)
Значимость различий (p)*		< 0,001	< 0,001

Примечание: p* – значение согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллеса.

Таблица 6. Длительность искусственной вентиляции легких и лечения в ОРИТ в зависимости от основного заболевания

Table 6. Duration of artificial lung ventilation and ICU treatment depending on the underlying disease

Основное заболевание	n	Длительность ИВЛ, часы	Длительность лечения в ОРИТ, сутки
Респираторный дистресс-синдром	95	49 (0–293,75)	11 (6–28,5)
Транзиторное тахипноэ новорожденных	6	1 (0–6,9125)	3,5 (2,25–4,75)
Синдром аспирации мекония	8	47,5 (25,15–74,475)	5 (4,75–7,75)
Асфиксия при родах	54	65,7 (17–194,65)	9 (5–15)
Пневмония новорожденных	5	127,8 (120–138,1)	8 (7–8)
Внутриутробная инфекция	11	120,8 (42,5–456,65)	16 [6,5–38]
Значимость различий (p)*		0,104	0,047

Примечание: p* – значение согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллеса.

При оценке степени тяжести респираторного дистресса установлена статистически значимая связь между оценками по шкалам Сильвермана–Андерсена ($p < 0,001$) и Даунса ($p < 0,001$). У недоношенных новорожденных наиболее тяжелое течение респираторного дистресса было характерно на фоне пневмонии и асфиксии. У доношенных детей наиболее выраженные клинические проявления респираторного дистресса имели место при синдроме аспирации мекония (табл. 5).

При оценке длительности ИВЛ в зависимости от основного заболевания статистически значимой зависимости выявлено не было ($p > 0,05$), однако она имела место с длительностью лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ($p = 0,047$). Максимальная продолжительность мероприятий интенсивной терапии была отмечена при внутриамниотической инфекции – 16 суток и респираторном дистресс-синдроме – 11 суток (табл. 6).

При анализе исходов заболевания установлено, что наиболее часто имел место благоприятный исход заболевания и полное выздоровление (47%). Среди неблагоприятных исходов заболевания преобладали такие осложнения, как внутрижелудочковое кровоизлияние (12%), комбинированный исход (сочетание 2 и более осложнений) – 20%, бронхолегочная дисплазия (5%) и гемодинамически значимое персистирование артериального протока – 4% (рис. 2).

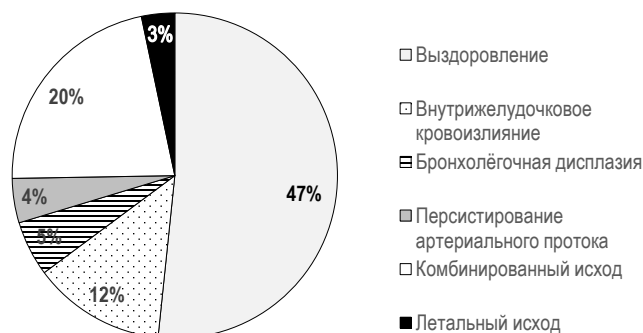


Рис. 2. Исходы респираторного дистресса у новорожденных

Fig. 2. Outcomes of respiratory distress in newborns

Ретинопатия новорожденных и синдром утечки воздуха встречались с одинаковой частотой (2%), самым редким осложнением основного заболевания был некротический энтероколит, который имел место лишь в 1% случаев. Среди комбинированных исходов преобладало сочетание 3 осложнений тяжелого респираторного дистресса: бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочкового кровоизлияния и гемодинамически значимого персистирования артериального протока.

Исходы заболевания в зависимости от основного диагноза представлены в табл. 7.

Таблица 7. Исходы заболевания в зависимости от основного диагноза

Table 7. Outcomes of the disease depending on the underlying diagnosis

Диагнозы/Исходы	РДС (n = 95)	САМ (n = 8)	Асфиксия (n = 55)	ТТН (n = 6)	Пневмония (n = 5)	ВАИ (n = 11)
Здоров	45 (47,4%)	6 (75%)	25 (45,5%)	5 (83%)	2 (40%)	1 (9,1%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	12 (12,6%)	0 (0%)	7 (12,7%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (9,1%)
Бронхолегочная дисплазия	7 (7,4%)	0 (0%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Некротический энтероколит	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
Ретинопатия недоношенных	3 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Персистирование артериального протока	3 (3,2%)	0 (0%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (18,2%)
Синдром утечки воздуха	3 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Более двух осложнений	18 (18,9%)	0 (0%)	15 (27,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (27,3%)
Перевод	2 (2,1%)	2 (25%)	1 (1,8%)	1 (17%)	1 (20%)	2 (18,2%)
ЛИ	2 (2,1%)	0 (0%)	3 (5,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
p*	0,081					

Примечание: p* – значение согласно тесту Монте – Карло (500 000 симуляций).

Таблица 8. Исход заболевания в зависимости от длительности ИВЛ и лечения в ОРИТН

Table 8. The outcome of the disease depending on the duration of the ventilator and treatment in the NICU

Исход	N	Длительность ИВЛ, ч	Длительность лечения в ОРИТН, сутки
Выздоровление	83	17 (0–52,8)	6 (5–10)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	22	36,6 (14,7–121,5)	9,5 (6,25–11,5)
Бронхолегочная дисплазия	9	706 (204,4–864)	36 (30–51)
Персистирование артериального протока	7	42,5 (19,5–81,25)	7 (4–7,5)
Ретинопатия недоношенных	3	146 (129,3–251,5)	22 (17,5–28)
Синдром утечки воздуха	3	96 (56,7–127)	11 (6–12)
Некротический энтероколит	1	332 (332–332)	32 (32–32)
Более двух осложнений	36	348,2 (61,25–598,475)	31,5 (12,8–44)
Перевод в другой стационар	9	297,5 (132–1426,3)	16 (13–61)
Летальный исход	6	227,1 (161,9–326)	10,5 (7–14,8)
Вся выборка	179	52 (12,5–242)	10 (6–19)
Значимость различий (p)*		< 0,001	< 0,001

Какая-либо значимая связь между основным диагнозом и исходом заболевания отсутствовала. Перивентрикулярная лейкомаляция и хронические заболевания дыхательной системы изолированно не встречались ни в одном случае.

Выявлено, что связь длительности искусственной вентиляции легких и исходом заболевания статистически значима ($p < 0,001$). Максимальная длительность респираторной поддержки отмечалась при бронхолегочной дисплазии и комбинированном исходе (наличие двух и более заболеваний). Минимальная продолжительность ИВЛ была характерна для пациентов с полным выздоровлением. Зависимость между длительностью лечения в ОРИТН и исходом заболевания также была статистически значимой ($p < 0,001$). Максимальная длительность лечения в ОРИТН была при бронхолегочной дисплазии, некротическом энтероколите и комбинированном исходе. При благоприятном исходе заболевания без развития осложнений продолжительность лечения была минимальной (табл. 8).

Обсуждение

Наиболее частой причиной респираторного дистресса у новорожденных является респираторный дистресс-синдром, что особенно справедливо для недоношенных новорожденных. Нередко причиной респираторного дистресса у данной категории пациентов являются асфиксия и внутриамниотическая инфекция. У доношенных детей наиболее часто респираторный дистресс возникает на фоне перенесенной асфиксии в родах, транзиторного тахипноэ новорожденных и синдрома аспирации мекония, хотя частота их встречаемости в общей структуре респираторного дистресс-синдрома достаточно невелика. Полученные в настоящем исследовании результаты несколько отличаются от данных других авторов, хотя и не противоречат им [5, 7, 11, 12, 14, 17–20, 22, 25].

В частности, в исследовании М. Н. Al Ajeli et al. (2019) продемонстрировано, что первое место

в структуре респираторного дистресса занимает транзиторное тахипноэ новорожденного (40,8%), на втором месте находится респираторный дистресс-синдром новорожденных или «болезнь гиалиновых мембран» (34,7%), на третьем месте находится синдром аспирации мекония (14,3%). Врожденная пневмония встречается в 2% случаев, а врожденные пороки развития имеют место у 8,2% пациентов. Авторы отмечают, что транзиторное тахипноэ новорожденных наиболее часто было диагностировано у доношенных или почти доношенных детей, что подтверждается результатами и нашего исследования [5]. Отсутствие в данном исследовании врожденных пороков развития как причин респираторного дистресса связано с тем, что все дети с аномалиями развития, требующими экстренной хирургической коррекции в неонатальном периоде, были исключены.

К. N. Mishra et al. (2020) также полагают, что транзиторное тахипноэ новорожденных занимает лидирующие позиции в структуре причин респираторного дистресса в неонатальном периоде (35,3%), болезнь гиалиновых мембран находится на втором месте (27%), а синдром аспирации мекония встречается лишь в 18,4% случаев, хотя врожденные аномалии имели место у большего количества пациентов (14,2%) по сравнению с данными М. Н. Al Ajeli et al. (2019), где они были зарегистрированы в 8,2% случаев [5, 17].

Относительная разноречивость имеющихся данных, вероятнее всего, обусловлена гетерогенностью пациентов, включенных в отдельно взятые исследования, различными уровнями оказания медицинской помощи, особенностями материально-технического оснащения стационаров и возможностей для диагностического поиска и дифференциальной диагностики.

Обращает на себя внимание отсутствие зависимости между осложнениями во время беременности/родов и основным диагнозом, хотя другими авторами такая связь была установлена [6–8, 15, 16, 23]. В частности, в одном из недавних исследований, выполненном S. Y. Lee et al. (2020), уста-

новлено, что концентрация тиреотропного гормона у матери более 4 mIU/L связана с увеличением риска недоношенности в 2,17 раз и развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных в 2,83 раза [15]. Нами подобная зависимость не выявлена, что, вероятнее всего, связано с тем, что мы учитывали только наиболее тяжелые патологические состояния – преэклампсия, эклампсия, отслойка плаценты и наличие хронической урогенитальной патологии.

С учетом полученных результатов особого внимания, на наш взгляд, заслуживает исследование A. Toijonen et al. (2022), где было продемонстрировано, что естественные роды в ягодичном предлежании на сроке гестации 32–36 недель не сопровождаются увеличением тяжелых осложнений или летальных исходов по сравнению с кесаревым сечением, что отчасти подтверждает отсутствие абсолютных зависимостей между имеющимся осложнением родов и исходом заболевания у новорожденного ребенка [24].

При оценке зависимостей между основным диагнозом и оценкой по шкале Апгар установлено, что минимальная оценка, свидетельствующая о тяжелом состоянии ребенка как на 1, так и на 5 мин, имела место при асфиксии в родах, в то время как максимальная чаще всего встречалась при транзиторном тахипноэ новорожденных и неонатальной пневмонии, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что они возникали у доношенных новорожденных, которые не имели признаков поражения центральной нервной системы и первичного дефицита сурфактанта на фоне морфо-функциональной незрелости легких [13].

Наиболее тяжелое течение респираторного дистресса отмечено у недоношенных новорожденных на фоне асфиксии и неонатальной пневмонии, в то время как у доношенных детей причиной тяжелого респираторного дистресса чаще всего был синдром аспирации мекония, который, по мнению других авторов, также является наиболее частой причиной тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности [18].

Максимальная длительность искусственной вентиляции легких была характерна для недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и внутриамниотической инфекцией. Полученные данные подтверждаются и другими авторами [21].

Среди включенных в исследование детей примерно в 50% случаев имело место полное выздоровление. Среди неблагоприятных исходов заболевания были внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолегочная дисплазия и гемодинамически значимое персистирование открытого артериального протока. Самыми редкими осложнениями были ретинопатия

недоношенных, синдром утечки воздуха и некротический энтероколит. Обращает на себя внимание, что какая-либо статистически значимая связь между основным диагнозом и исходом заболевания отсутствует. Максимальная длительность респираторной поддержки и лечения в ОРИТ отмечалась при бронхолегочной дисплазии, некротическом энтероколите и наличии 2 и более осложнений, при этом не вызывает сомнений, что как сам по себе основной патологический процесс, так и длительная ИВЛ могли стать причиной их развития и оказать негативное влияние на исход заболевания, что свидетельствует о необходимости максимально ранней экстубации и отказа от агрессивных параметров вентиляции.

Из вышеизложенного можно предположить, что исход респираторного дистресса у новорожденных при адекватной оценке тяжести состояния и своевременно начатом обоснованном лечении определяется не основным клиническим диагнозом, а сроком гестации и тяжестью состояния ребенка на момент рождения.

Выводы

1. Наиболее частой причиной респираторного дистресса у новорожденных является респираторный дистресс-синдром (53%), в то время как транзиторное тахипноэ новорожденного и неонатальная пневмония встречались лишь в 3% случаев.

2. У недоношенных новорожденных самой частой причиной респираторного дистресса была внутриамниотическая инфекция и асфиксия в родах, у доношенных – синдром аспирации мекония.

3. Основным исходом респираторного дистресса новорожденных, независимо от основного диагноза, было полное выздоровление (47%). Среди неблагоприятных исходов заболевания преобладали внутрижелудочковое кровоизлияние (12%), бронхолегочная дисплазия (5%) и гемодинамически значимое персистирование артериального протока (4%).

Ограничения. В качестве недостатка настоящего исследования следует отметить то, что оно было выполнено на базе отделений реанимации и интенсивной терапии медицинских учреждений III уровня, оказывающих высококвалифицированную помощь новорожденным, при этом большая часть пациентов была представлена детьми с низкой и очень низкой массой тела при рождении, что могло оказать влияние на структуру респираторного дистресса и его исходы. С целью получения более достоверной информации необходимо проведение мультицентрового исследования с участием большего количества медицинских организаций различного уровня оказания помощи.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Александрович Ю. С., Пшениснгов К. В. Интенсивная терапия новорожденных. СПб.: Н-Л, 2013. – 672 с.
2. Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Павловская Е. Ю. и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 56–63. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
3. Хиенас В., Александрович Ю. С., Пшениснгов К. В., Прометной Д. В., Паулаускене З., Стасова Ю. В. Оценка эффективности ранней неинвазивной респираторной поддержки у доношенных новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 20–26. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-20-26.
4. Хиенас В., Александрович Ю. С., Пшениснгов К. В., Прометной Д. В., Пилипенко И. И., Кольцов М. А. Респираторная поддержка у недоношенных новорожденных в родильном зале // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 50–58.
5. Al Ajeli M. H., Shukr M., Abd Al-Hassin Hachim B. Prevalence and etiology of respiratory distress in newborns in the Fallujah teaching hospital for women and children // *Karbala J. Med.* – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 2199–2202.
6. Atasay B., Akin I. M., Alan S. Respiratory distress and management strategies in the newborn // *Respiratory Management of Newborn* // Tech. – 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/64397>.
7. Aynalem Y. A., Mekonen H., Akalu T. Y. et al. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 7. – e0235544. Doi: 10.1371/journal.pone.0235544.
8. Aziz K., Lee H. C., Escobedo M. B. et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 16, suppl 2. – S524–S550. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000902.
9. Chen I. L., Chen H. L. New developments in neonatal respiratory management // *Pediatr Neonatol.* – 2022. – Vol. 63, № 4. – P. 341–347. Doi: 10.1016/j.pedneo.2022.02.002.
10. Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: tackling a worldwide problem // *P T*. – 2019. – Vol. 44, № 1. – P. 12–14. PMID: 30675087.
11. Harshini B. P., Ananda Kumar T. S., Kumar G. V. et al. An etiological study of respiratory distress in neonates in a tertiary care medical college hospital // *Pediatric Rev Int J Pediatr Res.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 22–26. URL: <https://pediatrics.medresearch.in/index.php/ijpr/arti cle/view/566>.
12. Hibbard J. U., Wilkins L., Sun L. et al. Respiratory morbidity in late preterm births // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, № 4. – P. 419–425. Doi: 10.1001/jama.2010.1015.
13. Jha K., Nassar G. N., Makker K. Transient tachypnea of the newborn // *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2022.
14. Kumar A., Bhat B. V. Epidemiology of respiratory distress of newborns // *Indian J Pediatr.* – 1996. – Vol. 63, № 1. – P. 93–98. Doi: 10.1007/BF02823875.
15. Lee S. Y., Cabral H. J., Aschengrau A. et al. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 105, № 5. – e2015–e2023. Doi: 10.1210/clinem/dgz275.
16. Madar J., Roehr C. C., Ainsworth S. et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth // *Resuscitation*. – 2021. – Vol. 161. – P. 291–326. Doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014.
17. Mishra K. N., Kumar P., Gaurav P. Aetiology and prevalence of respiratory distress in newborns delivered at DMCH, Darbhanga, Bihar, India // *J Evolution Med Dent Sci.* – 2020. – Vol. 9, № 48. – P. 3655–3659. Doi: 10.14260/jemds/2020/802.
18. Monfredini C., Cavallini F., Villani P. E. et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review // *Children (Basel)*. – 2021. – Vol. 8, № 3. – P. 230. Doi: 10.3390/children8030230.
19. Raha B. K., Alam M. J., Bhuiyan M. A. Q. Spectrum of respiratory distress in newborn: a study from a tertiary care military hospital // *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 4–8. Doi: 10.3329/jbcps.v39i1.50450.
20. Rao G. C., Rao M. S. Etiological profile of respiratory distress in first day of life of a newborn baby // *Int J Contemp Pediatr.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 210–214. Doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20164606.
21. Rocha G., Soares P., Gonçalves A. et al. Respiratory care for the ventilated neonate // *Can Respir J.* – 2018. – 7472964. Doi: 10.1155/2018/7472964.
22. Söderström F., Agren J., Sindelar R. Early extubation is associated with shorter duration of mechanical ventilation and lower incidence of bronchopulmonary
1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Intensive care of neonate. St. Petersburg, N-L, 2013, pp. 672. (In Russ.)
2. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pavlovskaya E.Yu. et al. Features of Microbiota in Newborns in Critical Condition at Admission to the Intensive Care Unit of a Specialized Hospital. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 56–63. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
3. Chijenias V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Prometnoy D.V., Paulauskene Z., Stasova Yu.V. Evaluation of early non-invasive respiratory support efficiency in mature newborns. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 20–26. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-20-26.
4. Chijenias V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Prometnoy D.V., Pilypiene I., Koltsov M.A. Respiratory support of preterm neonates in delivery room. *Neonatology: News, Opinions, Training*, 2017, no. 2, pp. 50–8. (In Russ.)
5. Al Ajeli M.H., Shukr M., Abd Al-Hassin Hachim B. Prevalence and etiology of respiratory distress in newborns in the Fallujah teaching hospital for women and children. *Karbala J. Med.*, 2019, vol. 12, no. 2, pp. 2199–2202.
6. Atasay B., Akin I.M., Alan S. Respiratory distress and management strategies in the newborn. *Respiratory Management of Newborns*. Tech, 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/64397>.
7. Aynalem Y.A., Mekonen H., Akalu T.Y. et al. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 7, e0235544. Doi: 10.1371/journal.pone.0235544.
8. Aziz K., Lee H.C., Escobedo M.B. et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2020, vol. 142, no. 16, suppl 2, pp. S524–S550. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000902.
9. Chen I.L., Chen H.L. New developments in neonatal respiratory management. *Pediatr Neonatol.*, 2022, vol. 63, no. 4, pp. 341–347. Doi: 10.1016/j.pedneo.2022.02.002.
10. Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: tackling a worldwide problem. *P T*, 2019, vol. 44, no. 1, pp. 12–14. PMID: 30675087.
11. Harshini B.P., Ananda Kumar T.S., Kumar G.V. et al. An etiological study of respiratory distress in neonates in a tertiary care medical college hospital. *Pediatric Rev Int J Pediatr Res.*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 22–26. URL: <https://pediatrics.medresearch.in/index.php/ijpr/arti cle/view/566>.
12. Hibbard J.U., Wilkins L., Sun L. et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*, 2010, vol. 304, no. 4, pp. 419–425. Doi: 10.1001/jama.2010.1015.
13. Jha K., Nassar G.N., Makker K. Transient tachypnea of the newborn. *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2022.
14. Kumar A., Bhat B.V. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr.*, 1996, vol. 63, no. 1, pp. 93–98. Doi: 10.1007/BF02823875.
15. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A. et al. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2020, vol. 105, no. 5, pp. e2015–e2023. Doi: 10.1210/clinem/dgz275.
16. Madar J., Roehr C.C., Ainsworth S. et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*, 2021, vol. 161, pp. 291–326. Doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014.
17. Mishra K.N., Kumar P., Gaurav P. Aetiology and prevalence of respiratory distress in newborns delivered at DMCH, Darbhanga, Bihar, India. *J Evolution Med Dent Sci.*, 2020, vol. 9, no. 48, pp. 3655–3659. Doi: 10.14260/jemds/2020/802.
18. Monfredini C., Cavallini F., Villani P.E. et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review. *Children (Basel)*, 2021, vol. 8, no. 3, pp. 230. Doi: 10.3390/children8030230.
19. Raha B.K., Alam M.J., Bhuiyan M.A.Q. Spectrum of respiratory distress in newborn: a study from a tertiary care military hospital. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 2020, vol. 39, no. 1, pp. 4–8. Doi: 10.3329/jbcps.v39i1.50450.
20. Rao G.C., Rao M.S. Etiological profile of respiratory distress in first day of life of a newborn baby. *Int J Contemp Pediatr.*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 210–214. Doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20164606.
21. Rocha G., Soares P., Gonçalves A. et al. Respiratory care for the ventilated neonate. *Can Respir J.*, 2018, 7472964. Doi: 10.1155/2018/7472964.
22. Söderström F., Agren J., Sindelar R. Early extubation is associated with shorter duration of mechanical ventilation and lower incidence of bronchopulmonary

- dysplasia // *Early Hum Dev.* – 2021. – Vol. 163. – 105467. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105467.
23. Sweet D. G., Carnielli V. P., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update. // *Neonatology.* – 2023. – Vol. 120, № 1. – P. 3–23. Doi: 10.1159/000528914.
 24. Toijonen A., Heinonen S., Gissler M. et al. Neonatal outcome in vaginal breech labor at 32+0-36+0 weeks of gestation: a nationwide, population-based record linkage study // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 211. Doi: 10.1186/s12884-022-04547-9.
 25. Tochie J. N., Choukem S. P., Langmia R. N. et al. Neonatal respiratory distress in a reference neonatal unit in Cameroon: an analysis of prevalence, predictors, etiologies and outcomes // *Pan Afr Med J.* – 2016. – Vol. 24. – P. 152. Doi: 10.11604/pamj.2016.24.152.7066.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александрович Юрий Станиславович

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Темирова Джамиля Алибулатовна

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра.
194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45 к. 2.
E-mail: temirova.2013@list.ru, ORCID: 0009-0003-2854-8473

Васильев Сергей Васильевич

ООО «Экспертно-юридический центр», д-р техн. наук, профессор.
111024, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 20, помещ. 3/н.
E-mail: vasilievsenator@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3485-4050

Боронина Ирина Владимировна

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
E-mail: irinaboronina@bk.ru, ORCID: 0000-0003-2266-3297, тел.: 8 (473) 257-97-07.

Быков Юрий Витальевич

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО.
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Михаила Морозова, д. 8.
E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Aleksandrovich Yuri S.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 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.
2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Temirova Jamilya A.

Leningrad Regional Clinical Hospital, Anesthesiologist and Intensive Care Physician of the Department of Neonatal Intensive Care and Premature Infants of the Perinatal Center.
45, Build 2, Lunacharskogo ave., Saint Petersburg, 194291, Russia.
E-mail: temirova.2013@list.ru ORCID: 0009-0003-2854-8473

Vasilyev Sergey V.

Expert Legal Center LLC, Dr. of Sci. (Technical), Professor.
20, room 3, Entuziastov str. Moscow, 111024, Russia 111024.
E-mail: vasilievsenator@gmail.com ORCID: 0000-0002-3485-4050

Boronina Irina V.

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia.
E-mail: irinaboronina@bk.ru, ORCID: 0000-0003-2266-3297, phone.: 8(473)257-97-07

Bykov Yuri V.

Stavropol State Medical University, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of Additional Professional Education.
8, Mikhail Morozov str., Stavropol, 355017, Russia.
E-mail: yubykov@gmail.com ORCID: 0000-0003-4705-3823



Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – Pro и Contra

А. В. ГОЛОМИДОВ¹, А. А. ЗАДВОРНОВ², А. В. ИВАНОВА³, О. Г. КРЮЧКОВА¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ³, В. Г. МОЗЕС⁴, К. Б. МОЗЕС¹

¹ Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, г. Кемерово, РФ

² Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова, г. Кемерово, РФ

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

⁴ Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема интенсивной терапии шока различной этиологии в неонатологии остается актуальной. Анатомо-физиологические особенности сердечно-сосудистой системы и изменения, которые происходят в течение первых недель жизни у детей, влияют на выбор и дозы препаратов для разрешения критического состояния. Недостатки имеющихся в неонатологии медикаментов для коррекции артериальной гипотензии и шока обусловили поиск новых препаратов для лечения таких пациентов.

Левосимендан – это кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сердца к кальцию, оказывающее положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постнагрузку сердца. В неонатальной практике левосимендан применяется уже более 15 лет, однако отсутствие до настоящего времени крупных исследований, оценивающих его эффективность и безопасность у новорожденных, существенно ограничивают его использование. Несколько исследований демонстрировали положительное влияние препарата на церебральную, системную перфузию и оксигенацию у новорожденных с синдромом низкого сердечного выброса, безопасность, низкую частоту побочных эффектов и снижение времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей после коррекции пороков сердца и у новорожденных, перенесших асфиксию. Однако большинство опубликованных результатов клинического применения левосимендана в неонатологии ограничивается несколькими наблюдениями либо низким качеством дизайна исследования.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о хорошем потенциале препарата в качестве средства инотропной поддержки, однако отсутствуют убедительные данные о влиянии левосимендана на выживаемость новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Ключевые слова: новорожденные, левосимендан, синдром полиорганной недостаточности, шок, артериальная гипотония

Для цитирования: Голомидов А. В., Задворнов А. А., Иванова А. В., Крючкова О. Г., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б. Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – Pro и Contra // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 84–93. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.

Levosimendan in pediatric and neonatal practice – Pro and Contra

A. V. GOLOMIDOV, A. A. ZADVORNOV, A. V. IVANOVA, E. V. GRIGORIEV, O. G. KRYUCHKOVA, V. G. MOSES, K. B. MOSES

¹ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev, Kemerovo, Russia

² Kuzbass Pediatrics Regional Clinical Hospital named after Y. A. Atamanov, Kemerovo, Russia

³ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

⁴ Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The problem of intensive shock therapy of various etiologies in neonatology remains relevant. Anatomical and physiological features of the cardiovascular system and changes that occur during the first weeks of life in children affect the choice and dose of drugs to resolve a critical condition. The shortcomings of medications available in neonatology for the correction of arterial hypotension and shock led to the search for new drugs for the treatment of such patients.

Levosimendan is a cardiotonic agent that increases the sensitivity of the heart to calcium, has a positive inotropic and vasodilatory effect, reducing preload and postload of the heart. Levosimendan has been used in neonatal practice for more than 15 years, but the lack of major studies to date evaluating its effectiveness and safety in newborns significantly limits its use. Several studies have demonstrated a positive effect of the drug on cerebral, systemic perfusion and oxygenation in newborns with low cardiac output syndrome, safety, low frequency of side effects and reduced time spent in the intensive care unit for newborns after correction of heart defects and in newborns who have suffered asphyxia. However, most of the published results of the clinical use of levosimendan in neonatology are limited to a few observations or poor quality of the study design.

The available literature data indicate a good potential of the drug as a means of inotropic support, however, there is no convincing data on the effect of levosimendan on the survival of newborns in critical condition.

Keywords: newborns, levosimendan, multiple organ failure syndrome, shock, arterial hypotension

For citation: Golomidov A. V., Zadvornov A. A., Ivanova A. V., Grigoriev E. V., Kryuchkova O. G., Moses V. G., Moses K. B. Levosimendan in pediatric and neonatal practice – Pro and Contra. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 84–93. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.

Для корреспонденции:

Александр Владимирович Голомидов
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Correspondence:

Aleksandr V. Golomidov
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Введение

Актуальной проблемой интенсивной терапии критического состояния в неонатологии является лечение шока различного генеза. Как и у взрослых, шок у новорожденных может быть обусловлен мно-

жеством причин. Тем не менее, структурные и метаболические аспекты сердечно-сосудистой системы и изменения, которые происходят в течение первых недель жизни у таких пациентов, имеют свои особенности, влияющие на выбор и дозы препаратов для терапии критического состояния (табл. 1) [40].

Таблица 1. Основные причины сердечно-сосудистой недостаточности в неонатальном периоде жизни (С. Е. Schwarz, 2020) [35]

Table 1. The main causes of cardiovascular insufficiency in the neonatal period of life (С. Е. Schwarz, 2020) [35]

Фактор	Возможные гемодинамические нарушения
Незрелый миокард	Снижение сократительной способности миокарда, изменение наполнения, снижение сердечного выброса, снижение эффекта эндогенных и экзогенных катехоламинов
Незрелый сосудистый тонус	Снижение или увеличение системного сосудистого сопротивления (SVR), снижение эффекта действия катехоламинов
Открытый артериальный проток	Патологическое шунтирование крови, зависящее от системного сосудистого сопротивления и легочного сосудистого сопротивления (PVR), измененный сердечный выброс
Сепсис	Влияние на SVR и PVR, нарушение сократимости миокарда, уменьшение ОЦК
Гипоксия	Измененный SVR и PVR, нарушение сократимости миокарда
Лечебная гипотермия у новорожденных	Увеличение SVR, снижение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса
Поражение дыхательной системы, например, респираторный дистресс-синдром, персистирующая легочная гипертензия новорожденного	Высокое PVR, патологическое шунтирование справа налево, гипоксия
Механическая вентиляция легких/пневмоторакс	Уменьшение ОЦК и транспортной способности крови, снижение сердечного выброса

Таблица 2. Основные инотропные и вазопрессорные препараты, используемые в неонатологии для терапии шока [40]

Table 2. The main inotropic and vasopressor drugs used in neonatology for shock therapy [40]

Препарат	Доза	Точка приложения	Эффект
Дофамин	1–4 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Дофаминергические рецепторы 1 и 2 типа	Расширение почечных и брыжеечных сосудов
	4–10 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β1- и β2-адренорецепторы	Инотропный эффект
	11–20 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	α1- и α2-адренорецепторы	Вазопрессорный эффект, увеличение SVR, PVR
Добутамин	5–20 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β1- и β2-адренорецепторы рецепторы, некоторое влияние на α-адренорецепторы	Инотропный эффект, снижение SVR, увеличивает сердечный выброс
Адреналин	0,02–0,3 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β2-адренорецепторы	Инотропный эффект, снижение SVR
	0,3–1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ > 1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β1- и β2-адренорецепторы α1-адренорецепторы	Вазопрессорный эффект, повышение SVR
Норадреналин	0,1–1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	α1- и α2-адренорецепторы	Вазопрессорный эффект, повышение SVR
Гидрокортизон	1–2,5 мг/кг	Повышение чувствительности к катехоламинам	Четко не определены
Вазопрессин	0,018–0,12 ед·кг ⁻¹ ·ч ⁻¹	Рецепторы к вазопрессину 1 типа	Повышение SVR без вазопрессорного эффекта
Милринон	0,25–0,75 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Ингибитор фосфодиэстеразы III, оказывает влияние на β1 и β2-адренорецепторы	Инодилаторный (комбинация положительной инотропии и вазодилатации) эффект, лузитропный (повышение скорости расслабления миокарда) эффект, повышение сократимости миокарда, снижение SVR
Левосимендан	0,1–0,4 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Множественное действие, включая эффект ингибитора фосфодиэстеразы при более высоких дозах	Инодилаторный эффект, повышение сократительной способности без увеличения потребности миокарда в кислороде

Традиционная практика лечения острой сердечно-сосудистой недостаточности у новорожденных в критическом состоянии включает в себя назначение препаратов с положительным инотропным эффектом, действие которых направлено на увеличение сократительной способности сердца и, соответственно, сердечного выброса (табл. 2).

Исторически самыми распространенными инотропными препаратами являлись катехоламины [1], действие которых было направлено на активацию бета-1-адренорецепторов и увеличение выброса кальция из саркоплазматического ретикулума (кальциевые мобилизаторы). Существенным недостатком катехоламинов инотропного действия является энергетическое истощение кардиомиоцитов,

обусловленное необходимостью обратного захвата избыточного количества кальция АТФ-зависимыми транспортерами, что может привести к прогрессированию сердечной недостаточности и жизнеугрожающим аритмиям. В неонатологии, особенно на фоне незрелости, длительного приема катехоламинов и относительной надпочечниковой недостаточности, меняется экспрессия сердечно-сосудистых адренорецепторов, что может сопровождаться феноменом тахифилаксии.

Недостатки катехоламинов обусловили поиск новых «несимпатомиметических инотропных препаратов», основанный на более глубоком понимании клеточных механизмов сокращения кардиомиоцитов. Первым таким препаратом является амринон,

синтезированный и внедренный в клиническую практику в конце 1970-х и начале 1980-х гг. эффект которого опосредован ингибированием фосфодиэстеразы 3 типа с накоплением циклического АМФ, что усиливает сократимость миокарда. Однако, несмотря на несимпатергическое действие ингибиторов фосфодиэстеразы, их положительный инотропный эффект также сопровождается повышением концентрации кальция в миофибриллярной жидкости, что приводит к неблагоприятным эффектам, сходным с теми, что наблюдаются при применении катехоламинов [6].

В то же время две исследовательские группы под руководствами Каспара Рюгг (Гейдельберг, Германия) и Джона Соларо (Чикаго, США) предложили концепцию инотропных препаратов, действие которых опосредовано не повышением выброса кальция из саркоплазматического ретикула, а увеличением чувствительности к кальцию сократительного аппарата кардиомиоцита, что получило название «кальций-сенситизирующий эффект». Первым синтезированным препаратом был пимобendan, данные о котором были опубликованы в 1984 г. [29].

Спустя несколько лет компанией Орион Фарма (Финляндия) был синтезирован препарат с кальций-сенситизирующими свойствами OR-1259, получивший в последующем название «левосимендан», который позже был внедрен в клиническую практику в странах Европы [31]. Левосимендан – это кардиотоническое средство, повышающее чувствительность миоцитов к кальцию путем связывания с сердечным тропонином С в кальций-зависимом образе, оказывающее положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постнагрузку сердца. Увеличение сердечного выброса под действием левосимендана не связано с более высоким потреблением кислорода миокардом, что обычно наблюдается при введении катехоламинов и милринона.

Сегодня левосимендан лицензирован для применения более чем в 60 странах, однако его применение в неонатологии является предметом оживленных дискуссий. Это обусловлено несколькими факторами.

Во-первых, левосимендан разрешен для применения не во всех странах – в США и Канаде продолжаются клинические испытания препарата, так как, по мнению FDA (Food and Drug Administration, США), имеющихся клинических испытаний недостаточно для доказательств его эффективности [24].

Во-вторых, левосимендан показан только для кратковременной терапии острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности стандартной терапии и необходимости поддержания сократительной функции миокарда [27]. Это показание основано на экспертном мнении, закрепленном в консенсусе 2016 г. В то же время вопрос практического применения препарата при других клинических

ситуациях находится пока в процессе накопления научных данных.

В-третьих, препарат не разрешен для применения в детском возрасте и в периоде новорожденности, что осложняет его применение в неонатологии, вынуждая врача делать назначение по принципу «офф-лейбл».

В-четвертых, окончательный ответ на вопрос об эффективности левосимендана в педиатрии и неонатологии может быть получен только после окончания продолжающихся сегодня крупных клинических исследований.

Клиническая эффективность левосимендана

На этапе старта клинических испытаний на взрослых пациентах с острым прогрессирующим течением ХСН левосимендан демонстрировал хорошие результаты по сравнению с другими препаратами, особенно в отношении «суррогатных» показателей, характеризующих функцию сердца [2]. Речь идет, прежде всего, об исследованиях LIDO, RUSSLAN и REVIVE [28]. Основываясь на этих исследованиях, Европейское общество кардиологов включило в 2016 г. препарат в клинические рекомендации по лечению острой сердечной недостаточности и ХСН у пациентов с гипотензией и/или симптомами/признаками гипоперфузии (класс доказательств IIb; уровень доказательности C) [18, 30]. В этом же году было опубликовано экспертное мнение о полезности препарата в острых случаях сердечной недостаточности, осложняющих острый коронарный синдром [27]: левосимендан рекомендован в качестве первой линии лечения для всех пациентов с острой сердечной недостаточностью, принимающих бета-блокаторы и/или у пациентов с низким диурезом на фоне его стимуляции [20, 41]. Несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) также демонстрировали эффективность левосимендана у кардиохирургических пациентов для профилактики синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ) [25, 45].

По мере накопления опыта в литературе начал появляться определенный скепсис в отношении влияния левосимендана на такой ключевой показатель, как выживаемость пациентов, причем это касалось различных клинических ситуаций (табл. 3).

Несколько РКИ, включая исследование SURVIVE (2007 г., сравнение эффективности и безопасности внутривенного введения левосимендана или добутамина у 1327 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, которым требовалась инотропная поддержка) показали отсутствие влияния препарата на выживаемость пациентов [5].

Сразу 3 крупных многоцентровых РКИ, оценивающих применение левосимендана в кардиохирургии – LEVO-CTS (влияние препарата на смертность у кардиохирургических пациентов) [15], СНЕЕТАН (влияние препарата на смертность кардиохирургических пациентов, у которых развился

Таблица 3. Последние исследования эффективности левосимендана у взрослых пациентов и у детей [28]

Table 3. Recent studies on the effectiveness of levosimendan in adult patients in children [28]

Название исследования	Результаты
<i>Взрослые пациенты</i>	
Эффективность левосимендана у пациентов с кардиогенным шоком, осложняющим инфаркт миокарда (2017) [12]	Метаанализ 13 РКИ, 648 пациентов. Вывод – левосимендан положительно влияет на некоторые гемодинамические показатели, но не улучшает выживаемость пациентов. Наблюдалось незначительное снижение смертности в группе левосимендана по сравнению с контрольной группой (RR = 0,82 [0,65;1,01], p = 0,07, I2 = 0%). У пациентов, получавших левосимендан, легочное артериальное давление и конечный систолический объем были значительно снижены, в то время как сердечный индекс, индекс сердечной силы, фракция выброса, среднее артериальное давление и венозная сатурация были значительно увеличены. Не было отмечено различий в показателях SOFA, днях пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в скорости клубочковой фильтрации
Левосимендан против добутамина при сердечной дисфункции, обусловленной сепсисом (2021) [23]	Метаанализ 6 РКИ, 192 пациента. Вывод – левосимендан в сравнении с добутамином не оказывал влияния на выживаемость пациентов. У пациентов, получавших левосимендан, были лучшие показатели сердечного выброса, наблюдалось более выраженное снижение лактата в крови, однако не было различий в смертности в ОРИТ (OR = 0,72 [0,39;1,33]; I2 = 0%, p = 0,99)
Эффективность левосимендана у пациентов с сердечной недостаточностью, осложняющей острый коронарный синдром (2017) [20, 41]	Метаанализ 9 РКИ, 1065 пациентов. По сравнению с плацебо левосимендан значительно снижал летальность и частоту утяжеления состояния у пациентов с СН, однако в сравнении с добутамином статистически значимого положительного эффекта не наблюдалось
Инотропные средства в лечении кардиогенного шока или синдрома низкого сердечного выброса (CHSV) (2018) [35]	Кокрейновский обзор 15 РКИ, большинство из которых были признаны как исследования низкого качества. В части обзоров исследовалась эффективность левосимендана по сравнению с добутамином, эноксимоном или плацебо. Левосимендан по сравнению с добутамином снижал краткосрочную смертность (RR = 0,60, 95% CI 0,37 – 0,95), однако данный эффект не подтверждался при долгосрочном наблюдении. Также статистические погрешности не позволяли сделать вывод об эффективности левосимендана по сравнению с плацебо (RR = 0,48, 95% CI 0,12–1,94) или эноксимоном (RR = 0,50, 95% CI 0,22 – 1,14)
Оценка эффективности и безопасности левосимендана и добутамина при сердечной недостаточности (2021) [18]	Метаанализ 9 РКИ, 2305 пациентов. Применение левосимендана по сравнению с добутамином было связано со снижением смертности в периоде 30 суток (OR = 0,65; 95% CI 0,50 – 0,86; p = 0,002; I2 = 47%) и 180 суток (OR = 0,84; 95% CI: 0,67 – 1,04; p = 0,11; I2 = 36%)
Прерывистая инфузия левосимендана у амбулаторных пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (2021) [9]	Систематический обзор 15 РКИ, 984 пациента с терминальной стадией ХСН, получающие прерывистую инфузию левосимендана. Отмечалось улучшение качества жизни пациентов, однако применение препарата не было связано со снижением смертности (RR = 0,65, 95% CI 0,38 – 1,093, p = 0,10, 6 РКИ, I2 = 0)
Эффективность левосимендана у пациентов с острой сердечной недостаточностью (2018) [47]	Метаанализ 7 РКИ, 257 пациентов, сравнение левосимендана проводилось с дофамином. Применение инотропных препаратов снижало смертность, однако различий между левосименданом и дофамином в показателях смертности не было
Влияние левосимендана на смертность от сепсиса и септического шока (2019) [13]	Метаанализ 20 РКИ, 1467 пациентов. Левосимендан в сравнении с другими инотропными препаратами и плацебо улучшал показатели лактата (VMD = -1,04, 95% CI -1,47–0,60, p < 0,00001), сердечного выброса (VMD = 0,51, 95% CI 0,06 – 0,95, p = 0,02), однако не снижал показатели смертности (RR = 0,90, 95% CI 0,79 – 1,03, p = 0,13)
Применение инотропных препаратов для лечения кардиогенного шока или синдрома низкого сердечного выброса (2020) [42]	Кокрейновский метаанализ 19 РКИ, 2385 пациентов. Оценивалась эффективность левосимендана по сравнению с добутамином (кратковременная смертность: RR = 0,60, 95% CI 0,36 – 1,03; долгосрочная смертность: RR = 0,84, 95% CI 0,63 – 1,13, доказательства низкого качества), эноксимоном (кратковременная смертность: RR = 0,50, 0,22 – 1,14, доказательства крайне низкого качества; долгосрочная смертность: данные отсутствуют) или плацебо (краткосрочная смертность: данные отсутствуют; долгосрочная смертность: RR = 0,55, 95% CI 0,16 – 1,90, доказательства крайне низкого качества). Выводы авторов – в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих какую-либо специфическую инотропную терапию для снижения смертности у гемодинамически нестабильных пациентов с кардиогенным шоком или CHSV
<i>Педиатрические пациенты</i>	
Применение левосимендана в педиатрической и неонатальной практике (2013)	Обзор 31 исследования, оценивающего эффективность левосимендана у детей разного возраста – от новорожденности до 18 лет. Результаты обзора показали увеличение послеоперационной выживаемости новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, однако большинство исследований имели малый объем пациентов, что ограничивало их ценность
Применение левосимендана в педиатрической практике при кардиохирургии, хронической сердечной недостаточности, первичных врожденных пороках сердца, сепсисе, сердечной дисфункции, связанной с онкологическими заболеваниями (2015) [38]	Обзор 24 РКИ (623 ребенка). Выводы авторов – в большинстве РКИ отмечалось улучшение эхокардиографических показателей, характеризующих функцию миокарда, уровня лактата, повышение венозной сатурации, но отсутствие влияния на длительность госпитализации и смертность пациентов

Окончание табл. 3

End of Table 3

Название исследования	Результаты
Применения левосимендана у детей с сердечной недостаточностью (2022) [39]	Обзор 44 РКИ (1131 детей), введение левосимендана ассоциировалось со значительным улучшением $ScvO_2$ и тенденцией к снижению послеоперационного уровня лактата, однако не оказывало никакого влияния на клинические исходы. Выводы авторов – в целом качество доказательств по применению левосимендана в педиатрии низкое, необходимы дальнейшие РКИ более высокого качества
Профилактическое применение левосимендана для предупреждения синдрома низкого сердечного выброса и смертности у детей, перенесших операции по поводу врожденных пороков сердца (2017) [17]	Кокрейновский метаанализ 5 РКИ, 212 детей. Левосимендан по сравнению с другими препаратами не влиял на риск смертности ($RR = 0,47$, 95% CI 0,12–1,82; 123 пациента, 3 РКИ) и частоту СНСВ ($RR = 0,64$, 95% CI 0,39–1,04; 83 пациента, 2 РКИ), продолжительность пребывания в ОРИТ ($MD = 0,33$ дня, 95% CI – 1,16–1,82; 188 пациентов, 4 РКИ), продолжительность пребывания в стационаре ($MD = 0,26$ дней, 95% CI – 3,50–4,03; 75 пациентов, 2 РКИ), продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($MD = 0,04$ дня, 95% CI – 0,08–0,0; 208 пациентов, 5 РКИ) и риск применения искусственного кровообращения и пересадки сердца ($RR = 1,49$, 95% CI 0,19–11,37; 60 пациентов, 2 РКИ). Выводы авторов – уровень доказательств недостаточен, чтобы судить о том, предотвращает ли профилактический прием левосимендана синдром низкого сердечного выброса и смертность у педиатрических пациентов, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца
Левосимендан в детской кардиоанестезиологии (2022) [21]	Метаанализ 9 РКИ (539 детей), изучалось профилактическое введение левосимендана в сравнении с плацебо, милриноном или добутамином
Стратегии предотвращения острого повреждения почек у новорожденных и детей после кардиохирургических операций (2021)	Метаанализ 12 РКИ (2339 детей) не смог продемонстрировать каких-либо существенных различий в исходах при применении ацетаминофена, аминофиллина, левосимендана, милринона. Левосимендан снижал частоту синдрома низкого сердечного выброса ($RR = 0,80$, 95% CI 0,40–0,89, $p = 0,01$) и повышал сердечный индекс ($MD = 0,17$ lmin ⁻¹ m ⁻² , 95% CI 0,06–0,28, $p = 0,003$), не влияя при этом на другие исходы: смертность, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, частоту острого поражения почек, продолжительность ИВЛ и показатели лактата сыворотки крови, $ScvO_2$, сывороточного креатина
Неонатальные пациенты	
Эффективность левосимендана на экспериментальной модели неонатальной асфиксии (2012) [10]	Эксперимент на животных (новорожденные поросята). Левосимендан значительно увеличивал сердечный выброс, но не оказывал выраженного эффекта на региональную перфузию
Применение инотропных препаратов у новорожденных с асфиксией (2018) [19]	Обзор доклинических и клинических исследований эффективности инотропных препаратов, применяющихся при асфиксии новорожденных. Выводы авторов – большинство опубликованных результатов клинического применения левосимендана в неонатологии ограничивается несколькими наблюдениями

послеоперационный СНСВ), и LICORN (профилактика СНСВ у пациентов с низкой фракцией выброса, перенесших аортокоронарное шунтирование) не выявили влияния препарата на выживаемость данной категории больных. В результате появился обзор E. Santino (2018) «Левосимендан в периоперативной кардиопротекции – миф или реальность?», оценивающий 54 РКИ и показавший отсутствие преимуществ препарата перед другими инотропными агентами при ведении такой категории пациентов [34].

Теоретически левосимендан должен быть эффективен при септическом шоке, потому что противодействует аномальному внутриклеточному обмену кальция, играющему важную роль в патогенезе депрессии миокарда при сепсисе [16]. Однако исследования, сравнивающие эффективность катехоламинов с левосименданом у пациентов с септическим шоком, не показали существенной пользы от последнего [13, 26]. В частности, по данным метаанализа 6 РКИ (2021 г., 192 пациента с сепсисом) левосимендан, по сравнению с добутамином, у пациентов с септическим шоком приводил к улучшению «суррогат показателей» (улучшение сердечного индекса (ΔCI) ($SMD = 0,90$ [0,20;1,60]; $I^2 = 76\%$, $p < 0,01$) и индекса работы левого желудочка ($\Delta LVSWI$) ($SMD = 1,56$ [0,90;2,21]; $I^2 = 65\%$, $p = 0,04$), статистически

значимое снижение лактата крови ($MD = -0,79$ [–1,33;0,25]; $I^2 = 68\%$, $p < 0,01$) через 24 ч после медикаментозного вмешательства соответственно), однако не снижал смертность от всех причин в ОРИТ ($OR = 0,72$ [0,39, 1,33]; $I^2 = 0\%$, $p = 0,99$). Исследование LeoPARDS (The Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis, 2016 г., 515 пациентов) показало, что добавление левосимендана к стандартной терапии сепсиса у взрослых пациентов не влияло на смертность (абсолютная разница с плацебо 3,6%; 95% CI –4,5–11,7; $p = 0,43$) и снижало вероятность успешного отлучения от ИВЛ ($RR 0,77$; 95% CI 0,60–0,97; $p = 0,03$). Поэтому в клинических рекомендациях по лечению сепсиса у взрослых у пациентов с септическим шоком и сердечной дисфункцией со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватный объемный статус и артериальное давление, использование левосимендана не рекомендуется. В отечественных клинических рекомендациях «Септический шок в акушерстве» (2022) допускается назначение левосимендана при невозможности использования добутамина или потере чувствительности к катехоламинам, но с оговоркой, что его влияние на летальность при септическом шоке остается не доказанным.

Использование левосимендана при кардиогенном шоке может быть полезным, поскольку улучшает

несколько гемодинамических параметров, включая сердечный выброс и ударный объем без увеличения потребности миокарда в кислороде [44]. Однако небольшой Кокрейновский метаанализ (2014 г., дополнен в 2018 г., 4 РКИ, 63 пациента) не подтвердил преимущество левосимендана перед добутамином в снижении смертности у пациентов с кардиогенным шоком и низким сердечным выбросом ($HR = 0,33$; $95\% CI 0,11 - 0,97$) [43].

В целом, резюмируя данные литературы, можно свидетельствовать о недостаточности научных данных об эффективности левосимендана по сравнению с другими инотропными препаратами в отношении выживаемости взрослых пациентов.

Применение левосимендана в педиатрии и неонатологии

Так же, как и у взрослых пациентов, первые клинические испытания и научный опыт применения левосимендана в педиатрической практике показали обнадеживающие результаты у детей с острой сердечной недостаточностью на фоне сепсиса, первичных заболеваний миокарда, при лечении и профилактики СНСВ при кардиохирургических операциях и т. п. [4, 36, 37, 46]. Последние 15 лет левосимендан начал широко применяться в педиатрии и, например, с 2015 г. рекомендуется Немецким обществом детской кардиологии в качестве средства лечения острой сердечной недостаточности второй линии, а в международных рекомендациях по септическому шоку препарат показан для педиатрических пациентов для лечения стойкого низкого сердечного выброса с высоким системным сосудистым сопротивлением и нормальным артериальным давлением [8].

Тем не менее, свежие исследования, оценивающие применение левосимендана в педиатрической практике, демонстрируют более скромные результаты: положительное влияние препарата на «суррогатные» показатели, характеризующие функцию сердечно-сосудистой системы при спорном влиянии на ближайшие и отдаленные клинические исходы. Одним из первых об этом заявил S. Silvetti et al. [38] (2015 г., 24 РКИ, 623 ребенка), проведя метаанализ исследований, оценивающих лечение детей с сердечной недостаточностью разной этиологии: после кардиохирургических операций при врожденных пороках сердца, сепсисе. В большинстве РКИ отмечалось улучшение эхокардиографических показателей, характеризующих функцию миокарда, уровня лактата, повышение венозной сатурации, но отсутствие влияния на длительность госпитализации и смертность пациентов [11, 32]. Поэтому в отечественных клинических рекомендациях «Сепсис у детей» (2021) и «Диагностика и лечение шока у новорожденных детей» (2019) левосимендан не включен в перечень средств инотропной поддержки.

В обновленном метаанализе (2022 г., 44 РКИ, 1131 детей) сравнивалась эффективность левосимендана

с другими вазопрессорными препаратами у педиатрических пациентов с сердечной дисфункцией. В исследовании изучалось влияние препарата на «суррогатные» показатели, характеризующие низкий сердечный выброс – венозную сатурацию ($ScvO_2$), показатели лактата и оценивались клинические исходы лечения. Применение левосимендана статистически значимо улучшало гемодинамику пациентов, положительно влияя на «суррогатные» показатели, однако не оказывало никакого влияния на клинические исходы [39].

Схожие результаты были получены у детей (2017 г., 5 РКИ, 212 детей) после кардиохирургических операций по поводу врожденных пороков сердца, получающих профилактическую инотропную поддержку для предупреждения СНСВ (использовали критерии для взрослых пациентов: сердечный индекс ниже $2,2 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, без сопутствующей относительной гиповолемии; наличие кардиогенного шока; наличие клинических проявлений низкого сердечного выброса). Левосимендан по сравнению с другими препаратами не влиял на риск смертности ($RR = 0,47$, $95\% CI 0,12 - 1,82$; 123 пациента, 3 РКИ) и частоту СНСВ ($RR = 0,64$, $95\% CI 0,39 - 1,04$; 83 пациента, 2 РКИ). Кроме того, препарат не влиял на такие показатели, как продолжительность пребывания в ОРИТ ($MD = 0,33$ дня, $95\% CI -1,16 - 1,82$; 188 пациентов, 4 РКИ), продолжительность пребывания в стационаре ($MD = 0,26$ дней, $95\% CI -3,50 - 4,03$; 75 пациентов, 2 РКИ), продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($MD = 0,04$ дня, $95\% CI -0,08 - 0,0$; 208 пациентов, 5 РКИ) и риск применения искусственного кровообращения и пересадки сердца ($RR = 1,49$, $95\% CI -0,19 - 11,37$; 60 пациентов, 2 РКИ) [17]. Эти данные подтвердил более поздний метаанализ 2022 г. (9 РКИ, 539 детей) в котором сравнивалась эффективность трех препаратов – милринона, левосимендана и добутина в профилактике СНСВ. Левосимендан снижал частоту СНСВ ($RR = 0,80$, $95\% CI 0,40 - 0,89$, $p = 0,01$) и повышал сердечный индекс ($MD = 0,17 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, $95\% CI 0,06 - 0,28$, $p = 0,003$), не влияя при этом на другие исходы: смертность, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, частоту острого поражения почек, продолжительность ИВЛ и показатели лактата сыворотки крови, $ScvO_2$, сывороточного креатина [21].

В литературе описан потенциал ингаляционного введения левосимендана при легочной гипертензии, заключавшийся в его более пролонгированном действии. В РКИ T. S. Kundra et al. (2018) эффект на гемодинамику при ингаляционном введении милринона и левосимендана был сопоставимым, однако у последнего положительное действие было в полтора раза дольше. В литературе подчеркивается необходимость дополнительных исследований для определения показаний, оптимальной дозы и продолжительности ингаляционного введения препарата у детей и новорожденных [22].

Левосимендан применяется в неонатальной практике уже более 15 лет, однако отсутствие до настоящего времени крупных исследований, оценивающих его эффективность и безопасность у новорожденных, существенно ограничивают его использование. Основные опасения и сегодня связаны со значительным различием у взрослых и новорожденных этиологии и патофизиологии сердечной недостаточности, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [7].

В 2012 г. были представлены результаты эффективности левосимендана на экспериментальной модели неонатальной асфиксии [10]. Эксперимент проводился на новорожденных поросятах (1–4 дня жизни) с индуцированной острой нормокапнической альвеолярной гипоксией (10–15% кислорода) в течение 2 ч с последующим реоксигенацией со 100% (1 час), а затем 21% кислородом (3 ч). Затем животным проводили нагрузку объемом (лактат Рингера 10 мл/кг) и применяли левосимендан (0,1 или 0,2 мкг/кг/мин) либо плацебо, после чего сравнивали системную, легочную и регионарную (сонная, верхняя брыжеечная и почечная артерии) гемодинамику. Левосимендан значительно увеличивал сердечный выброс, но не оказывал выраженного эффекта на региональную перфузию.

Несколько исследований демонстрировали положительное влияние препарата на церебральную и системную перфузию и оксигенацию у новорожденных с СНСВ [3], безопасность, низкую частоту побочных эффектов и снижение времени нахождения в ОРИТ младенцев после коррекции пороков сердца [14, 33].

В 2018 г. С. Joynt опубликовал обзор доклинических и клинических исследований эффективности инотропных препаратов, применяющихся при асфиксии новорожденных [19]. Исследователем подчеркивалось, что большинство опубликованных результатов клинического применения левосимендана в неонатологии ограничивается несколькими наблюдениями либо отсутствием в исследованиях контрольной группы. Поэтому, по мнению автора, опираясь на ограниченные научные данные и опыт, сегодня можно рекомендовать левосимендан только лишь в качестве вспомогательной терапии новорожденных в критическом состоянии в тех странах, где его клиническое применение одобрено.

Заключение

Обзор литературы показал, что теоретические и практические вопросы применения левосимендана в педиатрической и неонатальной практике требуют дальнейшего изучения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препарат является эффективным средством инотропной поддержки, однако отсутствие убедительных данных о влиянии левосимендана на выживаемость детей и новорожденных, находящихся в критическом состоянии и отсутствие в инструкции разрешения для применения в детском возрасте и в периоде новорожденности нивелируют его преимущества перед традиционными инотропными препаратами. Возможно, новые исследования позволят раскрыть потенциал левосимендана в терапии критических состояний в педиатрии и неонатологии.

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. Беллетти А., Аццолини М. Л., Балдетти Л. и др. Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 60–77. Doi: 10.15360/1813-9779-2022-5-60-77.
2. Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 29–37. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-3.
3. Кочкин А. А., Яворовский А. Г., Берикашвили Л. Б. и др. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 77–93. Doi: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
4. Bravo M. C., López P., Cabañas F. et al. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study // *Neonatology*. – 2011. – Vol. 99, № 3. – P. 217–223. Doi: 10.1159/000314955.
5. Cleland J. G., Freemantle N., Coletta A. P. et al. Clinical trials update from the American Heart Association // REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – № 8. – P. 105–110. Doi: 10.1016/j.ejheart.2005.12.003.
6. Colucci W. S., Wright R. F., Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments // *N Engl J Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 290–299. Doi: 10.1056/NEJM198602063140605.
7. Das B. B., Moskowitz W. B., Butler J. Current and future drug and device therapies for pediatric heart failure patients // *Potential Lessons from Adult*

REFERENCES

1. Belletti A., Azzolini M.L., Baldetti L. et al. The use of inotropic drugs and vasopressors in resuscitation and perioperative medicine: an evidence-based approach (review). *General resuscitation*, 2022, vol. 18, no. 5, pp. 60–77. Doi: 10.15360/1813-9779-2022-5-60-77.
2. Eremenko A.A. Medical treatment of acute heart failure: what is there and what awaits us. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 29–37. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-3.
3. Kochkin A.A., Yavorovsky A.G., Berikashvili L.B. and others. Modern vasopressor therapy of septic shock (review). *General resuscitation*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 77–93. Doi: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
4. Bravo M.C., López P., Cabañas F. et al. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study. *Neonatology*, 2011, vol. 99, no. 3, pp. 217–223. Doi: 10.1159/000314955.
5. Cleland J.G., Freemantle N., Coletta A.P. et al. Clinical trials update from the American Heart Association. REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur. J. Heart Fail.*, 2006, no. 8, pp. 105–110. Doi: 10.1016/j.ejheart.2005.12.003.
6. Colucci W.S., Wright R.F., Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med.*, 1986, vol. 314, pp. 290–299. Doi: 10.1056/NEJM198602063140605.
7. Das B.B., Moskowitz W.B., Butler J. Current and future drug and device therapies for pediatric heart failure patients. *Potential Lessons from Adult Trials*,

- Trials. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 322. Doi: 10.3390/children8050322. PMID: 33922085; PMCID: PMC8143500.
8. Dellinger R. M., Rhodes A. D., Gerlach H. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Intensive Care Medicine*. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Elsherbini H., Soliman O., Zijderhand C. et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients // *Heart Fail Rev*. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 493–505. Doi: 10.1007/s10741-021-10101-0.
10. Esch J., Joynt C., Manouchehri N. et al. Differential hemodynamic effects of levosimendan in a porcine model of neonatal hypoxia-reoxygenation // *Neonatology*. – 2012. – Vol. 101, № 3. – P. 192–200. Doi: 10.1159/000329825.10.
11. 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, № 11. – P. 1181–1247. Doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
12. Fang M., Cao H., Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis // *Med Intensiva (Engl Ed)*. – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 409–415. Doi: 10.1016/j.medint.2017.08.009.
13. Feng F., Chen Y., Li M. et al. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis // *Chin Med J (Engl)*. – 2019. – Vol. 132, № 10. – P. 1212–1217. Doi:10.1097/CM9.0000000000000197.
14. Giordano R., Cantinotti M., Mannacio V. A. et al. First Experience With-Levosimendan Therapy After Correction of Congenital Heart Disease // *J CardiothoracVascAnesth*. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 19–21. Doi: 10.1053/j.jvca.2016.08.017.
15. Guarracino F., Heringlake M., Cholley B. et al. Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000551.
16. Häberle H. A. Levosimendan – a 20-Year Experience // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. – 2021. – Vol. 56, № 6. – P. 414–426. Doi: 10.1055/a-1214-4485.
17. Hummel J., Rücker G., Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 8, № 8. – CD011312. Doi: 10.1002/14651858.
18. Jaguszewski M. J., Gasecka A., Targonski R. et al. Efficacy and safety of levosimendan and dobutamine in heart failure: A systematic review and meta-analysis // *Cardiol J*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 492–493. Doi: 10.5603/CJ.a2021.0037.
19. Joynt C., Cheung P. Y. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia – A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies // *Front Pediatr*. – 2018. – № 6. – P. 363. Doi: 10.3389/fped.2018.00363.
20. Karami M., Hemradj V. V., Ouwenel D. M. et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis // *J ClinMed*. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2051. Doi: 10.3390/jcm9072051.
21. Lapere M., Rega F., Rex S. Levosimendan in paediatric cardiac anaesthesiology: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Anaesthesiol*. – 2022. – Vol. 39, № 8. – P. 646–655. Doi: 10.1097/EJA.0000000000001711.
22. Liu K., Wang H., Yu S. J. et al. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review // *AnnTranslMed*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 597. Doi: 10.21037/atm-20-4895.
23. Liu D. H., Ning Y. L., Lei Y. Y. et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 20333. Doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.
24. Loss K. L., Shaddy R. E., Kantor P. F. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 681224. Doi: 10.3389/fped.2021.681224.
25. Miller L. E., Laughon M. M., Clark R. H. et al. Vasoactive medications in extremely low gestational age neonates during the first postnatal week // *J Perinatol*. – 2021. – Vol. 41, № 9. – P. 2330–2336. Doi: 10.1038/s41372-021-01031-8.
26. Morelli A., De Castro S., Teboul J. L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression // *Intensive Care Med*. – 2005. – № 31. – P. 638–644. Doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
27. Nieminen M. S., Buerke M., Cohen-Solal A. et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion // *Int. J. Cardiol*. – 2016. – № 218. – P. 150–157. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
- 2021, vol. 8, no. 5, pp. 322. Doi: 10.3390/children8050322. PMID: 33922085; PMCID: PMC8143500.
8. Dellinger R.M., Rhodes A.D., Gerlach H. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Medicine*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 165–228. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Elsherbini H., Soliman O., Zijderhand C. et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients. *Heart Fail Rev*, 2022, vol. 27, no. 2, pp. 493-505. Doi: 10.1007/s10741-021-10101-0.
10. Esch J., Joynt C., Manouchehri N. et al. Differential hemodynamic effects of levosimendan in a porcine model of neonatal hypoxia-reoxygenation. *Neonatology*, 2012, vol. 101, no. 3, pp. 192-200. Doi: 10.1159/000329825.10.
11. 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, no. 11, pp. 1181–1247. Doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
12. Fang M., Cao H., Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2018, vol. 42, no. 7, pp. 409–415. Doi: 10.1016/j.medint.2017.08.009.
13. Feng F., Chen Y., Li M. et al. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2019, vol. 132, no. 10, pp. 1212–1217. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000197.
14. Giordano R., Cantinotti M., Mannacio V.A. et al. First Experience With-Levosimendan Therapy After Correction of Congenital Heart Disease. *J CardiothoracVascAnesth*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 19–21. Doi: 10.1053/j.jvca.2016.08.017.
15. Guarracino F., Heringlake M., Cholley B. et al. Use of levosimendan in cardiac surgery: an update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN trials in the light of clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, vol. 71, no. 1, pp. 1–9. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000551.
16. Häberle H.A. Levosimendan – a 20-Year Experience. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2021, vol. 56, no. 6, pp. 414–426. Doi: 10.1055/a-1214-4485.
17. Hummel J., Rücker G., Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, vol. 8, no. 8, pp. CD011312. Doi: 10.1002/14651858.
18. Jaguszewski M.J., Gasecka A., Targonski R. et al. Efficacy and safety of levosimendan and dobutamine in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*, 2021, vol. 28, no. 3, pp. 492–493. Doi: 10.5603/CJ.a2021.0037.
19. Joynt C., Cheung P.Y. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia – A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Front Pediatr*, 2018, no. 6, pp. 363. Doi: 10.3389/fped.2018.00363.
20. Karami M., Hemradj V.V., Ouwenel D.M. et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *J ClinMed*, 2020, vol. 9, no. 7, pp. 2051. Doi: 10.3390/jcm9072051.
21. Lapere M., Rega F., Rex S. Levosimendan in paediatric cardiac anaesthesiology: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, vol. 39, no. 8, pp. 646–655. Doi: 10.1097/EJA.0000000000001711.
22. Liu K., Wang H., Yu S.J. et al. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. 597. Doi: 10.21037/atm-20-4895.
23. Liu D.H., Ning Y.L., Lei Y.Y. et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 20333. Doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.
24. Loss K.L., Shaddy R.E., Kantor P.F. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr*, 2021, vol. 11, no. 9, pp. 681224. Doi: 10.3389/fped.2021.681224.
25. Miller L.E., Laughon M.M., Clark R.H. et al. Vasoactive medications in extremely low gestational age neonates during the first postnatal week. *J Perinatol*, 2021, vol. 41, no. 9, pp. 2330–2336. Doi: 10.1038/s41372-021-01031-8.
26. Morelli A., De Castro S., Teboul J.L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*, 2005, no. 31, pp. 638–644. Doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
27. Nieminen M.S., Buerke M., Cohen-Solal A. et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. *Int. J. Cardiol*, 2016, no. 218, pp. 150–157. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009.

28. Nieminen M. S., Fruhwald S., Heunks L. M. A. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development // *Heart Lung Vessel*. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 227–245. PMID: 24364017.
29. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J. et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use // *Card Fail Rev*. – 2020. – № 6. – P. e19. Doi: 10.15420/cfr.2020.03.
30. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
31. Raasmaja A., Talo A., Haikala H. et al. Biochemical properties of OR-1259: a positive inotropic and vasodilatory compound with an antiarrhythmic effect // *Adv Exp Med Biol*. – 1992. – № 311. – P. 423. Doi: 10.1007/978-1-4615-3362-7_63.
32. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Crit. Care Med*. – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–552. Doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
33. Ricci Z., Garisto C., Favia I. et al. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial // *Intensive Care Med*. – 2012. – Vol. 38, № 7. – P. 1198–1204. Doi: 10.1007/s00134-012-2564-6.
34. Santillo E., Migale M., Massini C., et al. Levosimendan for Perioperative Cardioprotection: Myth or Reality? // *Curr. Cardiol Rev*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 142–152. Doi: 10.2174/1573403X14666180322104015.
35. Schumann J., Henrich E. C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 1, № 1. – CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
36. Schwarza C. E., Dempsey E. M. Management of Neonatal Hypotension and Shock // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – № 25. – P. 1–7. Doi: 10.1016/j.siny.2020.101121.
37. Sharma D. Golden hour of neonatal life: need of the hour // *Matern Health Neonatol Perinatol*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 16. Doi: 10.1186/s40748-017-0057-x.
38. Silvetti S., Silvani P., Azzolini M. L. et al. A systematic review on Levosimendan in paediatric patients // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 128–33. Doi: 10.2174/1570161112666141127163536.
39. Silvetti S., Belletti A., Bianzina S. et al. Effect of Levosimendan treatment in pediatric patients with cardiac dysfunction: an update of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 657–664. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.09.018.
40. Singh Y., Katheria A. C., Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock // *Front Pediatr*. – 2018. – Vol. 6, № 2. Doi: 10.3389/fped.2018.00002.
41. Tumminello G., Cereda A., Barbieri L. et al. Meta-analysis of placebo-controlled trials of levosimendan in acute myocardial infarction // *J Cardiovasc Dev Dis*. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 129. Doi: 10.3390/jcdd8100129.
42. Uhlig K., Efremov L., Tongers J. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 11, № 11. – CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
43. Unverzagt S., Wachsmuth L., Hirsch K. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – № 1. – CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
44. Van Diepen S., Katz J. N., Albert N. M. et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the american heart association // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 16. – P. e232–e268. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
45. Weber C., Esser M., Eghbalzadeh K., et al. Levosimendan reduces mortality and low cardiac output syndrome in cardiac surgery // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2020. – Vol. 68, № 5. – P. 401–409. Doi: 10.1055/s-0039-3400496.
46. Weisert M., Su J. A., Mentee J. et al. Drug treatment of heart failure in children: gaps and opportunities // *Paediatr Drugs*. – 2022. – Vol. 24, № 2. – P. 121–136. Doi: 10.1007/s40272-021-00485-9.
47. Zhou S., Zhang L., Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis // *Herz*. – 2019. – Vol. 44, № 7. – P. 630–636. Doi: 10.1007/s00059-018-4693-3.
28. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M.A. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 227–245. PMID: 24364017.
29. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *Card Fail Rev*, 2020, no. 6, pp. e19. Doi: 10.15420/cfr.2020.03.
30. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
31. Raasmaja A., Talo A., Haikala H. et al. Biochemical properties of OR-1259: a positive inotropic and vasodilatory compound with an antiarrhythmic effect. *Adv Exp Med Biol*, 1992, no. 311, pp. 423. Doi: 10.1007/978-1-4615-3362-7_63.
32. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486–552. Doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
33. Ricci Z., Garisto C., Favia I., et al. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 2012, vol. 38, no. 7, pp. 1198–1204. Doi: 10.1007/s00134-012-2564-6.
34. Santillo E., Migale M., Massini C., et al. Levosimendan for Perioperative Cardioprotection: Myth or Reality? *Curr. Cardiol Rev*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 142–152. Doi: 10.2174/1573403X14666180322104015.
35. Schumann J., Henrich E.C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 1, no. 1, CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
36. Schwarza C.E., Dempsey E.M. Management of neonatal hypotension and shock. *Seminars in fetal and neonatal medicine*, 2020, no. 25, pp. 1–7. Doi: 10.1016/j.siny.2020.101121.
37. Sharma D. Golden hour of neonatal life: need of the hour. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 16. Doi: 10.1186/s40748-017-0057-x.
38. Silvetti S., Silvani P., Azzolini M.L., et al. A systematic review on Levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 128–33. Doi: 10.2174/1570161112666141127163536.
39. Silvetti S., Belletti A., Bianzina S. et al. Effect of Levosimendan treatment in pediatric patients with cardiac dysfunction: an update of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 36, no. 3, pp. 657–664. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.09.018.
40. Singh Y., Katheria A.C., Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock. *Front Pediatr*, 2018, vol. 6, no. 2. Doi: 10.3389/fped.2018.00002.
41. Tumminello G., Cereda A., Barbieri L. et al. Meta-analysis of placebo-controlled trials of levosimendan in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, vol. 8, no. 10, pp. 129. Doi: 10.3390/jcdd8100129.
42. Uhlig K., Efremov L., Tongers J. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, vol. 11, no. 11, CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
43. Unverzagt S., Wachsmuth L., Hirsch K. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, no. 1, CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
44. Van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M. et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 2017, vol. 136, no. 16, pp. e232–e268. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
45. Weber C., Esser M., Eghbalzadeh K., et al. Levosimendan reduces mortality and low cardiac output syndrome in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, vol. 68, no. 5, pp. 401–409. Doi: 10.1055/s-0039-3400496.
46. Weisert M., Su J.A., Mentee J. et al. Drug treatment of heart failure in children: gaps and opportunities. *Paediatr Drugs*, 2022, vol. 24, no. 2, pp. 121–136. Doi: 10.1007/s40272-021-00485-9.
47. Zhou S., Zhang L., Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis. *Herz*, 2019, vol. 44, no. 7, pp. 630–636. Doi: 10.1007/s00059-018-4693-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева»,
650000, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22.

ГАУЗ «Кузбасская детская областная клиническая больница имени Ю. А. Атаманова»,
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
МЗ РФ, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6

Голомидов Александр Владимирович

канд. мед. наук, заместитель главного врача по педиатрии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru, тел.: +7 (3842) 396-396

Задворнов Алексей Анатольевич

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Кузбасская детская областная клиническая больница имени Ю. А. Атаманова.
E-mail: zaa81@mail.ru, тел.: +7 (3842) 390-039

Иванова Анна Валерьевна

врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: ivanav@kemcardio.ru, тел.: +7 (384) 264-27-18

Крючкова Ольга Георгиевна

заведующий отделением анестезиологии реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: kruchkova.og@mail.ru, тел.: +7(3842)396-396

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: grigoriev@hotmail.com, тел.: +7(384)264-27-18

Мозес Вадим Гельевич

д-р мед. наук, профессор, директор медицинского института, Кемеровский государственный университет.
E-mail: vadimmoses@mail.ru, тел.: +7 (384) 273-28-39

Мозес Кира Борисовна

областной специалист, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: kbsolo@mail.ru, тел.: +7 (3842) 396-396

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev,
22, Oktyabrsky ave., Kemerovo, 650000, Russia.

Kuzbass Pediatrics Regional Clinical Hospital
named after Y. A. Atamanov,
21, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Russia, Sosnovy blvd, Kemerovo, Russia.

Kemerovo State University,
6, Krasnaya str., Kemerovo, 650000, Russia.

Golomidov Aleksandr V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief for Pediatrics, Anesthesiologist and Emergency Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru, phone: +7 (3842) 396-396

Zadvornov Alexey A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency Physician of the Neonatal Intensive Care Unit, Kuzbass Pediatrics Regional Clinical Hospital named after Y. A. Atamanov.
E-mail: zaa81@mail.ru, phone: +7 (3842) 390-039

Ivanova Anna V.

Doctor of Ultrasound Diagnostics of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.
E-mail: ivanav@kemcardio.ru, phone: +7 (384) 264-27-18

Kryuchkova Olga G.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
E-mail: kruchkova.og@mail.ru, phone: +7(3842)396-396

Grigoriev Evgeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.
E-mail: grigoriev@hotmail.com, phone: +7 (384) 264-27-18

Moses Vadim G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Medical Institute, Kemerovo State University.
E-mail: vadimmoses@mail.ru, phone: +7 (384) 273-28-39

Moses Kira B.

Regional Specialist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
E-mail: kbsolo@mail.ru, phone: +7 (3842) 396-396



Дискуссионные вопросы анестезиологического обеспечения фетальной хирургии

Р. А. МАКАРОВ, С. В. КИНЖАЛОВА, А. Л. БРЕЙНИК, Н. В. КОСОВЦОВА

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ данных литературы, посвященный вопросам анестезиологического обеспечения в фетальной хирургии при различных вмешательствах на внутриутробном плоде. Проведен анализ публикаций, содержащих подробную информацию об анестезии у матери и плода, опубликованных в базах данных EMBASE, MedLine, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus за период 2012–2022 гг. Рассматривали метаанализы, систематические обзоры, клинические рекомендации, наблюдательные исследования и описание серии случаев, дополненные просмотром списков литературы в соответствующих публикациях. Проведенный нами обзор научных публикаций показал отсутствие стандартизированных подходов при выборе анестезиологического обеспечения для каждого типа вмешательств на плоде.

Ключевые слова: малоинвазивная фетальная хирургия, обезболивание плода, анестезия матери и плода, болевая чувствительность плода, анестезия при фетальной хирургии

Для цитирования: Макаров Р. А., Кинжалова С. В., Брейник А. Л., Косовцова Н. В. Дискуссионные вопросы анестезиологического обеспечения фетальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 94–102. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-94-102.

Debatable issues of anesthesiological provision of fetal surgery

R. A. MAKAROV, S. V. KINZHALOVA, A. L. BREINIK, N. V. KOSOVTSOVA

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Protection, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The article presents an analysis of literature data on the issues of anesthesia in fetal surgery for various interventions on the fetus. Publications containing detailed information on maternal and fetal anesthesia, published in the EMBASE, MedLine, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus databases for the period 2012–2022 were analyzed. Meta-analyses, systematic reviews, clinical guidelines, observational studies, and case series were reviewed, supplemented by a review of the literature lists in relevant publications. Our review of scientific publications showed the lack of standardized approaches when choosing anesthesia for each type of fetal intervention.

Key words: minimally invasive fetal surgery, fetal anesthesia, maternal and fetal anesthesia, fetal pain sensitivity, anesthesia for fetal surgery

For citation: Makarov R. A., Kinzhalova S. V., Breinik A. L., Kosovtsova N. V. Debatable issues of anesthesiological provision of fetal surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 94–102. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-94-102.

Для корреспонденции:

Роман Александрович Макаров
E-mail: r_makarov_ekb@mail.ru

Correspondence:

Roman A. Makarov
E-mail: r_makarov_ekb@mail.ru

Введение

Хирургия внутриутробного плода в последнее время делает огромные успехи в медицине. Достижения в области пренатальной диагностики, создание экспериментальных моделей на животных, совершенствование хирургической техники, достижения в анестезиологии привели к стремительному росту широкого спектра вмешательств на внутриутробном плоде (от малоинвазивных процедур до открытой техники), выполняемых на разных сроках беременности с целью спасения жизни плода, полного излечения плода и для предотвращения необратимого повреждения органов [1, 3, 9, 15, 26].

Прогрессивное развитие фетальной хирургии привело к успешному лечению опасных для жизни состояний плода, таких как миеломенингоцеле, врожденная диафрагмальная грыжа, синдром гипоплазии левых отделов сердца, синдром фето-фетальной трансфузии и др. [2, 4, 6, 23, 39]. Международным обществом фетальной медицины и хирургии (*International Fetal Medicine and Surgery Society*) были пересмотрены основные критерии возможности операции на плоде с учетом последних достижений. Показания со стороны плода расширились, цели изменились от простого выживания до

снижения заболеваемости и улучшения отдаленных результатов новорожденных [15, 26, 47].

Стремительное развитие фетальной хирургии требует мультидисциплинарного подхода [2, 15, 20, 24], четкое взаимодействие и сотрудничество между всеми членами команды имеет важное значение для обеспечения наилучших результатов для матери и плода(ов). Перед анестезиологами-реаниматологами стоит сложная задача по обеспечению анестезиологической защиты при внутриутробных вмешательствах: необходимость адекватного обезболивания 2 и более пациентов – матери и плода(ов); снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений как со стороны матери, так и со стороны внутриутробного плода(ов) [15, 18].

Проведен комплексный, структурированный компьютерный поиск литературных данных, посвященных анестезиологическому обеспечению при операциях на внутриутробном плоде с использованием индексированных онлайн баз данных EMBASE, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, РИНЦ, eLibrary. Рассматривали метаанализы, систематические обзоры, клинические рекомендации, наблюдательные исследования, описания серии случаев, дополненные просмотром списков литературы в соответствующих публикациях.

В настоящее время все вмешательства фетальной хирургии можно разделить на 3 категории: минимально инвазивные вмешательства; открытая хирургия плода (open fetal surgery) и EXIT процедуры (Ex Utero Intrapartum Therapy) [9, 15, 26, 44].

Малоинвазивные вмешательства являются наиболее часто проводимыми процедурами, выполняются без вскрытия полости матки, под контролем фетоскопии и ультразвука, и включают в себя: вмешательства на пуповине (забор крови пуповины, внутриутробная трансфузия крови, коагуляция пуповины); селективную фетоскопическую лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме (ФФТС) и синдроме обратной артериальной перфузии (СОАП); аортальную баллонную вальвулопластику; установку стентов/шунтов (везико-амниотическое, торако-амниотическое шунтирование); эндоскопическую окклюзию трахеи плода. Минимально инвазивные процедуры выполняются во 2 и 3 триместрах беременности под местной анестезией или нейроаксиальной анестезией, с внутривенной седацией или без нее [15, 20, 24, 49].

Наиболее распространенными вмешательствами при открытой хирургии плода (посредством гистеротомии) являются: пренатальное восстановление дефекта миеломенингоцеле; крестцово-копчиковые тератомы и везикостомия по поводу обструкции нижних мочевых путей. Методом выбора при открытых операциях чаще всего является общая анестезия в комбинации с нейроаксиальной анестезией для полноценного послеоперационного обезболивания. Необходимое расслабление матки при открытой хирургии достигается высокими дозами ингаляционных анестетиков с дополнительным проведением активного (агрессивного) токолиза для предотвращения преждевременных родов [5, 15, 26, 49].

EXIT (внеутробные) процедуры выполняются при абдоминальном родоразрешении, после лапаротомии, гистеротомии и частичного или полного извлечения новорожденного, с сохраненным фетоплацентарным кровообращением (с так называемой плацентарной поддержкой). Первоначально процедура EXIT была разработана для обеспечения проходимости дыхательных путей у плодов с тяжелой врожденной диафрагмальной грыжей, которым ранее был установлен баллон в трахею [15, 36]. Анестезиологическое обеспечение EXIT процедур аналогично открытой хирургии плода, чаще применяется общая анестезия с установкой эпидурального катетера для послеоперационного обезболивания [15]. Особенность EXIT процедур состоит в необходимости тщательного контроля за тонусом матки: глубокого расслабления матки перед гистеротомией и во время манипуляций на плоде, для сохранения адекватного трансплацентарного газообмена и восстановления тонуса матки в конце оперативного вмешательства [26, 29, 49].

Несмотря на большой спектр оперативных вмешательств в области фетальной хирургии, все мето-

ды лечения плода являются инвазивными и несут определенный риск как для матери, так и для плода. Выбор оптимального метода анестезиологического обеспечения хирургии плода зависит от многих составляющих: от вида хирургического вмешательства; степени «инвазивности» вмешательства для матери и плода; анатомо-физиологических изменений при беременности; соматического статуса матери; предпочтений пациентки и хирурга [13, 14, 15, 20, 26, 34, 40].

Следует отметить, что мать как «пациент» не имеет «прямой выгоды» от хирургического вмешательства на плоде, и только мать как «мать» заинтересована психологически в проведении операции с целью улучшения состояния плода и в последующем – улучшения прогноза и качества жизни для новорожденного [15, 16, 26]. Мать часто называют «невинным свидетелем», поскольку она подвергается риску хирургического вмешательства и анестезии, от которых она не получает прямой пользы [46].

К анестезиологическому обеспечению фетальной хирургии предъявляются особые требования: обеспечение безопасности матери; адекватная анестезия/анальгезия плода; снижение двигательной активности плода; достижение глубокого расслабления матки; сохранение адекватной маточно-плацентарной перфузии; отсутствие тератогенного действия и повреждающего действия на развивающийся мозг плода [18, 20].

Риски возможных материнских осложнений должны быть тщательно взвешены с учетом преимуществ оперативного лечения для плода, так как безопасность матери имеет первостепенное значение [46].

Важными факторами, которые необходимо учитывать во время вмешательств на плоде, являются поддержание гемодинамики плода и его оксигенации. Объем циркулирующей крови плода составляет 100–110 мл/кг, начиная со 2 триместра сердечный выброс составляет 425–550 мл·кг⁻¹·мин⁻¹. Частота сердечных сокращений плода (ЧСС) является наиболее важным фактором, определяющим сердечный выброс, так как миокард плода менее податлив, чем у взрослого, брадикардия (ЧСС < 100 ударов в мин) является показателем дистресса плода [12, 41]. Гипоксия, болевые раздражители и гипотермия являются главными стрессорами для плода. Необходимо также учитывать, что напряжение кислорода в вене пуповины плода (PaO₂) составляет 30 мм рт. ст. Несмотря на относительно невысокие показатели PaO₂, адекватная доставка кислорода плоду поддерживается за счет увеличенной концентрации гемоглобина (180 г/л) и высокого сродства к кислороду фетального гемоглобина по сравнению с гемоглобином материнского организма [12].

Поддержание адекватного маточно-плацентарного кровотока и управление тонусом матки являются ключевыми задачами анестезиологического обеспечения вмешательств на плоде. Выраженные изменения маточно-плацентарного кровотока могут

вызвать острую гипоксию плода и брадикардию. Наиболее распространенные причины, приводящие к редукции маточно-плацентарной перфузии и снижению доставки кислорода плоду: материнская гипоксемия; гипотензия; нарушение функции сердца; гиповолемия; проявление аортокавальной компрессии; анемия; снижение кровотока в пуповине вследствие сокращения матки, повышения сопротивления плацентарных сосудов или сжатия пуповины. В случае брадикардии плода эти состояния должны быть немедленно устранены путем увеличения оксигенации матери, нормализации артериального давления матери, введения токолитических средств и изменения положения плода для снятия компрессии пуповины [10, 12].

Влияние анестезии на состояние плода реализуется путем косвенного влияния через материнскую гемодинамику, которая в значительной степени определяет плацентарную перфузию и поддерживает адекватную оксигенацию плода и доставку питательных веществ, а также путем прямого влияния лекарственных препаратов, использованных при проведении анестезии матери [10, 18]. Плацентарные сосуды не могут самостоятельно регулировать кровоток, следовательно, наиболее важным фактором адекватной перфузии плода является поддержание артериального давления матери. Устранение синдрома аортокавальной компрессии (смещение матки влево), использование инфузии, вазопрессоров (норэпинефрин или фенилэфрин) помогают восстановить артериальное давление матери. Также материнская гиперкапния может вызвать ацидоз плода, а гипокапния может привести к маточно-плацентарной вазоконстрикции, поэтому следует поддерживать нормо- или умеренную гипервентиляцию с поддержанием напряжения CO_2 в конце выдоха (PetCO_2) на уровне 30–35 мм рт. ст. [8, 13, 14].

Необходимость адекватной фетальной анальгезии во время вмешательств на плоде не является определенной. Боль плода – одна из наиболее обсуждаемых проблем фетальной медицины: на самом деле очень трудно определить, способен ли субъект, который не может выразить свои собственные чувства, действительно испытывать боль после воздействия потенциально вредного раздражителя. В настоящее время нет единого мнения о возможности измерения уровня боли у плода [10, 19, 38].

В 1979 г. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the study of pain – IASP) определила боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах подобного повреждения» [27, 28], подчеркивая, что «боль всегда субъективна» [28]. Это определение IASP многократно подвергалось критике, поскольку отсутствие эмоционального компонента (реакции) исключает возможность боли у тех субъектов, которые не осознают своего собственного тела или не могут

описать боль, например, у людей с когнитивными нарушениями, детей ясельного возраста и младенцев [7, 10, 43].

Боль – это не просто реакция на вредные раздражители, это сознательный и субъективный опыт [38]. Во-первых, для того, чтобы испытывать боль, необходим ряд физиологически зрелых неврологических структур для обеспечения ноцицепции. Во-вторых, для того, чтобы произошло переживание боли, должны быть развиты когнитивные процессы, связанные с состоянием сознания и памяти, которые позволяют различать событие как болезненное [17, 33, 41].

С какого срока внутриутробного развития плод чувствует боль и когда следует задумываться об его обезболивании? В настоящее время единого мнения в литературе не существует, и рекомендации необходимости обезбоживания плода противоречивы.

Способность воспринимать боль требует наличия функционирующих нервных путей для передачи болевых стимулов от периферии к мозгу. Развитие этих путей начинается в первом триместре и продолжается в постнатальном периоде. Существуют разногласия относительно того, какие структуры мозга необходимы для восприятия боли у плода и на какой стадии его развития эти пути становятся функциональными [48].

Развитие нервных путей, участвующих в патофизиологии боли, начинается в начале жизни плода, примерно на 7 неделе беременности, за которым следует развитие таламуса и нейронных связей в коре головного мозга [17]. Структуры центральной нервной системы (ЦНС), необходимые для восприятия боли, такие как кора головного мозга, спинной мозг и таламус, развиваются с 24 недель беременности. На этом основано предположение некоторых авторов, что боль у плода возникает после этого периода [33, 45].

В 2010 г. Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG) опубликовал заключение, что плод не может чувствовать никакой боли до 24 недель беременности, потому что он постоянно находится в состоянии седативного эффекта и «фетальную анальгезию не следует использовать, если единственным соображением является беспокойство по поводу сознания плода или боли» [45]. Прогресс фетальной хирургии в последующие годы внес значительные изменения в понимание этого вопроса.

Имеются предположительные данные, что необходимость наличия коры головного мозга для переживания боли не обязательна [32], почти полное отсутствие коры головного мозга при гидроцефалии не исключает у младенцев способности различать стимулы, получать зрительную информацию и чувствовать страх; следовательно, кора не так важна в обработке получаемой и осознаваемой информации [17, 43].

Оценить боль плода невероятно сложно. Некоторые физиологические реакции плода, такие как простые двигательные реакции, включая плач и мими-

ку, или изменение уровня гормонов стресса, можно интерпретировать как проявление боли [10, 11, 19].

Предполагается, что окружающая среда внутри матки обладает некоторым седативным свойством из-за ряда нейроингибирующих веществ, обеспечивающих непрерывное состояние сна во время беременности [37]. К таким веществам относятся аденозин, прогестерон, аллопрегненолон, прегненалон и простагландин D2 (PGD2). Однако наличие нейроингибирующих веществ, обеспечивающих состояние сна плода во время беременности, недостаточно для обеспечения анестезии плода [10, 37].

В исследовании X. Giannakoulouropoulos et al. было показано повышение уровня стресс-гормонов в группе плодов после болезненного вмешательства на плоде в сроке беременности 18–37 недель. Переливание крови внутриутробно через внутрипечечную вену сопровождалось выраженным повышением уровня кортизола на 183%, норадреналина на 196% и β -эндорфина на 590% по сравнению с переливанием через пуповинную вену [22]. В исследовании N. M. Fisk et al. было показано, что предварительное введение анальгетиков плоду (фентанила) перед процедурой переливания через внутрипечечную вену подавляло стрессовые гормональные и гемодинамические реакции у плода [21].

Плоды имеют полностью развитые нейроанатомические структуры, необходимые для восприятия боли к середине беременности. Они также показывают гуморальный, поведенческий и гемодинамический ответ на вредные стимулы, сравнимые с младенцами старшего возраста и взрослыми после 26 недель гестационного возраста [33]. Несмотря на эти факты, вопрос о том, чувствуют ли они боль, остается спорным. Независимо от того, чувствуют ли они боль или нет, обезбоживание и анестезия показаны плоду для иммобилизации, снижения тонуса матки, а также для предотвращения нейроэндокринной стрессовой реакции, которая может нанести вред плоду [15, 47].

Таким образом, имеющиеся нейробиологические данные указывают на возможность восприятия боли плодом уже с первого триместра. Доказательства этого вывода основаны на следующих данных: 1) нервные пути для восприятия боли через корковую субпластину присутствуют уже на 12 неделе беременности, а через таламус уже на 7–8 неделе беременности; 2) наличие коры не обязательно для переживания боли [32]; 3) сознание опосредовано подкорковыми структурами, такими как таламус и ствол мозга, которые начинают развиваться в течение первого триместра; 4) нейрохимические вещества внутриутробно не вызывают адекватной анальгезии у плода; и 5) использование фетальной анальгезии подавляет гормональные, физиологические и поведенческие реакции на боль, избегая потенциальных как краткосрочных, так и долгосрочных последствий [10].

Обеспечение соответствующей анальгезии плода требуется по трем основным причинам: медицин-

ская этика, риск долговременных последствий боли на развитие мозга и возможность внезапных движений, вызванных болью, которые могут поставить под угрозу работу хирурга [10, 15].

Опубликованное в 2021 г. руководство по анестезии рекомендует использовать обезбоживание начиная со 2 триместра (с 14 недель беременности) [25], или всякий раз, когда плод подвергается инвазивным процедурам [15], в то время как S. W. Derbyshire et al. предлагают рассмотреть обезбоживание начиная с 12 недель беременности [17].

Анестезия/анальгезия плода может быть обеспечена несколькими способами: путем проведения общей анестезии матери и трансплацентарного переноса анестезирующего агента через кровь матери к плоду (ингаляционные анестетики, опиаты); путем внутривенного введения препаратов в вену пуповины или внутримышечного введения препаратов плоду (миорелаксанты и опиоиды); комбинированной доставки от матери в сочетании с непосредственным введением плоду; в редких случаях внутриамниотического введения анестетиков [10].

Перед оперативным вмешательством для анестезиолога необходима информация не только о состоянии матери, но и дополнительная информация о плоде: гестационный возраст, предполагаемая масса плода для дозирования лекарственных средств, состояние сердечной деятельности плода (ЧСС) плода [5, 15, 34, 35, 44].

На трансплацентарный перенос лекарственных препаратов от матери к плоду влияют следующие факторы: молекулярная масса вещества (наиболее высокая диффузия отмечена у веществ с молекулярным весом ниже 1000 Da); липофильность вещества (растворимость в жирах); уровень плазменной концентрации препарата у матери; степень ионизации (низкая степень ионизации повышает трансплацентарный перенос); pH крови матери и плода (фетальный pH ниже, чем материнский, ацидоз плода значительно улучшает перенос лекарственных веществ от матери (феномен «ионной ловушки»)); степень связывания с белками (только свободная часть препарата диффундирует через плаценту, концентрация альбумина и альфа-1-гликопротеина у матери и плода влияют на плацентарный перенос лекарственных препаратов) и состояние маточно-плацентарного кровотока [30, 34, 42].

Хорошо известно, что современные ингаляционные анестетики, большинство внутривенных анестетиков и опиоидных анальгетиков легко проникают через плаценту, тогда как дексмететомидин проникает в ограниченных количествах, а блокаторы нервно-мышечной проводимости (миорелаксанты) вообще не проходят маточно-плацентарный барьер [34]. Достижение необходимого уровня трансплацентарного переноса лекарств от матери к плоду требует введения анестезирующих агентов матери в более высокой концентрации, чем это клинически необходимо для ее собственных потребностей в анестезии [12].

Исследования последних лет, проведенные C. V. Bellieni, D. Chatterjee et al., показывают, что трансплацентарная передача материнской анестезии, вероятно, недостаточна для обезболивания плода, поэтому рекомендуется прямая анестезия плода внутримышечно или через пупочную вену [10, 15].

C. V. Bellieni в опубликованном в 2021 г. обзоре показал, что боль у плода появляется во второй половине беременности, что нейроингибиторы дают плоду в лучшем случае некоторый временный седативный эффект, но не адекватную аналгезию, что кора головного мозга не является обязательной для ощущения боли, когда присутствуют подкорковые структуры для восприятия боли, и что материнской анестезии, по-видимому, недостаточно для обезболивания плода. Современные препараты, используемые для обезболивания матери, лишь частично проходят через плаценту, поэтому они не могут гарантировать достаточное обезболивание плода. Человеческий плод может чувствовать боль при хирургическом вмешательстве, и ему должна быть проведена прямая аналгезия [10].

Американское общество анестезиологов (ASA) и Североамериканская ассоциация терапии плода (NAFTNet) рекомендуют адекватную прямую анестезию плода при всех инвазивных процедурах, чтобы «подавить гуморальную стрессовую реакцию, уменьшить движения плода и притупить любое восприятие боли», а также во избежание «краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных воздействий на развивающуюся центральную нервную систему» [15].

Проведение различных методов фетальной хирургии несет определенные риски как для матери, так и для плода, связанные как с самим оперативным вмешательством, так и с проведением анестезиологического пособия. По данным систематического обзора и метаанализа, представленного A. Sacco et al. в 2019 г., проведен анализ материнских осложнений после открытой и фетоскопической фетальной хирургии ($n = 10596$), включающий интраоперационные и послеоперационные осложнения: материнскую смерть, отслойку плаценты, кровотечение, потребность в гемотрансфузии, осложнения анестезии, инфекционные осложнения (сепсис, хориоамнионит, раневая инфекция), отек легких [46]. Метаанализ включает 166 исследований, в которых сообщалось о материнских осложнениях при открытой хирургии плода ($n = 1193$ пациента) и фетоскопической хирургии ($n = 9403$ пациента). Сообщения о материнской смертности отсутствовали, но зарегистрированы другие серьезные осложнения: отмечен один случай остановки сердца у матери, связанной с проведением спинальной анестезии, судороги, отслойка плаценты, отек легких, эмболия околоплодными водами, септические осложнения. Риск любого осложнения у матери при беременности составил 20,9% (95% ДИ, 15,22–27,13) для открытой хирургии плода и 6,2% (95% ДИ, 4,93–7,49) для фетоскопической хирур-

гии [46]. Серьезные материнские осложнения встречались при 4,5% открытых процедурах и в 1,7% при фетоскопических, отек легких наблюдался в 4,32% случаев открытой фетальной хирургии (95% ДИ, 2,32–6,90) и в 0,63% при фетоскопических вмешательствах (95% ДИ, 0,43–0,87) [46]. Подавляющее большинство исследований в области фетальной хирургии сосредоточены на результатах процедуры для плода, в то время как фетальная хирургия сопряжена с риском осложнений для матери, который явно недооценивается фетальными хирургами. Для матери существуют риски проведения анестезии, связанные с интубацией, аспирацией кислым желудочным содержимым, побочными эффектами используемых средств для анестезии и токолиза (анафилаксия, гемодинамические нарушения) [25, 40, 46].

Выбор анестезиологического обеспечения зависит от типа операции на плоде и сроков ее выполнения, продолжительности и сложности операции, степени «инвазивности» для матери и плода [40], но некоторые общие подходы применимы почти ко всем операциям на плоде.

Таким образом, минимально инвазивные процедуры выполняются во 2 и 3 триместрах беременности под местной анестезией или в условиях нейроаксиальной анестезии, с внутривенной седацией или без нее [20, 24]. Регионарная анестезия обычно считается более эффективной и безопасной для матери, чем общая анестезия, из-за меньшей потребности в обеспечении проходимости дыхательных путей, меньшей частоты аспирации, лучшего обезболивания [31, 26].

При выборе метода аналгезии/анестезии следует учитывать такие важные факторы, как количество, расположение и размер портов, предполагаемое положение пациента, а также предпочтения хирурга и пациента. Внутривенная седация обеспечит лишь ограниченную аналгезию плода посредством трансплацентарного переноса. Для операции на неиннервированных тканях (плацента и пуповина) дополнительной аналгезии не требуется [12, 24].

Минимально инвазивные процедуры для плода требуют различной степени обезболивания матери и анестезии, а также обезболивания плода и/или иммобилизации в зависимости от сложности процедуры и необходимого инструментария. Как правило, фетоскопические процедуры с использованием иглы и одного порта хорошо переносятся матерью под местной анестезией. Для сложных процедур, требующих нескольких портов, может быть использована регионарная анестезия (эпидуральная, спинальная или комбинированная спинальная эпидуральная анестезия) [20, 44, 50]. Плод не получает никакого обезболивания от местных или регионарных методов матери, поэтому при эндоскопических процедурах, проводимых непосредственно на плоде, обычно требуется дополнительная анестезия плода. С целью обезболивания плода обычно вводятся опиаты и недеполяризующие миорелаксанты внутримышечно или внутривенно [24, 34, 50].

Необходимо отметить, что методы анестезии при однотипных операциях на плоде не стандартизированы, существенно отличаются между странами, а иногда и центрами внутри одной страны [19, 20, 24, 26], при увеличении опыта хирургических вмешательств меняется тактика анестезии [20, 40].

Данные систематического обзора, опубликованного M. Duci et al. в 2022 г., содержат анализ 60 исследований, включающих 1524 процедуры, при которых проводили прямую анестезию плода. Наиболее часто использовали фентанил (0,2–20,0 мкг/кг), атропин (0,2 – 200,0 мкг/кг), векуроний (0,2–400,0 мкг/кг) и панкуроний (0,3–2000 мкг/кг) [19]. Дозировки, используемые различными авторами, были чрезвычайно неоднородными и имели огромный разброс. Тем не менее, реальная потребность в непосредственной анестезии плода не была должным образом оценена и, основываясь на этом систематическом обзоре, ни одно исследование явно не учитывает трансплацентарное прохождение анестетиков при проведении анестезии матери и плоду [19].

В этом же систематическом обзоре проведен сравнительный анализ влияния фетальной анестезии на исходы. Рассмотрено 81 исследование, включающее 2112 пациентов: только анестезия матери выполнена в 827 случаях, анестезии матери и плода – в 1285. Смертность плода в результате преждевременного излития околоплодных вод была статистически значимо выше в группе анестезии матери и плода ($p < 0,0001$) [19]. При этом в сроке проведения и типах фетальных процедур статистических различий не было. Следует отметить, что исследования, включенные в этот систематический обзор, имели различный дизайн исследования, нестандартизированный подход к анестезии, отсутствовали указания на сопутствующие заболевания матери, которые могли повлиять на исход.

При необходимости аналгезия плода обеспечивается внутримышечным или внутривенным введением «фетального коктейля», обычно состоящего из фентанила (10–20 мкг/кг), векурония (10–20 мкг/кг) или рокурония (2 мг/кг) и атропина (10–20 мкг/кг) [29, 10, 50].

Важной задачей для большинства внутриутробных вмешательств на плоде является контроль за тонусом матки как во время операции, так и в послеоперационном периоде, чтобы предотвратить преждевременные роды. Обычно пациентки периоперационно получают блокаторы кальциевых каналов (нифедипин до 120 мг/сутки) и НПВС (индометацин до 200 мг) для токолиза [26]. Дополнительно интраоперационно релаксация матки достигается высокими дозами ингаляционных анестетиков (2–2,5 МАК) и инфузией сульфата магния (4–6 г в течение 20 мин, затем 2 г/час). Нитроглицерин ($15–20 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) и бета-агонисты (тербуталин 5–10 мкг/мин) могут использоваться при необходимости. Соответствующие побочные эффекты со стороны матери включают: материнскую гипотензию, тахикардию, аритмию, мышечную слабость,

электролитные нарушения, ишемию миокарда, отек легких [19, 46]. Для предотвращения отека легких необходимо ограничить внутривенное введение жидкости, для поддержания нормальной гемодинамики могут потребоваться вазопрессоры.

Лекарственные препараты, широко используемые для анестезии, такие как летучие и внутривенные анестетики, бензодиазепины и миорелаксанты, не были связаны с тератогенностью [30, 41].

Обеспечение безопасности плода интраоперационно требует доступного для каждой конкретной ситуации мониторинга его жизненно важных функций. Во время большинства минимально инвазивных процедур оценка состояния плода ограничивается измерением ЧСС с помощью ультразвукового доплера.

Заключение

Анестезиология в фетальной хирургии – развивающаяся и с позиции доказательности малоизученная область медицины. Достижения в дородовой визуализации и постоянные инновации в хирургических и анестезиологических методах привели к широкому спектру вмешательств относительно плода, включая минимально инвазивные, открытую хирургию плода и процедуры EXIT. Материнские риски являются значимыми и должны тщательно оцениваться с учетом заявленных преимуществ для плода. Надлежащий отбор пациентов имеет решающее значение, настоятельно рекомендуется многопрофильный групповой подход.

Анестезиологическое обеспечение должно быть направлено на поддержание маточно-плацентарного кровообращения, достижение глубокого расслабления матки, оптимизацию хирургических условий, мониторинг гемодинамики плода и минимизацию риска для матери и плода.

Для выбора наилучшего метода анестезиологического обеспечения плода требуется дальнейшее изучение вопроса восприятия боли плодом, особенно в условиях малоинвазивных фетальных вмешательств. Необходим комплексный подход к выбору анестезиологического обеспечения в области фетальной хирургии с учетом предполагаемой пользы и возможных нежелательных последствий для матери, плода и новорожденного.

Оценка боли плода, эффективное обезболивание и обеспечение баланса между безопасностью матери и плода являются ключевыми проблемами в области обезболивания и анестезии плода, поскольку исследования и понимание боли плода продолжают расширяться.

Анестезиологическое обеспечение хирургии плода требует скоординированного командного подхода для обеспечения оптимального исхода для беременной пациентки и плода. Глубокое понимание физиологии матери и плода, а также фармакологии очень важны для проведения анестезии при фетальных вмешательствах, также необходимы

узкоспециализированные знания и опыт. Тщательная предоперационная оценка, индивидуальные интраоперационные стратегии и тщательное послеоперационное ведение имеют решающее значение при выборе анестезиологического обеспечения для каждого типа вмешательств на плоде.

Следует систематизированно исследовать интраоперационные параметры плода вместе с гормональными реакциями на различные раздражители и анестезиологические подходы.

Проведенный нами обзор научных публикаций показал отсутствие стандартизированных подходов и общих стратегий при хирургическом лечении плода. Основываясь на полученных данных, совместное использование материнских и фетальных анестетиков может привести к чрезмерному воздействию на плод и, следовательно, к увеличению риска гибели плода. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы правильно оценить такие результаты и определить возможное физиопатологическое объяснение.

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. Башмакова Н. В., Косовцова Н. В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы // Доктор.ру. – 2017. – Т. 13, № 142 – Т. 14, № 143. – С. 31–36. eLIBRARY ID: 32301680. URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/akusherstvo/fetalnaya-khirurgiya>.
2. Косовцова Н. В., Козлов Ю. А., Башмакова Н. В. и др. Первый в России опыт внутриутробной эндоскопической коррекции менингомиелоцеле (клинический случай) // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 27–35. Doi: 10.17116/repro20212703127.
3. Костюков К. В., Гладкова К. А., Сакало В. А., Шмаков Р. Г., Тетруашвили Н. К., Гус А. И. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова // Доктор.ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 35–43. Doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43.
4. Притыко А. Г., Соколовская Ю. В., Курцер М. А. и др. Внутриутробная хирургическая коррекция миеломенингоцеле у плода и ее исходы: пилотное исследование // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 18–24. Doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-18-24.
5. Пырегов А. В., Острик К. А. Анестезиологическое обеспечение открытых операций на плоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 82–87. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-82-88.
6. Adzick N. S. The IFMSS tower lecture: fetal surgery past, fetal surgery present, and fetal surgery yet to come! // Fetal Diagn Ther. – 2020. – Vol. 47, № 12. – P. 859–864. Doi: 10.1159/000507349.
7. American College of Pediatricians. Fetal pain: what is the scientific evidence? // Issues Law Med. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 113–122. URL: <https://acpeds.org/position-statements/fetal-pain>.
8. Anesthesia for maternal-fetal surgery concepts and clinical practice. Olutoyin A. Olutoye, eds. Cambridge, Cambridge University Press, 2021. – 212 p. Doi: 10.1017/9781108297899.
9. Baumgarten H. D., Flake A. W. Fetal surgery // Pediatr Clin N Am. – 2019. – Vol. 66, № 2. – P. 295–308. Doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.001.
10. Bellieni C. V. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress // Pediatr Res. – 2021. – Vol. 89, № 7. – Vol. 1612–1618. Doi: 10.1038/s41390-020-01170-2.
11. Bernardes L. S., Carvalho M. A., Harnik S. B. et al. Sorting pain out of salience: assessment of pain facial expressions in the human fetus // Pain Rep. – 2021. – Vol. 6, № 1. – e882. Doi: 10.1097/PR9.0000000000000882.
12. Brusseau R., Mizrahi-Arnaud A. Fetal anesthesia and pain management for intrauterine therapy // Clin Perinatol. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 429–442. Doi: 10.1016/j.clp.2013.05.006.
13. Campbell D. C. Physiological changes of pregnancy // Semin Anesth Periop Med Pain. – 2000. – Vol. 19, № 3. – P. 149–156. Doi: 10.1053/sa.2000.9038.
14. Carlin A., Alfrevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 801–823. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005.
15. Chatterjee D., Arendt K. W., Moldenhauer J. S. et al. Anesthesia for maternal-fetal interventions: a consensus statement from the American society of anesthesiologists committees on obstetric and pediatric anesthesiology and the North American fetal therapy network // Anesth Analg. – 2021. – Vol. 132, № 4. – P. 1164–1173. Doi: 10.1213/ANE.0000000000005177.

REFERENCES

1. Bashmakova N.V., Kosovtsova N.V. Fetal Surgery: achievements and challenges. *Doctor.ru*, 2017, vol. 13, no. 142 – vol. 14, no. 143, pp. 31–36. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32301680.
2. Kosovtsova N.V., Kozlov Yu.A., Bashmakova N.V. et al. The first Russian experience of intrauterine endoscopic correction of meningocele (clinical case). *Russian Journal of Human Reproduction*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 27–35. (In Russ.) Doi: 10.17116/repro20212703127.
3. Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Sakalo V.A., Shmakov R.G., Tetruashvili N.K., Gus A.I. Fetal medicine: literature review and the experience of V. I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine. *Doctor.ru*, 2019, vol. 11, no. 166, pp. 35–43. (In Russ.) Doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43.
4. Prityko A.G., Sokolovskaya YU.V., Kurtser M.A. et al. Intrauterine surgical correction of the myelomeningocele in a fetus and its outcomes: a pilot study. *Pediatrica. Magazine named after G. N. Speransky*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 18–24. (In Russ.) Doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-18-24.
5. Pyregov A.V., Ostrik K.A. Anesthesiological provision of open fetal surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 82–87. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-82-88.
6. Adzick N.S. The IFMSS tower lecture: fetal surgery past, fetal surgery present, and fetal surgery yet to come! *Fetal Diagn Ther*, 2020, vol. 47, no. 12, pp. 859–864. Doi: 10.1159/000507349.
7. American College of Pediatricians. Fetal pain: what is the scientific evidence? *Issues Law Med*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 113–122. URL: <https://acpeds.org/position-statements/fetal-pain>.
8. Anesthesia for maternal-fetal surgery concepts and clinical practice. Cambridge, Cambridge University Press, 2021, pp. 212. Doi: 10.1017/9781108297899.
9. Baumgarten H.D., Flake A.W. Fetal surgery. *Pediatr Clin N Am*, 2019, vol. 66, no. 2, pp. 295–308. Doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.001.
10. Bellieni C.V. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. *Pediatr Res*, 2021, vol. 89, no. 7, vol. 1612–1618. Doi: 10.1038/s41390-020-01170-2.
11. Bernardes L.S., Carvalho M.A., Harnik S.B. et al. Sorting pain out of salience: assessment of pain facial expressions in the human fetus. *Pain Rep*, 2021, vol. 6, no. 1, pp. e882. Doi: 10.1097/PR9.0000000000000882.
12. Brusseau R., Mizrahi-Arnaud A. Fetal anesthesia and pain management for intrauterine therapy. *Clin Perinatol*, 2013, vol. 40, no. 3, pp. 429–442. Doi: 10.1016/j.clp.2013.05.006.
13. Campbell D.C. Physiological changes of pregnancy. *Semin Anesth Periop Med Pain*, 2000, vol. 19, no. 3, pp. 149–156. Doi: 10.1053/sa.2000.9038.
14. Carlin A., Alfrevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, vol. 22, no. 5, pp. 801–823. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005.
15. Chatterjee D., Arendt K.W., Moldenhauer J.S. et al. Anesthesia for maternal-fetal interventions: a consensus statement from the American society of anesthesiologists committees on obstetric and pediatric anesthesiology and the North American fetal therapy network. *Anesth Analg*, 2021, vol. 132, no. 4, pp. 1164–1173. Doi: 10.1213/ANE.0000000000005177.

16. Deprest J. A., Done E., Van Mieghem T. et al. Fetal surgery for anesthesiologists // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 21, № 8. – P. 298–307. Doi: 10.1097/ACO.0b013e3282ff8607.
17. Derbyshire S. W., Bockmann J. C. Reconsidering fetal pain // *J Med Ethics.* – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 3–6. Doi: 10.1136/medethics-2019-105701.
18. Dick J. R., Wimalasundera R., Nandi R. Maternal and fetal anaesthesia for fetal surgery // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, Suppl. 4. – P. 63–68. Doi: 10.1111/anae.15423.
19. Duci M., Pulvirenti R., Fascetti Leon F. et al. for fetal operative procedures: a systematic review // *Front Pain Res.* – 2022. – Vol. 3. – 935427. Doi: 10.3389/fpain.2022.935427.
20. Ferschl M. B., Jain R. R. Fetal and neonatal anesthesia // *Clinics in Perinatology.* – 2022. – Vol. 49, № 4. – P. 821–834. Doi: 10.1016/j.clp.2022.07.001.
21. Fisk N. M., Gitau R., Teixeira J. M. et al. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 95, № 4. – P. 828–835. Doi: 10.1097/0000542-200110000-00008.
22. Giannakouloupoulos X., Teixeira J., Fisk N. et al. Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures // *Pediatr Res.* – 1999. – Vol. 45, № 4 Pt 1. – P. 494–499. Doi: 10.1203/00006450-199904010-00007.
23. Goonasekera C. D., Skelton V. A., Zebian B. et al. Peri-operative management of percutaneous fetoscopic spina-bifida repair: a descriptive review of five cases from the United Kingdom, with focus on anaesthetic implications // *Int J Obstet Anesth.* – 2020. – Vol. 43. – P. 97–105. Doi: 10.1016/j.ijoa.2020.04.005.
24. Graves C. E., Harrison M. R., Padilla B. E. et al. Minimally invasive fetal surgery // *Clin Perinatol.* – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 729–751. Doi: 10.1016/j.clp.2017.08.001.
25. Gupta R., Wimalasundera R., Moore P. Anaesthetic considerations in fetal therapy // *Anaesthesia for Uncommon and Emerging Procedures.* Goudra B.G., Singh P.M., Green M.S., eds. Springer, Cham. – 2021. – pp. 277–288. Doi: 10.1007/978-3-030-64739-1_28.
26. Hoagland M. A., Chatterjee D. Anesthesia for fetal surgery // *Paediatr Anaesth.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 346–357. Doi: 10.1111/pan.13109.
27. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. International Association for the Study of Pain. URL: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#nociception>.
28. International Association for the Study of Pain. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy // *Pain.* – 1979. – Vol. 6, № 3. – P. 249–252. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/460932>.
29. Joshi H., Packiasabapathy S. Anesthetic management of ex utero intrapartum treatment (EXIT) and fetal surgery. – 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283463>. PMID: 34283463.
30. Kearns R. J., Shaw M., Nelson S. M. Non-obstetric surgery and later childhood development: optimal anaesthesia for the mother-infant dyad // *Anaesthesia.* – 2023. – Vol. 78, № 2. – P. 143–146. Doi: 10.1111/anae.15889.
31. Kiefer N., Suter S. F., Berg C. et al. Epidural anesthesia for fetoscopy: Retrospective analysis of a one-year cohort // *Anaesthesist.* – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 28–33. Doi: 10.1007/s00101-016-0253-5.
32. Lagercrantz H. The emergence of consciousness: science and ethics // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 300–305. Doi: 10.1016/j.siny.2014.08.003.
33. Lee S. J., Ralston H. J., Drey E. A. et al. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, № 8. – P. 947–954. Doi: 10.1001/jama.294.8.947.
34. Lin E. E., Tran K. M. Anesthesia for fetal surgery // *Semin Pediatr Surg.* – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 50–55. Doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.009.
35. Manrique S., Maiz N., García I. et al. Maternal anaesthesia in open and fetoscopic surgery of foetal open spinal neural tube defects: a retrospective cohort study // *Eur J Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 175–184. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000930.
36. Marwan A., Crombleholme T. M. The EXIT procedure: principles, pitfalls, and progress // *Semin Pediatr Surg.* – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 107–115. Doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.02.008.
37. Mellor D. J., Diesch T. J., Gunn A. J. et al. The importance of “awareness” for understanding fetal pain // *Brain Res Brain Res Rev.* – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 455–471. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.006.
38. Mencía S., Alonso C., Pallás-Alonso C. et al. Maternal and child health and development network ii (Samid II). Evaluation and treatment of pain in fetuses, neonates and children // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9, № 11. – P. 1688. Doi: 10.3390/children9111688.
16. Deprest J.A., Done E., Van Mieghem T. et al. Fetal surgery for anesthesiologists. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, vol. 21, no. 8, pp. 298–307. Doi: 10.1097/ACO.0b013e3282ff8607.
17. Derbyshire S.W., Bockmann, J.C. Reconsidering fetal pain. *J Med Ethics*, 2020, vol. 46, no. 1, pp. 3–6. Doi: 10.1136/medethics-2019-105701.
18. Dick J.R., Wimalasundera R., Nandi R. Maternal and fetal anaesthesia for fetal surgery. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, suppl. 4, pp. 63–68. Doi: 10.1111/anae.15423.
19. Duci M., Pulvirenti R., Fascetti Leon F. et al. for fetal operative procedures: a systematic review. *Front Pain Res*, 2022, vol. 3, pp. 935427. Doi: 10.3389/fpain.2022.935427.
20. Ferschl M.B., Jain R.R. Fetal and neonatal anesthesia. *Clinics in Perinatology*, 2022, vol. 49, no. 4, pp. 821–834. Doi: 10.1016/j.clp.2022.07.001.
21. Fisk N.M., Gitau R., Teixeira J.M. et al. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, no. 4, pp. 828–835. Doi: 10.1097/0000542-200110000-00008.
22. Giannakouloupoulos X., Teixeira J., Fisk N. et al. Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr Res*, 1999, vol. 45, no. 4 Pt 1, pp. 494–499. Doi: 10.1203/00006450-199904010-00007.
23. Goonasekera C.D., Skelton V.A., Zebian B. et al. Peri-operative management of percutaneous fetoscopic spina-bifida repair: a descriptive review of five cases from the United Kingdom, with focus on anaesthetic implications. *Int J Obstet Anesth*, 2020, vol. 43, pp. 97–105. Doi: 10.1016/j.ijoa.2020.04.005.
24. Graves C.E., Harrison M.R., Padilla B.E. et al. Minimally invasive fetal surgery. *Clin Perinatol*, 2017, vol. 44, no. 4, pp. 729–751. Doi: 10.1016/j.clp.2017.08.001.
25. Gupta R., Wimalasundera R., Moore P. Anaesthetic considerations in fetal therapy. *Anaesthesia for Uncommon and Emerging Procedures*, Springer, Cham, 2021, pp. 277–288. (In Eng.) Doi: 10.1007/978-3-030-64739-1_28.
26. Hoagland M.A., Chatterjee D. Anesthesia for fetal surgery. *Paediatr Anaesth*, 2017, vol. 27, no. 4, pp. 346–357. Doi: 10.1111/pan.13109.
27. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. International Association for the Study of Pain. Last modified December 14, 2017. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#nociception>.
28. International Association for the Study of Pain. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 1979, vol. 6, no. 3, pp. 249–252. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/460932>.
29. Joshi H., Packiasabapathy S. Anesthetic management of ex utero intrapartum treatment (EXIT) and fetal surgery, 2022. PMID: 34283463. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283463>.
30. Kearns R.J., Shaw M., Nelson S.M. Non-obstetric surgery and later childhood development: optimal anaesthesia for the mother-infant dyad. *Anaesthesia*, 2023, vol. 78, no. 2, pp. 143–146. Doi: 10.1111/anae.15889.
31. Kiefer N., Suter S.F., Berg C. et al. Epidural anesthesia for fetoscopy: retrospective analysis of a one-year cohort. *Anaesthesist*, 2017, vol. 66, no. 1, pp. 28–33. Doi: 10.1007/s00101-016-0253-5.
32. Lagercrantz H. The emergence of consciousness: Science and ethics. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 300–305. Doi: 10.1016/j.siny.2014.08.003.
33. Lee S.J., Ralston H.J., Drey E.A. et al. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA*, 2005, vol. 294, no. 8, pp. 947–954. Doi: 10.1001/jama.294.8.947.
34. Lin E.E., Tran K.M. Anesthesia for fetal surgery. *Semin Pediatr Surg*, 2013, vol. 22, no. 1, pp. 50–55. Doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.009.
35. Manrique S., Maiz N., García I. et al. Maternal anaesthesia in open and fetoscopic surgery of foetal open spinal neural tube defects: a retrospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, vol. 36, 3, pp. 175–184. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000930.
36. Marwan A., Crombleholme T.M. The EXIT procedure: principles, pitfalls, and progress. *Semin Pediatr Surg*, 2006, vol. 15, no. 2, pp. 107–115. Doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.02.008.
37. Mellor D.J., Diesch T.J., Gunn A.J. et al. The importance of “awareness” for understanding fetal pain. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, vol. 49, no. 3, pp. 455–471. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.006.
38. Mencía S., Alonso C., Pallás-Alonso C. et al. Maternal And Child Health And Development Network II (Samid II). Evaluation and treatment of pain in fetuses, neonates and children. *Children (Basel)*, 2022, vol. 9, no. 11, pp. 1688. Doi: 10.3390/children9111688.

39. Moon-Grady A. J., Baschat A., Cass D. et al. Fetal Treatment 2017: The evolution of fetal therapy centers – a joint opinion from the international fetal medicine and surgical society (IFMSS) and the north american fetal therapy network (NAFTNet) // *Fetal Diagn Ther.* – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 241–248. Doi: 10.1159/000475929.
40. Noguchi S., Tanaka M., Terui K. The first national survey of anesthesia techniques for fetal therapies in Japan // *J Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. 665–669. Doi: 10.1007/s00540-019-02690-w.
41. Page S. M., Rollins M. D. Physiology and pharmacology of obstetric anesthesia, chapter 37. Pharmacology and Physiology for Anesthesia, Foundations and Clinical Application. 2nd ed. Hemmings H. C., Egan T. D., eds. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019. – P. 732–751. Doi: 10.1016/B978-0-323-48110-6.00037-5.
42. Placental transfer: anesth drugs // Open anesthesia. – 2011. URL: <https://www.openanesthesia.org/keywords/pharmacology-of-the-placenta>.
43. Raja S. N., Carr D. B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises // *Pain.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976–1982. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
44. Ring L. E., Ginosar Y. Anesthesia for fetal surgery and fetal procedures // *Clin Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 4. – P. 801–816. Doi: 10.1016/j.clp.2019.08.
45. Fetal awareness: review of research and recommendations for practice. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London, 2010. – 36 p. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/fetal-awareness-review-of-research-and-recommendations-for-practice>.
46. Sacco A., Van der Veeken L., Bagshaw E. et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis // *Prenat Diagn.* – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 251–268. Doi: 10.1002/pd.5421.
47. Norton M. E., Cassidy A., Ralston S. J. et al. The use of analgesia and anesthesia for maternal-fetal procedures // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 6. – P. B2–B8. Doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.031.
48. Thill B. Fetal pain in the first trimester // *Linacre Q.* – 2022. – Vol. 89, № 1. – P. 73–100. Doi: 10.1177/00243639211059245.
49. Tran K. M., Chatterjee D. New trends in fetal anesthesia // *Anesthesiol Clin.* – 2020. – Vol. 38, № 3. – P. 605–619. Doi: 10.1016/j.anclin.2020.05.006.
50. Van de Velde M., De Buck F. Fetal and maternal analgesia/anesthesia for fetal procedures // *Fetal Diagn Ther.* – 2012. – Vol. 31, 4. – P. 201–209. Doi: 10.1159/000338146.
39. Moon-Grady A.J., Baschat A., Cass D. et al. Fetal Treatment 2017: The evolution of fetal therapy centers – a joint opinion from the International Fetal Medicine and Surgical Society (IFMSS) and the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet). *Fetal Diagn Ther*, 2017, vol. 42, no. 4, pp. 241–248. Doi: 10.1159/000475929.
40. Noguchi S., Tanaka M., Terui K. The first national survey of anesthesia techniques for fetal therapies in Japan. *J Anesth*, 2019, vol. 33, no. 6, pp. 665–669. Doi: 10.1007/s00540-019-02690-w.
41. Page S.M., Rollins M.D. Physiology and pharmacology of obstetric anesthesia, chapter 37. Pharmacology and Physiology for Anesthesia, Foundations and Clinical Application. 2nd ed. In: Hemmings H.C., Egan T.D., eds. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019, pp. 732–751. (In Eng.) Doi: 10.1016/B978-0-323-48110-6.00037-5.
42. Placental transfer: anesth drugs. *Open anesthesia*, 2011. URL: <https://www.openanesthesia.org/keywords/pharmacology-of-the-placenta>.
43. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 2020, vol. 161, no. 9, pp. 1976–1982. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
44. Ring L.E., Ginosar Y. Anesthesia for fetal surgery and fetal procedures. *Clin Perinatol*, 2019, vol. 46, no. 4, pp. 801–816. Doi: 10.1016/j.clp.2019.08.
45. Fetal Awareness: review of research and recommendations for practice. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London, 2010, 36 p. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/fetal-awareness-review-of-research-and-recommendations-for-practice>.
46. Sacco A., Van der Veeken L., Bagshaw E. et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*, 2019, vol. 39, no. 4, pp. 251–268. Doi: 10.1002/pd.5421.
47. Norton M.E., Cassidy A., Ralston S.J. et al. The use of analgesia and anesthesia for maternal-fetal procedures. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, vol. 225, no. 6, pp. B2–B8. Doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.031.
48. Thill B. Fetal pain in the first trimester. *Linacre Q*, 2022, vol. 89, no. 1, pp. 73–100. Doi: 10.1177/00243639211059245.
49. Tran K.M., Chatterjee D. New trends in fetal anesthesia. *Anesthesiol Clin*, 2020, vol. 38, no. 3, pp. 605–619. Doi: 10.1016/j.anclin.2020.05.006.
50. Van de Velde M., De Buck F. Fetal and maternal analgesia/anesthesia for fetal procedures. *Fetal Diagn Ther*, 2012, vol. 31, no. 4, pp. 201–209. Doi: 10.1159/000338146.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
E-mail: omm@niiomm.ru, тел.: (343) 371-87-68; (343) 371-10-57, факс 371-87-73,

Макаров Роман Александрович

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной терапии и реанимации.
E-mail: r_makarov_ekb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8067-5643

Кинжалова Светлана Владимировна

д-р мед. наук, доцент, руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации.
E-mail: sveking@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2576-6742

Брейник Алексей Леостинович

зав. отделением анестезиологии и реанимации.
E-mail: leostinovich@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2592-4560

Косовцова Наталья Владимировна

д-р мед. наук, руководитель отдела биофизических методов исследования.
E-mail: kosovcovan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4670-798X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Protection.
1, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia.
E-mail: omm@niiomm.ru, phone: (343) 371-87-68; (343) 371-10-57, fax: 371-87-73.

Makarov Roman A.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of Intensive Care Department.
E-mail: r_makarov_ekb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8067-5643

Kinzhlova Svetlana V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Intensive Care Department.
E-mail: sveking@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2576-6742

Breinik Aleksei L.

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: leostinovich@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2592-4560

Kosovtsova Natalya V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biophysical Research Methods.
E-mail: kosovcovan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4670-798X



Механизмы защитного действия регионарной анестезии в отношении развития кардиальных осложнений при некардиохирургических операциях

О. Н. ЗАБРОДИН, В. И. СТРАШНОВ

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

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о факторах, способствующих развитию послеоперационных кардиальных осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма) при некардиохирургических операциях. Среди таких факторов в настоящее время обычно выделяют гипотензию и кровопотерю, но меньшее внимание уделяют роли нейроэндокринных реакций, в частности гиперактивации симпатико-адреналовой системы; защитному действию анестезии, в частности регионарной анестезии: эпидуральной и спинальной. Поэтому в обзоре основное внимание уделено рассмотрению защитных эффектов регионарной анестезии и их механизмов, а именно предупреждению развития послеоперационной нейрогенной дистрофии внутренних органов, включая сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: кардиальные осложнения, некардиохирургические вмешательства, регионарная анестезия, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия, эпидуральная анальгезия, послеоперационная нейрогенная дистрофия внутренних органов

Для цитирования: Забродин О. Н., Страшнов В. И. Механизмы защитного действия регионарной анестезии в отношении развития кардиальных осложнений при некардиохирургических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 103–110. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-103-110.

Mechanisms of protective effect of regional anesthesia in relation to the development of cardiac complications in non-cardiosurgical operations

O. N. ZABRODIN, V. V. STRASHNOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Data on factors contributing to the development of postoperative cardiac complications (myocardial infarction, heart failure, cardiac arrhythmias) in non-cardiosurgical operations are presented. Hypotension and blood loss are usually distinguished among such factors, but less attention is paid to the role of neuroendocrine reactions, in particular, hyperactivation of the sympathoadrenal system; the protective effect of anesthesia, in particular, regional anesthesia: epidural anesthesia and spinal anesthesia. Therefore, the review focuses on the description of the protective effects of regional anesthesia and their mechanisms, in particular, the prevention of the development of postoperative neurogenic dystrophy of internal organs, including the cardiovascular system.

Key words: cardiac complications, non-cardiosurgical operations, regional anesthesia, spinal anesthesia, epidural anesthesia, epidural analgesia, postoperative neurogenic dystrophy of internal organs

For citation: Zabrodin O. N., Strashnov V. V. Mechanisms of protective effect of regional anesthesia in relation to the development of cardiac complications in non-cardiosurgical operations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 103–110. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-103-110.

Для корреспонденции:
Олег Николаевич Забродин
E-mail: ozabrodin @ yandex.ru

Correspondence:
Oleg N. Zabrodin
E-mail: ozabrodin@yandex.ru

Кардиальные осложнения при некардиальных операциях (причины, методы предупреждения)

В настоящее время имеется значительное количество данных о развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при некардиохирургических операциях [16, 17, 18, 21, 40]. Число пациентов, которым осуществляются подобные операции, постоянно возрастает, и ежегодно от 500 000 до 900 000 таких пациентов умирают в послеоперационном периоде от осложнений, связанных с СССР [34]. По данным обширных исследований, более 40% от всей летальности при некардиальных оперативных вмешательствах обусловлено периоперационными кардиальными осложнениями, среди которых наиболее частыми являются различные варианты инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) [36, 38].

Такие осложнения в первую очередь возникают у пациентов «высокого риска», имеющих заболева-

ния СССР (перенесенный ИМ, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз и т. п.) [25, 36].

Периоперационное повреждение миокарда часто является своевременно не диагностированным осложнением из-за отсутствия типичной клинической картины. Такое повреждение статистически значимо коррелирует с увеличением кардиальной смерти, особенно в течение первых двух недель после оперативного вмешательства [17, 22].

Некардиальные оперативные вмешательства сопровождаются патологическими изменениями в организме пациента, которые в определенном проценте случаев приводят к миокардиальному повреждению и/или ИМ, чаще у пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением коронарных, церебральных или периферических сосудов. С целью ранней диагностики периоперационного миокардиального повреждения и снижения риска кардиальной смерти рекомендовано

использование биохимических маркеров повреждения миокарда [17].

Главными факторами развития периоперационного повреждения миокарда, в частности ИМ, считают гипотензию и кровотечение во время операции [22, 37, 38].

Отсюда следует, что основным способом борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями должны быть: совершенная хирургическая техника, кровесберегающие методы, поддержание стабильной адекватной гемодинамики, что включает в себя адекватное анестезиологическое обеспечение (АО). При этом должен поддерживаться баланс между доставкой и потребностью в кислороде.

Для целей фармакологической кардиопротекции при операциях используют ингаляционные анестетики, средства, обладающие антиадренергическим действием: β_1 -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, α_2 -агонисты, однако применение этих средств ограничено развитием гипотензии [19, 37].

Сложилось мнение, что ни одно крупное исследование не показало благоприятного влияния того или иного метода анестезии на развитие кардиальных осложнений [22].

Роль нервно-рефлекторных механизмов в предупреждающем действии РА в отношении развития кардиальных осложнений при некардиальных операциях

Представляется, что при объяснении кардиальных осложнений при некардиологических операциях недостаточно учитывается роль нервно-рефлекторных и нейрогуморальных механизмов. Между тем, имеются многочисленные указания на предупреждение сердечно-сосудистых осложнений во время некардиальных операций у пациентов высокого риска при использовании эпидуральной анестезии (ЭА), а после операции – эпидуральной анальгезии – Э_{аналг.} (в случае их сочетания – ЭАА) [35, 40, 41, 46, 50, 51, 52].

При этом у больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, при использовании ЭАА (по сравнению с нейролептаналгезией) во время операции и после ее окончания отмечается более стабильная гемодинамика с более редкими эпизодами миокардиальной ишемии.

Применение во время операции регионарной анестезии (РА): спинальной (СА), ЭА или их сочетания с общей анестезией (ОА), а также ЭАА у пациентов высокого риска способствует: ослаблению избыточной реакции симпатико-адреналовой системы (САС) и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), уменьшению общего числа послеоперационных осложнений, в частности когнитивных, сердечных (ИМ, СН, нарушения ритма), легочных (в частности – пневмоний, ателектазов, дыхательной недостаточности), кровопотери, тромбоэмболических, желудочно-кишечных (пареза, эрозий и изъязвлений желудочно-кишечного тракта – ЖКТ),

инфекционных, послеоперационного катаболизма, а также более быстрому восстановлению функций ЖКТ [7–11, 27–30, 39, 40, 43, 44, 51, 52].

Механизмы описанных выше защитных эффектов нейроаксиальных блокад включают: 1) афферентную блокаду нервных ноцицептивных импульсов из места операционного воздействия; 2) эфферентную блокаду прегангионарных симпатических волокон; 3) устранение гиперактивации САС; 4) коронарную и системную вазодилатацию с уменьшением пред- и постнагрузки [42, 49].

При обзоре 17 метаанализов, 10 систематизированных обзоров, 8 дополнительных рандомизированных контролируемых испытаний и 2 статей с обзором базы данных был сделан вывод о том, что Э_{аналг.} способствует уменьшению послеоперационных сердечно-сосудистых и легочных осложнений после больших сосудистых операций и у больных высокого риска [46].

В работе М. Р. Yeager et al. [52] было проведено рандомизированное контролируемое клиническое испытание, в котором исследовали влияние ЭАА на развитие послеоперационных осложнений у пациентов высокого риска, имевших до операции тяжелые заболевания и подвергнутых травматичным оперативным вмешательствам. Из 53 таких пациентов у 28 использовали ЭАА (1 группа) и 25 – стандартную анестезию и рутинную послеоперационную анальгезию (2 группа). В 1 группе выявлено достоверное общее уменьшение послеоперационных осложнений ($P = 0,002$), в частности – кардиогенных ($P = 0,007$). У 3 пациентов 2 группы обнаружен ИМ, и ни у одного – в 1; СН выявлена у 10 больных 2 группы и только у одного – 1.

При анализе 30 рандомизированных клинических исследований интраоперационного применения ЭА и СА обнаружено в целом на $\frac{1}{3}$ меньше частоты развития ИМ, чем без их применения [51].

В отдельных исследованиях использование ЭАА при абдоминальных операциях не имело преимуществ перед ОА. При этом уровень блокады афферентных импульсов достигал сердца [35]. Возможно, причиной этого была гипотензия в условиях недостаточной коррекции гиповолемии и гипотензии, развивающихся в этих условиях.

Установлено, что афферентные ноцицептивные импульсы, идущие от органов брюшной полости и малого таза к спинному мозгу, следуют по симпатическим волокнам в составе смешанных чревных нервов (Th_5-L_2), а из органов грудной полости и тканей грудной клетки – в составе висцеросоматических нервов (межреберные, блуждающий, диафрагмальный) и вступают в спинной мозг преимущественно на уровне Th_1-Th_4 . На этом пути они проходят через ганглии паравerteбральной симпатической цепочки, не прерываясь в них, т. е. транзитом [29, 31].

Это имеет важное практическое значение, т. к. использование ганглиоблокаторов не способно прервать поток афферентных ноцицептивных

импульсов, хотя они блокируют эфферентный поток по симпатическим волокнам, который в симпатических ганглиях переключается с прегангионарного волокна на постгангионарный с помощью холинергического механизма (т. е. ацетилхолина). На этом основана методика нейровегетативной блокады, повышающая адекватность анестезии путем снижения неблагоприятного влияния гиперактивации САС: спазма периферических сосудов, нарушений микроциркуляции и тканевой гипоксии, метаболического ацидоза, развития почечно-печеночной, кишечной недостаточности и др.

На основании имеющихся анатомо-физиологических данных был сделан вывод [29], что афферентные волокна от внутренних органов, вступая в пограничный симпатический ствол, проходят по нему как в дистальном, так и в проксимальном направлениях и могут войти в спинной мозг через спинномозговые ганглии задних корешков на любом уровне. Поэтому, чтобы эффективно прервать поток ноцицептивных импульсов из органов брюшной и грудной полостей в центральную нервную систему (ЦНС), необходимо блокировать спинномозговые сегменты на всем протяжении от Th_1 до L_{2-3} . Очевидно, что с помощью традиционной, ограниченной по протяженности ЭА достичь этого проблематично. Для этого потребуется большой объем раствора местного анестетика, что может привести к общей интоксикации. Потому необходимо использовать СА, при которой раствор местного анестетика распространяется с большей легкостью вдоль всего спинного мозга при инъекции значительно меньших объемов анестетика [29].

Применение ЭА и СА для защиты от развития послеоперационных осложнений имеет давние теоретические и экспериментальные обоснования. Еще И. П. Павлов в известной работе «Лабораторные наблюдения над рефлексом с брюшной полости» (1898) впервые обнаружил рефлекторный характер дистрофических изменений различных тканей, в частности миокарда, у собак, которым вводились фистулы в различные отделы ЖКТ [23]. Эти изменения И. П. Павлов объяснял рефлексом с ненормально раздражаемых центростремительных нервов пищеварительного канала.

Обобщая свои представления о нервной регуляции трофики тканей, в докладе «О трофической иннервации» И. П. Павлов писал о том, что химический жизненный процесс каждой ткани регулируется в его интенсивности особыми центробежными нервами и притом по распространенному в организме принципу: в 2 противоположных направлениях. Одни нервы усиливают этот процесс и тем поднимают жизненность ткани, другие ослабляют его и при чрезвычайном их раздражении лишают ткань способности сопротивляться разрушительным, постоянно внутри и вне организма действующим влияниям всякого рода [24].

А. Д. Сперанский и сотрудники установили, что нанесение повреждающих воздействий эксперимен-

тальным животным на различные отделы ЦНС и периферической нервной системы приводит к развитию стандартных форм нервных дистрофий. В результате воздействий, направленных на серый бугор, седалищный нерв, верхний шейный узел, кору головного мозга или брюшную цепочку пограничного симпатического ствола могут возникнуть одинаковые разрушения в тканях на периферии. Наиболее резко выраженными они оказались в определенных и постоянных пунктах. К ним относятся выходная часть желудка, 12-перстная кишка, место перехода тонкой кишки в толстую и прямая кишка [26].

Раздражения рефлексогенной зоны дуги аорты у крыс и кроликов приводит к развитию дистрофии миокарда [1, 13], а раздражения пилорoduodenальной рефлексогенной зоны у морских свинок, крыс и кроликов – к развитию дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ), печени и поджелудочной железе [1, 15, 21].

Фармакологический анализ развития рефлекторной дистрофии указанных органов выявил участие в ее развитии ствола головного мозга, гипоталамуса, а также гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) и ее последующего истощения. При этом предупреждали от патологического действия гиперактивации СНС и развития дистрофических деструктивных изменений в этих органах антиадренергические средства – симпатолитики и альфа- и бета-адреноблокаторы [1, 3, 13, 15].

Травматичные торакальные и абдоминальные операции также сопровождаются раздражением рефлексогенных зон и интерорецепторов тканей и органов, что в условиях неадекватной анестезии приводит к гиперактивации САС, ведущей к развитию сосудистого спазма, артериальной гипертензии и тахикардии. Возникающее при этом повышение потребности миокарда в кислороде не всегда может быть удовлетворено у больных с ишемической болезнью сердца и у других больных при наличии гиповолемии, анемии, гипоксемии и низких резервов ССС. Это чревато развитием гипосистолии, тканевой гипоксии, метаболического ацидоза, нарушений трофики в органах и тканях, особенно в почках, печени, кишечнике, надпочечниках. Эти нарушения являются предпосылкой развития органной дисфункции со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной, почечно-печеночной, эндокринной систем. При этом увеличивается опасность развития тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Обычно используемые методы ОА, если в них нет компонентов РА (ЭАА, СА), не являются в полной мере адекватными, так как они не прерывают усиленный поток ноцицептивных импульсов, достигающих подкорковых центров вегетативной нервной системы, не предупреждают гиперактивацию САС и ГАС и последующее развитие нейрогенных дистрофических изменений в сердце, легких, печени и поджелудочной железе [8–11, 12–16, 20, 21, 28, 29]. В связи с этим была выдвинута концепция

нейродистрофического компонента в структуре послеоперационных осложнений и об их предупреждении с помощью ЭА и СА [7]. Известно, что ЭА и СА вызывают афферентную и эфферентную (в частности, симпатическую) блокады [33, 47, 49].

Таким образом, в развитии патологических изменений в органах и тканях принимают участие все 3 звена рефлекторной импульсации, возникающей во время операции: афферентное, центральное и эфферентное, на что указывает защитное действие ЭАА в отношении развития этих изменений.

Уже индукция анестезии и интубация являются у пациентов, особенно преклонного возраста, источником нежелательных кардиоваскулярных рефлексов, связанных с активацией САС, так как они предупреждаются торакальной ЭА [45].

Важно подчеркнуть, что дистрофические изменения в первую очередь развиваются в оперируемых органах именно во время операции. Так, биохимические и гистохимические признаки (значительное уменьшение содержания катехоламинов) и электронномикроскопические признаки дистрофии в биопсированном миокарде [5, 14] и легких [4, 12] отмечены в биоптатах этих органов в конце основного оперативного вмешательства. Что касается послеоперационной Э_{аналг.}, то она способна ослабить гиперактивацию САС в ответ на боль, гипоксемию, гиповолемию, гипогликемию, гипотермию и другие отклонения гомеостаза, когда основные патогенетические факторы, вызванные операцией, в условиях неадекватной анестезии уже оказали свое воздействие на органы и системы, но еще могут действовать в ослабленной степени. При этом Э_{аналг.} эффективна в раннем послеоперационном периоде, то есть в течение 2–5 дней.

Дальнейшее подавление реакции САС и ГГАС, в частности, с помощью Э_{аналг.}, может оказаться вредным, т. к. будет угнетать физиологические реакции этих систем, направленные на восстановление структуры и функции тканей и органов после хирургического стресса, и при этом в условиях, когда повышенная импульсация, связанная с операционной травмой, стихла.

Указывают, что длительное подавление после операции реакции коры надпочечников этамидатом приводило к повышению смертности пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [32]. Подобные же отрицательные явления, связанные с подавлением нейротропными блокаторами нервной импульсации в стадии, когда ее усиление, связанное с наносимым раздражением, уже закончилось, наблюдались в экспериментальных и клинических условиях. Развитие геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка (СОЖ) у крыс, вызываемых генерализованным электрораздражением, предупреждалось предварительным введением нейротропных блокаторов, подавляющих действие повышенной афферентной и эфферентной импульсации (барбитураты, центральные холинолитики, ганглио-, симпто- и адренолитики). Введение

же указанных блокаторов в течение 3 дней после окончания раздражения, когда повышенная нервная импульсация стихла, тормозило восстановление в стенке желудка: функции СНС (содержания медиатора норадреналина), энергетических ресурсов и заживление эрозий СОЖ [2, 6, 15]. Также введение ганглиоблокатора бензогексония в течение 48 ч после прекращения раздражения дуги аорты у кроликов, когда вызванная раздражением повышенная нервная импульсация прекратилась, не оказало благоприятного влияния на репаративные процессы в миокарде, в частности, тормозило восстановление в нем энергетических ресурсов [15].

Следует отметить, что и в клинических условиях длительное применение гексония у больных язвенной болезнью после купирования болевого синдрома не способствовало заживлению язвенных дефектов стенки желудка и 12-перстной кишки [15].

Применение РА за счет блокады афферентных и эфферентных нервных импульсов и симпатолитического эффекта препятствует не только патологическому действию избыточных количеств катехоламинов, выделяющихся вследствие повышенной активации САС у пациентов во время операций, выполненных в условиях неадекватной анестезии, но и последующему истощению содержания норадреналина в симпатических окончаниях, в частности, в миокарде. Так, применение высокой ЭА в составе многокомпонентной ОА, в отличие от ОА без использования ЭА, препятствует при операциях по поводу приобретенных пороков сердца значительному снижению содержания норадреналина в миокарде [5].

Это способствует сохранению трофической функции СНС, связанной с активацией энергетических и пластических процессов в тканях в физиологических условиях [48], в частности, в миокарде. Важно отметить, что установлена зависимость сократимости миокарда от содержания в нем норадреналина [34]. Этим можно объяснить значительное уменьшение частоты СН с помощью ЭА при операциях на сердце [5, 29, 51] и при различных некардиохирургических операциях [29, 35, 41, 46, 51].

Напротив, истощение содержания норадреналина в миокарде, желудке, печени и поджелудочной железе ведет к развитию в них дистрофических изменений, замедлению в них репаративных процессов и к повышению чувствительности к повреждающим воздействиям [8, 15]. Например, предварительное введение резерпина, понижающего запасы катехоламинов в сердце и желудке, усугубляло развитие в них дистрофических деструктивных изменений, вызываемых экстремальными воздействиями [2, 8].

Воспрепятствовать истощению содержания норадреналина в миокарде и развитию в нем дистрофических изменений в экспериментальных условиях оказалось возможным с помощью введения перед электрораздражением дуги аорты у крыс предшественника катехоламина 1-диоксифенилаланина (1-ДОФА), а в клинических условиях – путем пред-

операционной подготовки с помощью препарата левопа при операциях по поводу врожденных пороков сердца [16].

Лечение с помощью I-ДОФА больных язвенной болезнью в стадии начинающейся ремиссии повышало тонус СНС, скорость экскреции катехоламинов с мочой, энергетические ресурсы в СОЖ (увеличение в ней содержания креатинфосфата) и ускоряло заживление язв желудка и 12-перстной кишки [15, 20]. Также применение в течение 2 недель внутрь I-ДОФА в комплексном лечении ИМ в подостром периоде (спустя 2 недели после начала заболевания) улучшало клиническое течение заболевания, нормализовало гемодинамику, способствовало синтезу катехоламинов (судя по увеличению суточной экскреции с мочой норадреналина и адреналина) и ускорению репаративных процессов в миокарде [16].

Представляется, что при оценке факторов, препятствующих развитию послеоперационных кардиальных осложнений, недостаточно учитывается адекватность АО, в особенности защитная роль ЭА и СА; в частности не учитывается значение предупреждения с помощью этих видов РА гиперактивации САС и нейрогенных дистрофических

изменений в органах и тканях. Этой цели служит метод сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (СКСЭА), в комбинации с управляемой гемодинамикой, разработанный В. И. Страшновым и др. [28–30].

Заключение

Защитные эффекты ЭА, СА и их сочетаний с ОА, а также СКСЭА в отношении развития послеоперационных осложнений, очевидно, в значительной степени связаны с вызываемыми этими видами РА деафферентацией и деэфферентацией, в частности – с симпатолитическим действием, препятствующим гиперреакции САС на операционную травму. Подобными же защитными эффектами в отношении развития дистрофических-деструктивных изменений в органах, связанного с раздражением рефлексогенных зон в эксперименте, обладают симпатолитики [3, 15]. На основании фармакологического анализа представленных данных следует заключить о значительной роли гиперактивации САС и последующего истощения ее резервных возможностей в развитии послеоперационных, в частности кардиальных, осложнений.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков С. В., Заводская И. С., Морев Е. В. и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. – Ленинград: Медицина, 1969. – 238 с.
2. Верещакова Э. П. Исследование роли катехоламинов и электролитов в развитии экспериментальной кардиопатии // Биогенные амины (биохимия, физиология, фармакология, патология). – Москва, 1967. – С. 61–62.
3. Забродин О. Н. Влияние фармакологических веществ на развитие геморрагических эрозий и уровень норадреналина в стенке желудка у крыс // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41, № 1. – С. 32–36.
4. Забродин О. Н., Кучеренко Р. П., Баранова И. В. и др. Ультраструктура легочной ткани и содержание в ней катехоламинов у больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 1979. – № 3. – С. 52–55.
5. Забродин О. Н., Страшнов В. И., Заскалько Н. И. и др. Сравнительная оценка методов анестезии при закрытой митральной комиссуротомии // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1981. – Т. 127, № 8. – С. 75–80.
6. Забродин О. Н., Страшнов В. И. Концепция эпидуральной и сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии о предупреждении нейродистрофического компонента интра- и послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых торакальным и абдоминальным операциям // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2001. – № 1. – С. 70–73.
7. Забродин О. Н. Фармакологические, иммунологические и медицинские аспекты симпатической стимуляции репаративной регенерации // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, № 4. – С. 1341–1346.
8. Забродин О. Н., Страшнов В. И. К нейродистрофическому компоненту острого послеоперационного панкреатита и его предупреждению с помощью эпидуральной анестезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 61–66. Doi: 10.17816/RCF16461-66.
9. Забродин О. Н., Страшнов В. И. К механизмам предупреждения послеоперационных тромбоэмболических осложнений с помощью регионарных методов анестезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 85–90. Doi: 10.17816/RCF17385-90.

REFERENCES

1. Anichkov S.V., Zavodskaya I.S., Moreva E.V. et al. Neurogenic dystrophies and their pharmacotherapy. Leningrad, Medicine, 1969, 238 p. (In Russ.)
2. Vereshchakova E.P. Investigation of the role of catecholamines and electrolytes in the development of experimental cardiopathy. *Biogenic amines (biochemistry, physiology, pharmacology, pathology)*. Moscow, 1967, pp. 61–62. (In Russ.)
3. Zabrodin O.N. Influence of pharmacological substances on the development of hemorrhagic erosions and the level of norepinephrine in the stomach wall in rats. *Pharmacology and toxicology*, 1978, no. 1, pp. 32–36. (In Russ.)
4. Zabrodin O.N., Kucherenko R.P., Baranova I.V. et al. Ultrastructure of lung tissue and the content of catecholamines in it in tuberculosis patients. *Tuberculosis and lung diseases*, 1979, no. 3, pp. 52–55. (In Russ.)
5. Zabrodin O.N., Strashnov V.I., Zaskalko N.I. et al. Comparative evaluation of anesthesia methods in closed mitral commissurotomy. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 1981, vol. 27, no. 8, pp. 75–80. (In Russ.)
6. Zabrodin O.N., Strashnov V.I. The concept of using epidural and combined combined spinal-epidural anesthesia as a means of analyzing and preventing the neurodystrophic component of intra- and postoperative complications in patients undergoing thoracic and abdominal operations. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2001, vol. 60, no. 2, pp. 70–73. (In Russ.)
7. Zabrodin O.N. Pharmacological, immunological and medical aspects of sympathetic stimulation of reparative regeneration. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2006, vol. 6, no. 4, pp. 1341–1346. (In Russ.)
8. Zabrodin O.N., Strashnov V.I. To the neurodystrophic component of acute postoperative pancreatitis and its prevention with the help of epidural anesthesia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 61–66. (In Russ.)
9. Zabrodin O.N., Strashnov V.I. On the mechanisms of prevention of post-operative thromboembolic complications using regional anesthesia methods. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2019, vol. 17, no. 3, pp. 85–90. (In Russ.)

10. Забродин О. Н., Страшнов В. И. К механизмам предупреждения с помощью регионарной анестезии послеоперационной иммуносупрессии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 345–353. Doi: 10.17816/RCF193345-353.
11. Заводская И. С., Забродин О. Н., Морева Е. В. и др. Содержание норадреналина и биохимические показатели энергетического обмена в легочной ткани у больных туберкулезом при операциях на легких // *Проблемы туберкулеза*. – 1976. – № 12. – С. 70–74.
12. Заводская И. С., Морева Е. В., Новикова Н. А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. – М.: Медицина, 1977. – 192 с.
13. Заводская И. С., Забродин О. Н., Заскалько Н. И. и др. Влияние L-ДОФА на содержание катехоламинов, ультраструктуру и сократительную способность миокарда при операциях на сердце // *Вестник хирургии*. – 1978. – Т. 120, № 2. – С. 13–16.
14. Заводская И. С., Морева Е. В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. – Ленинград: Медицина, 1981. – 214 с.
15. Заводская И. С., Бульон В. В., Хныченко Л. К. и др. L-ДОПА при инфаркте миокарда // *Врач*. – 1992. – № 3. – С. 28–39.
16. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периперационных кардиальных осложнений // *Общая реаниматология*. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 53–78. Doi: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78.
17. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периоперационное повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 2. Снижение риска периперационных кардиальных осложнений с помощью фармакологических мер и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения // *Общая реаниматология*. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 83–101. Doi: 10.15360/1813-9779-2019-3-83-101.
18. Козлов И. А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 57–66. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66.
19. Комаров Ф. И., Заводская И. С., Морева Е. В. и др. Нейрогенные механизмы гастроудоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
20. Корхов В. В. Нейрогенная дистрофия печени и ее фармакология. – Ленинград: Медицина, 1974. – 215 с.
21. Ломиворотов В. В., Ломиворотов В. Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 51–56. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56.
22. Павлов И. П. Лабораторные наблюдения над рефлексами с брюшной полости. 1898 // *Полное собрание сочинений*. Т. 1. – М., Ленинград: изд-во АН СССР, 1951. – С. 550–563.
23. Павлов И. П. О трофической иннервации. 1922 // *Полное собрание сочинений*. Т. 2. – М.: Ленинград: изд-во АН СССР, 1951. – С. 577–582.
24. Соколов Д. А., Любошевский П. А., Староверов И. Н., Козлов И. А. Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 62–72. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72.
25. Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. – М., Ленинград: изд-во Всесоюзного института экспериментальной медицины, 1935. – 344 с.
26. Страшнов В. И., Забродин О. Н., Бандар А. и др. Адекватность сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при верхнеабдоминальных операциях // *Анестезиология и реаниматология*. – 2006. – № 4. – С. 30–33.
27. Страшнов В. И., Забродин О. Н., Мамедов А. Д. и др. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 160 с.
28. Страшнов В. И. Развитие анестезиологии и реаниматологии в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2021. – 216 с.
29. Юдин С. С. Избранные произведения. Вопросы обезболивания в хирургии. – М.: Медгиз, 1960. – 576 с.
30. Adams H. A., Hempelmann G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery - origin and significance // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. – 1991. – Vol. 26. – P. 294–305. Doi: 10.1055/s-2007-1000588.
31. Bromage P. R. Epidural analgesia. Philadelphia: W. B. Sanders Co., 1978. – 746 p.
10. Zabrodin O.N., Strashnov V.I. On the mechanisms of prevention by regional anesthesia of postoperative immunosuppression. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2021, vol. 19, no. 3, pp. 345–353. (In Russ.)
11. Zavodskaya I.S., Zabrodin O.N., Moreva E.V. et al. Norepinephrine content and biochemical parameters of energy metabolism in lung tissue in patients with tuberculosis during lung surgery. *Tuberculosis and lung diseases*, 1976, vol. 12, pp. 70–74. (In Russ.)
12. Zavodskaya I.S., Moreva E.V., Novikova N.A. The influence of neurotropic drugs for neurogenic lesions of the heart. Moscow, Medicine, 1977, 192 p. (In Russ.)
13. Zavodskaya I.S., Zabrodin O.N., Zaskalko N.I. et al. The effect of L-DOPA on the catecholamine content, ultrastructure and contractility of the myocardium during heart surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 1978, vol. 120, no. 2, pp. 13–18. (In Russ.)
14. Zavodskaya I.S., Moreva E.V. Pharmacological analysis of the mechanism of stress and its consequences. Leningrad, Medicine, 1981, 214 p. (In Russ.)
15. Zavodskaya I.S., Bulyon V.V., Khnychenko L.K. et al. L-DOPA in myocardial infarction. *Vrach*, 1992, no. 3, pp. 28–30. (In Russ.)
16. Kozlov I.A., Ovezov A.M., Petrovskaya E.L. Perioperative myocardial injury and heart failure in non-cardiac surgery (review). Part 1. Etiopathogenesis and prognosis of perioperative cardiac complications. *General Reanimatology*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 53–78. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78.
17. Kozlov I.A., Ovezov A.M., Petrovskaya E.L. Perioperative myocardial injury and heart failure in non-cardiac surgery (review). Part 2. Reducing the risk of perioperative cardiac complications with the help of pharmacological measures and optimization of anesthesiological and resuscitation support. *General Reanimatology*, 2019, vol. 15, no. 3, pp. 83–101. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2019-3-83-10121. (In Russ.)
18. Kozlov I.A. Pharmacological cardiac protection: what is new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 57–66. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66.
19. Komarov F.I., Zavodskaya I.S., Moreva E.V. et al. Neurogenic mechanisms of gastroduodenal pathology (experimental and clinical data). Moscow, Medicine, 1984, 240 p. (In Russ.)
20. Korkhov V.V. Neurogenic liver dystrophy and its pharmacology. Leningrad, Medicine, 1974, 215 p. (In Russ.)
21. Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N. Perioperative injury and myocardial infarction. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 51–56. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56.
22. Pavlov I.P. Laboratory observations on reflexes from the abdominal cavity. 1898. Complete collection of works. Vol. 1, Moscow-Leningrad: AN SSSR Publ., 1951, pp. 550–563. (In Russ.)
23. Pavlov I.P. On trophic innervation. 1922. Complete collection of works. Vol. 2, Moscow-Leningrad: AN SSSR Publ., 1951, pp. 577–582. (In Russ.)
24. Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A., Staroverov I.N., Kozlov T.A. 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.
25. Speransky A.D. Elements of the construction of the theory of medicine. Moscow-Leningrad, Publishing House of the Institute of Experimental Medicine, 1935, 344 p. (In Russ.)
26. Strashnov V.I., Zabrodin O.N., Bandar A. et al. Adequacy of combined combined spinal-epidural anesthesia in upper abdominal operations. *Russian J. of Anesthesiology and Reanimatology*, 2006, no. 4, pp. 30–33.
27. Strashnov V.I., Zabrodin O.N., Mamedov A.D. et al. Prevention of operational stress and its consequences. Saint Petersburg, ALBI-SPb, 2015, 160 p. (In Russ.)
28. Strashnov V.I. Development of anesthesiology and reanimatology at the First St. Petersburg State Medical University Academician I. P. Pavlov. Saint Petersburg, 2021, 216 p.
29. Yudin S.S. Selected works. Issues of anesthesia in surgery. Moscow, Medgiz, 1960, 576 p.
30. Adams H.A., Hempelmann G. The Endocrine stress reaction in anesthesia and surgery. Origin and significance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1991, vol. 26, no. 6, pp. 294–305. Doi: 10.1055/s-2007-1000588.
31. Bromage P.R. Epidural analgesia. Philadelphia: W. B. Sanders Co., 1978, 746 p.

32. Chidsey C. A., Braunwald E. Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in heart failure // *Pharmacological Review.* – 1966. – Vol. 18. – P. 685–700.
33. Demirel C. B., Kalaycı M., Ozkoçak I. et al. Prospective randomized study comparing perioperative outcome variables after epidural or general anesthesia for lumbar disc surgery // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 85–92. Doi: 10.1097/00008506-200307000-00005.
34. Devereaux P. J., Goldman L., Cook D. J. et al. Perioperative events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk // *Canadian Medical Association J.* – 2005. – Vol. 173. – P. 627–634. Doi: 10.1503/cmaj.050011.
35. Devereaux P. J., Sessler D. I., Leslie K. et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery // *The New Engl. J. of Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1504–1513. Doi: 10.1056/NEJMoa1401106.
36. Devereaux P. J., Sessler D. I. Cardiac complications and major noncardiac surgery // *The New Engl. J. of Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1394–1395. Doi: 10.1056/NEJMc1516761.
37. Gendall K. A., Kennedy R. R., Watson A. J. M. et al. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9. – P. 584–598. Doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.1274.x.
38. Grass J. A. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome // *Anesthesiol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 18. – P. 407–428. Doi: 10.1016/s0889-8537(05)70170-x.
39. Hanna M. N., Murphy J. D., Kumar K. et al. Regional techniques and outcome: what is the evidence? // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 672–677. Doi: 10.1097/aco.0b013e32832f330a.
40. Hua Y.-B., Li X., Wang D.-X. Prevalence and risk factors of myocardial and acute kidney injury following radical nephrectomy with vena cava thrombectomy: a retrospective cohort study // *BMC Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 21. – P. 243. Doi: 10.1186/s12871-021-01462-y.
41. Jakobsen C.-J. High thoracic epidural in cardiac anesthesia: a review // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2015. – Vol. 19. – P. 38–48. Doi: 10.1177/1089253214548764.
42. Klassen G. A., Bramwell R. S., Bromage P. R. et al. Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation // *Anesthesiology.* – 1980. – Vol. 52. – P. 8–15. Doi: 10.1097/00000542-19801000-00003.
43. Licker M., Farinelli C., Klopstein C. E. Cardiovascular reflexes during anesthesia induction and tracheal intubation in elderly patients: the influence of thoracic epidural anesthesia // *J. Clin. Anesth.* – 1995. – Vol. 7. – P. 281–287. Doi: 10.1016/0952-8180(95)00025-d.
44. Liu S. S., Wu Ch. L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic of the evidence // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104. – P. 689–702. Doi: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.
45. Madsen S. N., Brandt M. R., Engquist A. et al. Inhibition of plasma cyclic AMP, glucose and cortisol response to surgery by epidural analgesia // *J. Surg.* – 1977. – Vol. 64. – P. 669–671. Doi: 10.1002/bjs.1800640918. PMID: 201331.
46. Monroe M. B. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adults // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 280. – P. 740–744. Doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740.
47. Pflug A. E., Halter J. B. Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans // *Anesthesiology.* – 1981. – Vol. 55. – P. 120–126. Doi: 10.1097/00000542-198108000-00007.
48. Poldermans D., Bax J. J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 92–137. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp337.
49. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. // Reduction postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1–12. Doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493.
50. Yeager M. P., Glass D. D., Neff R. K. et al. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients // *Anesthesiology.* – 1987. – Vol. 66. – P. 729–736. Doi: 10.1097/00000542-198706000-00004.
32. Chidsey C.A., Braunwald E. Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in heart failure. *Pharmacol. Rev.*, 1966, vol. 18, pp. 685–700.
33. Demirel C.B, Kalaycı M., Ozkoçak I. et al. Prospective randomized study comparing perioperative outcome variables after epidural or general anesthesia for lumbar disc surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2003, vol. 15, no. 3, pp. 185–92. Doi: 10.1097/00008506-200307000-00005.
34. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J. et al. Preoperative events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Canad. Med. Assoc. J.*, 2005, vol. 173, no. 6, pp. 627–634. Doi: 10.1503/cmaj.050011.
35. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K. et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 16, pp. 1504–1513. Doi: 10.1056/NEJMoa1401106.
36. Devereaux P.J, Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 374, no.14, pp. 1394–1395. Doi: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228.
37. Gendall K.A., Kennedy R.R., Watson A.J.M. et al. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal. Dis.*, 2007, vol. 9, no. 7, pp. 584–598. Doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.1274.x.
38. Grass J.A. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol. Clin. North. Am.*, 2000, vol.18, no. 2, pp. 407–428. Doi: 10.1016/s0889-8537(05)70170-x.
39. Hanna M.N., Murphy J.D., Kumar K. et al. Regional techniques and outcome: what is the evidence? *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2009, vol. 22, no. 5, pp. 672–677. Doi: 10.1097/aco.0b013e32832f330a.
40. Hua Y.-B., Li X., Wang D.-X. Prevalence and risk factors of myocardial and acute kidney injury following radical nephrectomy with vena cava thrombectomy: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 243. Doi: 10.1186/s12871-021-01462-y.
41. Jakobsen C.-J. High thoracic epidural in cardiac anesthesia: a review. *Semin Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 38–48. Doi: 10.1177/1089253214548764.
42. Klassen G.A., Bramwell R.S., Bromage P.R. et al. Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology*, 1980, vol. 52, no. 1, pp. 8–15. Doi: 10.1097/00000542-198001000-00003.
43. Licker M., Farinelli C., Klopstein C.E. Cardiovascular reflexes during anesthesia induction and tracheal intubation in elderly patients: the influence of thoracic epidural anesthesia. *J. Clin. Anesth.*, 1995, vol. 7, no. 4, pp. 281–287. Doi: 10.1016/0952-8180(95)00025-d.
44. Liu S.S., Wu Ch L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic of the evidence. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, no. 3, pp. 689–702. Doi: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.
45. Madsen S.N., Brandt M.R., Engquist A. et al. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *J. Surg.*, 1977, vol. 64, no. 9, pp. 669–671. Doi: 10.1002/bjs.1800640918. PMID: 201331.
46. Monroe M.B. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, vol. 280, no. 5, pp. 740–744. Doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740.
47. Pflug A.E., Halter J.B. Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology*, 1981, vol. 55, no. 2, pp. 120–126. Doi: 10.1097/00000542-198108000-00007.
48. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2010, vol. 27, no. 2, pp. 92–137. Doi: 10.1097/EJA.0b013e328334c017.
49. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. Reduction postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *Brit. Med. J.*, 2000, vol. 321, no. 1, pp. 1–12. Doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493.
50. Yeager M.P., Glass D.D., Neff R.K. et al. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 1987, vol. 66, no. 6, pp. 729–736. Doi: 10.1097/00000542-198706000-00004.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Забродин Олег Николаевич

д-р мед. наук, старший лаборант, кафедра анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: ozabrodin @ yandex.ru.

Страшнов Виктор Иванович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: vstrashnov @ mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Oleg N. Zabrodin

*Dr. of Sci. (Med.), Senior Laboratory Assistant, Anesthesiology
and Intensive Care Department.*

E-mail: ozabrodin@yandex.ru.

Viktor I. Strashnov

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Anesthesiology
and Intensive Care Department.*

E-mail: vstrashnov@ mail.ru