



**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

Киров 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

Нондратьева Екатерина Анатольевна

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

Лаврентьева Афина

д. м. н., руководитель отделения интенсивной терапии ожогов, отделения
интенсивной терапии, больница Папаниколау, Салоники, Греция

Ландони Джованни

доктор медицины Университета Святого Рафаэля (Universita Vita-Salute San
Raffaele), научный руководитель Отделения анестезиологии и реаниматологии
Научно-исследовательского Института Святого Рафаэля, Милан, Италия

Лекманов Андрей Устинович

д. м. н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ,
Москва, Россия

Лихванцев Валерий Владимирович

д. м. н., профессор, заместитель руководителя НИИ Общей реаниматологии
по научной работе; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого
Московского государственного медицинского университета, Москва, Россия

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Неймарк Михаил Израйлевич

д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский
университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

Никода Владимир Владимирович

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

Остерманн Марлиес

доктор философии, почетный старший лектор Королевского колледжа Лондона,
консультант по помощи в критических состояниях и нефрологии в Больнице Гая
и Томаса, Лондон, Великобритания

Проценко Денис Николаевич

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

заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Московский
областной перинатальный центр», д. м. н., профессор, Москва, Россия

Риммеле Томас

д. м. н., руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии, больница
им. Эдуарда-Эрри, 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



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

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at 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, Altai State Medical University,
Barnaul, Russia

Vladimir V. Nikodan

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protsenko

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

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician for Anesthesiology
and Resuscitation of the Moscow Regional Perinatal Center, 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, № 4, 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 28Подписан в печать 2023. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 12,5. 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 должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

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. 4, 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 28Passed for printing 2023. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 12,5. 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 article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

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.*

Повышенный уровень NT-proBNP и функция желудочков сердца во время протезирования аортального клапана (пилотное исследование) 6

Ценципер Л. М., Кондратьева Е. А., Денисова А. А., Айбазова М. И., Кондратьев С. А., Кутырева И. А., Кондратьев А. Н., Вострикова С. А., Ширяев Д. С., Смирнова И. Г.

Возможности и перспективы оценки болевой ноцицепции у пациентов с хроническими нарушениями сознания 19

Черных О. А., Лахин Р. Е., Щеголев А. В.

Влияние ожирения на когнитивные функции, тревогу и депрессию у беременных пациенток при проведении регионарной анестезии 27

Пулькина О. Н., Иванов В. П., Паршин Е. В.

Подход к снижению кровопотери при реконструктивных операциях на костях черепа у детей с краниосиностозами 33

Sahib A. A., Yaqoob Q. A., Sasaa M. A. Z., Atabi T. K., Radeef A. M.

Оценка боли при применении комбинации фентанил-пропофол: два уровня дозировки 40

Симонова А. Ю., Поцхверия М. М., Белова М. В., Ильяшенко К. К., Кулабухов В. В., Асанова Л. Р.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом 46

COVID-19: СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ, НАКОПЛЕННЫЙ ОПЫТ

Сивков А. О., Шень Н. П., Лейдерман И. Н., Сивков О. Г.

Шкала mNUTRIC как предиктор летального исхода у критически больных пациентов с COVID-19: систематический обзор и метаанализ 54

Горбачев В. И., Уткин Н. Н., Нетесин Е. С., Шаповалов К. Г., Горбачева С. М., Дуниц П. В., Ершов В. И.

Дефекты интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Мнение экспертов и врачей 61

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Леонтьев М. А., Котова Е. М., Кравчук С. В.

Непреднамеренная интраоперационная гипотермия во время общей анестезии: современное состояние проблемы (обзор литературы) 68

Абрамова Н. Н., Белозеров К. Е., Кондратьев Г. В., Александрович Ю. С., Костик М. М.

Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) 77

Чебоксаров Д. В., Петрова М. В., Симонова А. Ю., Струнин О. В., Рыжова О. В., Шабанов А. К., Петриков С. С.

Современные подходы к визуализации головного мозга при наркомании (обзор литературы) 89

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Соколов А. А.

Необходимость учета теории сорбционных процессов при клинико-экономической оценке сорбционных технологий (к статье «Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ») 97

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

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

Increased NT-proBNP levels and cardiac ventricular function during aortic valve replacement (pilot study) 6

Tsentsiper L. M., Kondratyeva E. A., Denisova A. A., Ajbazova M. I., Kondratyev S. A., Kutyreva I. A., Kondratyev A. N., Vostrikova S. A., Shiryayev D. S., Smirnova I. G.

Possibilities and prospects for assessing pain nociception in patients with chronic disorders of consciousness 19

Chernykh O. A., Lahin R. E., Shegolev A. V.

The effect of obesity on cognitive function, anxiety and depression in pregnant patient during regional anesthesia 27

Pulkina O. N., Ivanov V. P., Parshin E. V.

An approach to reducing blood loss during reconstructive operations on the bones of the skull in children with craniosynostosis 33

Sahib A. A., Yaqoob Q. A., Sasaa M. A. Z., Atabi T. K., Radeef A. M.

Pain assessment in fentanyl-propofol combination: two dosage levels 40

Simonova A. Yu., Potskhveriya M. M., Belova M. V., Ilyashenko K. K., Kulabuhov V. V., Asanova L. R.

Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning 46

COVID-19: TREATMENT STRATEGIES, ACCUMULATED EXPERIENCE

Sivkov A. O., Shen N. P., Leyderman I. N., Sivkov O. G.

mNUTRIC score as a predictor of the lethal outcome in critically ill patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis 54

Gorbachev V. I., Utkin N. N., Netesin E. S., Shapovalov K. G., Gorbacheva S. M., Dunts P. V., Ershov V. I.

Defects of intensive care of patients with COVID-19. Expert doctors and opinion 61

LITERATURE REVIEW

Leontiev M. A., Kotova E. M., Kravchuk S. V.

Inadvertent intraoperative hypothermia during general anesthesia: current state of the problem (literature review) 68

Abramova N. N., Belozero K. E., Kondratiev G. V., Aleksandrovich Yu. S., Kostik M. M.

Syndromes of hematophagocytosis in patients of pediatric intensive care units (literature review) 77

Cheboksarov D. V., Petrova M. V., Simonova A. Yu., Strunin O. V., Ryzhova O. V., Shabanov A. K., Petrikov S. S.

Modern approaches to brain imaging in drug addiction (literature review) 89

LETTER TO THE EDITOR

Sokolov A. A.

The need to take into account the adsorption processes theory at the clinical and economic evaluation of the adsorption technologies (to the article «Clinical and Economic Evaluation of the Extracorporeal Blood Purification with Selective Sorption Techniques in ICU Patients») 97



<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-6-18>

Повышенный уровень NT-proBNP и функция желудочков сердца во время протезирования аортального клапана (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 повышенного дооперационного уровня N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) с показателями функции желудочков сердца, а также с условиями для коронарной перфузии их миокарда до и после выполнения протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

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. Повышенным считали уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл. Показатели инвазивной гемодинамики, включая данные термодилуционной волюметрии правого желудочка, и чреспищеводной эхокардиографии анализировали на этапах: I – после вводной анестезии, II – в конце операции. Использовали логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Дооперационное содержание NT-proBNP > 1000 (3163,0[2507,25–7319]) пг/мл зарегистрировали у 55,6% больных. На I этапе с повышенным уровнем биомаркера ассоциировались повышенный индекс конечно-систолического объема левого желудочка (ОШ 1,0955, 95%-ный ДИ 1,0097–1,1885, $p = 0,028$, ППК 0,903), снижение фракции изгнания (ОШ 0,9447, 95%-ный ДИ 0,8949–0,9973, $p = 0,040$, ППК 0,753) и фракции сокращения площади (ОШ 0,8868, 95%-ный ДИ 0,8086–0,9726, $p = 0,011$, ППК 0,890) левого желудочка, повышение среднего давления в легочной артерии (ОШ 1,1824, 95%-ный ДИ 1,0020–1,3952, $p = 0,047$, ППК 0,722) и транспульмонального градиента (ОШ 1,4497, 95%-ный ДИ 1,0103–2,0802, $p = 0,044$, ППК 0,810), повышение индекса ударной работы правого желудочка (ОШ 1,5151, 95%-ный ДИ 1,0319–2,2246, $p = 0,034$, ППК 0,761), а также снижение коронарных перфузионных градиентов левого (ОШ 0,8961–0,9241, 95%-ный ДИ 0,8229–0,9459, $p = 0,012$ –0,024, ППК 0,793–0,861) и правого (ОШ 0,9519, 95%-ный ДИ 0,9136–0,9918, $p = 0,019$, ППК 0,847) желудочков. На II этапе со значениями NT-proBNP > 1000 пг/мл ассоциировались нарушенные показатели функции левого желудочка, снижение среднего артериального давления (ОШ 0,9066, 95%-ный ДИ 0,8264–0,9946, $p = 0,038$, ППК 0,761) и потребность в назначении симпатомиметических препаратов (ОШ 8,4000, 95%-ный ДИ 1,2584–56,0694, $p = 0,028$, ППК 0,710).

Выводы. До выполнения протезирования аортального клапана уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл связан с умеренным снижением фракций изгнания и сокращения площади левого желудочка, увеличением его конечно-систолического объема при нормальном конечно-диастолическом объеме, повышением ударной работы правого желудочка на фоне умеренного прироста среднего давления в легочной артерии и увеличения транспульмонального градиента, а также со снижением коронарных перфузионных градиентов. В конце операций исходно повышенный уровень NT-proBNP ассоциируется с признаками нарушения сократительной функции левого желудочка, тенденцией к артериальной гипотензии и потребностью в назначении симпатомиметических вазопрессоров и кардиотоников. Повышенное до операции содержание в крови NT-proBNP не связано с объемами и фракцией изгнания правого желудочка как до, так и после протезирования аортального клапана с искусственным кровообращением.

Ключевые слова: N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа, NT-proBNP, аортальный стеноз, протезирование аортального клапана с искусственным кровообращением, центральная гемодинамика, функция правого желудочка, коронарные перфузионные градиенты

Для цитирования: Козлов И. А., Кричевский Л. А., Рыбаков В. Ю. Повышенный уровень NT-proBNP и функция желудочков сердца во время протезирования аортального клапана (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 6–18. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-6-18.

Increased NT-proBNP levels and cardiac ventricular function during aortic valve replacement (pilot study)

I. A. KOZLOV¹, L. A. KRICHEVSKY², V. Yu. RYBAKOV²

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

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

ABSTRACT

The objective was to study the relationship between the increased preoperative N-terminal segment of B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) blood levels and the parameters of the heart ventricles function, as well as the conditions for coronary perfusion of their myocardium before and after on-pump aortic valve replacement.

Materials and methods. The study involved 27 patients aged 57.7 ± 2.5 years who underwent aortic valve replacement. NT-proBNP blood level was determined before surgery. The level of NT-proBNP > 1000 pg/ml was considered increased. Invasive hemodynamics, including the data of the right ventricle thermodilution volumetry, and transesophageal echocardiography data were analyzed at the stages: the 1st – after anesthesia induction, the 2nd – at the end of surgery. Logistic regression and ROC analysis were used for data processing.

Results. Preoperative blood levels of NT-proBNP > 1000 (3163.0[2507.25–7319]) pg/ml were recorded in 55.6% of patients. At the 1st stage, the biomarker increased level was associated with increased index of left ventricular end-systolic volume (OR 1.0955, 95% CI 1.0097–1.1885, $p = 0.028$, AUC 0.903), decreased left ventricular ejection fraction (OR 0.9447, 95% CI 0.8949–0.9973, $p = 0.040$, AUC 0.753) and area contraction fraction (OR 0.8868, 95% CI 0.8086–0.9726, $p = 0.011$, AUC 0.890), increased mean pulmonary artery pressure (OR 1.1824, 95% CI 1.0020–1.3952, $p = 0.047$, AUC 0.722), and increased transpulmonary gradient (OR 1.4497, 95% CI 1.0103–2.0802, $p = 0.044$, AUC 0.810), increased right ventricular stroke work index (OR 1.5151, 95% CI 1.0319–2.2246, $p = 0.034$, AUC 0.761), and decreased coronary perfusion gradients of the left (OR 0.8961–0.9241, 95% CI 0.8229–0.9459 – 0.8630–0.9896, $p = 0.012$ –0.024, AUC 0.793–0.861) and right (OR 0.9519, 95% CI 0.9136–0.9918, $p = 0.019$, AUC 0.847) ventricles. At the 2nd stage, NT-proBNP blood values > 1000 pg/ml were associated with impaired left ventricular function, decreased mean arterial pressure (OR 0.9066, 95% CI 0.8264–0.9946, $p = 0.038$, AUC 0.761), and the vasopressor and inotropic support (OR 8.4000, 95% CI 1.2584–56.0694, $p = 0.028$, AUC 0.710).

Conclusions. Prior to aortic valve replacement, the blood level of NT-proBNP > 1000 pg/ml is associated with a moderate decrease in the left ventricular ejection fraction and area contraction fraction, an increased left ventricular end-systolic volume with a normal end-diastolic volume, an increased index of right ventricular stroke work in combination with moderately increased mean pulmonary artery pressure and increased transpulmonary gradient, as well as a decreased coronary perfusion gradients. At the end of operations, increased NT-proBNP blood level is associated with signs of impaired left ventricular contractility, a tendency to arterial hypotension, and the vasopressor and inotropic support. Increased preoperative NT-proBNP blood level are not associated with right ventricular volumes and ejection fraction both before and after on-pump aortic valve replacement.

Key words: N-terminal segment of B-type natriuretic peptide precursor, NT-proBNP, aortic stenosis, on-pump aortic valve replacement, central hemodynamics, right ventricular function, coronary perfusion gradients.

For citation: Kozlov I. A., Krichevsky L. A., Rybakov V. Yu. Increased NT-proBNP levels and cardiac ventricular function during aortic valve replacement (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 6–18. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-6-18.

Для корреспонденции:

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

For correspondence:

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

Введение

Определение содержания в крови натрий-уретического пептида В-типа (BNP) и/или N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-проBNP) прочно вошли в практику кардиологии. При аортальном стенозе (АС) прирост уровня этих биомаркеров связывают с прогрессирующей дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [14, 22, 35]. В нашем предшествующем исследовании было показано, что при протезировании аортального клапана (ПАК) в условиях искусственного кровообращения (ИК) по мере повышения предоперационного содержания в крови NT-проBNP возрастает выраженность нарушения сократимости ЛЖ, интенсивность и длительность симпатомиметической терапии [7]. В единичных публикациях указывают, что у больных с АС и легочной гипертензией (ЛГ) возможна связь повышенной инкреции BNP с нарушением функции правого желудочка (ПЖ) [29]. Тем не менее, потенциальный вклад в гиперсекрецию BNP/NT-проBNP миокарда ПЖ во время ПАК остается наименее изученным аспектом проблемы диагностической значимости этих биомаркеров.

Возможность нарушения функции ПЖ при АС не вызывает сомнений [2, 26]. Опубликован ряд исследований, посвященных причинам и последствиям недостаточности ПЖ в кардиохирургии [8, 23, 30]. Однако вопрос о повышении риска этого осложнения после ПАК у больных с предсуществующей дисфункцией ПЖ до настоящего времени не решен, хотя и привлекал внимание отдельных исследователей [16].

Установлено, что изолированная дисфункция ПЖ после реваскуляризации миокарда с ИК сопровождается выраженным увеличением содержания в крови NT-проBNP [8]. Сообщают о гиперсекреции BNP, детерминированной ухудшением параметров сократимости ПЖ, при нормальной функции ЛЖ у спортсменов [18]. Вместе с тем, данные о связи повышенного уровня биомаркера с показателями функции ЛЖ и ПЖ во время ПАК с ИК практически отсутствуют. Остается неясным, есть ли возможность в этой клинической ситуации предположить повышенный риск послеоперационной недостаточности ПЖ, оценивая предоперационный уровень NT-проBNP.

Изложенное определило **цель** исследования: изучить взаимосвязи повышенного дооперационного уровня NT-проBNP с показателями функции желудочков сердца, а также с условиями для коронарной перфузии их миокарда до и после выполнения ПАК в условиях ИК.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» (протокол № 1 от 03.03.2023 г.). Выполнили одноцентровое простое наблюдательное исследование. Проанализировали данные периоперационного обследования больных, которым выполняли ПАК в условиях 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 невключения:** 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 эхокардиографии (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 1 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).

Всех больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии, обеспечиваемой различными комбинациями фентанила, пропофола, севофлурана и рокурония. ИК проводили аппара-

тами Maquet HL (Швеция–Германия) с мембранными оксигенаторами в условиях нормотермии. Во время пережатия аорты миокард защищали с помощью кровяной холодовой-фармакологической кардиоплегии.

Уровень NT-proBNP в сыворотке исследовали однократно. Забор проб венозной крови для изучения содержания биомаркера выполняли перед началом оперативных вмешательств. Концентрацию NT-proBNP определяли электрохемилюминесцентным методом с помощью набора реагентов для количественного определения NT-proBNP в сыворотке и плазме крови («Рош Диагностикс», Германия) на биохимическом анализаторе Elecsys 1010 («Рош Диагностикс», Германия). Лабораторные данные анализировали ретроспективно. Существенно повышенным считали уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл.

Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики (ЦГД) осуществляли с помощью систем Phillips IntelliVue и Vigilance CEDV (Edwards LifeScience). Артериальное давление (АД) регистрировали через катетер, введенный в лучевую артерию. Термодилуционные многопросветные катетеры Swan-Ganz CCO/CEDV (Edwards LifeScience), оснащенные термистором с постоянной времени 30 мс, заводили в легочную артерию по стандартной методике через интродьюсер во внутренней яремной вене. Для регистрации сердечного выброса (СВ) и других изучаемых показателей использовали режим холодовой болюсной термодилуции. С помощью указанного термодилуционного катетера выполняли волюметрию ПЖ с определением конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ, конечно-систолического объема (КСО) ПЖ и фракции изгнания (ФИ) ПЖ. В анализ включали индексированные КДОПЖ (ИКДОПЖ) и КСОПЖ (ИКСОПЖ). При использованном методе определения ФИПЖ нижней границей ее референсных значений считают 35% [12].

Регистрировали и анализировали среднее АД (АД_{ср}), систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии (ДЛА_с, ДЛА_д, ДЛА_{ср}), заклинивающее давление в легочной артерии (ЗДЛА), давление в правом предсердии (ДПП), сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс ударной работы (ИУР) ЛЖ, индекс ударной работы ПЖ (ИУПЖ). Рассчитывали транспульмональный градиент (ТПГ), общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) и коронарные перфузионные градиенты (КПГ) ЛЖ и ПЖ:

ТПГ (мм рт. ст.) = ДЛА_{ср} – ЗДЛА;

ОЛСС (ед. Вуда) = ТПГ / СВ;

КПГЛЖ₁ (мм рт. ст.) = диастолическое АД – ЗДЛА;

КПГЛЖ₂ (мм рт. ст.) = диастолическое АД – ДПП;

КПГПЖ (мм рт. ст.) = систолическое АД – ДЛА_с.

Признаками ЛГ считали ОЛСС > 3 ед. Вуда и уровень ТПГ > 15 мм рт. ст. [21, 25, 33].

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 трансаггально – при перемещении датчика из пищевода в желудок.

Объемы и ФИ ЛЖ определяли методом Simpson («метод дисков») при стандартной визуализации сердца в позиции «с аортой по длинной оси». Регистрировали КДОЛЖ и КСОЛЖ, в анализ включали индексированные показатели (ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ). Фракцию сокращения площади ЛЖ (ФСПЛЖ) определяли в трансаггальной позиции при визуализации ЛЖ «по короткой оси». Референсными считали значения: ИКДОЛЖ – 35–75 мл/м², ИКСОЛЖ – 12–30 мл/м², ФИЛЖ > 50%, ФСПЛЖ > 50% [24, 28].

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

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). Имевшие нормальное распределение данные 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. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно (1 – уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл; 0 – уровень NT-proBNP < 1000 пг/мл). Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный ДИ и значимость влияния (p). Для оценки характеристик разделительной способности независимых переменных выполнили ROC-анализ. Анализировали площадь под ROC-кривой (ППК), 95%-ный ДИ и статистической достоверности (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 (ПЗ) переменной определяли по индексу Юдена (максимальная сумма чувствительности и специфичности), требованию чувствительности и специфичности, приближающимся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям [4, 31].

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика клинических наблюдений

Table 1. Demographic and clinical characteristics of clinical observations

Показатель	Min	Max	Me [P25–P75] (M±m)
Возраст, лет	31	61	61,0 [46,75–68,75] (57,7±2,5)
Функциональный класс NYHA	2	4	3,0 [2,0–4,0] (3,1±0,1)
Пиковый систолический градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	30	150	75,0 [66,25–99,0] (83,0±4,8)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1	2,0	1,4 [1,3–1,7]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,16	2,2	1,7 [1,4–1,8] (1,6±0,05)
ФИЛЖ, %	24	77	
КДОЛЖ, мл	69	265	142,0 [120,0–195,5] (158,7±10,8)
КСОЛЖ, мл	22	195	55,8 [38,5–111,6]
Длительность ИК, мин	47	189	95,0 [77,0–128,0] (103,0±7,3)
Длительность пережатия аорты, мин	37	117	69,5 [54,0–98,0] (75,0±4,9)

Примечание: NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.

Таблица 2. Показатели ЦГД на этапах исследования

Table 2. Central hemodynamics parameters at the stages of the study

Показатель	Этап I Me [P25–P75] (M±m)	Этап II Me [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*
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*
ИҚДОЛЖ, 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
ФСЛЖ, %	51,4 [29,5–62,7]	62,2 [30,1–71,0]	0,054
КПГЛЖ1, мм рт. ст.	47,0 [30,75–58,75] (45,4±3,7)	43,0 [39,0–53,0] (45,8±1,9)	0,968*
КПГЛЖ2, мм рт. ст.	47 [42,0–55,0] (51,8±3,4)	47,0 [42,0–55,0] (48,9±2,0)	0,437*
ДЛАС, мм рт. ст.	28,0 [23,25–36,75]	29,0 [24,0–36,0]	0,939
ДЛАСр, мм рт. ст.	20,0 [17,0–29,0]	21,0 [19,0–25,0]	0,600
ДЛАД, мм рт. ст.	16,0 [12,25–23,5]	16,0 [13,0–19,0]	0,548
ТПГ, мм рт. ст.	9,0 [8,0–12,75]	9,5 [8,0–12,0]	0,484
ОЛСС, ед. Вуда	2,6 [2,0–3,4]	2,0 [1,6–2,6]	0,015
ДПП, мм рт. ст.	7,0 [6,0–9,0]	8,0 [7,0–10,0]	0,098
ИУРПЖ, гс·м/м ²	6,0 [3,9–9,1]	4,3 [3,9–8,0]	0,174
ИҚДОПЖ, мл/м ²	113,5 [87,5–134,0]	110,0 [85,25–125,78]	0,961
ИКСОПЖ, мл/м ²	76,2 [57,0–102,8]	73,8 [59,1–95,1]	0,761
ФИПЖ, %	31,3 [21,0–37,5] (30,4±2,3)	27,4 [23,2–34,3] (28,3±1,6)	0,333
КПГПЖ, мм рт. ст.	77,0 [61,3–103,7] (81,4±5,3)	89,0 [75,0–93,0] (83,6±2,5)	0,908

Примечание: * – значимость отличий по критерию Стьюдента для связанных выборок.

Результаты

Проанализировали данные обследования 27 больных (19 мужчин и 8 женщин), которым выполнили ПАК в условиях ИК. АС в 14 (52%) наблюдениях был атеросклеротическим, в 10 (37%) – ревматическим и в 3 (11%) – врожденным. Демографические данные, результаты предоперационного обследования и характеристики оперативных вмешательств представлены в табл. 1. В конце операции 23 (85,2%) больных получали симпатомиметическую терапию (СМТ). 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%) наблюдениях. Длительность СМТ варьировалась от 1 до 240 (14,0 [5,5–34,0]) часов. Госпитальная летальность составила 7,4% (2 наблюдения).

Предоперационный уровень NT-proPBN у 15 (55,6%) больных находился в пределах 1213–35000 (3163,0 [2507,25–7319]) пг/мл. В остальных 12 (44,6%) наблюдениях значения биомаркера колебались в диапазоне 36,4–1000 (367,6 [73,6–645,4]) пг/мл.

На I этапе зарегистрировали умеренно сниженные медианные значения СИ, ФИЛЖ и ФИПЖ, а также существенно редуцированный ИУРЛЖ (табл. 2).

Таблица 3. Ассоциированность показателей функции ЛЖ и ПЖ с уровнем NT-proBNP > 1000 пг/мл до ПАК

Table 3. Association of left ventricular and right ventricular function parameters with NT-proBNP level > 1000 pg/ml before aortic valve replacement

Показатель	ОШ	95%-ый ДИ	р	ППК	95%-ый ДИ	р
АДср	0,9518	0,8901–1,0178	0,148	0,659	0,453–0,826	0,150
ЗДЛА	1,1640	0,9802–1,3824	0,083	0,668	0,461–0,836	0,117
СИ	1,5419	0,5184–4,5864	0,436	0,509	0,311–0,705	0,943
ИУО	1,0110	0,9277–1,1017	0,803	0,551	0,349–0,741	0,662
ИУРЛЖ	0,9645	0,8964–1,0377	0,333	0,636	0,430–0,811	0,241
ИКДОЛЖ	1,0801	1,0105–1,1545	0,023	0,916	0,734–0,989	< 0,0001
ИКСОЛЖ	1,0955	1,0097–1,1885	0,028	0,903	0,717–0,984	< 0,0001
ФИЛЖ	0,9447	0,8949–0,9973	0,040	0,753	0,541–0,902	0,011
ФСПЛЖ	0,8868	0,8086–0,9726	0,011	0,890	0,700–0,979	< 0,0001
КПГЛЖ1	0,8961	0,8229–0,9759	0,012	0,861	0,674–0,963	< 0,0001
КПГЛЖ2	0,9241	0,8630–0,9896	0,024	0,793	0,594–0,923	0,001
ДЛAc	1,1584	0,9987–1,3435	0,052	0,770	0,569–0,909	0,091
ДЛAcр	1,1824	1,0020–1,3952	0,047	0,722	0,517–0,875	0,033
ДЛАд	1,1861	1,0037–1,4016	0,045	0,730	0,526–0,881	0,023
ТПГ	1,4497	1,0103–2,0802	0,044	0,810	0,613–0,934	0,0002
ОЛСС	1,9159	0,8739–4,2003	0,105	0,716	0,511–0,871	0,100
ДПП	1,1138	0,8651–1,4341	0,403	0,511	0,313–0,707	0,923
ИУРПЖ	1,5151	1,0319–2,2246	0,034	0,761	0,559–0,903	0,006
ИКДОПЖ	1,0257	0,9963–1,0559	0,087	0,511	0,313–0,707	0,923
ИКСОПЖ	0,9929	0,9239–1,0671	0,847	0,711	0,492–0,876	0,058
ФИПЖ	0,9657	0,8954–1,0416	0,366	0,657	0,437–0,837	0,184
КПГПЖ	0,9519	0,9136–0,9918	0,019	0,847	0,656–0,955	< 0,0001

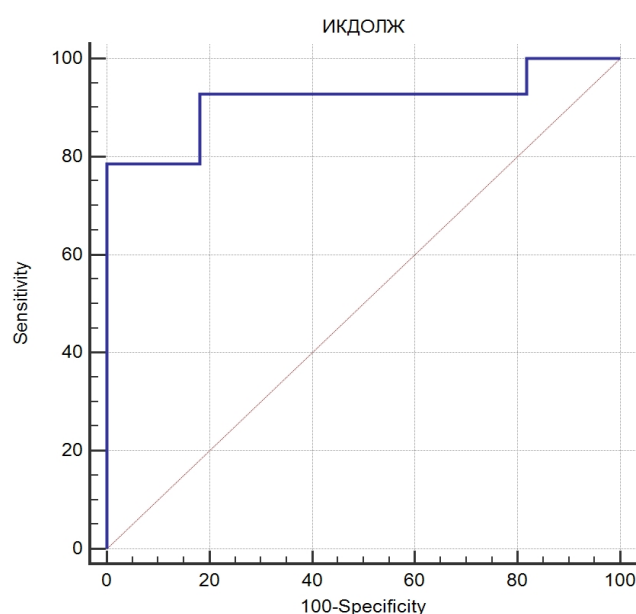
**Рис. 1. ROC-кривая (чувствительность–специфичность) дооперационного ИКДОЛЖ в отношении NT-proBNP > 1000 пг/мл**

Fig. 1. ROC-curve (sensitivity–specificity) of indexed left ventricular end-diastolic volume before surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml

Медианы остальных параметров ЦГД, включая уровень ДЛА, ТПГ и ОЛСС, либо находились в пределах физиологических значений, либо были максимально к ним близки. Вместе с тем в 7 (26%) наблюдениях ОЛСС и/или ТПГ указывали на наличие ЛГ.

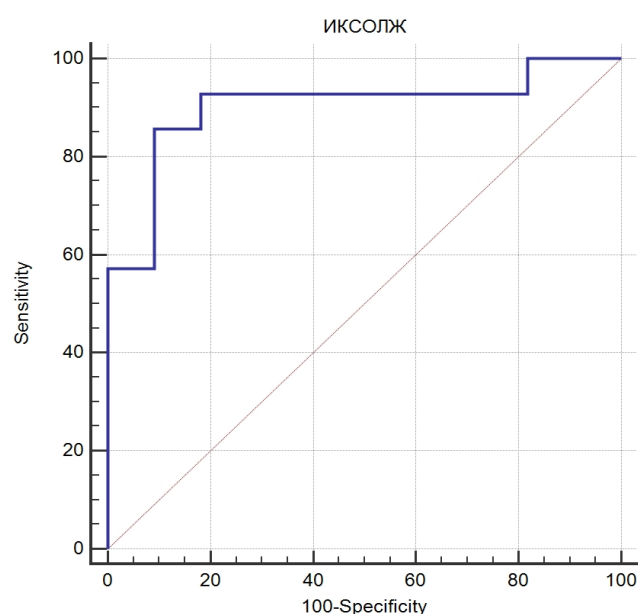
**Рис. 2. ROC-кривая (чувствительность–специфичность) дооперационного ИКСОЛЖ в отношении NT-proBNP > 1000 пг/мл**

Fig. 2. ROC-curve (sensitivity–specificity) of indexed left ventricular end-systolic volume before surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml

На II этапе значимо возрастал СИ, а АДср, ИУРЛЖ, ИКДОЛЖ, ИКСОЛЖ и ОЛСС снижались. Признаки ЛГ сохранились у 2 (7,4%) больных. После ПАК умеренно сниженными по отношению к диапазону нормальных значений были ИУРЛЖ,

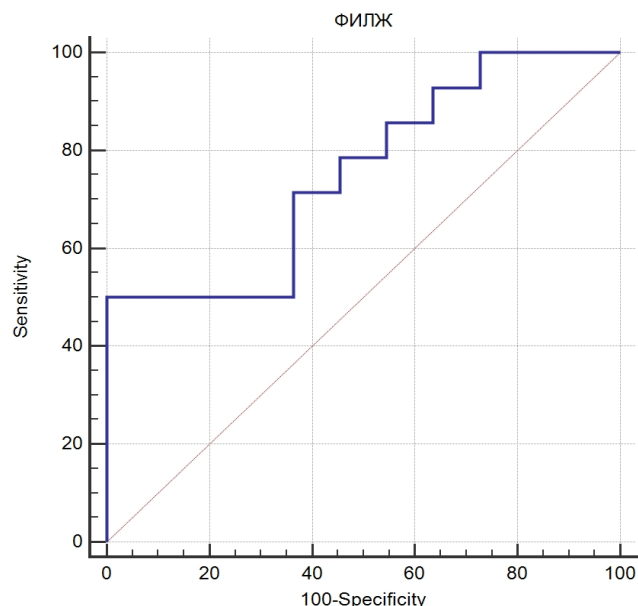


Рис. 3. ROC-кривая (чувствительность–специфичность) дооперационной ФЛЖ в отношении NT-proBNP > 1000 нг/мл

Fig. 3. ROC-curve (sensitivity–specificity) of left ventricular ejection fraction before surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml

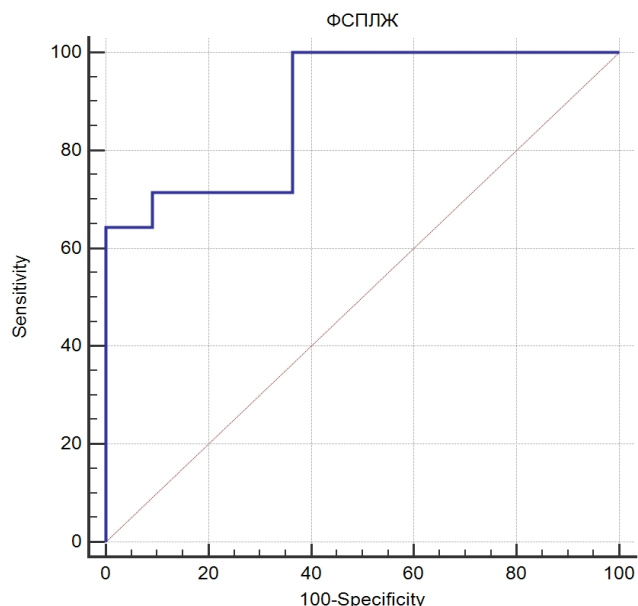


Рис. 4. ROC-кривая (чувствительность–специфичность) дооперационной ФСПЛЖ в отношении NT-proBNP > 1000 нг/мл

Fig. 4. ROC-curve (sensitivity–specificity) of left ventricular area contraction fraction before surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml

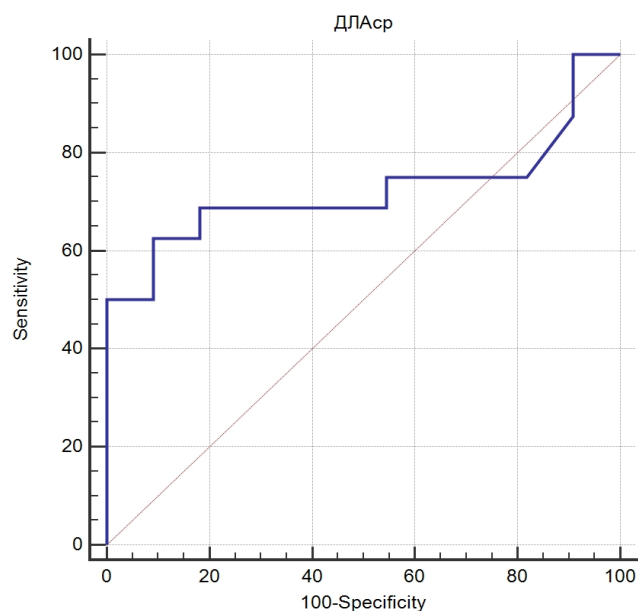


Рис. 5. ROC-кривая (чувствительность–специфичность) дооперационного ДЛАр в отношении NT-proBNP > 1000 нг/мл

Fig. 5. ROC-curve (sensitivity–specificity) of mean pulmonary artery blood pressure before surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml

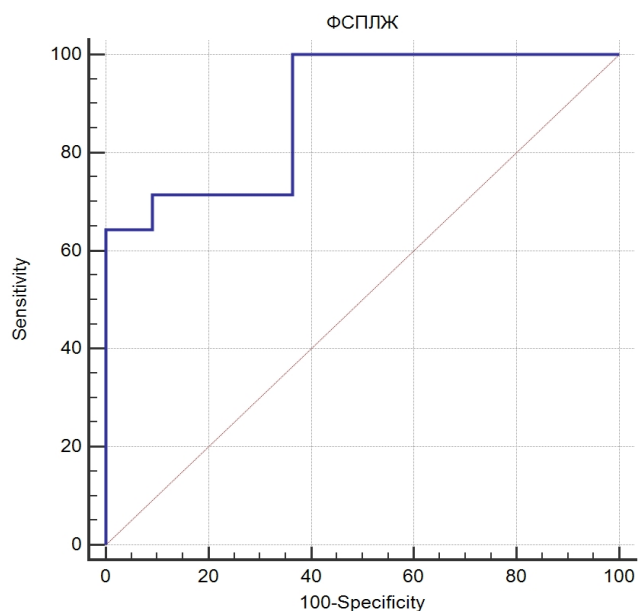


Рис. 6. ROC-кривая (чувствительность–специфичность) дооперационного ТПГ в отношении NT-proBNP > 1000 нг/мл.

Fig. 6. ROC-curve (sensitivity–specificity) of transpulmonary pressure gradient before surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml.

ФИЛЖ, ИУРПЖ и ФИПЖ. Остальные параметры ЦГД находились в пределах нормы.

До выполнения ПАК уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл был ассоциирован с показателями функции ЛЖ, гемодинамическими параметрами малого круга, ИУРПЖ, а также КПП, характеризующими условия для венозной перфузии ЛЖ и ПЖ (табл. 3).

Модели отличного качества были характерны для ИКДОЛЖ и ИКСОЛЖ. ПЗ

ИКДОЛЖ > 47,9 мл/м² дискриминировало значения NT-proBNP > 1000 пг/мл с чувствительностью 92,3% и специфичностью 81,8% (рис. 1). ПЗ ИКСОЛЖ (рис. 2) составило > 32,4 мл/м² при чувствительности 85,7% и специфичности 90,9%.

Для ФИЛЖ была характерна модель хорошего качества (рис. 3), а для ФСПЛЖ – очень хорошего (рис. 4). Повышенный уровень биомаркера ассоциировался с ФИЛЖ < 47,4% (чувствительность 71,4%,

Таблица 4. Ассоциированность показателей функции ЛЖ и ПЖ с уровнем NT-proBNP > 1000 пг/мл после протезирования аортального клапана с искусственным кровообращением

Table 4. Association of left ventricular and right ventricular function parameters with NT-proBNP level > 1000 pg/ml after on-pump aortic valve replacement

Показатель	ОШ	95%-ый ДИ	p	ППК	95%-ый ДИ	p
АДср	0,9066	0,8264–0,9946	0,038	0,761	0,554–0,905	0,007
ЗДЛА	1,0371	0,7724–1,3926	0,808	0,564	0,357–0,755	0,587
СИ	1,2272	0,2421–6,2194	0,805	0,521	0,318–0,719	0,861
ИУО	0,9865	0,8973–1,0846	0,779	0,588	0,379–0,775	0,465
ИУРЛЖ	0,9180	0,8246–1,0220	0,118	0,679	0,468–0,847	0,110
ИКДОЛЖ	1,0428	0,9954–1,0925	0,077	0,727	0,514–0,884	0,104
ИКСОЛЖ	1,0803	1,0029–1,1637	0,042	0,831	0,629–0,950	0,0003
ФИЛЖ	0,8757	0,7810–0,9818	0,023	0,831	0,629–0,950	0,0003
ФСПЛЖ	0,9479	0,9028–0,9953	0,032	0,786	0,577–0,923	0,003
КПГЛЖ1	0,9447	0,8659–1,0307	0,201	0,694	0,484–0,858	0,079
КПГЛЖ2	0,9594	0,8833–1,0421	0,326	0,645	0,435–0,821	0,216
ДЛAc	1,0340	0,9429–1,1339	0,478	0,561	0,354–0,753	0,631
ДЛAcр	1,0277	0,8807–1,1992	0,729	0,521	0,318–0,719	0,865
ДЛАд	1,0684	0,8687–1,3141	0,531	0,555	0,348–0,748	0,645
ТПГ	1,0369	0,8295–1,2962	0,750	0,536	0,332–0,732	0,780
ОЛСС	1,1804	0,4230–3,2938	0,751	0,503	0,302–0,703	0,981
ДПП	0,7627	0,4966–1,1714	0,216	0,627	0,417–0,807	0,274
ИУРПЖ	1,1003	0,7976–1,5180	0,560	0,561	0,354–0,753	0,615
ИКДОПЖ	1,0116	0,9831–1,0409	0,428	0,542	0,324–0,749	0,744
ИКСОПЖ	1,0149	0,9814–1,0495	0,388	0,569	0,349–0,771	0,591
ФИПЖ	0,9416	0,8362–1,0602	0,320	0,585	0,363–0,784	0,509
КППЖ	0,9604	0,8959–1,0295	0,255	0,597	0,388–0,783	0,410
СМТ	8,4000	1,2584–56,0694	0,028	0,710	0,505–0,867	0,019

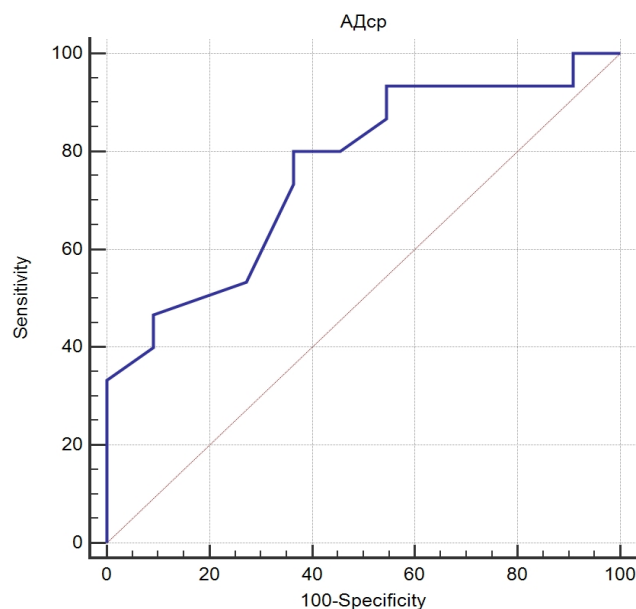


Рис. 7. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) АДср в конце операции в отношении NT-proBNP > 1000 нг/мл

Fig. 7. ROC-curve (sensitivity-specificity) of mean arterial blood pressure at the end of surgery in relation to the NT-proBNP blood level > 1000 pg/ml

специфичность 63,6%) и ФСПЛЖ < 44,9% (чувствительность 71,4%, специфичность 90,9%). Дискриминационная способность ДЛAcр (рис. 5) и ДЛАд соответствовала моделям хорошего качества, а ТПГ

(рис. 6) – очень хорошего. ПЗ ДЛAcр > 22 мм рт. ст. дискриминировало больных с повышенным уровнем биомаркера с чувствительностью 62,5% и специфичностью 90,9%. ПЗ ТПГ > 8 мм рт. ст. обеспечивало лучшую чувствительность (81,2%) и большую сбалансированность последней со специфичностью (72,7%).

Статистические модели, описывающие дискриминационную способность ИУРЛЖ и КПГЛЖ₂, были хорошего качества (табл. 3), а КПГЛЖ₁ и КППЖ – очень хорошего.

Ассоциированности уровня NT-proBNP > 1000 пг/мл с ИКДОПЖ, ИКСОПЖ и ФИПЖ не было (табл. 3).

После ПАК с исходный уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл ассоциировался (табл. 4) с АДср (модель хорошего качества, рис. 7), ИКСОЛЖ и ФИЛЖ (модели очень хорошего качества), ФСПЛЖ и СМТ (модели хорошего качества). ПЗ АДср (< 73 мм рт. ст. с чувствительностью 80,0% и специфичностью 63,6%) соответствовало тенденции к артериальной гипотензии, ПЗ ФИЛЖ (< 47,2% с чувствительностью 85,7% и специфичностью 72,7%) указывало на умеренную систолическую гиподисфункцию ЛЖ при статистически значимой потребности в симпатомиметических инотропных и вазопрессорных лекарственных средствах. Повышенные значения биомаркера предсказывали назначение этих препаратов с чувствительностью 73,7% и специ-

фичностью 75,0%. Ассоциированности изученной степени увеличения NT-proBNP с показателями функции ПЖ и КПП после ПАК не было.

Обсуждение

Целесообразность мониторинга BNP/NT-proBNP в различных областях анестезиологии-реаниматологии постоянно привлекает внимание клиницистов, однако до настоящего времени это не стало стандартным компонентом периоперационного обследования больных [3, 9]. Для более широкого внедрения этих лабораторных показателей в практику необходимо не только установление скрининговых значений BNP/NT-proBNP, как это сделано в кардиологии [27], но и изучение особенностей их патофизиологии, в частности при хирургическом лечении заболеваний сердца [14].

Более чем у половины обследованных больных содержание в крови NT-proBNP превышало 1000 пг/мл, что вполне соответствует данным литературы. При АС концентрация биомаркера в крови может варьироваться в широких пределах [43], однако уровень > 1000 пг/мл соответствует медианному значению показателя у симптомных больных (у бессимптомных – 365 пг/мл) [14]. Такие значения показателя можно уверенно считать повышенными у больных в возрасте до 75 лет, в том числе учитывая рекомендуемые возрастные нормы [27]. Указывают, что перед транскатетерным ПАК содержание в крови NT-proBNP > 1000 пг/мл характерно для 66,5% наблюдений [39]. Частота указанной степени повышения биомаркера в нашем исследовании была близка к этим данным.

Большинство медианных значений параметров ЦГД, включая показатели кровообращения в малом круге, на этапах исследования соответствовали нормальным или приближались к ним. Зарегистрированный гемодинамический профиль практически совпал с описанным при ПАК с ИК [5, 17]. СИ был снижен в начале операции и становился нормальным после ИК, ИКДОЛЖ и умеренно повышенный ИКСОЛЖ уменьшались, что указывало на улучшение функции ЛЖ [28]. ФИЛЖ значимо не изменялась, однако это нельзя однозначно трактовать как сохранение неизменной функции ЛЖ. После кардиохирургической операции информативность ФИЛЖ может ухудшаться вследствие изменения геометрии и сегментарной сократимости ЛЖ, а также диссинхронии его сокращения на фоне колебаний преднагрузки, постнагрузки и сократимости [11, 32]. Кроме того, после ПАК отметили отчетливую тенденцию к приросту ФСПЛЖ, которую можно рассматривать как функциональный аналог ФИЛЖ при трансагстральном расположении ультразвукового датчика [7, 40]. На этапах исследования был значимо снижен ИУРЛЖ, что считают типичным для АС, подлежащего хирургическому лечению [20].

Выявленная частота признаков ЛГ до коррекции АС была в 2 раза выше, чем описанная у боль-

ных, которым выполняют транскатетерное ПАК [29]. Наиболее вероятно, что разная частота ЛГ обусловлена отличающимися критериями выявления этого осложнения. Авторы [29] ориентировались на рекомендованные признаки постакапиллярной ЛГ, не включающие ТПГ [21]. В настоящем исследовании, учитывая возможность при тяжелом АС комбинированной постакапиллярной и прекапиллярной ЛГ [1, 42], использовали в качестве ее критериев не только ОЛСС, но и уровень ТПГ, как предлагают некоторые авторы [21, 25]. Важно, что ТПГ > 15 мм рт. ст. может неблагоприятно влиять на результаты хирургического лечения клапанных пороков сердца [25]. После ПАК ОЛСС уменьшалось, однако признаки ЛГ в ряде наблюдений сохранялись. Остальные показатели давления в малом круге кровообращения после коррекции АС статистически значимо не изменялись.

На обоих этапах исследования была снижена ФИПЖ, что указывало на дисфункцию ПЖ [8]. Однако степень снижения показателя относительно референсных значений, характерных для термодилуционного метода его определения, была умеренной [12]. Нормальный уровень ФИПЖ, определяемой с помощью различных методик (эхокардиографические, радионуклидные, ядерный магнитный резонанс, термодилуционные) может значимо варьироваться [17, 41]. Наименьшая нижняя граница нормы (35%) характерна для использованной в настоящем исследовании термодилуционной волюметрии ПЖ с помощью «быстрого термистора» (термистор с малой постоянной времени) [12]. При такой методике определения у больных с некорригированным АС установлены медианные значения ФИПЖ в пределах 27–33%, а после ПАК – 26–42% [6, 17]. Клинически значимым считают снижение ФИПЖ до 20% и менее [16], что отчетливо указывает на правожелудочковую сердечную недостаточность.

Недостаточность ПЖ после вмешательств с ИК является полиэтиологичным осложнением, обусловленным как особенностями исходного заболевания сердца, так и влиянием хирургических манипуляций, эффективностью защиты миокарда, а также рядом других факторов, варьирующихся в различных наблюдениях [2, 8, 16, 23, 26]. Авторы единодушно указывают, что дисфункция ПЖ может крайне неблагоприятно влиять на течение раннего послеоперационного периода. Однако точная диагностика этого варианта сердечной недостаточности бывает затруднительной [23, 30]. Кроме того, после ИК изменения тех или иных показателей эхоКГ могут быть связаны не с ухудшением насосной функции ПЖ, а с изменением его геометрии [17].

У обследованных больных медиана ФИПЖ после ПАК значимо не снижалась, что соответствует данным литературы [17]. Однако в отдельных наблюдениях показатель был явно ниже 25%, свидетельствуя о дисфункции ПЖ. Возможная взаимосвязь снижения ФИПЖ и гиперсекреции BNP/NT-proBNP

обсуждалась рядом исследователей [8, 18], однако при ПАК с ИК эти зависимости не изучались.

Обсуждая патогенез гиперсекреции BNP/NT-proBNP при АС, прежде всего отметим, что ассоциированность NT-proBNP > 1000 пг/мл с показателями функции ЛЖ представляется вполне закономерной, исходя из традиционных представлений об усилении миокардиального синтеза BNP в результате повышения напряжения миокарда ЛЖ при резко увеличенной постнагрузке [14, 22]. Увеличение диастолического растяжения ЛЖ, как показали и наши данные, играет при АС явно меньшую роль: ПЗ ИКДОЛЖ находилось в пределах нормы. Вместе с тем ПЗ параметров ЛЖ, дискриминирующие больных с уровнем NT-proBNP > 1000 пг/мл, указывали на умеренное снижение инотропизма: ПЗ ИКСОЛЖ превышало верхнюю границу нормы, а ПЗ ФИЛЖ и ФСПЛЖ были снижены.

По мере прогрессирования заболевания и снижения сократимости ЛЖ начинает проявляться напряжение гетерометрического механизма регуляции сердечной деятельности, нарастает объемная перегрузка ЛЖ. Усиление диастолического растяжения кардиомиоцитов может дополнительно стимулировать образование и секрецию BNP [15, 36]. По мере прироста давления наполнения ЛЖ может прогрессировать посткапиллярная ЛГ [1, 42]. В этой связи выявленная ассоциированность повышенного уровня биомаркера с ДЛАСр, ДЛАд и ТПГ, а также выраженная тенденция ($p = 0,052$) к ассоциированности с ДЛАС может отражать прогрессирующую дисфункцию ЛЖ. Аналогичные данные получены и другими исследователями [29]. Однако уверенно связать анализируемую степень повышения NT-proBNP с посткапиллярной ЛГ не представляется возможным, так как ПЗ ДЛАСр и ТПГ не соответствовали критериям этого осложнения. Значения ДЛАСр в диапазоне 22–25 мм рт. ст. считают «пограничными», переходными от нормы к ЛГ [21]. В равной степени ТПГ 8 мм рт. ст. не рассматривают как признак ЛГ. Ранее считали, что умеренно повышенным является уровень показателя 10 мм рт. ст., однако в настоящее время в качестве патологических значений ТПГ принимают 12 или 15 мм рт. ст. [33].

Повышение давления в малом круге, вероятно, может влиять на секрецию BNP, изменяя условия функционирования ПЖ [29]. После реваскуляризации миокарда с ИК для больных со сниженной ФИПЖ характерен значительно больший уровень NT-proBNP, чем это свойственно для изолированной дисфункции ЛЖ [8]. При экстремальных физических нагрузках во время спортивных тренировок прирост BNP у обследованных коррелировал со снижением ФИПЖ и других параметров функции ПЖ и не зависел от показателей глобальной сократимости ЛЖ [18].

В проанализированных клинических наблюдениях ассоциированности NT-proBNP > 1000 пг/мл с ФИПЖ не отметили. Однако повышенное содержание биомаркера в крови до ПАК было значимо свя-

зано с ИУРПЖ. Можно предположить, что у обследованных больных гиперсекреция BNP/NT-proBNP была обусловлена не столько снижением сократимости ПЖ, сколько приростом напряжения его миокарда на фоне повышения давления в малом круге и увеличения постнагрузки ПЖ. Известно, что чем выше постнагрузка, тем больше мощность (работа в единицу времени), развиваемая сердечной мышцей [10]. Представляется вероятным, что после ПАК связь NT-proBNP с ИУРПЖ исчезала в результате снижения ОЛСС и уменьшения постнагрузки ПЖ. Безусловно, возможность активации синтеза BNP/NT-proBNP за счет возрастающего напряжения миокарда тонкостенного ПЖ нуждается в дальнейших целенаправленных исследованиях.

Уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл ассоциировался также со снижением всех КПП, характеризующих коронарную перфузию обоих желудочков сердца [34]. Эти связи могут указывать на определенный вклад ишемии в активизацию секреции BNP/NT-proBNP при АС. Установлено, что BNP-стимулирующим эффектом обладает как клинически значимая ишемия различной степени, так и ее латентные варианты [13, 19]. Ишемию миокарда рассматривают как один из важнейших факторов, вызывающих экспрессию гена, регулирующего синтез этого кардиального гормона [13].

Возможность ишемии миокарда при АС, в том числе у больных без атеросклеротического поражения коронарных артерий, сомнений не вызывает. В этой клинической ситуации к нарушению баланса доставка/потребление кислорода в гипертрофированном миокарде приводит повышенное напряжение стенок ЛЖ в сочетании с относительным снижением коронарного кровотока и ограничением коронарного вазодилатационного резерва [38]. Активатором синтеза BNP/NT-proBNP может явиться ишемия сама по себе, а также усугубление за ее счет диастолической и систолической миокардиальной дисфункции [13, 19]. Реализация такой «ишемия-детерминированной» гиперсекреции биомаркеров у обследованных больных с АС представляется вполне вероятной.

После ПАК предоперационный повышенный уровень NT-proBNP сохранял ассоциированность только с параметрами глобальной сократимости ЛЖ (ИКСОЛЖ, ФИЛЖ, ФСПЛЖ) и наиболее общими характеристиками кровообращения – АДср и потребностью в СМТ. Поддержание адекватного АД за счет своевременного назначения вазопрессоров и инотропных препаратов является важнейшей задачей постперфузионного периода, особенно у больных с АС и снижением ФИЛЖ [37]. Поэтому ассоциированность биомаркера с признаками нарушения сократимости ЛЖ, тенденцией к артериальной гипотензии и потребностью в назначении симпатомиметических препаратов представляется вполне логичной.

После ПАК связей исходно повышенного содержания в крови NT-proBNP с параметрами, характе-

ризирующими функцию ПЖ, и показателями давления в малом круге отметить не удалось. Вместе с тем можно было предположить, что прогностическая способность NT-proBNP в отношении снижения ФИПЖ проявится при большей степени повышения биомаркера. Однако дополнительный анализ не выявил отличий ФИПЖ при разном уровне предоперационного NT-proBNP (рис. 8). Таким образом, связать повышение содержания последнего в крови и гиподисфункцию ПЖ в периоперационный период ПАК с ИК не удалось.

Резюмируя полученные данные, можно предположить, что при некорригированном АС в повышение содержания в крови NT-proBNP вносят вклад 3 взаимодополняющих механизма:

- снижение инотропизма ЛЖ, проявляющееся умеренным увеличением ИКСОЛЖ и снижением ФИЛЖ (ФСПЛЖ);
- повышенная работа ПЖ на фоне прироста давления крови в малом круге и появления у ряда больных признаков ЛГ;
- снижение КПП, характеризующих кровоснабжение ЛЖ и ПЖ.

Предоперационные значения NT-proBNP > 1000 пг/мл дают основания прогнозировать развитие после ПАК сократительной дисфункции ЛЖ, требующей назначения вазопрессорно-кардиотонических препаратов. Вместе с тем повышенный уровень биомаркера не указывает на повышенную вероятность послеоперационной дисфункции/недостаточности ПЖ.

Основным ограничением настоящего исследования является число наблюдений, не позволившее выделить подгруппы больных с различными сочетаниями левожелудочковой и правожелудочковой сердечной недостаточности после ПАК, а также отсутствие данных эхокардиографической оценки размеров и функции ПЖ на этапах исследования.

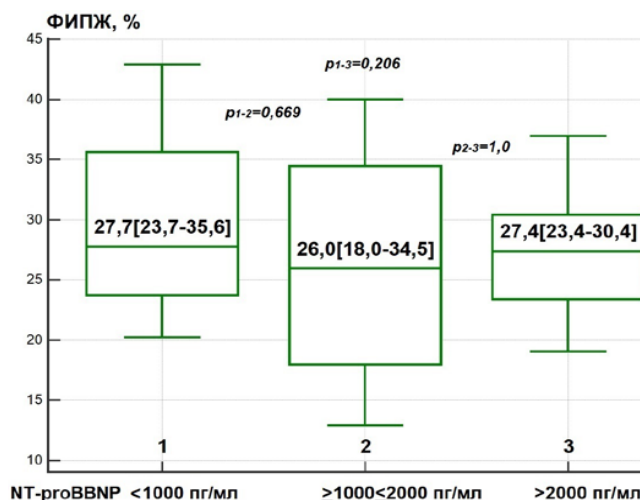


Рис. 8. Значения ФИПЖ после ПАК при разном предоперационном уровне NT-proBNP

Fig. 8. Right ventricular ejection fraction after aortic valve replacement at different levels of preoperative NT-proBNP

Выводы

1. До выполнения ПАК уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл связан с показателями функции ЛЖ – умеренным снижением ФИЛЖ и ФСПЛЖ, увеличением ИКСОЛЖ при нормальном ИКДОЛЖ, повышением ИУРПЖ на фоне умеренного прироста ДЛАСр и увеличения ТПП, а также со снижением КПП.
2. В конце операций исходно повышенный уровень NT-proBNP ассоциируется с признаками нарушения сократительной функции ЛЖ, тенденцией к артериальной гипотензии и потребностью в назначении вазопрессорно-кардиотонических препаратов.
3. Повышенное до операции содержание в крови NT-proBNP не связано с объемами ПЖ (ИКДОПЖ, ИСКОПЖ) и ФИПЖ как до, так и после ПАК с ИК.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Яковлев А. С. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 33–40. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-33-40.
2. Баутин А. Е., Осовских В. В. Острая правожелудочковая недостаточность // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 74–86. Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86.
3. Бударова К. В., Шмаков А. Н. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда 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. 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.

REFERENCES

1. Bautin A.E., Ksendikova A.V., Yakovlev A.S. et al. Anesthetic management and intensive care in the patients with pulmonary hypertension associated with left heart diseases. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 33–40. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-33-40.
2. Bautin A.E., Osovskikh V.V. Acute right ventricular failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 74–86. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86
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. 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.

5. Козлов И. А., Кричевский Л. А. Анестезиологическое обеспечение хирургической коррекции пороков клапанов сердца в сочетании с реваскуляризацией миокарда // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 5. – С. 26–31. PMID: 11220930.
6. Козлов И. А., Кричевский Л. А. Функция правого желудочка во время коррекции клапанных пороков сердца в сочетании с реваскуляризацией миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 5. – С. 28–33.
7. 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. – № 3. – С. 6–19.
8. Лалетин Д. А., Баутин А. Е., Рубинчик В. Е. и др. 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. и др. 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. Лишук В. А. Система закономерностей кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 4. – С. 14–24. URL: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=905&ID=17053 (дата обращения: 04.14.2023).
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 ингаляционной анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 6–14. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.
12. Флеров Е. В., Юматов А. Е., Яворовский А. Г. и др. Волюметрический мониторинг правого желудочка во время кардиохирургических операций // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 5. – С. 23–28. PMID: 9432887.
13. Baxter G. F. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia // Basic Res Cardiol. – 2004. – Vol. 99, № 2. – P. 90–93. Doi: 10.1007/s00395-004-0458-7.
14. Bergler-Klein J., Gyöngyösi M., Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides // Can J Cardiol. – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 1027–1034. Doi: 10.1016/j.cjca.2014.07.014.
15. 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.
16. Bootsma I. T., Scheeren T. W. L., de Lange F. et al. Impaired right ventricular ejection fraction after cardiac surgery is associated with a complicated ICU stay // J Intensive Care. – 2018. – Vol. 6. – P. 85. Doi: 10.1186/s40560-018-0351-3.
17. Bootsma I. T., Scheeren T. W. L., de Lange F. et al. The reduction in right ventricular longitudinal contraction parameters is not accompanied by a reduction in general right ventricular performance during aortic valve replacement: an explorative study // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. 2140–2147. Doi: 10.1053/j.jvca.2020.01.012.
18. Donnellan E., Phelan D. Biomarkers of Cardiac Stress and Injury in Athletes: What Do They Mean? // Curr Heart Fail Rep. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 116–122. Doi: 10.1007/s11897-018-0385-9.
19. Drexler B., Heinisch C., Balmelli C. et al. Quantifying cardiac hemodynamic stress and cardiomyocyte damage in ischemic and nonischemic acute heart failure // Circ Heart Fail. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 17–24. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961243.
20. 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.
21. Galie N., Humbert M., Vachiery J. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 67–119. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
22. Gardezi S. K., Coffey S., Prendergast B. D. et al. Serum biomarkers in valvular heart disease // Heart. – 2018. – Vol. 104, № 4. – P. 349–358. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-310482.
5. Kozlov I.A., Krichevskii L.A. Anesthetic management of the surgical correction of heart valve defects combined with myocardial revascularization. *Anesteziol Reanimatol*, 2000, no. 5, pp. 26–31. (In Russ.) PMID: 11220930
6. Kozlov I.A., Krichevskii L.A. The function of the right ventricle during the correction of valvular heart disease in combination with myocardial revascularization. *Thoracic and cardiovascular surgery*, 2000, no. 5, pp. 28–33. (In Russ.)
7. 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, no. 3, pp. 6–19.
8. Laletin D.A., Bautin A.E., Rubinchik V.E. et al. 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. et al. 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. Lishuk V.A. System of regularities of blood circulation. *Clinical physiology of circulation*, 2005, no. 4, pp. 14–24. (In Russ.) URL: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=905&ID=17053 (Date of access: 04.14.2023).
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. Flerov E.V., Iumatov A.E., Iavorovskii A.G. et al. Volumetric monitoring of the right ventricle during heart surgery. *Anesteziol Reanimatol*, 1997, no. 5, pp. 23–28. (In Russ.) PMID: 9432887.
13. Baxter G.F. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol*, 2004, vol. 99, no. 2, pp. 90–93. Doi: 10.1007/s00395-004-0458-7.
14. Bergler-Klein J., Gyöngyösi M., Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol*, 2014, vol. 30, no. 9, pp. 1027–1034. Doi: 10.1016/j.cjca.2014.07.014.
15. 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.
16. Bootsma I.T., Scheeren T.W.L., de Lange F. et al. Impaired right ventricular ejection fraction after cardiac surgery is associated with a complicated ICU stay. *J Intensive Care*, 2018, vol. 6, pp. 85. Doi: 10.1186/s40560-018-0351-3.
17. Bootsma I.T., Scheeren T.W.L., de Lange F. et al. The reduction in right ventricular longitudinal contraction parameters is not accompanied by a reduction in general right ventricular performance during aortic valve replacement: an explorative study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, vol. 34, no. 8, pp. 2140–2147. Doi: 10.1053/j.jvca.2020.01.012.
18. Donnellan E., Phelan D. Biomarkers of Cardiac Stress and Injury in Athletes: What Do They Mean? *Curr Heart Fail Rep*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 116–122. Doi: 10.1007/s11897-018-0385-9.
19. Drexler B., Heinisch C., Balmelli C. et al. Quantifying cardiac hemodynamic stress and cardiomyocyte damage in ischemic and nonischemic acute heart failure. *Circ Heart Fail*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 17–24. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961243.
20. 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.
21. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 1, pp. 67–119. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
22. Gardezi S.K., Coffey S., Prendergast B.D. et al. Serum biomarkers in valvular heart disease. *Heart*, 2018, vol. 104, no. 4, pp. 349–358. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-310482.

23. Grønlykke L., Ravn H. B., Gustafsson F. et al. Right ventricular dysfunction after cardiac surgery - diagnostic options // *Scand Cardiovasc J.* – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 114–121. Doi: 10.1080/14017431.2016.1264621.
24. 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.
25. Hart S. A., Krasuski R. A., Wang A. et al. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis // *J Heart Valve Dis.* – 2010. – Vol. 19, № 6. – P. 708–815. PMID: 21214093
26. Houston B. A., Brittain E. L., Tedford R. J. Right ventricular failure // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 388, № 12. – P. 1111–1125. Doi: 10.1056/NEJMra2207410.
27. Kim H. N., Januzzi J. L. Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, № 18. – P. 2015–2019. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
28. 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.
29. 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.
30. Mandoli G. E., Cameli M., Novo G. et al. Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. 625–635. Doi: 10.1007/s10741-019-09785-2.
31. 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.
32. 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.
33. Naeije R., Gerges M., Vachiery J.L. et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10, № 9. – P. e004082. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082.
34. O'Connor J. P., Wyands J. E. Anesthesia for myocardial revascularization // *Cardiac Anesthesia, 2nd Edition* / eds. by J.A. Kaplan. Orlando: Grune and Stratton, 1987, Vol. 2, P. 551–589.
35. 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.
36. Qi W., Mathisen P., Kjekshus J. et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 142, № 4. – P. 725–732. Doi: 10.1067/mhj.2001.117131.
37. 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.* Elsevier, Philadelphia, 2018. – P. 352–384. ISBN: 978-0-323-49798-5.
38. Rana M. Aortic valve stenosis: diagnostic approaches and recommendations of the 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease – a review of the literature // *Cardiol Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 6, № 3. – P. 315–324. Doi: 10.26502/fccm.92920267.
39. Ribeiro H.B., Urena M., Le Ven F. et al. Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation // *The American Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 113, № 5. – P. 851–859. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.038.
40. 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.
41. Sciacaluga C., D'Ascenzi F., Mandoli G. E. et al. Traditional and novel imaging of right ventricular function in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *Curr Heart Fail Rep.* – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 28–33. Doi: 10.1007/s11897-020-00455-1.
42. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 1801913. Doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
23. Grønlykke L., Ravn H.B., Gustafsson F. et al. Right ventricular dysfunction after cardiac surgery – diagnostic options. *Scand Cardiovasc J*, 2017, vol. 51, no. 2, pp. 114–121. Doi: 10.1080/14017431.2016.1264621.
24. 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.
25. Hart S.A., Krasuski R.A., Wang A. et al. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis. *J Heart Valve Dis*, 2010, vol. 19, no. 6, pp. 708–815. PMID: 21214093
26. Houston B.A., Brittain E.L., Tedford R.J. Right ventricular failure. *N Engl J Med*, 2023, vol. 388, no. 12, pp. 1111–1125. Doi: 10.1056/NEJMra2207410.
27. Kim H.N., Januzzi J.L. Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 2011, vol. 123, no. 18, pp. 2015–2019. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
28. 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.
29. 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.
30. Mandoli G.E., Cameli M., Novo G. et al. Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography. *Heart Fail Rev*, 2019, vol. 24, no. 5, pp. 625–635. Doi: 10.1007/s10741-019-09785-2.
31. 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.
32. 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.
33. Naeije R., Gerges M., Vachiery J.L. et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail*, 2017, vol. 10, no. 9, pp. e004082. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082.
34. O'Connor J.P., Wyands J.E. Anesthesia for myocardial revascularization. In: *Cardiac Anesthesia, 2nd Edition* / eds. by J.A. Kaplan. Orlando: Grune and Stratton, 1987, vol. 2, pp. 551–589.
35. 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.
36. Qi W., Mathisen P., Kjekshus J. et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*, 2001, vol. 142, no. 4, pp. 725–732. Doi: 10.1067/mhj.2001.117131.
37. 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.* / Ed. J.A. Kaplan, B. Cronin, T. Maus. Elsevier, Philadelphia, 2018. pp. 352–384. ISBN: 978-0-323-49798-5.
38. Rana M. Aortic valve stenosis: diagnostic approaches and recommendations of the 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease – a review of the literature. *Cardiol Cardiovasc Med*, 2022, vol. 6, no. 3, pp. 315–324. Doi: 10.26502/fccm.92920267.
39. Ribeiro H.B., Urena M., Le Ven F. et al. Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*, 2014, vol. 113, no. 5, pp. 851–859. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.038
40. 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.
41. Sciacaluga C., D'Ascenzi F., Mandoli G.E. et al. Traditional and novel imaging of right ventricular function in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 28–33. Doi: 10.1007/s11897-020-00455-1.
42. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2019, vol. 53, no. 1, pp. 1801913. Doi: 10.1183/13993003.01913-2018.

43. 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.
43. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФУВ 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, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

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, 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



Возможности и перспективы оценки болевой ноцицепции у пациентов с хроническими нарушениями сознания

Л. М. ЦЕНЦИПЕР^{1, 4}, Е. А. КОНДРАТЬЕВА^{1, 2}, А. А. ДЕНИСОВА³, М. И. АЙБАЗОВА¹, С. А. КОНДРАТЬЕВ¹, И. А. КУТЫРЕВА⁴, А. Н. КОНДРАТЬЕВ¹, С. А. ВОСТРИКОВА⁵, Д. С. ШИРЯЕВ⁵, И. Г. СМЕРНОВА⁵

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

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

³ Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова, Санкт-Петербург, РФ

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

⁵ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить возможности оценки болевой ноцицепции у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) с помощью индекса ANI и выявить различия в зависимости от уровня ХНС.

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов с ХНС. 1 группа (9 пациентов) – вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ), 2 группа (20 пациентов) – состояние малого сознания (СМС) «плюс». Болевой стимул (БС) заключался в надавливании на ногтевую фалангу руки неврологическим молотком. Индекс ANI регистрировали в состоянии покоя (ANI 1), во время нанесения БС (ANI 2), через 30 мин после нанесения БС (ANI 3). Оценку по шкале боли (NCS-R) выполняли однократно во время нанесения БС. Статистическая обработка проведена с использованием языка программирования R, пакета прикладных статистических программ SPSS STATISTICS.

Результаты. Средние значения разности индекса ANI 2 и ANI 1 различались в 1 группе, ANI 2 – ANI 3 были сравнимы. Средние значения индекса ANI 3 в 1 и 2 группах имели статистически значимые различия. Ранговая корреляция между индексом ANI и оценкой по шкале NCS-R существовала в 1 группе в период после нанесения БС. Статистически значимая отрицательная корреляция выявлена в 1 группе во время нанесения БС. При сравнении индекса ANI и разности между CRS-R индексом при выписке и поступлении выявлено, что во 2 группе чем больше разность между CRS-R индексом при выписке и поступлении, тем меньше значение индекса ANI на всех этапах исследования, а в 1 группе получена противоположная зависимость. В группе 1 существовала статистическая связь между индексом Кердо (ИК) и разностью индексов ANI 2 и ANI 1, ANI 2 и ANI 1 и ИК, для группы 2 связи установить не удалось.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о наличии определенных различий в реакции на БС у пациентов в ВС/САБ и СМС «плюс». Создание систем для объективизации болевых ощущений пациентов в ВС/САБ будет способствовать улучшению их качества жизни.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания, болевой синдром, индекс анальгезии-ноцицепции, вегетативная нервная система

Для цитирования: Ценципер Л. М., Кондратьева Е. А., Денисова А. А., Айбазова М. И., Кондратьев С. А., Кутырева И. А., Кондратьев А. Н., Вострикова С. А., Ширяев Д. С., Смирнова И. Г. Возможности и перспективы оценки болевой ноцицепции у пациентов с хроническими нарушениями сознания // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 19–26. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-19-26.

Possibilities and prospects for assessing pain nociception in patients with chronic disorders of consciousness

L. M. TSENTSIPER^{1, 4}, E. A. KONDRATYEVA^{1, 2}, A. A. DENISOVA³, M. I. AJBAZOVA¹, S. A. KONDRATYEV¹, I. A. KUTYREVA⁴, A. N. KONDRATYEV¹, S. A. VOSTRIKOVA⁵, D. S. SHIRYAEV⁵, I. G. SMIRNOVA⁵

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

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

³ Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the possibilities of assessing pain nociception in patients with chronic disorders of consciousness (CDC) using the ANI index and to identify differences depending on the level of CDC, to create systems for objectification of pain sensations of patients with CDC.

Materials and methods. The study included 29 patients with CDC. Group 1 (9 patients) – vegetative state / unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS), group 2 (20 patients) – minimally conscious state (MCS) – “plus”. The pain stimulus (PS) consisted in pressing on the nail phalanx of the hand with a reflex hammer. The ANI index was recorded three times: at rest (ANI 1), during the application of PS (ANI 2), 30 minutes after the application of PS (ANI 3). The assessment on the pain scale (NCS-R) was performed once during the application of PS. Statistical processing was carried out using the R programming language, a package of applied statistical programs SPSS STATISTICS.

Results. The average values of the index difference ANI 2 and ANI 1 in group 1 differed, ANI 2 – ANI 3 had no differences. The average values of the ANI 3 index in groups 1 and 2 differed statistically significantly. A rank correlation between the ANI index and the NCS-R score existed in group 1 in the period after the application of BS. A statistically significant negative correlation was found in group 1 during the application of BS. When comparing the ANI index and the difference between the CRS-R index at discharge and admission, it was found that in group 2, the greater the difference between the CRS-R index at discharge and admission, the lower the value of the ANI index at all stages of the study, and in group 1 the opposite relationship was obtained. In group 1, there was a statistical relationship between the Kerdo index (IR) and the difference between the indices ANI 2 and ANI 1, ANI 2 and ANI 1 and IR, for group 2, the relationship could not be established.

Conclusion. The data obtained during the study indicate that there are certain differences in the response to PS in patients in the VS / UWS and MCS «plus». Creation of systems for objectification of pain sensations of patients in the VS / UWS will contribute to improving their quality of life.

Key words: chronic disorders of consciousness, pain syndrome, analgesia-nociception index, autonomic nervous system

For citation: Tsentsiper L. M., Kondratyeva E. A., Denisova A. A., Ajbazova M. I., Kondratyev S. A., Kuttyreva I. A., Kondratyev A. N., Vostrikova S. A., Shiryayev D. S., Smirnova I. G. Possibilities and prospects for assessing pain nociception in patients with chronic disorders of consciousness. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 19–26. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-19-26.

Для корреспонденции:
Любовь Марковна Ценципер
E-mail: lmt1971@yandex.ru

For correspondence:
Lubov M. Tsentsiper
E-mail: lmt1971@yandex.ru

Боль – сложная адаптивная реакция организма на экзо- или эндогенное патологическое воздействие. Восприятие боли – субъективный процесс, однако эфферентный ответ формируется с участием нейроморальных, двигательных реакций.

Стимуляция ноцицепторов приводит к передаче информации по спиноталамическому и спиноретикулярному трактам в таламус, а затем в кору головного мозга (ГМ). Считается, что средний мозг (периаквадуктальное вещество) и таламус участвуют в модуляции рефлекторных реакций на ноцицептивные стимулы. Обработка болевого сигнала происходит в коре ГМ с участием сенсорных, мотивационно-аффективных и когнитивно-оценочных систем. Соматосенсорные зоны коры ГМ участвуют в сенсорно-дискриминационных аспектах обработки боли, а поясная, островковая и префронтальная коры – в когнитивных и аффективных. Поясно-лобная кора может оказывать нисходящее влияние на периаквадуктальное вещество и задний таламус для модуляции боли [7, 15]. Субъективное ощущение боли формируется в соматосенсорной коре, лимбической системе. [6]. Ядра ствола ГМ, в частности его диэнцефальных отделов, участвуют в первичной обработке сенсорной информации и активации вегетативной нервной системы (ВНС) [10]. ВНС реализует адаптивный нейрогуморальный ответ, формирующийся на любое повреждение, и заключающийся в активации симпатической нервной системы. В то же время ВНС участвует в модулировании болевого ответа через активацию тормозных парасимпатических механизмов [13].

У пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) изменены как афферентное, так и эфферентное звенья восприятия боли, а также модуляция ответной реакции. Оценка поведенческих реакций является сложной и в значительной степени субъективной. Больные в ВС/САБ могут испытывать болевые ощущения, как экзогенные, так и эндогенные, и определение выраженности этой боли является сложной задачей для клиницистов и родственников. Отсутствие речевого контакта, целенаправленной двигательной активности затрудняет оценку локализации и интенсивности болевого сигнала [14]. Нарушение функций ВНС у пациентов в ВС/САБ (нарушение баланса между симпатической и парасимпатической регуляцией с преобладанием симпатотонии) создает предпосылки для возникновения трудностей в адекватной оценке боли с помощью методов, основанных на анализе изменений активности ВНС [5, 17].

Результаты нейровизуализационных исследований, в частности позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, показали, что воспри-

ятие и корковый анализ боли отличается у больных, находящихся в вегетативном состоянии/состоянии ареактивного бодрствования (ВС/САБ) (характеризующимся бессознательным рефлексивным поведенческим паттерном) и пациентов в состоянии минимального сознания (СМС) (характеризующимся изменчивым, но воспроизводимым сознательным поведенческим паттерном) [15].

В настоящее время для оценки интенсивности боли у пациентов с ХНС используется шкала Nociception Coma Scale – Revised (NCS-R) [8]. Наличие трахеостомы, устойчивой патологической двигательной активности, навязчивых гримас, криков затрудняют оценку боли по этой шкале, изначально разработанной для пациентов в коме. Кроме того, при оценке по шкале NCS-R, как и по любой другой, присутствует вклад исследователя, производящего эту оценку. Для объективизации оценки боли наибольшее распространение получили методики, основанные на анализе изменений активности ВНС: вариабельность сердечного ритма (ВСР) и амплитуды пульсовой волны, кожной проводимости, реакции зрачка (пупиллометрия) [9]. Принцип работы системы ANI Monitor заключается в оценке изменений тонуса ВНС путем анализа ВСР за определенный промежуток времени, что позволяет интерпретировать уровень боли пациента в числовом показателе. Значения индекса анальгезии-ноцицепции (ANI) от 50 до 70 показывают отсутствие боли, ниже 50 – умеренно выраженный болевой синдром, ниже 30 – сильную боль. Значение ANI является средней величиной в целой последовательности измерений: каждое единичное измерение проводится в течение 64 секунд, с 1 секундой погрешности. Используемый в системе индекс ANI представляет собой стандартизированную меру парасимпатического компонента ВНС, при его расчете используется мгновенное изменение тонуса парасимпатического компонента, индуцированное каждым дыхательным циклом (спонтанным или искусственным). Изменения влияния парасимпатического компонента выражаются в изменениях интервала времени между 2 волнами R электрокардиограммы [4, 16].

Цель исследования – изучить возможности оценки болевой ноцицепции у пациентов с ХНС с помощью индекса ANI и выявить различия в зависимости от уровня ХНС.

Материалы и методы

В исследование включены 29 пациентов с ХНС в возрасте от 22 до 56 лет ($34,75 \pm 11,54$), из них мужчин – 22. Средняя продолжительность нарушения

Этиология развития ХНС

Etiology of the development of chronic disorders of consciousness

Причина ХНС	1 группа (ВС/САБ), n = 9	2 группа (СМС-«плюс»), n = 20
Черепно-мозговая травма	1	18
Гипоксия	6	0
Субарахноидальное кровоизлияние	2	2

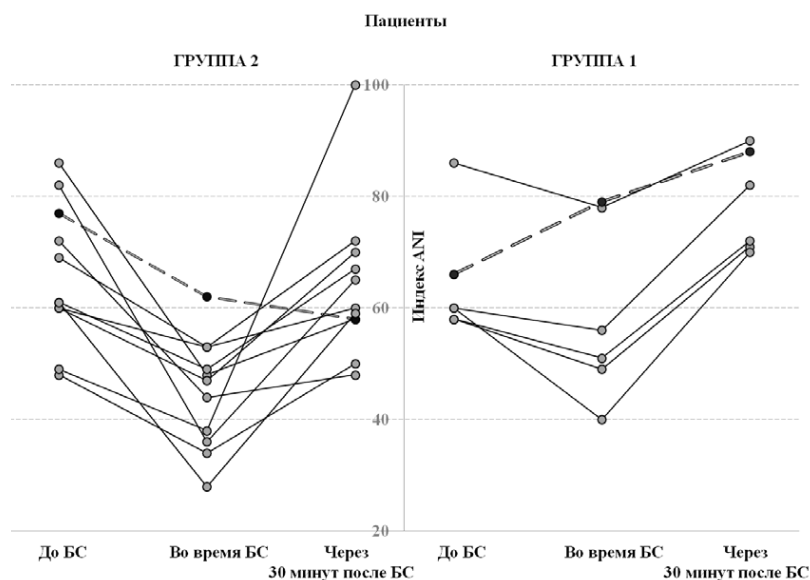


Рис. 1. Динамика изменения индекса ANI до, во время и после нанесения болевого стимула

Fig. 1. Dynamics of changes in the ANI index before, during and after the application of the pain stimulus

сознания составляла 21 месяц. После пятикратной оценки по шкале восстановления после комы (шкала CRS-R) [3] у 9 пациентов было диагностировано ВС/САБ – 1 группа (средний балл по шкале CRS-R – $5 \pm 1,4$), у 20 пациентов уровень сознания соответствовал СМС «плюс» – 2 группа (средний балл по шкале CRS-R – $10,45 \pm 4,5$). Этиология ХНС представлена в таблице.

Критерии невключения: исходное наличие аритмии, прием препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений.

Болевой стимул (БС) заключался в надавливании на ногтевую фалангу руки неврологическим молотком. Исследования осуществлялись одним врачом. Индекс ANI регистрировали трехкратно (система мониторинга ANI Monitor MetroDoloris, Франция, регистрационное удостоверение от 15.09.2014 г.): в состоянии покоя (ANI 1), во время нанесения БС (ANI 2), а также через 30 мин после нанесения БС (ANI 3). В основе расчета индекса анальгезии-ноцицепции лежит количественная оценка ВСР. Индекс отражает парасимпатическое влияние ВНС на сердце; его рассчитывают по сигналу электрокардиограммы по формуле: $ANI = 100 \times (a \times AUC_{min} + b) / 12,8$, где a , b – индексы, рассчитанные фирмой-производителем; AUC_{min} – минимум площади под кривой серии R – R интервалов. Расчетный показатель pS , отражающий активность парасимпатического отдела ВНС, индуцирован каждым дыхательным циклом. Иссле-

дование проводили в одно и тоже время (в 10.00). Оценку по шкале NCS-R выполняли однократно во время нанесения БС.

Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием пакета анализа данных MS Excel, а также языка программирования R, который является средством разработки методов интерактивного анализа данных.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова (выписка № 23082019, заседание № 08-19 от 12.08.2019 г.).

Результаты и обсуждение

Рассмотрена динамика индекса ANI у пациентов 2 групп: 1) ANI 2 (во время БС) – ANI 1 (до БС), 2) ANI 2 (во время БС) – ANI 3 (через 30 мин после БС).

Динамика изменения индекса ANI до, во время и после БС в обследуемых группах представлена на рис. 1.

Согласно полученному с использованием критерия Стьюдента значению P (p -value = 0,0220) средние значения разности ANI 2 и ANI 1 у пациентов 1 группы – ВС/САБ ($-5,833$) и 2 группы – СМС «плюс» ($-21,182$) статистически значимо различались. При этом истинная разница между средними значениями с вероятностью 95% находится в диапазоне от $-28,074$ до $-2,623$. Эти данные свидетельствуют о более выраженной вегетативной реакции

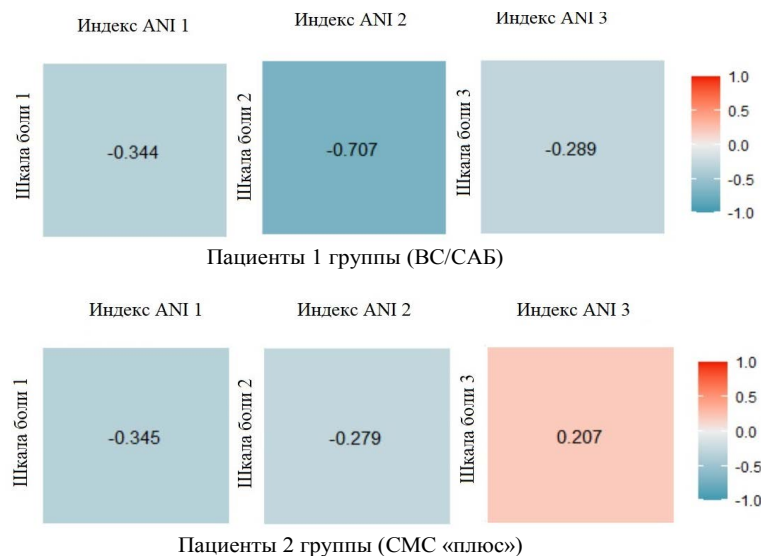


Рис. 2. Ранговая корреляция между индексом ANI и оценкой по шкале NCS-R

Fig. 2. Rank correlation between the ANI index and the NCS-R score

на боль у пациентов с СМС «плюс». Возможно, это связано с сохранностью реактивности ВНС на БС.

Средние значения ANI 2 (во время БС) – ANI 3 (через 30 мин после БС) не имели статистически значимых различий.

Согласно полученному с использованием критерия Стьюдента значению Р (p -value = 0,0206) средние значения индекса ANI 3 (через 30 мин после БС) у пациентов 1 группы ВС/САБ (78,83) и 2 группы СМС «плюс» (64,27) статистически значимо различаются. При этом истинная разница между средними значениями с вероятностью 95% находится в диапазоне от –26,55 до –2,57. Полученные данные могли свидетельствовать о более длительном вегетативном ответе на БС у пациентов в ВС/САБ.

Средние значения индекса ANI на 2 других этапах исследования (до и после БС) не имели статистически значимых различий.

Ранговая корреляция между индексом ANI и оценкой по шкале боли (шкала NCS-R) представлена на рис. 2.

На рис. 2 видно, что статистически значимая отрицательная корреляция выявлена только у пациентов 1 группы во время нанесения БС (чем выше

балл по шкале NCS-R, тем ниже индекс ANI). Все коэффициенты корреляции кроме зависимости ANI 3 и шкалы боли 3 для пациентов в СМС «плюс» – отрицательные, что свидетельствует об обратной связи между индексом ANI и оценкой по шкале NCS-R.

Проводили сравнение индекса ANI и разности между CRS-R индексом при выписке и поступлении (рис. 3).

Выявлено, что для пациентов в СМС «плюс» чем больше разность между CRS-R индексом при выписке и поступлении, тем меньше значение индекса ANI на всех этапах исследования, а для пациентов в ВС/САБ, напротив, чем больше разность между CRS-R индексом при выписке и поступлении, тем больше значение индекса ANI. Для пациентов в ВС/САБ статистически значим коэффициент корреляции между разностью CRS-R индекса и индексом ANI 1 (до боли) ($p=0,002$). Данные исследования показали, что 83% пациентов в ВС/САБ имеют нулевое значение разности между CRS-R индексом при выписке и поступлении (то есть значение CRS-R индекса не изменилось в процессе лечения), 17% пациентов в ВС/САБ имеют положительное значение разности между CRS-R индексом при выписке и поступлении. Для пациентов в СМС «плюс» 45% имеют нулевое значение, 46% имеют положительное значение и 9% имеют отрицательное значение разности между CRS-R индексом при выписке и поступлении (то есть данная группа пациентов имела при выписке значение CRS-R индекса ниже, чем при поступлении). Корреляционных связей между разностью CRS-R индекса при выписке и поступлении и оценкой по шкале NCS-R не обнаружено.

С целью определения наличия связи между состоянием ВНС пациента рассчитывали индекс Кердо (ИК), оценивали корреляционные матрицы между индексами Кердо и ANI (рис. 4).

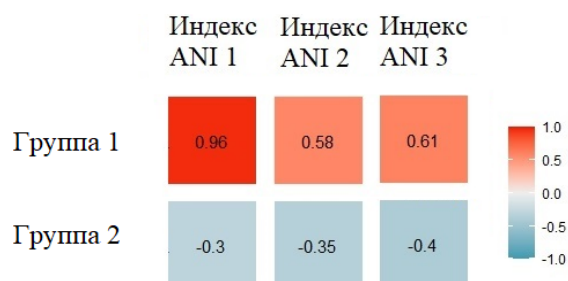
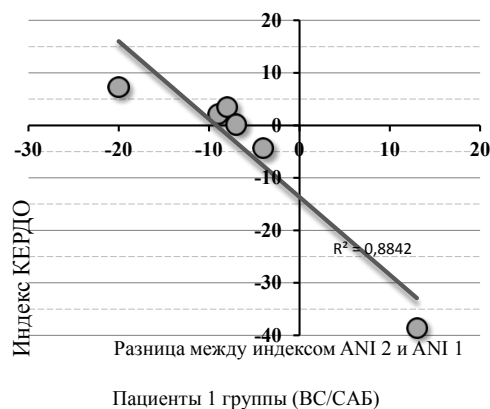
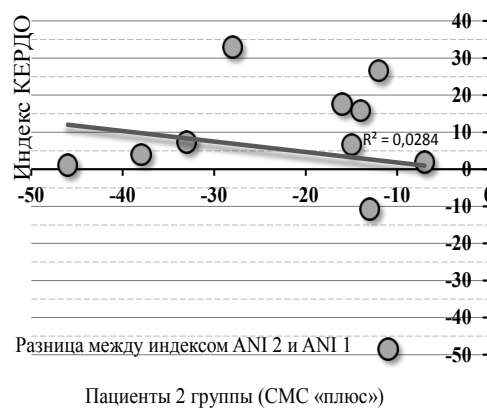


Рис. 3. Корреляционные матрицы между разностью CRS-R индекса и индекса ANI

Fig. 3. Correlation matrices between the difference of the CRS-R index and the ANI index



Пациенты 1 группы (BC/САБ)



Пациенты 2 группы (СМС «плюс»)

Рис. 4. Зависимость между индексом Кердо и разницей между индексами ANI 2 и ANI 1

Fig. 4. The relationship between the Kerdo index and the difference between the ANI 2 and ANI 1 indices

Зависимость между ИК и разницей между индексами ANI 2 и ANI 1 для пациентов обеих групп представлена на рис. 4. Точками отмечены экспериментальные значения, а прямой линией – линия регрессии.

Для пациентов 1 группы существует статистическая связь между ИК и разностью индексов ANI 2 и ANI 1, так как коэффициент детерминации построенной регрессионной модели $R^2 = 0,844$, при этом ошибка отклонения экспериментальных данных от построенной модели по абсолютной величине не превышает 6,432. Исходя из представленной модели регрессии предполагается, что данная связь является убывающей зависимостью.

Для пациентов 2 группы не удалось установить связи между ИК и разностью индексов ANI 2 и ANI 1.

Исследование корреляционной связи между разностью индексов ANI 2 и ANI 1 и ИК приведено на рис. 5.

Для пациентов 1 группы определялось наличие сильной обратной связи между разностью индексов ANI 2 и ANI 1 и ИК, при этом значимость коэффициента корреляции Пирсона составляла $p\text{-value} = 0,005$. Для пациентов в СМС «плюс» связи между разностью индексов ANI 2 и ANI 1 и ИК установить не удалось.

Совместно с сотрудниками лаборатории однофотонных детекторов и генераторов Университета ИТМО была разработана система визуального отображения изменения физиологического состояния пациентов с ХНС и передачи данных по беспроводной оптической связи. В зависимости от решаемых задач в качестве устройств визуального отображения предложены куртка и браслет на основе светоизлучающих диодов. Для представленных устройств был разработан метод визуального отображения, состоящий в задании изменения состояния объекта цветностью излучения и режимом работы светодиодов. Таким образом, разработанная система поможет упростить диагностику болевого синдрома – нет необходимости непрерывной связи пациента с прикроватным монитором – увеличить скорость восприятия данных персоналом и родственниками по сравнению с существующими системами отображения и формировать пакет дан-

ных для передачи по беспроводному оптическому каналу связи [1].

Устройство на основе светодиодной куртки (рис. 6) представляет собой дополнительный блок визуального отображения, который подключен к монитору для упрощенной визуализации диапазона индекса ANI. Сигнал ЭКГ с электрода, расположенного на грудной клетке пациента, оцифровывается с помощью датчика приобретения сигнала системы ANI и передается по протоколу RS232 на монитор. Оцифрованное значение индекса ANI подается на микроконтроллер устройства отображения. Микроконтроллер благодаря встроенному программному алгоритму сопоставляет значения с одним из диапазонов индекса ANI. Светодиодные ленты загораются заданным цветом.

В связи с тем, что тип устройства отображения на основе куртки неудобен для пациентов в лежачем состоянии, в качестве финального устройства визуального отображения был предложен браслет на основе светодиодов, располагаемый на запястье пациента.

Устройство также может быть предназначено не только для визуализации индекса ANI, но и для расширенной визуализации физиологических параметров пациентов по нескольким состояниям: значения физиологических параметров находятся в норме, значения физиологических параметров за нижней границей диапазона нормальных значений, значения физиологических параметров за верхней границей нормальных значений. Для всех значений, находящихся в нормальном диапазоне, задается цветность излучения светодиодов в зеленом спектре.

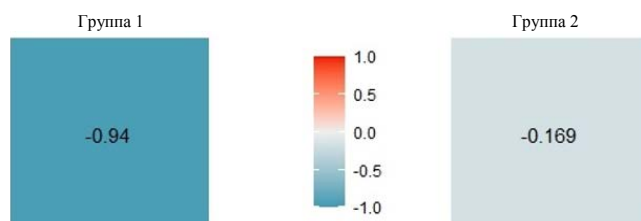


Рис. 5. Корреляционная связь между разностью индексов ANI 2 и ANI 1 и индексом Кердо

Fig. 5. Correlation between the difference of ANI2 and ANI 1 indices and the Kerdo index

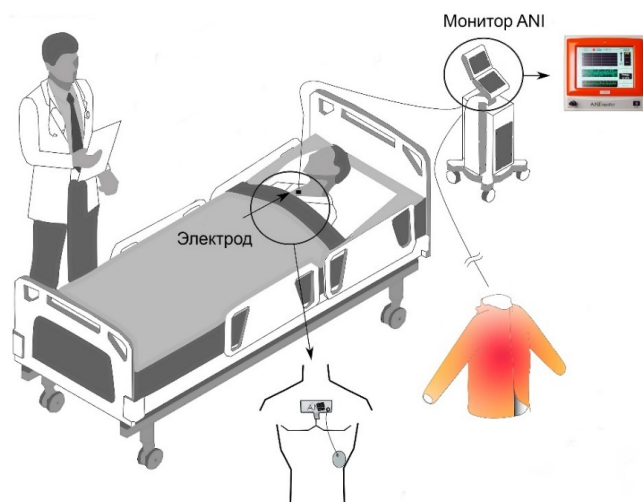


Рис. 6. Устройство визуального отображения на основе куртки

Fig. 6. Jacket-based visual display device

При выходе значений за пределы нижней границы светодиоды излучают в диапазоне холодных цветов. При выходе значений за пределы верхней границы светодиоды излучают в диапазоне теплых цветов. Определение отклоняемого параметра наблюдателем происходит по режиму работы светодиодов.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о наличии определенных различий в реакции ВНС на БС у пациентов в состоянии ВС/САБ и СМС «плюс». На наш взгляд, это связано с преобладающей патологической активностью симпатической нервной системы, закрепившейся во времени после острого тяжелого повреждения головного мозга – состояние аллостаза, что соответствует данным литературы [11, 12]. Это приводит не только к более выраженной вегетативной реакции на БС, но и к ее значительной продолжительности во времени. Нельзя исключить, что пациенты в ВС/САБ могут испытывать более сильные и продолжительные болевые ощущения. Таким образом, оценка БС с использованием индекса ANI представляется крайне полезной. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [2].

На наш взгляд, создание систем для объективизации болевых ощущений пациентов в ВС/САБ крайне важно: своевременное выявление источника боли, его купирование способствует не только уменьшению страдания больного, но и восстановлению сознания, двигательных функций, уменьшает выраженность симпатотонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 1929-01066.

Financing. The reported study was funded by RFBR according to the research project № 19-29-01066.

ЛИТЕРАТУРА

- Вострикова С. А., Погорелова К. О., Ширяев Д. С. и др. Система визуального отображения изменения физиологического состояния пациентов с хроническим нарушением сознания и передачи данных по беспроводной оптической связи // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 951–961. Doi: 10.17586/2226-1494-2022-22-5-951-961.
- Кондратьева Е. А., Айбазова М. И., Лестева Н. А. и др. Оценка ноцицепции у пациентов с хроническим нарушением сознания с применением индекса анальгезии-ноцицепции // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 34–39. Doi: 10.17116/anaesthesiology202105134.
- Мочалова Е. Г., Легостаева Л. А., Зимин А. А. и др. Русскоязычная версия пересмотренной Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised) — стандартизированный метод оценки пациентов с ХНС // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 3. – С. 25–31. Doi: 10.17116/jnevro20181183225-31.
- Спасова А. П., Тихова Г. П., Базаров Р. О. Индекс анальгезии-ноцицепции: возможности и пределы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 64–70. Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-64-70.
- Ценципер Л. М., Терехов И. С., Шевелев О. А. и др. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 55–67. Doi: 10.15360/1813-9779-2022-4-55-67.
- Almeida T. F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review // Brain Research. – 2004. – Vol. 1000, no. 1–2. – P. 40–56. Doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.073.
- Arbour C. Pain perception in the vegetative state: current status and critical reflections // Rech Soins Infirm. – 2013. – Vol. 112. – P. 46–60. PMID: 23671986.
- Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al. Pain assessment with the revised nociception coma scale and outcomes of patients with unresponsive wakefulness syndrome: Results from a pilot study // Neurological Sciences. – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 1073–1077. Doi: 10.1007/s10072-018-3330-5.

REFERENCES

- Vostrikova S.A., Pogorelova K.O., Shiryayev D.S. et al. Visual display system of changes in physiological states for patients with chronic disorders and data transmission via optical wireless communication. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2022, vol. 22, no. 5, pp. 951–961 (In Russ.) Doi: 10.17586/2226-1494-2022-22-5-951-961.
- Kondratyeva E.A., Aybazonova M.I., Lesteva N.A. et al. Assessment of nociception in patients with chronic disorders of consciousness using the analgesia nociception index. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2021, vol. 22, no. 5, pp. 34–39. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology202105134.
- Mochalova E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A. et al. The russian version of coma recovery scale-revised — a standardized method for assessment of patients with disorders of consciousness. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2018, vol. 118, no. 3, pp. 25–31. (In Russ.) Doi: 10.17116/jnevro20181183225-31
- Spasova A.P., Tikhova G.P., Bazarov R.O. Index of analgesia-nociception: opportunities and limits. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 64–70. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-64-70.
- Tsentsiper L.M., Terekhov I.S., Shevelev O.A. et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome (review). *General Resuscitation*, 2022, vol. 18, no. 4, pp. 55–67. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2022-4-55-67
- Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Research*, 2004, vol. 1000, no. 1–2, pp. 40–56. Doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.073.
- Arbour C. Pain perception in the vegetative state: current status and critical reflections. *Rech Soins Infirm*, 2013, no. 112, pp. 46–60.
- Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al. Pain assessment with the revised nociception coma scale and outcomes of patients with unresponsive wakefulness syndrome: Results from a pilot study. *Neurological Sciences*, 2018, vol. 39, no. 6, pp. 1073–1077. Doi: 10.1007/s10072-018-3330-5.

9. Cowen R., Stasiowska M. K., Laycock H. et al. Assessing pain objectively: The use of physiological markers // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 70, № 7. – P. 828–847. Doi: 10.1111/anae.13018.
10. Crockett A., Panickar A. Role of the sympathetic nervous system in pain // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 50–54. Doi: 10.1016/j.mpaic.2010.10.023.
11. Lucca L. F., Pignolo L., Leto E. et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure // *J. Neurotrauma*. – 2019. – Vol. 36, № 16. – P. 2430–2434. Doi: 10.1089/neu.2018.5963.
12. Pignolo L., Rogano S., Quintieri M. et al. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state // *J. Rehabil. Med.* – 2012. – Vol. 44, № 6. – P. 502–504. Doi: 10.2340/16501977-0981.
13. Schlereth T., Birklein F. The sympathetic nervous system and pain // *Neuro Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 10. – P. 141–147. Doi: 10.1007/s12017-007-8018-6.
14. Schnakers C., Zasler N. D. Pain assessment and management in disorders of consciousness // *Curr Opin Neurol.* – 2007. – Vol. 20, № 6. – P. 620–626. Doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f169d9.
15. Schnakers C., Chatelle C., Demertzi A. et al. What about pain in disorders of consciousness? // *AAPS J.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 437–444. Doi: 10.1208/s12248-012-9346-5.
16. Turan G., Ar A. Y., Kuplay Y. Y. et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery // *Brazilian Journal of Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 67, № 4. – P. 370–375. Doi: 10.1016/j.bjan.2017.03.004.
17. Wiencek C., Winkelman Ch. Chronic critical illness prevalence, profile, and pathophysiology // *AACN Adv Crit Care*. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 44–61; quiz 63. Doi: 10.1097/NCL.0b013e3281c6a162.
9. Cowen R., Stasiowska M. K., Laycock H., Bantel C. Assessing pain objectively: The use of physiological markers. *Anaesthesia*, 2015, vol. 70, no. 7, pp. 828–847. Doi: 10.1111/anae.13018.
10. Crockett A., Panickar A. Role of the sympathetic nervous system in pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 2011, vol. 12, no. 2, pp. 50–54. Doi: 10.1016/j.mpaic.2010.10.023.
11. Lucca L. F., Pignolo L., Leto E. et al. paroxysmal sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure. *J. Neurotrauma*, 2019, vol. 36, no. 16, pp. 2430–2434. Doi: 10.1089/neu.2018.5963.
12. Pignolo L., Rogano S., Quintieri M. et al. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state. *J. Rehabil. Med.*, 2012, vol. 44, no. 6, pp. 502–504. Doi: 10.2340/16501977-0981.
13. Schlereth T., Birklein F. The sympathetic nervous system and pain. *Neuro Molecular Medicine*, 2008, no. 10, pp. 141–147. Doi: 10.1007/s12017-007-8018-6.
14. Schnakers C., Zasler N. D. Pain assessment and management in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.*, 2007, vol. 20, no. 6, pp. 620–626. Doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f169d9.
15. Schnakers C., Chatelle C., Demertzi A. et al. What about pain in disorders of consciousness? *AAPS J.* 2012, vol. 14, no. 3, pp. 437–444. Doi: 10.1208/s12248-012-9346-5.
16. Turan G., Ar A. Y., Kuplay Y. Y. et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2017, vol. 67, no. 4, pp. 370–375. Doi: 10.1016/j.bjan.2017.03.004.
17. Wiencek C., Winkelman Ch. Chronic critical illness prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Adv Crit Care*, 2010, vol. 21, no. 1, pp. 44–61; quiz 63. Doi: 10.1097/NCL.0b013e3281c6a162.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

ФГБОУ ВО «Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова», 198035, Россия, Санкт-Петербург, ул. Двинская, д. 5/7.

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

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», 197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49.

Ценципер Любовь Марковна

д-р мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ведущий научный сотрудник НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, НМИЦ им. В. А. Алмазова; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: lmt1971@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7527-7707, SPIN: 3320-4209

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center, 12, Mayakovsky str., Saint Petersburg, 91014, Russia.

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

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

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

ITMO University, Saint Petersburg, Russia, 49, Kronverksky pr., Saint Petersburg, 197101, Russia.

Tsentsiper Lubov M.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency Physician, Leading Research Fellow of the Research Laboratory «Neuroprotection and Neurometabolic Disorders», Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Clinic, Almazov National Medical Research Center; Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: lmt1971@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7527-7707, SPIN: 3320-4209

Кондратьева Екатерина Анатольевна

д-р мед. наук, старший преподаватель кафедры физической и реабилитационной медицины, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, ведущий научный сотрудник НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6362-6543

Денисова Анастасия Александровна

канд. физико-математических наук, доцент, доцент кафедры прикладной математики, Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова.
E-mail: a.denisova75@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1758-9360

Айбазова Медина Исламовна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».
E-mail: aybazova_mi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-6280-3832.

Кондратьев Сергей Анатольевич

старший научный сотрудник НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».
E-mail: 3773717@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5028-5938

Кутырева Ирина Александровна

Студентка, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: ira.kutyreva.98@bk.ru

Кондратьев Анатолий Николаевич

заслуженный врач Российской Федерации, д-р мед. наук, профессор, зав. НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова.
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 000-0002-7648-2208

Вострикова Светлана Андреевна

канд. технических наук, Национальный исследовательский университет ИТМО.
E-mail: svetlanadegtiareva@itmo.ru, ORCID: 0000-0001-9539-8418

Ширяев Даниил Сергеевич

младший научный сотрудник, Национальный исследовательский университет ИТМО.
E-mail: dshiryaev@itmo.ru, ORCID: 0000-0001-8612-0297

Смирнова Ирина Геннадьевна

канд. техн. наук, доцент, Национальный исследовательский университет ИТМО.
E-mail: igsmirnova@itmo.ru, ORCID: 0000-0001-8357-3987

Kondratyeva Ekaterina A.

Dr. of Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Military Medical Academy, Leading Research Fellow of the Research Laboratory «Neuroprotection and Neurometabolic Disorders», Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center.
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6362-6543

Denisova Anastasiya A.

Cand. of Sci. (Physics and Math.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Applied Mathematics, Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping.
E-mail: a.denisova75@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1758-9360

Ajbazova Medina I.

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department, Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center.
E-mail: aybazova_mi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-6280-3832

Kondratyev Sergey A.

Senior Research Fellow of the Research Laboratory «Neuroprotection and Neurometabolic Disorders», Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center.
E-mail: 3773717@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5028-5938

Kutyreva Irina A.

Student, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: ira.kutyreva.98@bk.ru

Kondratyev Anatoly N.

Honored Physician of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory «Neuroprotection and Neurometabolic Disorders», Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center.
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7648-2208

Vostrikova Svetlana A.

Cand. of Sci. (Technic.), ITMO University.
E-mail: svetlanadegtiareva@itmo.ru, ORCID: 0000-0001-9539-8418

Shiryaev Daniil S.

Junior Research Fellow, ITMO University.
E-mail: dshiryaev@itmo.ru, ORCID: 0000-0001-8612-0297

Smirnova Irina G.

Cand. of Sci. (Technic.), Associate Professor, ITMO University.
E-mail: igsmirnova@itmo.ru, ORCID: 0000-0001-8357-3987



Влияние ожирения на когнитивные функции, тревогу и депрессию у беременных пациенток при проведении регионарной анестезии

О. А. ЧЕРНЫХ, Р. Е. ЛАХИН, А. В. ЩЕГОЛЕВ

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ряд исследований ассоциировал у беременных усугубление когнитивных нарушений, тревоги и депрессии с проводимыми анестезиями. Кроме того, ожирение во время беременности само по себе связано с повышенным риском развития этих осложнений.

Цель – изучить влияние ожирения на когнитивные функции, тревогу и депрессию у беременных при проведении регионарной анестезии.

Материалы и методы. В исследование включены 70 беременных, поступивших для планового родоразрешения. Пациентки были разделены на 2 группы: беременные с ожирением (ИМТ ≥ 30) ($n = 35$) и беременные с нормальным весом (ИМТ < 30) ($n = 35$). Всем пациенткам выполняли оперативное вмешательство в условиях спинальной анестезии. Оценивали показатели когнитивных функций, тревоги, депрессии с помощью специально подобранных тестов перед операцией и на 3-и сутки послеоперационного периода.

Результаты. Развитие ожирения при беременности сопровождалось нарушением когнитивных функций. После операции в группе ИМТ ≥ 30 когнитивные функции по МОСА-тесту снижались с 25,1 (25,9; 24,2) до 24,3 (25,2; 23,4) баллов ($p = 0,004$), а в группе ИМТ < 30 статистических различий не было – 26,3 (27,1; 25,5) и 25,6 (26,5; 24,7) баллов ($p = 0,071$). Кроме того, исходные показатели тревоги и депрессии у беременных с ожирением были выше в сравнении с беременными с нормальным весом ($p < 0,001$). Проведение кесарева сечения в условиях спинальной анестезии у всех пациенток приводило к уменьшению тревоги и увеличению депрессии в группе ИМТ ≥ 30 с 7,2 (8,1; 6,7) до 6,9 (7,5; 6,3) баллов ($p = 0,004$), а в группе ИМТ < 30 – с 6,5 (6,8; 6,2) до 6,1 (6,5; 5,7) баллов ($p = 0,038$).

Вывод. Наличие ожирения при беременности выявлено в совокупности с нарушением когнитивных функций еще до операции, после родоразрешения в условиях спинальной анестезии когнитивная дисфункция нарастала.

Ключевые слова: беременность, ожирение, память, внимание, интеллект, депрессия, тревога

Для цитирования: Черных О. А., Лахин Р. Е., Щеголев А. В. Влияние ожирения на когнитивные функции, тревогу и депрессию у беременных пациенток при проведении регионарной анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 27–32. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-27-32.

The effect of obesity on cognitive function, anxiety and depression in pregnant patient during regional anesthesia

O. A. CHERNYKH, R. E. LAHIN, A. V. SHEGOLEV

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. A number of studies have associated aggravation of cognitive impairment, anxiety and depression in pregnant women with anesthesia. In addition, obesity during pregnancy itself is associated with an increased risk of developing these complications.

The objective was to study the effect of obesity on cognitive function, anxiety and depression in pregnant women during regional anesthesia.

Materials and methods. The study included 70 pregnant women who were admitted for planned delivery. Patients were divided into two groups: obese pregnant women (BMI ≥ 30) ($n = 35$) and pregnant women with normal weight (BMI < 30) ($n = 35$). All patients underwent surgery under spinal anesthesia. The indicators of cognitive function, anxiety, and depression were evaluated using specially selected tests before surgery and on the third day of the postoperative period.

Results. The development of obesity during pregnancy was accompanied by an impairment of cognitive functions. After surgery, in the BMI ≥ 30 group, cognitive function according to the MOS test decreased from 25.1 (25.9; 24.2) to 24.3 (25.2; 23.4) points ($p = 0.004$), and in the BMI < 30 group, there were no statistical differences – 26.3 (27.1; 25.5) and 25.6 (26.5; 24.7) points ($p = 0.071$). In addition, the baseline indicators of anxiety and depression in obese pregnant women were higher in comparison with pregnant women with normal weight ($p < 0.001$). Performing a cesarean section under spinal anesthesia in all patients led to a decrease in anxiety and an increase in depression in the BMI ≥ 30 group from 7.2 (8.1; 6.7) to 6.9 (7.5; 6.3) points ($p = 0.004$), and in the BMI < 30 group – from 6.5 (6.8; 6.2) to 6.1 (6.5; 5.7) points ($p = 0.038$).

Conclusion. The presence of obesity during pregnancy was revealed in combination with impairment of cognitive functions even before surgery, after delivery under spinal anesthesia, cognitive dysfunction increased.

Key words: pregnancy, obesity, memory, attention, intelligence, depression, anxiety

For citation: Chernykh O. A., Lahin R. E., Shegolev A. V. The effect of obesity on cognitive function, anxiety and depression in pregnant patient during regional anesthesia. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2023, Vol. 20, № 4, P. 27–32. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-27-32.

Для корреспонденции:
Оксана Александровна Черных
E-mail: ksemykina@yandex.ru

For correspondence:
Oksana A. Chernykh
E-mail: ksemykina@yandex.ru

Введение

В настоящее время при операции кесарева сечения регионарная анестезия является методом выбора (до 90%), позволяя снизить риски для матери и ребенка, избегая применения препаратов общего действия [3–5, 21]. По данным Всемирной организации здра-

воохранения, количество беременных с повышенной массой тела при плановом родоразрешении каждый год становится все выше. Распространенность ожирения среди женщин Российской Федерации составляет около 30–40%, неуклонно растет процент беременных, страдающих ожирением: за последние 10 лет их число увеличилось в 2 раза – с 13% до 22%

[2]. В Англии 56% женщин имеют избыточный вес и страдают ожирением, в Соединенных Штатах – 61%. Распространенность избыточного веса и ожирения в Германии составляет 45 и 15% соответственно, в то время как в Китае 34% женщин имеют избыточный вес и 16% страдают ожирением; в Индии около 21% женщин старше 20 лет имеют избыточный вес и только 4% страдают ожирением [11]. Были получены данные, что само по себе ожирение является коморбидным фактором развития цереброваскулярной патологии и дисциркуляторной энцефалопатии, проявляющихся когнитивными нарушениями [5].

У беременных женщин послеоперационная когнитивная дисфункция часто исходно сопровождается депрессией, тревогой, так как женщине, перенесшей операцию и анестезию, приходится сталкиваться с множеством не только медицинских, но и социальных проблем, которые касаются как ребенка, так и ее самочувствия в целом [1, 3]. Распространенность перинатальной депрессии и тревоги составляет 20%, причем в основном в первые 3 месяца беременности и после родов [14, 16]. Ожирение во время беременности ассоциируется с повышенным риском осложнений и смерти, в том числе связанной с анестезией [17, 18, 20]. Ряд исследований ассоциировал усугубление когнитивных нарушений, депрессии с проводимыми анестезиями [3, 6, 7, 15]. Наиболее часто это было связано с препаратами для общей анестезии [13, 19], при этом ряд исследователей подчеркивал преимущество регионарных блокад [22], в некоторых работах влияние техники анестезии на послеоперационные результаты тестирования остаются под вопросом [10]. Поэтому изучение влияния избыточной массы тела пациенток, перенесших оперативное родоразрешение на когнитивные функции, депрессию, тревогу в условиях регионарной анестезии представляет интерес.

Цель – оценить влияние ожирения на когнитивные функции, тревогу и депрессию у беременных при проведении регионарной анестезии.

Материалы и методы

Проспективное обсервационное исследование выполнено в клинике акушерства и гинекологии ВМА им. С. М. Кирова. Исследование проводили с 2013 по 2015 г., одобрение локального этического комитета получено в 2018 г. (протокол № 209 от 26.06.2018 г.).

В исследование включены 70 беременных, которым было произведено плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения. *Критериями включения* в исследование явились плановые оперативные вмешательства в условиях спинальной анестезии, тяжесть состояния I–III класса по ASA. Оценка максимальной степени риска анестезии формировалась за счет патологического ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30\text{--}40$). *Критериями не включения* считали: ИМТ превышающий 50 кг/м^2 , наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы и/или психических расстройств.

Пациентки были разделены на 2 группы. В 1 включены беременные с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$), во 2 – без ожирения ($\text{ИМТ} < 30$). В табл. 1 показано распределение пациенток по соматическому статусу. Статистические различия по весу обусловлены физиологическими изменениями беременных с ожирением.

Оперативные вмешательства выполняли в условиях спинальной анестезии (СА). Инфузионную терапию проводили 0,9% раствором натрия хлорида со скоростью $4 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ через периферическую вену. Субарахноидальное пространство пунктировали иглами типа Atraucan и Pencan 27G на уровне LII–LIII, LIII–LIV с использованием интродьюсера, вводили 2,8–3,0 мл 0,5% Маркаина Спинал Хэви фракционно. Пациентку укладывали на спину. Темп инфузии увеличивали до $15 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$, объем инфузионной терапии во время анестезии составлял 1100 мл. Уровень анестезии оценивали путем проведения булавочного теста со стерильной иглой на потерю болевой чувствительности, а степень моторного блока – при помощи шкалы Bromage. Операцию начинали при развитии полного моторного блока. Накануне перед операцией пациенткам назначали следующие препараты: фенobarбитал в дозе 0,1 г, кетопрофен 100 мг, сибазон 5 мг.

Для оценки памяти и внимания перед оперативным вмешательством проводили тестирование по формализованной карте обследования, которая включала 5 тестов на оценку когнитивных функций (МОСА-тест, тест Бентона, тест Векслера, анкета самооценки состояния, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Данное обследование проводили накануне операции и на 3-и сутки после анестезии и оперативного вмешательства.

С помощью МОСА-теста оценивали различные виды когнитивной деятельности: память, контроль, мотивацию, оценку своих действий, функцию речи (называние животных), зрительно-пространственный праксис (кубик, часы). Для пациенток данная методика тестирования была представлена на отдельном листе бумаги в виде таблицы, которую необходимо было заполнить вместе с врачом в ходе тестирования.

Госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale HADS) применяли для выявления (скрининга) и оценки степени тяжести депрессии и тревоги. В ходе исследования данная шкала весьма информативна у категории беременных пациенток. Наиболее частыми расстройствами в период гестации были тревожно-депрессивные состояния. При интерпретации данных учитывали суммарный показатель по каждой подшкале (тревога и депрессия), при этом выделяли 3 области значений: 0–7 баллов – норма, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Анкету самооценки состояния (АСС) использовали для изучения субъективного самочувствия

Таблица 1. Распределение пациенток по соматическому статусу (Me (Q1;Q3))

Table 1. Distribution of patients by somatic status (Me (Q1;Q3))

Показатель	1 группа, ИМТ ≥ 30 ($n = 35$)	2 группа, ИМТ < 30 ($n = 35$)	p (Mann – Whitney U-test)
Вес	92,5 (93; 92)	67,6 (68,4; 66,8)	$p < 0,001$
Рост	168 (168,5; 167,5)	164 (164,4; 165,6)	$p = 0,054$
Возраст	35,2 (35,7; 34,7)	32,4 (32,9; 31,9)	$p = 0,065$
Уровень гемоглобина	109,1 (109,8; 108,4)	110,6 (111; 110,2)	$p = 0,083$
Уровень лейкоцитов	7,2 (7,5; 6,9)	6,5 (7; 6)	$p = 0,045$
Длительность операции	2 (2,2; 1,8)	1,5 (2; 1)	$p = 0,043$
Кровопотеря	600 (300; 750)	540 (200; 700)	$p = 0,05$
Оценка новорожденного по шкале Апгар	8 (8,4; 7,6)	9 (9,5; 8,5)	$p = 0,074$

Таблица 2. Показателей результатов тестирования беременных до и после операции с ИМТ > 30 и ИМТ < 30

Table 2. Indicators of testing results of pregnant women before and after surgery with BMI > 30 and BMI < 30

Наименование теста	До операции Me (Q1:Q3)		После операции Me (Q1:Q3)	
	ИМТ > 30	ИМТ < 30	ИМТ > 30	ИМТ < 30
МОСА-тест, ед.	25,1 (25,9; 24,2)	26,3 (27,1; 25,5)	24,3 (25,2; 23,4)	25,6 (26,5; 24,7)
АСС, ед.	5,54 (5,83; 5,25)	5,8 (6; 5,6)	5,54 (5,8; 5,3)	5,12 (5,43; 4,8)
Тревога, ед.	7,2 (8,1; 6,7)	6,5 (6,8; 6,2)	6,9 (7,5; 6,3)	6,1 (6,5; 5,7)
Депрессия, ед.	7,3 (7,8; 6,8)	6,7 (7,4; 5)	7,8 (8,7; 6,9)	7,2 (7,7; 6,7)
Повторение цифр в прямом порядке, ед.	5,5 (6,1; 4,9)	6 (6,5; 5,5)	5,6 (6,4; 4,8)	5,7 (6,5; 4,9)
Повторение цифр в обратном порядке, ед.	4,1 (4,4; 3,8)	5,3 (6,2; 4,4)	3,7 (4,6; 2,8)	4,2 (4,8; 3,6)
Тест Бентона, ед.	5,1 (5,9; 4,3)	6,3 (7,1; 5,5)	5 (5,5; 4,5)	6,2 (7; 5,4)

и выявления соматических жалоб. Обследование проводили с помощью специальных бланков, когда пациентке предлагали 7 пар полярных утверждений, характеризующих определенное состояние с оценкой выраженности каждого.

Тест Бентона использовали для выявления и оценки синдрома дефицита внимания, преимущественно зрительной кратковременной памяти посредством воспроизведения (зарисовывания) фигур, которые предъявляются в качестве эталонов на определенное строго фиксированное время. Набор геометрически относительно абстрактных фигур содержит 10 серий.

С помощью теста Векслера (субтест «Повторение цифровых рядов») исследовали память и внимание. В этом задании часть 1 (повторение цифр в прямом порядке) отвечала за определение объема кратковременной памяти, часть 2 (обратный счет) была направлена на определение концентрации внимания. Неспособность к прохождению теста считается признаком внутреннего беспокойства, тревоги, препятствующих сосредоточению больного на задании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 26 for Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago II). Переменные были исследованы с помощью аналитических методов (критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона) для определения нормального распределения. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q1;Q3). Описание частот в исследуемой выборке представлено с обязательным указанием на приво-

димую характеристику выборки (n , %). Критерием значимости при статистических расчетах был показатель вероятности ошибки (p) не более 5%, $p \leq 0,05$. Оценку чувствительности (Se), специфичности (Sp) тестирования проводили на основании оценки показателей рисков и шансов.

Результаты

Различия в исследуемых группах были выявлены еще на этапе предоперационного обследования. У беременных с ИМТ > 30 показатели оценки когнитивных функций по МОСА тесту были ниже нормальных значений 25,1 (25,9; 24,2) баллов (табл. 2). У пациенток с ИМТ < 30 признаков развития когнитивной дисфункции не было, показатели МОСА теста находились в пределах нормальных значений: 26,3 (27,1; 25,5) баллов ($p < 0,001$). По шкале HADS показатели тревоги до операции в группе пациенток с ожирением принимали субклиническую форму – 7,2 (8,1; 6,7) балла в сравнении с беременными, имеющими нормальный вес – 6,5 (6,8; 6,2) баллов ($p < 0,001$). После операции эти показатели снижались, принимая нормальные значения. При предоперационной оценке показатели депрессии у беременных с избыточным весом достигали субклинических значений 7,3 (7,8; 6,8) баллов, а у беременных с нормальным весом эти показатели были в норме – 6,7 (7,4; 5) баллов ($p < 0,001$). После операции значения показателей увеличивались (у беременных с ИМТ > 30 7,8 (8,7; 6,9), а у беременных с нормальным весом 7,2 (7,7; 6,7) баллов), а статистические различия между группами исчезали ($p = 0,058$). Оценка соматического статуса

Таблица 3. Показателей статистических различий беременных между группами пациенток с ИМТ > 30 и ИМТ < 30 на этапах исследования (критерий Манна – Уитни)

Table 3. Indicators of statistical differences of pregnant women between groups of patients with BMI > 30 and BMI < 30 at the stages of the study (Mann – Whitney test)

Наименование теста	До операции	После операции
МОСА-тест	U = 117,500 Z = -4,718 p < 0,001	U = 117,000 Z = -4,701 p < 0,001
ACC	U = 280,000 Z = -4,589 p = 0,058	U = 297,000 Z = -3,687 p = 0,087
Тревога	U = 245,500 Z = -3,680 p < 0,001	U = 166,000 Z = -5,330 p = 0,081
Депрессия	U = 284,500 Z = -3,488 p < 0,001	U = 402,000 Z = -1,899 p = 0,058
Повторение цифр в прямом порядке	U = 291,000 Z = -3,481 p < 0,001	U = 473,000 Z = -0,729 p = 0,466
Повторение цифр в обратном порядке	U = 127,000 Z = -5,545 p < 0,001	U = 356,000 Z = -2,491 p = 0,013
Тест Бентона	U = 169,500 Z = -4,817 p < 0,001	U = 128,500 Z = -5,429 p < 0,001

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 4. Показатели статистических различий беременных пациенток с ИМТ > 30 и ИМТ < 30 до и после операции (критерий Вилкоксона)

Table 4. Indicators of statistical differences of pregnant women between groups of patients with BMI > 30 and BMI < 30 before and after surgery (Wilcoxon test)

Тесты	Сравнение до и после операции	
	ИМТ > 30	ИМТ < 30
МОСА-тест	Z = -2,880, p = 0,004	Z = -1,395, p = 0,071
ACC	Z = -0,720, p = 0,356	Z = -1,503, p = 0,307
Тревога	Z = -2,911, p = 0,004	Z = -1,331, p = 0,038
Депрессия	Z = -1,283, p = 0,005	Z = -5,766, p = 0,041
Повторение цифр в прямом порядке	Z = -0,728, p = 0,467	Z = -1,603, p = 0,109
Повторение цифр в обратном порядке	Z = -3,077, p = 0,038	Z = -4,735, p < 0,001
Тест Бентона	Z = -0,535, p = 0,593	Z = -0,728, p = 0,466

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

в обеих группах указывала на удовлетворительное субъективное самочувствие, которое не требовало методов психологической и фармакологической коррекции. Перед операцией снижение концентрации внимания по тесту Векслера было наиболее выражено у беременных с ожирением: 4,1 (4,4; 3,8) балла по сравнению группой пациенток без избыточного веса – 5,3 (6,2; 4,4) баллов ($p < 0,001$). Также у беременных с ИМТ > 30 по тесту Бентона показатели кратковременной памяти в предоперационном периоде имели значимые различия в сравнении с пациентками в группе с ИМТ < 30 ($p < 0,001$) (табл. 3). Отношение шансов показало, что по МОСА тесту нарушение интеллекта у беременных с ожирением было в 3,7 раза выше, чем у пациенток с нормальным весом – OR = 3,7 (95% ДИ 1,3; 11). Шанс развития тревоги у беременных с ожирением был в 8 раз выше – OR = 8 (95% ДИ 2,2; 35), а вероятность развития депрессии у беременных с ИМТ > 30 – в 5,3 раз выше, чем у пациенток с нормальным весом OR = 5,3 (95% ДИ 1,7; 17). Шанс появления наруше-

ний концентрации внимания у беременных с ИМТ > 30 в 49 раз выше – OR = 49 (95% ДИ 9,5; 55), а вероятность развития нарушений кратковременной памяти у беременных с ИМТ > 30 в 7,8 раз выше, чем у беременных с ИМТ < 30 – OR = 7,8 (95% ДИ 2,5; 24).

Проведение родоразрешения у пациенток обеих групп приводило к нормализации показателей депрессии и тревоги (табл. 2), причем в группе с ИМТ < 30 увеличение показателей было значимым. В группе пациенток с избыточной массой тела показатели когнитивной дисфункции, определяемые по МОСА тесту, увеличивались ($p < 0,001$), а у беременных с ИМТ < 30 статистических различий до и после операции выявлено не было. Показатели концентрации внимания в обеих группах после операции снижались (табл. 4).

Отношение шансов показало, что по МОСА тесту развитие нарушений интеллекта после операции у беременных с ИМТ > 30 в 4,3 раз выше, чем у беременных с нормальным весом – OR = 4,3

(95% ДИ 1,3; 15). Шанс развития нарушений кратковременной памяти после операции у беременных с ИМТ > 30 в 6 раз больше, чем у беременных с ИМТ < 30 – OR = 6 (95% ДИ 8,6; 57).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствовали о том, что ожирение способствовало развитию послеоперационной когнитивной дисфункции у пациенток, оперированных в условиях спинальной анестезии. F. M. Biel et al. (2017) в ретроспективном когортном исследовании в Калифорнии показали, что рожениц с более высоким ИМТ чаще родоразрешали с помощью кесарева сечения, и частота развития осложнений, которая включала появление когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде, была самой высокой [8]. В другом исследовании K. L. O. Cruz et al. (2022) проанализировали результаты научных работ, опубликованных с 2014 г. по 2021 г., которые так же, как и в нашем исследовании, показали связь ожирения с увеличением частоты центральных расстройств, таких как нарушение когнитивных функций, усугубление послеродовой депрессии [9].

Исследование позволило выделить особую группу беременных, у которых когнитивная дисфункция будет прогрессировать. Этим пациентам необходим персонализированный подход. Как показали в своем исследовании X. Guo et al. (2022), когнитивно-пове-

денческая терапия может улучшить неблагоприятные физиологические и психологические реакции беременных женщин с перинатальным тревожным расстройством, повысить естественную скорость родов и послеоперационное восстановление, снизить риск неонатальной асфиксии и обеспечить безопасность матерей и младенцев в перинатальный период [12].

Особенностью нашей работы была оценка когнитивных функций, депрессии и тревоги у беременных до и после операции; ранее таких исследований было немного, и они имели разнонаправленные результаты. Данное исследование имело некоторые ограничения: оценка была выполнена только у пациенток, родоразрешенных в условиях спинальной анестезии.

Выводы

1. Ожирение при беременности приводило к появлению исходных нарушений когнитивных функций. Показатели тревоги и депрессии до операции у пациенток с ИМТ > 30 были выше в сравнении с беременными с нормальным весом.

2. При проведении кесарева сечения когнитивная дисфункция у пациенток с ИМТ > 30 нарастала. Шанс развития нарушений кратковременной памяти у беременных с ожирением после операции был в 6 раз, а нарушений интеллекта – в 4,3 раза больше, чем у беременных с нормальной массой тела.

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. Волков А. О., Потапов В. А., Клигуненко Е. Н. Связь когнитивных нарушений с физиологическими изменениями во время беременности // Медико-социальные проблемы семьи. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 19–25.
2. Ожирение и избыточный вес // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 07.07.2023).
3. Куликов А. В., Овезов А. М., Шифман Е. М. Анестезия при операции кесарева сечения // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2018. – № 4. – С. 83–99. Doi: 10.17116/anaesthesiology201804183.
4. Маршалов Д. В., Салов И. А., Шифман Е. М. Анестезиологические аспекты проблемы морбидного ожирения при беременности // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 22–27.
5. Матвеева М. В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н. Г. Ожирение и когнитивная дисфункция // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 3–8. Doi: 10.14341/OMET201633-8.
6. Ackenbom M. F., Butters M. A., Davis E. M. et al. Incidence of postoperative cognitive dysfunction in older women undergoing pelvic organ prolapse surgery // *Urogynecol J.* – 2021. – Vol. 32, № 2. – P. 433–442. Doi: 10.1007/s00192-020-04495-y.
7. Altun C., Borazan H., Şahin O. et al. Effects of anesthesia type on short-term postoperative cognitive function in obstetric patients following cesarean // *J Turk Ger Gynecol Assoc.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 219–225. Doi: 10.5152/jtgga.2015.15073.
8. Biel F. M., Marshall N. E., Snowden J. M. maternal body mass index and regional anaesthesia use at term: prevalence and complications // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 495–505. Doi: 10.1111/ppe.12387.
9. Cruz K. L. O., Salla D. H., de Oliveira M. P. et al. The impact of obesity-related neuroinflammation on postpartum depression: A narrative review // *Int J Dev Neurosci.* – 2022. – Vol. 82, № 5. – P. 375–384. Doi: 10.1002/jdn.10198.

REFERENCES

1. Volkov A.O., Potapov V.A., Kligunenko E.N. Connection of cognitive disorders with physiological changes during pregnancy. *Medical and social problems of the family*, 2014, vol. 19, no. 2, pp. 19–25. (In Russ.)
2. Obesity and Overweight. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 07.07.2023).
3. Kulikov A.V., Ovezov A.M., Schiffman E.M. Anesthesia in operations caesareva sections. *Anesthesiology and resuscitation (media sphere)*, 2018, no. 4, pp. 83–99. (In Russ.) Doi 10.17116/anaesthesiology201804183.
4. Marshalov D.V., Salov I.A., Shifman E.M. Anesthesiological aspects of the problem of morbid obesity during pregnancy. *Clinical medicine*, 2013, vol. 91, no. 10, pp. 22–27. (In Russ.)
5. Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G. Obesity and cognitive dysfunction. *Obesity and metabolism*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. 3–8. (In Russ.) Doi: 10.14341/OMET201633-8.
6. Ackenbom M.F., Butters M.A., Davis E.M. et al. Incidence of postoperative cognitive dysfunction in older women undergoing pelvic organ prolapse surgery. *Urogynecol J.*, 2021, vol. 32, no. 2, pp. 433–442. Doi: 10.1007/s00192-020-04495-y.
7. Altun C., Borazan H., Şahin O. et al. Effects of anesthesia type on short-term postoperative cognitive function in obstetric patients following cesarean. *J Turk Ger Gynecol Assoc.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 219–225. Doi: 10.5152/jtgga.2015.15073.
8. Biel F.M., Marshall N.E., Snowden J.M. maternal body mass index and regional anaesthesia use at term: prevalence and complications. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2017, vol. 31, no. 6, pp. 495–505. Doi: 10.1111/ppe.12387.
9. Cruz K.L.O., Salla D.H., de Oliveira M.P. et al. The impact of obesity-related neuroinflammation on postpartum depression: A narrative review. *Int J Dev Neurosci.*, 2022, vol. 82, no. 5, pp. 375–384. Doi: 10.1002/jdn.10198.

10. Davis M., Lee M., Lin A. Y. Postoperative cognitive function following general versus regional anesthesia: a systematic review // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 369–376. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000120.
11. Grünebaum A., Dudenhausen J. W. Prevention of risks of overweight and obesity in pregnant women // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2023. – Vol. 51, № 1. – P. 83–86. Doi: 10.1515/jpm-2022-0313.
12. Guo X., Guo X., Wang R. et al. Effects of perinatal cognitive behavioral therapy on delivery mode, fetal outcome, and postpartum depression and anxiety in women // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – Vol. 26. – P. 8304405. Doi: 10.1155/2022/8304405.
13. Shon J., Husemann L., Tiemeyer C. et al. Cognitive function after sevoflurane – vs propofol – based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial // *British Journal of Anaesthesia.* – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 840–850. Doi: 10.1093/bja/aer091.
14. Khambadkone S. G., Cordner Z. A., Tamashiro K. L. K. Maternal stressors and the developmental origins of neuropsychiatric risk // *Front Neuroendocrinol.* – 2020. – Vol. 57. – P. 100834. Doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100834.
15. Ma T., Li G., Zhang H. et al. Epidural anesthesia versus general anesthesia for total knee arthroplasty: influences on perioperative cognitive function and deep vein thrombosis // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 4259499. Doi: 10.1155/2022/4259499.
16. O'Hara M. W., Wisner C. L. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 3–12. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.09.002.
17. Patel S. D., Habib A. S. Anaesthesia for the parturient with obesity // *BJA Education.* – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 180–186. Doi: 10.1016/j.bjae.2020.12.007.
18. Persson M., Cnattingius S., Villamor E. et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons // *Br Med J.* – 2017. – Vol. 357. – P. 2563. Doi: 10.1136/bmj.j2563.
19. Roise C. F., Andrews D. T., Newman S. N. et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Anaesthesia.* – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 455–464. Doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x.
20. Taylor C. R., Dominguez J. E., Habib A. S. Obesity and obstetric anesthesia: current insights // *Local Reg Anesth.* – 2019. – Vol. 12. – P. 111–124. Doi: 10.2147 / LRA.S186530.
21. Turnbull J., Bell R. Obstetric anaesthesia and peripartum management // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 593–605. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.03.008.
22. Zhang X., Dong Q., Fang J. Impacts of general and spinal anaesthesia on short-term cognitive function and mental status in elderly patients undergoing orthopaedic surgery // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 101–104. Doi: 10.29271 / jcpsp.2019.02.101.
10. Davis M., Lee M., Lin A. Y. Postoperative cognitive function following general versus regional anesthesia: a systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol.*, 2014, vol. 26, no. 4, pp. 369–376. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000120.
11. Grünebaum A., Dudenhausen J.W. Prevention of risks of overweight and obesity in pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine*, 2023, vol. 51, no. 1, pp. 83–86. Doi: 10.1515/jpm-2022-0313.
12. Guo X., Guo X., Wang R. et al. Effects of perinatal cognitive behavioral therapy on delivery mode, fetal outcome, and postpartum depression and anxiety in women. *Comput Math Methods Med.*, 2022, vol. 26, pp. 8304405. Doi: 10.1155/2022/8304405.
13. Shon J., Husemann L., Tiemeyer C. et al. Cognitive function after sevoflurane – vs propofol – based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 2011, vol. 106, no. 6, pp. 840–850. Doi: 10.1093/bja/aer091.
14. Khambadkone S.G., Cordner Z.A., Tamashiro K.L.K. Maternal stressors and the developmental origins of neuropsychiatric risk. *Front Neuroendocrinol*, 2020, vol. 57, pp. 100834. Doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100834.
15. Ma T., Li G., Zhang H. et al. Epidural anesthesia versus general anesthesia for total knee arthroplasty: influences on perioperative cognitive function and deep vein thrombosis. *Comput Math Methods Med*, 2022, vol. 2022, pp. 4259499. Doi: 10.1155/2022/4259499.
16. O'Hara M.W., Wisner C.L. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2014, vol. 28, no. 1, pp. 3–12. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.09/002.
17. Patel S.D., Habib A.S. Anaesthesia for the parturient with obesity. *BJA Education*, 2021, vol. 21, no. 5, pp. 180–186. Doi: 10.1016/j.bjae.2020.12.007.
18. Persson M., Cnattingius S., Villamor E. et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *Br Med J.*, 2017, vol. 357, pp. 2563. Doi: 10.1136/bmj.j2563.
19. Roise C.F., Andrews D.T., Newman S.N. et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*, 2011, vol. 66, no. 6, pp. 455–464. Doi: 10/1111/j.1365-2044.2011.06704.x.
20. Taylor C.R., Dominguez J.E., Habib A.S. Obesity and obstetric anesthesia: current insights. *Local Reg Anesth.*, 2019, vol. 12, pp. 111–124. Doi: 10.2147 / LRA.S186530.
21. Turnbull J., Bell R. Obstetric anaesthesia and peripartum management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 593–605. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.03.008.
22. Zhang X., Dong Q., Fang J. Impacts of general and spinal anaesthesia on short-term cognitive function and mental status in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, vol. 29, no. 2, pp. 101–104. Doi: 10.29271 / jcpsp.2019.02.101.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,
Тел.: +7 (812) 329-71-21

Щеголев Алексей Валерианович

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

Лажин Роман Евгеньевич

д-р мед. наук, профессор кафедры (клиники) военной анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Черных Оксана Александровна

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: ksemykina@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Shchegolev Aleksey V.

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

Lahin Roman E.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor of Military Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru*

Chernykh Oksana A.

*Physician of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: ksemykina@yandex.ru,*



Подход к снижению кровопотери при реконструктивных операциях на костях черепа у детей с краниосиностозами

О. Н. ПУЛЬКИНА¹, В. П. ИВАНОВ², Е. В. ПАРШИН³

¹ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Радикально-реконструктивные операции на костях черепа у детей с краниосиностозами всегда сопровождаются значительной интраоперационной кровопотерей. Диапазон методов кровосбережения для детского возраста более узок, чем у взрослых. К сожалению, встречаемость посттрансфузионных реакций и осложнений остается высокой, а для детей грудного возраста, перенесших травматичное оперативное вмешательство, возникновение такого осложнения может стать фатальным. Это диктует необходимость поиска новых и эффективных методик кровосбережения для детей, что особенно актуально при оперативном лечении различных форм краниосиностозов.

Цель – оценить эффективность разработанного подхода к снижению кровопотери при радикально-реконструктивных операциях на костях черепа у детей.

Материалы и методы. Дизайн: когортное проспективное исследование, включены 50 детей с диагнозом «краниосиностоз», которым были выполнены радикально-реконструктивные операции на костях черепа. Для снижения кровопотери использован разработанный подход, включавший гиперволемическую гемодилюцию, введение антифибринолитика и инфильтрацию кожного лоскута местным анестетиком с эпинефрином до хирургического разреза. Во время операции фиксировали объем кровопотери, уровень гемоглобина, гематокрита, показатели кислотно-основного состояния на 3-х этапах оперативного лечения. Международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрацию фибриногена оценивали до оперативного лечения и в конце операции. Проведен сравнительный анализ подходов замещения интраоперационной кровопотери до и после внедрения предложенной методики кровосбережения.

Результаты. Объем кровопотери в большинстве случаев соответствовал 1 и 2 степени. Гемотрансфузии проведены у 23 детей (46%). До внедрения предложенной методики кровосбережения интраоперационную гемотрансфузию проводили 100% пациентов. Сравнение показателей свертывающей системы крови до и в конце 3-го этапа операции показали статистически значимые различия и отражали состояния активного потребления факторов. Оценка показателей кислородного статуса артериальной крови – SO_2 , ctO_2 , P50 на всех этапах операции не показало отклонения от нормальных значений.

Вывод. Разработанный подход коррекции кровопотери у детей с краниосиностомами позволяет минимизировать использование препаратов крови.

Ключевые слова: краниосиностоз, уровень кровопотери при оперативном лечении краниосиностома у детей, инфузионная терапия, гемотрансфузии, методика кровосбережения

Для цитирования: Пулькина О. Н., Иванов В. П., Паршин Е. В. Подход к снижению кровопотери при реконструктивных операциях на костях черепа у детей с краниосиностомами // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 33–39. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-33-39.

An approach to reducing blood loss during reconstructive operations on the bones of the skull in children with craniosynostosis

O. N. PULKINA¹, V. P. IVANOV², E. V. PARSHIN³

¹ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Radical reconstructive operations on the bones of the skull in children with craniosynostoses are always accompanied by significant intraoperative blood loss. The range of blood saving methods for children is narrower than for adults. Unfortunately, the incidence of post-transfusion reactions and complications remains high, and for infants who have undergone traumatic surgery, the occurrence of such a complication can be fatal. This dictates the need to search for new and effective methods of blood saving for children, which is especially important in the surgical treatment of various forms of craniosynostosis.

The objective was to evaluate the effectiveness of the developed approach to reducing blood loss during radical reconstructive operations on the bones of the skull in children. Study design: cohort, prospective study

Materials and methods. Design: a cohort, prospective study, which included 50 children diagnosed with craniosynostosis who underwent radical reconstructive surgery on the bones of the skull. To reduce blood loss, the developed approach was used, which included hypervolemic hemodilution, the introduction of an antifibrinolytics and infiltration of the skin flap with a local anesthetic before surgical incision.

During the operation, the volume of blood loss, the level of hemoglobin, hematocrit, acid-base state were recorded at 3 stages of surgical treatment. The international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen concentration were evaluated before surgical treatment and at the end of surgery. A comparative analysis of approaches to replacement of intraoperative blood loss before and after the introduction of the proposed method of blood saving was carried out.

Results. The level of blood loss in most cases corresponded to 1 and 2 degrees. Hemotransfusions were performed in 23 children (46%). Prior to the introduction of the proposed method of blood saving, intraoperative blood transfusion was performed in 100% of patients. Comparison of the coagulation system indicators before the operation and at the end of the 3rd stage of the operation showed statistically significant differences and corresponded to their active consumption. Evaluation of SO_2 , ctO_2 , P50 indicators at all stages of the operation showed no deviation from normal values

Conclusion. The average level of blood loss in the surgical treatment of craniosynostosis in children corresponds to 1–2 degrees. The level of consumption of blood clotting factors increases by the end of the main stage of surgical treatment, but does not reach the indicators at which there is

a need to use freshly frozen plasma (NWF). A developed approach to the correction of blood loss in children with craniosynostosis, including: the use of hypervolemic hemodilution, the introduction of tranexamic acid, infiltration of the skin flap with a local anesthetic with epinephrine before surgical incision, infusion therapy in a restrictive mode after surgical incision allowed minimizing the use of blood preparations.

Key words: craniosynostosis, the level of blood loss in the surgical treatment of craniosynostosis in children, hemotransfusions, method of blood saving

For citation: Pulkina O. N., Ivanov V. P., Parshin E. V. An approach to reducing blood loss during reconstructive operations on the bones of the skull in children with craniosynostosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 33–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-33-39.

Для корреспонденции:

Ольга Николаевна Пулькина
E-mail: olupulkina@yandex.ru

For correspondence:

Olga N. Pulkina
E-mail: olupulkina@yandex.ru

Радикально-реконструктивные операции на костях черепа у детей с краниостенозами всегда сопровождаются значительной интраоперационной кровопотерей [3, 4–9]. Единого подхода к тактике интраоперационной трансфузионной терапии у детей первых лет жизни при таких оперативных вмешательствах нет, а интраоперационная кровопотеря даже в объеме 50% ОЦК рассматривается отдельными исследователями как «стандартная» [1, 6, 8].

Учитывая необходимость у таких пациентов нескольких этапных оперативных вмешательств, повторные гемотрансфузии повышают инфекционные и иммунологические риски [1, 5]. Рядом исследований показано, что переливание аллогенной эритроцитной массы и свежзамороженной плазмы (СЗП) может приводить к опасным для жизни ребенка осложнениям [1, 2, 6, 8], а частота нежелательных реакций, связанных с гемотрансфузиями, у детей значительно выше, чем у взрослых [6, 10].

Тренды современной интраоперационной трансфузионной терапии в детской хирургии отражают принципы компонентности в использовании препаратов крови и диктуют необходимость целенаправленного мониторингирования ключевых лабораторных показателей [6, 8–10]. К сожалению, многие методы кровосбережения не разрешены к использованию у детей до 1 года жизни, а именно к этой возрастной группе принадлежат дети с краниосиностомами [3–6, 9].

Необходимо отметить, что значительная часть детей до 1 года жизни с краниосиностозом имеют сопутствующую анемию, что нередко требует длительного и не всегда эффективного консервативного лечения [3–5]. Однако задержка хирургического лечения краниостеноза даже на несколько месяцев приводит прогрессированию синостозирования, нарастанию кранио-церебральной диспропорции и увеличению внутричерепной гипертензии.

Таким образом, разработка эффективного подхода по снижению интраоперационной кровопотери у детей с краниостенозом является актуальной задачей.

Цель исследования – оценить эффективность разработанного подхода кровосбережения при радикально-реконструктивных операциях на костях черепа у детей.

Материалы и методы

В исследование включены 50 детей с диагнозом «краниосиностоз», которым последовательно про-

ведены радикально-реконструктивные операции на костях черепа по единой тактической схеме с использованием высокоскоростного бора и воска для снижения кровопотери из костей черепа одной хирургической бригадой.

Дизайн исследования: когортное, проспективное. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова 10.10.2019 г. Период набора материала 2019–2020 гг.

Критерии включения: радикально-реконструктивные операции на костях черепа по поводу краниосиностома у детей, единая хирургическая и анестезиологическая бригада, единая тактика хирургического лечения и анестезиологического обеспечения, физический статус по ASA не выше III.

Критерии исключения: малоинвазивные операции, дети с гемоглобином менее 100 г/л до оперативного лечения, дети, потребовавшие гемотрансфузию до начала оперативного лечения.

Распределение детей по возрасту, весу, уровню предоперационного гемоглобина представлено в табл. 1.

Соотношение мальчиков и девочек в выборке – 33:17.

Оперативное лечение включало фронто-орбитальную реконструкцию, заключающуюся в ремоделировании костей черепа до получения нормоцефалии и восстановления максимально возможной симметрии, фиксацию титановыми пластинами.

Анестезиологическое обеспечение проведено одной анестезиологической бригадой по стандартной, отработанной в данном учреждении методике.

В предоперационном периоде была использована либеральная стратегия энтерального употребления жидкости, что обеспечивало дополнительный калораж, отсутствие голода у ребенка и сохранение жидкостного баланса в организме [11]. За 1–1,5 часа до операции разрешалось употреблять прозрачные углеводсодержащие жидкости (осветленный яблочный сок, сладкая вода) в дозе 2 мл/кг.

Для снижения интраоперационной кровопотери использован подход, который предусматривал следующие шаги:

1) гипervолемиическая гемодилюция и введение антифибринолитика в дооперационном периоде. Одновременное введение коллоидного и кристаллоидного раствора в дозе 8–12 мл·кг⁻¹·ч⁻¹ под контролем показателей гемодинамики. В качестве

Таблица 1. Основные характеристики пациентов до операции

Table 1. Main characteristics of patients before surgery

Показатель	Среднее значение (Me±SD)	Минимальный	Максимальный
Вес, кг	10,5±10	7	18
Возраст, месяцы	11±2,9	3	12
Гемоглобин, г/л	138±108	100	140

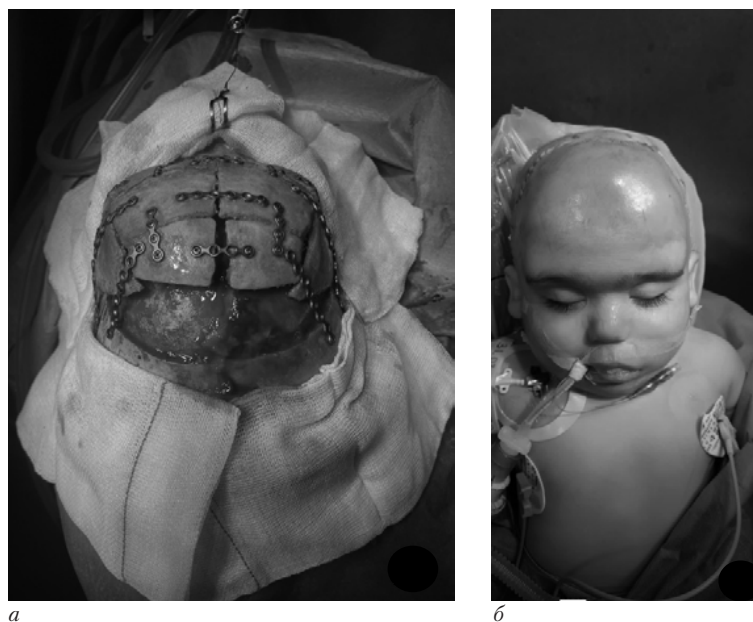


Рис. 1. Фиксация костей черепа, III этап операции (а), конец оперативного лечения (б). Кости черепа фиксированы титановыми пластинами

Fig. 1. Fixation of the skull bones, the third stage of the operation (a), the end of surgical treatment (b). The skull bones are fixed with titanium plates

коллоидного раствора использовали гелофузин ($3-5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), кристаллоиды – стерофундин ($5-8 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$). В качестве антифибринолитического средства внутривенно вводили транексамовую кислоту в дозе 15 мг/кг [7];

2) у 46 детей общая анестезия дополнена местной – проводилась инфильтрация кожного лоскута $0,2\%$ раствором местного анестетика ропивакаина (1 мл/кг) в комбинации с эпинефрином ($0,01 \text{ мг/мл}$) [3]. Это позволяло снизить кровотоочность из кожного лоскута и обеспечить периоперационную анальгезию. У 4 детей данная методика не была использована, так как на момент оперативного лечения была в стадии разработки.

3) проведение на основном этапе операции инфузионной терапии в рестриктивном режиме $5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ коллоидными (гелофузин) и кристаллоидными (стерофундин ISO) растворами.

Во время операции рассчитывали объем интраоперационной кровопотери в миллилитрах по модифицированной формуле Морге: $\text{ОЦК} \cdot (\text{гематокрит дооперационный} - \text{гематокрит фактический}) / \text{гематокрит дооперационный}$. Гематокрит фактический определяли в конце основного этапа основного оперативного лечения. К кровопотере 1 степени относили потерю до 15% ОЦК, 2 степени – до 20% , 3 степени – до 30% [7, 8]. Проводили

неинвазивный мониторинг показателей гемодинамики (АД, ЧСС, ЭКГ) и неинвазивный мониторинг общего гемоглобина на основе многоволновой спектрометрии. Кроме того, фиксировали уровень артериальной концентрации общего кислорода в крови (ctO_2), уровень гемоглобина и гематокрита на 3 этапах операции: до хирургического разреза (I этап), ремоделирование костей черепа (II этап), фиксация костей черепа и наложение швов на кожу (III этап) (рис. 1). Показатели кислотно-основного состояния контролировали каждые 3 часа операции. Показатели свертывающей системы крови (международное нормализованное отношение – МНО, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген) исследовали до оперативного лечения и в конце III этапа оперативного лечения.

Решение об интраоперационной заместительной гемотрансфузии принималось при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрита ниже 24% .

Чтобы оценить, привела ли новая тактика к снижению интра- и послеоперационных гемотрансфузий, были отобраны 86 историй болезни детей до 1 года жизни, прооперированных по поводу краниостеноза в период с 2016 г. по 2018 г., когда кровосберегающий подход при таких вмешательствах не

Таблица 2. Результаты интраоперационной оценки кровопотери**Table 2. Results of intraoperative assessment of blood loss**

Степень кровопотери	Число пациентов в выборке	%
1 степень	21	42
2 степень	23	46
3 степень	6	12

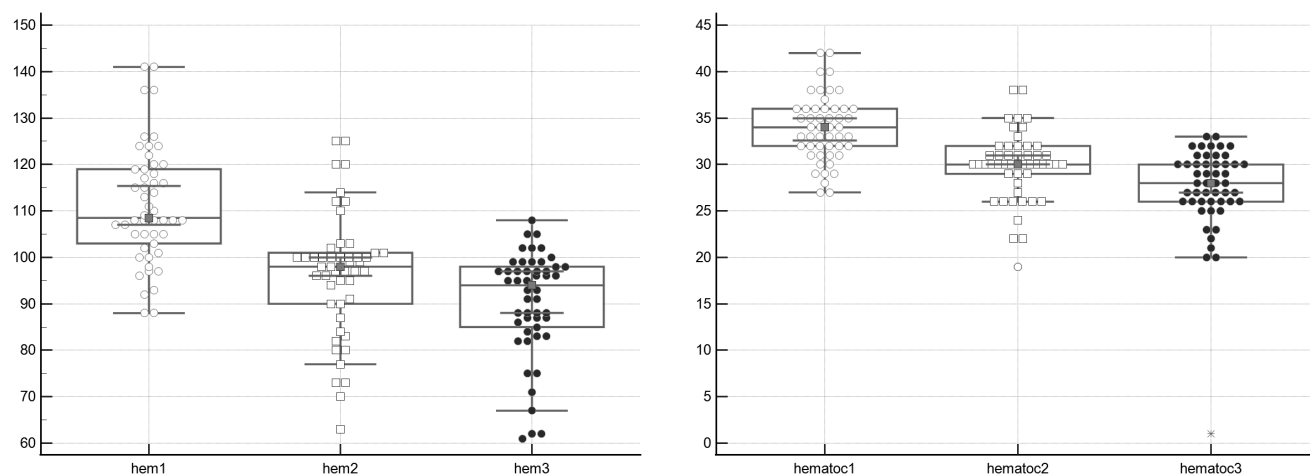


Рис. 2. Среднее значение показателей гемоглобина и гематокрита на основных этапах оперативного лечения: hem1 – уровень гемоглобина на I этапе оперативного лечения; hem2 – уровень гемоглобина на II этапе; hem3 – уровень гемоглобина на III этапе операции; hematoc1 – уровень гематокрита на I этапе оперативного лечения; hematoc2 – уровень гематокрита на II этапе; hematoc3 – на III этапе

Fig. 2. The average value of hemoglobin and hematocrit at the main stages of surgical treatment: hem1 – hemoglobin level at the 1st stage of surgical treatment; hem2 – hemoglobin level at the 2nd stage; hem3 – hemoglobin level at the 3rd stage of surgery; hematoc1 – hematocrit level at the 1st stage of surgical treatment; hematoc2 – hematocrit level at the 2nd stage; hematoc3 – at the 3rd stage

Таблица 3. Среднее значение гемоглобина и гематокрита на основных этапах оперативного лечения**Table 3. The average value of hemoglobin and hematocrit at the main stages of surgical treatment**

Показатель	I этап операции	II этап операции	III этап операции
Гемоглобин, г/л	111±12,6	96±13	90±11
Гемоглобин минимальный, г/л	88	63	61
Гемоглобин максимальный, г/л	141	125	108
Гематокрит, %	33±3,5	29±3,6	27±5
Гематокрит максимальный, %	42	38	33
Гематокрит минимальный, %	27	19	18

применяли. Из них по номерам историй болезни с помощью генератора случайных чисел табличного процессора программы Microsoft Excel сформирована группа из 50 детей.

Статистическая обработка. Анализ проводили в программе MedCalc 20.027. Определяли показатели описательной статистики. Определяли нормальность распределения выборки при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение переменных проводили по критерию Вилкоксона, критерию Шапиро – Франчия. Однофакторный дисперсионный анализ проводили по критерию Шеффе. Результаты описательной статистики представлены как среднее значение + ошибка среднего ($\text{Me} \pm \text{SD}$), медиана±25%, 75%. Результаты считали статистически значимыми при критическом значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Средняя продолжительность оперативного лечения составила 180 ± 20 мин. Результаты оценки интраоперационной кровопотери представлены в табл. 2.

Средний объем интраоперационной кровопотери во всей выборке пациентов составил 145 ± 55 мл, что соответствует $17,8 \pm 7,8\%$ от ОЦК. Минимальная кровопотеря в выборке была 35 мл, а максимальная – 270 мл (соответственно 3% и 35% от ОЦК). Следуя целевым показаниям (уровень гемоглобина ниже 70 г/л, гематокрита ниже 24), заместительные гемотрансфузии в операционной были проведены только у 23 детей (46%) и 3 детям в первые послеоперационные сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии. У 3 детей кровопотеря соответствовала 30% и 28% от ОЦК,

Таблица 4. Основные показатели свертывающей системы крови до операции и в конце реконструктивного этапа оперативного лечения

Table 4. The main indicators of the blood coagulation system before surgery and at the end of the reconstructive stage of surgical treatment

Показатель	Значения до операции	Значения на III этапе операции	III этап операции
АЧТВ, с	39±9,2	47±13,8	90±11
АЧТВ минимальные значения, с	25	24	61
АЧТВ максимальные значения, с	51	72	108
МНО, ед.	1,07±0,1	1,32±0,2	27±5
МНО минимальные значения, ед.	0,86	1	33
Фибриноген, г/л	2 ±0,9	1,99±0,8	18
Фибриноген минимальные значения, г/л	1,6	1,4	

однако гемотрансфузию у этих детей не проводили.

Среднее значение гемоглобина и гематокрита на основных этапах оперативного лечения представлены на рис. 2 и в табл. 3.

Максимальный уровень кровопотери (с использованием формулы Морге) в выборке составил 270 мл, что соответствовало потере ОЦК около 30%.

Сравнение показателей свертывающей системы до операции и в конце III этапа: МНО по критерию Вилкоксона, ($U\ 673,5; Z\ -3,981; p = 0,0001$), АЧТВ ($U\ 673, Z\ -3,981, p = 0,0001$), фибриноген (критерий Шапиро $W = 1,0$ при $p < 0,0001$) выявило статистически значимые различия. Все показатели на III этапе соответствовали их активному потреблению при кровотечении.

Значения показателей свертывающей системы крови до операции и в конце реконструктивного этапа оперативного лечения представлены в табл. 4.

Сравнение показателей АЧТВ, МНО, фибриногена до операции и на III этапе представлены на рис. 3.

Для диагностики нарушений кислородотранспортной функции крови исследовался комплекс показателей оксиметрии артериальной крови. Средние значения переменных SO_2 (сатурация артериальной крови, измеренная газоанализатором), ctO_2 (артериальная концентрация общего кислорода в крови), $P50$ (парциальное напряжение кислорода крови при ее десатурации наполовину) представлены в табл. 5.

Наиболее низкие ctO_2 отмечались у пациентов на II и III этапах оперативного лечения, что в совокупности с анализом значений гемоглобина и гематокрита позволяло рассматривать этот показатель в качестве дополнительного параметра в принятии решения о необходимости заместительной гемотрансфузии. Показатель SO_2 на всех этапах оперативного лечения существенно не изменялся, оставаясь в пределах референсных значений. На всех этапах операции не отмечено существенного изменения показателя $P50$, что свидетельствовало об отсутствии значительных сдвигов кривой диссоциации оксигемоглобина.

Сравнительный анализ показал, что в период с 2016 по 2018 г. гемотрансфузию проводили в 100% случаев оперативных вмешательств, и начинали ее сразу после перехода к реконструктивному этапу.

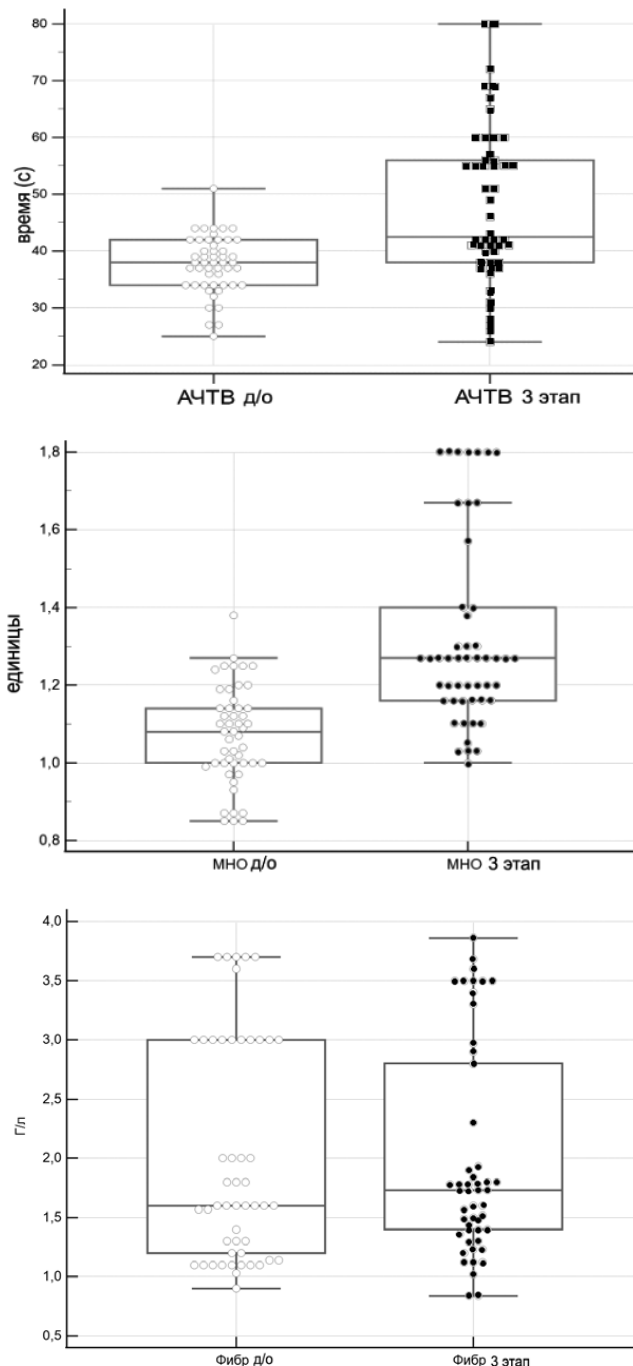


Рис. 3. Сравнение показателей АЧТВ, МНО, фибриногена до операции и на III этапе

Fig. 3. Comparison of indicators of APTT, INR, fibrinogen before surgery and at the 3rd stage

Таблица 5. Средние значения переменных SO_2 , ctO_2 , P50Table 5. Average values of variables SO_2 , ctO_2 , P50

Переменная	I этап	II этап	III этап
SO_2 , %	$92 \pm 1,3$	$97 \pm 1,5$	$97 \pm 1,7$
ctO_2 , ммоль/л	$10 \pm 0,9$	$9,6 \pm 0,9$	$9,6 \pm 0,9$
P50, мм рт. ст.	$25 \pm 0,3$	$26 \pm 0,3$	$25,6 \pm 0,6$

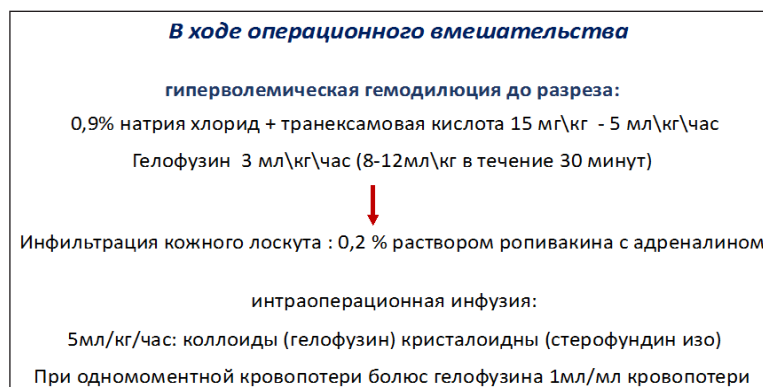
**Рис. 4.** Схематическое представление разработанного подхода

Fig. 4. Schematic representation of the developed approach

Мониторирование уровня гемоглобина и показателей кислородотранспортной функции крови не проводилось. Для оценки кровопотери использовался гравиметрический метод, однако объем кровопотери указывался не всегда. Степень кровопотери была указана только в 18 случаях (36%). В 10 историях болезни отмечено, что кровопотеря «составляла около 50% ОЦК», по данным 8 историй болезни объем кровопотери был оценен около 60% ОЦК. Интраоперационное введение одноклассной свежзамороженной плазмы в период с 2016 по 2018 г. осуществлено 46 пациентам (92% случаев). Во всех этих случаях показатели свертывающей системы крови не исследовались ни до, ни после оперативного вмешательства.

Обсуждение

Проведение гемотрансфузий в 100% случаев оперативных вмешательств по поводу краниостеноза детям до 1 года жизни в период с 2016 г. по 2018 г. явилось отражением доминирующей на тот период концепции необходимости интраоперационной заместительной гемотрансфузии и введения свежзамороженной плазмы всем пациентам. Конечно, при данном подходе вопрос о разработке методики кровосбережения не ставился. Представленный в исследовании вариант, направленный на снижение кровопотери, был разработан на междисциплинарной основе совместно с трансфузиологами и нейрохирургами (рис. 4) [3]. Он включил все возможные подходы к снижению кровопотери у пациентов с краниосиностозами, которые разрешены у детей до 1 года жизни.

В результате заместительные гемотрансфузии в операционной были проведены только у 23 детей (46%). Оценка объема кровопотери по предложенной методике проведена у всех 50 пациентов, и его максимальное значение составило 35% ОЦК (в период с 2016 г. по 2018 г. объем кровопотери указан только у 18 пациентов и его минимальное значение констатировалось как 50% ОЦК).

В нашем исследовании ни одному ребенку не была проведена интраоперационная трансфузия свежзамороженной плазмы (в период с 2016 по 2018 г. интраоперационная трансфузия плазмы была проведена в 92% случаев). Мониторирование показателей свертывающей системы крови в ходе оперативного вмешательства показало, что дети с нормальными значениями этих показателей в дооперационном периоде при умеренной кровопотере (1 и 2 степень) не требовали назначения СЗП для восстановления факторов свертывания. Возможно, этому способствовало назначение транексамовой кислоты до начала хирургического вмешательства.

Вероятно, перспективной методикой по кровосбережению у детей до 1 года жизни с исходной анемией можно считать дооперационное назначение эритропоэтина, однако в нашей работе мы ее не применяли.

Выводы

Предложенная методика кровосбережения позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери и сократить число интраоперационных гемотрансфузий и трансфузий СЗП.

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. Иванова Н. Е. Предоперационное применение препарата эритропоэтина как способ кровосбережения у детей с несиндромальными краниосиностозами // *IN SITU*. – 2015. – № 4. – С. 122–126. ISSN 2411.
2. Миронов П. И. Кровопотеря и ее восполнение у детей // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 35–40.
3. Пулькина О. Н., Иванов В. П., Гурская В. И., Паршин Е. В. Инфильтрация кожного лоскута в составе мультимодальной анальгезии у детей с краниосиностомом после реконструктивных операций // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 35–45. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-37-45.
4. Суфианова Г. З., Суфианова А. А., Иванова Н. Е., Гаиров С. С.-Х. Выполнение эндоскопической краниотомии у детей с несиндромальными краниосиностомами // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 21–25. Doi: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-266-269.
5. Суфианова Г. З., Иванова Н. Е. Способ снижения количества гемотрансфузий у детей с синдромальными краниосиностомами // *Анестезиология реаниматология*. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 266–269. Doi: 10.18821/0201-7553-2016-4-266-269.
6. Joy M. A., Eshraghi Y., Novicov M. et al. Basic Clinical Anesthesia. Part 8. Transfusion Medicine // *Springer Science + Business Media New York*. – 2015. – P. 101–115. Doi: 10.1007/978-1-4939-1737-2_8.
7. Kim E. J., Kim Y., Shim K. W. et al. Effect of tranexamic acid based on its population pharmacokinetics in pediatric patients undergoing distraction osteogenesis for craniostomosis rotation thromboelastometry (ROTEM) analysis // *Int. Med. Sci.* – 2018. – Vol 15, № 8. – P. 788–795. Doi: 10.7150/ijms.25008.
8. Rocco C. D., Tamburrini G., Piettrini D. Blood spraring in craniostomosis surgery // *Semin. Pediatr Neurol.* – 2004. – № 11. – P. 278–287. Doi: 10.1016/J.spen.
9. Thomas K., Hughes C., Johnson D. et al. Anesthesia for surgery related to craniostomosis a review. Part 1 // *Pediatric Anesthesia*. – 2012. – P. 1–9. Doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03927.
10. Thompson M. E., Saadeh C., Watkins P. et al. Blood loss and transfusion requirements with epsilon-aminocaproic acid use during cranial vault reconstruction surgery // *Jornal of Clinical Anesthesia*. – 2017. – № 36. – P. 153–157. Doi: 10.1016/J.jclinane.2016.10.007.
11. Thomas M., Morrison C., Newton R. et al. Consensus statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia // *Pediatric anesthesia*. – 2018. – № 26. – P. 411–414. Doi: 10.1111/pan.13370.
12. Zuluaga Giraldo M. Management of perioperative bleeding in children. Step by step review // *Rev. colomb. anesthesiol.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 50–60. Doi: 10.1016/j.rcae.2012.10.006.

REFERENCES

1. Ivanova N.G. The use of erythropoietin-based drugs in the perioperative period in the minimally invasive treatment of craniostomosis in children. *IN SITU*, 2015, no. 4, pp. 122–126. ISSN 2411.
2. Mironov P.I. Blood loss and its replacement in children. *Children's medicine of the North-West*, 2011, vol. 2, no. 1, pp. 35–40.
3. Pulkina O.N., Ivanov V.P., Gurskaya V.I., Parshin E.V. Infiltration of the skin flap as part of multimodal analgesia in children with craniostomosis after reconstructive surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 35–45. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-37-45.
4. Sufianova G.Z., Sufianova A.A., Ivanova N.E., Gabov S.S., Performing endoscopic craniotomy in children with nonsyndromic craniostomoses. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2014, vol. 11, no. 6, pp. 21–25. Doi: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-266-269.
5. Sufianova G.Z., Ivanova N.E. A method for reducing the number of blood transfusions in children with syndromic craniostomoses. *Anesthesiology resuscitation*, 2016, vol. 61, no. 4, pp. 266–269.
6. Joy M.A., Eshraghi Y., Novicov M. et al. Basic Clinical Anesthesia. Part 8. Transfusion Medicine. *Springer Science + Business Media New York*, 2015, pp. 101–115. Doi: 10.1007/978-1-4939-1737-2_8.
7. Kim E.J., Kim Y., Shim K.W. et al. Effect of tranexamic acid based on its population pharmacokinetics in pediatric patients undergoing distraction osteogenesis for craniostomosis rotation thromboelastometry (ROTEM) analysis. *Int. Med. Sci.*, 2018, vol 15, no. 8, pp. 788–795. Doi: 10.7150/ijms.25008.
8. Rocco C.D., Tamburrini G., Piettrini D. Blood spraring in craniostomosis surgery. *Semin. Pediatr Neurol*, 2004, no. 11, pp. 278–287. Doi: 10.1016/J.spen.
9. Thomas K., Hughes C., Johnson D. et al. Anesthesia for surgery related to craniostomosis a review. Part 1. *Pediatric Anesthesia*, 2012, pp. 1–9. Doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03927.
10. Thompson M.E., Saadeh C., Watkins P. et al. Blood loss and transfusion requirements with epsilon-aminocaproic acid use during cranial vault reconstruction surgery. *Jornal of Clinical Anesthesia*, 2017, no. 36, pp. 153–157. Doi: 10.1016/J.jclinane.2016.10.007.
11. Thomas M., Morrison C., Newton R. et al. Consensus statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia. *Pediatric anesthesia*, 2018, no. 26, pp. 411–414. Doi: 10.1111/pan.13370.
12. Zuluaga Giraldo M. Management of perioperative bleeding in children. Step by step review. *Rev. colomb. anesthesiol.*, 2013, vol. 41, no 1, pp. 50–60. Doi: 10.1016/j.rcae.2012.10.006.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пулькина Ольга Николаевна

анестезиолог-реаниматолог, заведующая ОАР № 3 для детей, Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии МЗ РФ, 191036, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.
E-mail: olpulkina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9585-5137

Иванов Вадим Петрович

врач-нейрохирург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
E-mail: dr.viom@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1009-4077

Паршин Евгений Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
E-mail: parshin756@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0011-3510

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pulkina Olga N.

Physician of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department № 3 for Children, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 32, Politechnicheskaya str., Saint Petersburg, 191036, Russia.
E-mail: olpulkina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9585-5137

Ivanov Vadim P.

Neurosurgeon, Almazov National Medical Research Center, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia.
E-mail: dr.viom@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1009-4077

Parshin Evgeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia.
E-mail: parshin756@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0011-3510



Оценка боли при применении комбинации фентанил-пропофол: два уровня дозировки

A. A. SAHIB¹, Q. A. YAQOOB², M. A. Z. SASAA³, T. K. ATABI⁴, A. M. RADEEF³

¹ Учебная больница Аль-Садр, Наджаф, Ирак

² Университет Куфы, Ирак

³ Университет Аль-Мустакбаль, Хилла, Бабиль, Ирак

⁴ Университетский колледж Аль-Нут, Нут, Васит, Ирак

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Пропофол широко используется в качестве средства для вводной анестезии. Однако частым побочным эффектом является боль при его инъекции, которая может привести к дискомфорту у пациентов. Были исследованы различные стратегии предотвращения или облегчения этой боли, учитывая наличие опиоидных рецепторов в первичных афферентных нервных окончаниях периферических тканей, что позволяет предположить потенциальную роль опиоидов в смягчении боли, вызванной пропофолом. Было обнаружено, что фентанил, чистый опиоидный агонист короткого действия, обычно используемый для системной анальгезии во время интраоперационного и послеоперационного периодов, обладает периферически опосредованными анальгетическими свойствами в пределах его клинической дозировки. Таким образом, задачей данного исследования было оценить эффективность низкой дозы фентанила в комбинации «фентанил–пропофол» для уменьшения боли при инъекции пропофола.

Цель – оценить и сравнить эффективность двух различных доз фентанила в облегчении боли, связанной с инъекцией пропофола.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов, имеющих риск по шкале ASA I–II, которым была назначена плановая операция. Исследование длилось более 4 месяцев с ноября 2022 г. по апрель 2023 г. и включало пациентов в возрасте от 19 до 65 лет. Пациенты были разделены на 3 группы, каждая из которых состояла из 30 пациентов. Контрольная группа получала только 5 мл (50 мг) пропофола. 1 группа получала только 5 мл смеси фентанила и пропофола, приготовленной из 20 мл (200 мг) пропофола и 2 мл (100 мкг) фентанила, в то время как 2 группа получала только 5 мл смеси фентанила и пропофола, приготовленной из 20 мл (200 мг) пропофола и 4 мл (200 мкг) фентанила со скоростью инъекции 0,5 мл/с. После 10 секунд введения препарата пациентам задавали стандартный вопрос о комфортности инъекции и словесную оценочную шкалу (VRS).

Результаты. Было установлено, что статистически значимых различий между пациентами этих групп не было, т. е. группы были однородны. В контрольной группе частота возникновения сильной боли при инъекции пропофола составила 46,7%, тогда как в 1 и 2 группах она составила 0% ($p < 0,05$).

Вывод. Было показано, что комбинация фентанила и пропофола эффективно снижает частоту возникновения боли при инъекции пропофола. Интересно, что в этом исследовании не наблюдалось существенной разницы между 2 различными дозами фентанила, использованными в смеси. Это говорит о том, что низкой дозы фентанила может быть достаточно для купирования боли во время введения пропофола, тем самым предлагая экономически эффективный подход в клинической практике.

Ключевые слова: боль, пропофол, оценка, общая анестезия, фентанил

Для цитирования: Sahib A. A., Yaqoob Q. A., Sasaa M. A. Z., Atabi T. K., Radeef A. M. Оценка боли при применении комбинации фентанил-пропофол: два уровня дозировки // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 40–45. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-40-45.

Pain assessment in fentanyl-propofol combination: two dosage levels

A. A. SAHIB¹, Q. A. YAQOOB², M. A. Z. SASAA³, T. K. ATABI⁴, A. M. RADEEF³

¹ Al-Sader Teaching Hospital, Najaf, Iraq

² University of Kufa/Iraq

³ Al-Mustaqbal University, Hilla, Babil, Iraq

⁴ Al-Kut University College, Kut, Wasit, Iraq

ABSTRACT

Background. In the field of intravenous anesthesia, propofol is widely utilized as an induction agent. However, Propofol injection pain is a frequent adverse event that may result in discomfort for patients. Various strategies have been investigated to prevent or alleviate this pain, considering the presence of opioid receptors in the primary afferent nerve endings of peripheral tissues, which suggests a potential role of opioids in mitigating propofol-induced pain. Fentanyl, a short-acting pure opioid agonist commonly used for systemic analgesia during intraoperative and postoperative periods, has been found to possess peripherally mediated analgesic properties within its clinical dosage range. Therefore, the objective of this study was to evaluate the efficacy of a low dose of fentanyl in the fentanyl-propofol combination for reducing propofol injection pain.

The objective of our study was to evaluate and compare the efficacy of two distinct doses of fentanyl in mitigating the pain associated with propofol injection.

Materials and methods. The study enrolled 90 patients classified as ASA I–II who were scheduled for elective surgery. The study spanned over 4 months, from November 2022 to April 2023, and included patients aged 19 to 65 years. Patients were divided into three groups, each comprising 30 patients. The control group received only 5 ml (50 mg) of propofol. The group M1 received only 5 ml of a mixture of fentanyl and propofol, prepared with 20 ml (200 mg) of propofol and 2 ml (100 µg) of fentanyl, while the group M2 received only 5 ml of a mixture of fentanyl and propofol, prepared with 20 ml (200 mg) of propofol and 4 ml (200 µg) of fentanyl, at an injection speed of 0.5 ml/s. After 10 seconds of medication, patients were asked a standard question about the comfort of the injection, and a verbal rating scale (VRS) was used to assess propofol injection pain. Anesthesia induction was then continued following standard protocols. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results. The three groups were found to be similar in terms of patient characteristics. In the control group, the incidence of severe pain upon propofol injection was 46.7%, whereas it was 0% in both groups M1 and M2 ($p < 0.05$).

Conclusion. The combination of fentanyl and propofol has been shown to effectively reduce the incidence of propofol injection pain. Interestingly, in this study, no significant difference was observed between the two different doses of fentanyl used in the mixture. This suggests that a low dose of fentanyl may be sufficient in achieving a pain-free environment during propofol induction, thereby offering a cost-effective approach in clinical practice.

Key words: pain, propofol, assessment, general anesthesia, fentanyl

For citation: Sahib A. A., Yaqoob Q. A., Sasaa M. A. Z., Atabi T. K., Radeef A. M. Pain assessment in fentanyl-propofol combination: two dosage levels. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 40–45. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-40-45.

Для корреспонденции:

Mohammed A. Sasaa

E-mail: Mohammed.abulzahra@uomus.edu.iq

Correspondence:

Mohammed A. Sasaa

E-mail: Mohammed.abulzahra@uomus.edu.iq

Introduction

Propofol, an intravenous anesthetic, is commonly used in Monitored Anesthesia Care (MAC) procedures, general anesthesia induction, or procedural sedation [15, 19]. However, propofol injection pain, also known as Pain on Propofol Injection (POPI), is a significant concern, with reported incidence rates ranging from 28% to 90% [10]. This is in contrast to other intravenous anesthetics such as thiopentone, which has a much lower incidence of discomfort following induction at around 7% [17]. Despite being an optimal intravenous anesthetic, propofol-induced discomfort during injection remains an ongoing issue, and patient satisfaction with perioperative care has become increasingly important [12, 20].

Various techniques have been explored to minimize propofol injection pain, counting adding lidocaine, adjusting temperature, diluting the propofol solution, injecting into a larger vein, or using pre-injection medications such as ephedrine, ondansetron, metoclopramide, opioids, thiopental, or ketamine [7, 13, 16]. However, each approach has its limitations and outcomes. Despite numerous formulations and clinical studies, no single treatment has been universally successful in managing all patients [13, 16].

Fentanyl, a short-acting pure opioid agonist with rapid onset of action, is commonly used for systemic analgesia before and after surgery, and it exhibits peripherally mediated analgesic activity within the therapeutic dose range [3, 11, 12]. The objective of our research is to compare the effectiveness of different doses of fentanyl in reducing propofol injection pain during anesthesia induction. By evaluating the impact of fentanyl in combination with propofol, this study aims to contribute to the understanding of optimal pain management strategies during anesthesia induction, potentially improving patient comfort and satisfaction in the perioperative period.

Materials and methods

The study was conducted at Al-Sader Teaching Hospital in Najaf, Iraq, between November 2022 and April 2023, after obtaining ethical approval from the Al-Najaf health director's ethical committee. A total of 90 patients with American Society of Anesthesia (ASA) I or II physical status, who provided oral consent, were included in the study. These patients aged 19 to 65 years were scheduled for various surgeries under general anesthesia.

Inclusion criteria required patients to have ASA I–II physical status, no previous use of opioids or antipsychotics, and be scheduled for elective surgeries

under anesthesia. Exclusion criteria included patients with ASA III or IV physical status, communication difficulties, patient rejection, children (due to difficulties in pain expression), psychiatric and neurological disorders, history of allergy or contraindication to study drugs, and use of analgesics or sedative drugs within 24 hours before surgery.

The study followed a prospective, randomized single-blind design. Patients were randomly assigned to one of three groups using an Excel-generated randomization table. Before anesthesia induction, patients were informed that they would receive intravenous anesthetics in their forearms, which might cause pain. A 20-gauge cannula was inserted into a vein on the dorsum of the patient's non-dominant hand. A preload of 10 ml/kg of isotonic saline solution was administered before induction of anesthesia. All study drugs were prepared preoperatively at room temperature.

Patients in the control group (group C) received only 5 ml of propofol. Patients in the group M1 received only 5 ml of a mixture of fentanyl and propofol, which was prepared using 20 ml (200 mg) of propofol and 2 ml (100 µg) of fentanyl. Patients in the group M2 received only 5 ml of a mixture of fentanyl and propofol, which was prepared using 20 ml (200 mg) of propofol and 4 ml (200 µg) of fentanyl, at an injection speed of 0.5 ml/s. Ten seconds after the medication was administered, patients were asked a standard question regarding the comfort of the injection. The severity of pain due to the propofol injection was evaluated using a verbal rating scale (VRS), which ranged from 0 (no pain) to III (severe pain with a strong vocal response or facial grimacing, arm withdrawal, or tears).

All patients were able to respond to the question about injection comfort, and thereafter anesthesia induction was continued. Demographic data and statistical analysis were recorded on a specifically designed questionnaire, collected, entered into the computer, and analyzed using IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 26. All data were normally distributed within three groups (control, M1, and M2) using Shapiro-Wilk Test, and *p*-values were greater than 0.05. Results were compared among patients with different variables using ANOVA and Chi-square tests, with a statistical significance level of < 0.05. The findings were presented in tables and figures as rates, ratios, frequencies, and percentages.

Results

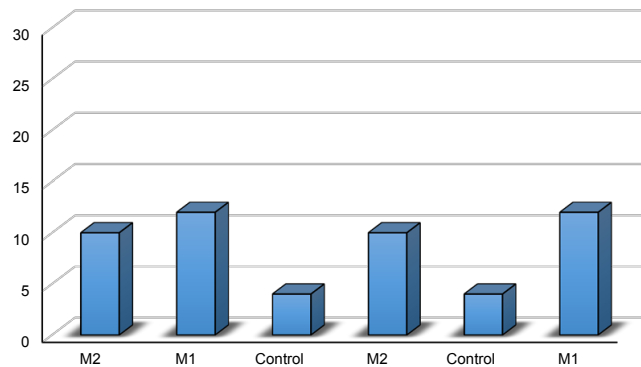
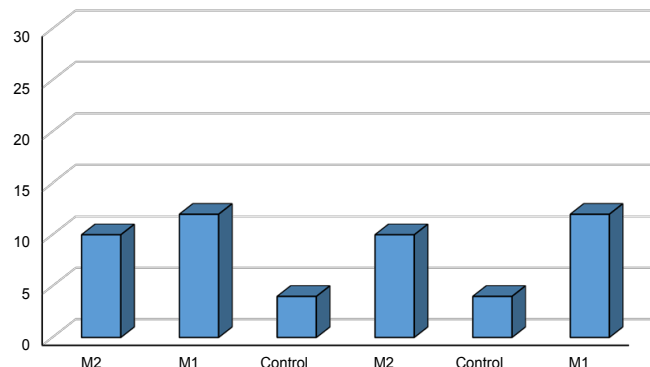
Ninety patients were enrolled in the study, with 28 (31%) males and 62 (69%) females. The mean±standard deviation (SD) of age and weight of patients were 35±11 and 71±11, respectively. There were no

Table 1. Association between study groups and pain score

Study group	Pain score				Total
	Pain-free	Slight pain	Moderate discomfort	Intense pain	
Control	13.3%	13.3%	26.7%	46.7%	100%
	4	4	8	14	30
M1	40.0%	40%	20%	0%	100%
	12	12	6	0	30
M2	46.7%	33.3%	20%	0%	100%
	14	10	6	0	30
Total	33.3%	28.9%	22.2%	15.6%	100%
	30	26	20	14	90

Table 2. No pain as compared in three study groups

Pain score	Groups	N (%)	P-value
No pain	Control M1	4/30 (13.3%) 12/30 (40%)	0.026
No pain	Control M2	4/30 (13.3%) 14/30 (46.7%)	0.006
No pain	M1 M2	12/30 (40%) 14/30 (46.7%)	0.573

**Fig. 1. Incidence of no pain as compared in three study groups****Fig. 2. Incidence of mild pain as compared in three study groups****Table 3. Incidence of mild pain as compared in three study groups**

Pain score	Groups	N (%)	P-value
Mild pain	Control M1	4/30 (13.3%) 12/30 (40%)	0.023
Mild pain	Control M2	4/30 (13.3%) 10/30 (33.3%)	0.08
Mild pain	M1 M2	12/30 (40%) 10/30 (33.3%)	0.564

statistically significant associations between different study groups with both the age and weight of patients (p -values > 0.05).

The overall incidence of no pain was 13.3% (4/30) in the control group, while it was 40% (12/30) in the group M1 and 46.7% (14/30) in the group M2. The overall incidence of severe pain was 46.7% (14/30) in the control group, while none of patients in both groups M1 and M2 experienced severe pain (table 3).

Pain-free. In the control group, 13.3% (4/30) of patients reported no pain during propofol injection. In contrast, in the group M1, 40% (12/30) of patients, and in the group M2, 46.7% (14/30) of patients reported no pain. The incidence of no pain was significantly higher

in both groups M1 and M2 compared to the control group (p -value < 0.05), indicating that the addition of fentanyl to propofol may reduce pain during injection. Furthermore, there was no significant difference in the incidence of no pain among groups M1 and M2 (p -value: 0.573), suggesting that the two different doses of fentanyl used in the mixture did not result in differential pain reduction. These findings suggest that the use of the fentanyl-propofol combination may effectively reduce the incidence of pain during propofol injection, regardless of the dosage of fentanyl used.

Incidence of mild pain. In the control group, a total of 13.3% of patients (4 out of 30) reported experiencing mild pain during propofol injections. In contrast, in the group

Table 4. Incidence of moderate pain as compared in three study groups

Pain score	Groups	N (%)	P-value
Moderate pain	Control M1	8/30 (26.7%) 6/30 (20%)	0.542
Moderate pain	Control M2	8/30 (26.7%) 6/30 (20%)	0.542
Moderate pain	M1 M2	6/30 (20%) 6/30 (20%)	1

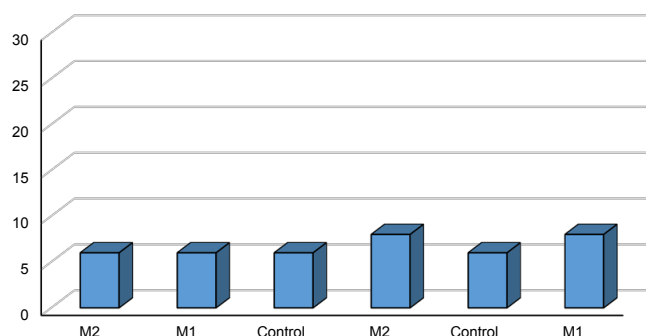


Fig. 3. Incidence of moderate pain as compared in three study groups

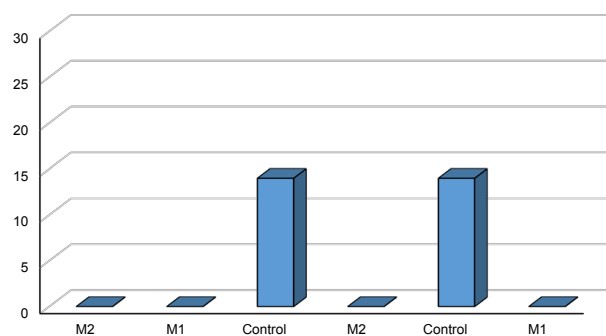


Fig. 4. Incidence of severe pain as compared in three study groups

Table 5. Incidence of severe pain as compared in three study groups

Pain score	Groups	N (%)	P-value
Severe pain	Control M1	14/30 (46.7%) 0/30 (0%)	0.0
Severe pain	Control M2	14/30 (46.7%) 0/30 (0%)	0.0
Severe pain	M1 M2	0/30 (0%) 0/30 (0%)	1

M1, 40% of patients (12 out of 30), and in the group M2, 33.3% (10 out of 30) reported experiencing mild pain. The incidence of mild pain was found to be significantly higher in both groups M1 and M2 compared to the control group (p -value < 0.05). However, no significant difference was observed between groups M1 and M2 in terms of mild pain (p -value: 0.564) (p -value: 0.573), indicating that the two fentanyl dosage groups did not differ significantly in reports of mild pain incidence.

Incidence of moderate pain. The incidence of moderate pain was comparable between groups M1 and M2, with both groups exhibiting a 20% of incidence (6 out of 30 patients). Notably, this incidence was lower than that observed in the group C, where the incidence of moderate pain was 26.7% (9 out of 30 patients), but the difference did not reach statistical significance (p -value: 0.564).

Incidence of severe pain. In the control group, 46.7% of patients (14/30) experienced severe pain, whereas no patients did in groups M1 and M2 (statistically significant (p -value: 0.0)).

Discussion

Due to its unique pharmacological characteristics, notably its rapid onset and short duration, propofol is now one of the most widely utilized anesthetic drugs for sedation, induction, and maintenance of anesthesia [15]. The most frequent adverse effect of injections is

discomfort. To lessen the discomfort during the injection of propofol, several trials have been conducted. In this study, we examined the effectiveness of a modest dosage of fentanyl to lessen the discomfort caused by propofol. In our study, the overall incidence of no pain during injection of propofol in the control group was 13.3% compared with 40% in the group M1, 46.7% in the group M2. It was found that there was a significant difference in the incidence of no pain in the control group in comparison to both groups who received propofol-fentanyl mixture (p < 0.05).

No patient (0%) in either group receiving the fentanyl-propofol combination experienced severe pain, whereas 14 patients (46.7%) in the control group experienced (p -value: 0.000). This study found that the fentanyl-propofol combination reduced pain severity when compared to the control group, and there was no difference between the two fentanyl doses.

Our results show a significant decrease in propofol injection pain in both groups who received the mixture compared to the control group and there was no difference between the doses of fentanyl in reducing propofol injection pain, proving that a low dose of fentanyl is preferable to avoid side effects and increase the cost.

N. Kizilcik et al. (2015) reported that fentanyl mixed with propofol reduced injection pain significantly compared with the control and fentanyl pretreatment groups that goes with our study and in addition, our study shows

no difference between two doses of fentanyl when mixed with propofol [8]. M. Eriksson et al. (1997) [5] reported that decreasing the pH of propofol resulted in a lower concentration of propofol in the aqueous phase, which goes with our study. J. H. Helmer et al. (1990) [6] reported a significant decrease in the incidence of propofol injection pain, from 40 to 16%. In our study, the incidence of severe pain was 46.7% in the control group and 0% in both groups who received 2 ml and 4 ml of fentanyl in the fentanyl-propofol combination. J. T. Stewart et al. (2000) show that propofol and fentanyl were compatible when mixed, which goes with our study that showed that no precipitation was seen in the syringe [18].

In conclusion, fentanyl mixed with propofol reduced propofol injection pain significantly compared with the control groups and there was no difference between fentanyl doses.

There are other methods of decreasing the pain of propofol injection: ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection [1]; ephedrine reduces the pain from propofol injection [4]; small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection [9]; effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection [2].

Conclusions

Our research demonstrated that there was no change in fentanyl dosages and that the incidence of pain after

propofol injection was decreased by the fentanyl-propofol combination. Nobody in the two groups who got the fentanyl-propofol combination had significant pain.

Recommendations

We advise that patients getting the fentanyl-propofol combination receive low-dose fentanyl instead of higher dose since it is more cost-effective and pleasant for the patient. More research is needed to determine the effects of low-dose fentanyl in the fentanyl-propofol combination.

Limitation. The limitations of the present study were that the ASA physical status is limited to classes I and II and we didn't examine how gender or age affected outcomes. Patients under the age of 18 were not included in this research, because they are frequently having poor coordination during clinical procedures [14].

Ethics approval and consent to participate. The ethical code for this study (227 on 25/10/2022) was provided by Al-Najaf health director for doing the research in the operation room of elective surgery on the first and second floors in Al-Sader Teaching Hospital, Najaf, Iraq.

Availability of data and material. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

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

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. (No funding source to be declared).

Acknowledgment. The authors are grateful to the 4th stage students of Al-Mustaqbal University, Department of Anesthesia Techniques and Abbas Mutashar Shanawa, Ghadeer Walaa Jawad, Sukayna Salem Jawed, Israa Salim Hashim, Sarah Fares Nemah, Ali Jassim Waheed, Muntedther Nizar Abbes, Saad Fares Alwan for their valuable effort and active participation in this study.

REFERENCES

1. Ambesh S.P., Dubey P.K., Sinha P.K. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection. *Anesthesia and Analgesia*, 1999, vol. 89, no. 1, pp. 197–199. Doi: 10.1097/0000539-199907000-00035.
2. Barker P., Langton J.A. Effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection. *Anaesthesia*, 1991, vol. 46, no. 12, pp. 1069–1070. Doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb09927.x.
3. Basaranoglu G., Erden V., Delatioglu H. Reduction of pain on injection of propofol: A comparison of fentanyl with remifentanyl. *Anesth Analg.*, 2002, vol. 94, pp. 1040–1041. Doi: 10.1097/0000539-200204000-00053.
4. Cheong Mi A. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesthesia and Analgesia*, 2002, vol. 95, no. 5, pp. 1293–1296. Doi: 10.1097/0000539-200211000-00035.
5. Eriksson M., Englesson S., Niklasson F. et al. Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth.*, 1997, vol. 78, pp. 502–506. Doi: 10.1093/bja/78.5.502.
6. Helmers J.H., Kraaijenhagen R.J., Leeuwen L.V. et al. Reduction of pain on injection caused by propofol. *Can J Anaesth.*, 1990, vol. 37, pp. 267–268. Doi: 10.1007/BF03005485.
7. King S.Y., Davis F.M., Wells J.E. et al. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg.*, 1992, vol. 74, pp. 246–249. Doi: 10.1213/0000539-199202000-00013.
8. Kizilcik N., Ferdi Menda F., Bilgen S. et al. Effect of fentanyl-Propofol mixture on propofol injection pain: a randomized clinical trial. *Korean J Anesthesiol.*, 2015, vol. 68, no. 6, pp. 556–560. Doi: 10.4097/kjae.2015.68.6.556.
9. Koo S.-W., Cho S.-J., Kim Y.R. et al. Small dose ketamine reduces the pain of propofol injection. *Anesthesia and Analgesia*, 2006, vol. 103, no. 6, pp. 1444–1447. Doi: 10.1213/01.ane.0000243334.83816.53.
10. Mangar D., Holak E.J. A tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. *Anesthesia and Analgesia*, 1992, vol. 74, pp. 250–252. Doi: 10.1213/0000539-199202000-00014.
11. Pang W.W., Mok M.S., Huang S. et al. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: A comparative study. *Anesth Analg.*, 1998, vol. 86, pp. 382–386. Doi: 10.1097/0000539-199802000-00031.
12. Picard P., Tramèr M.R. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. *Anesth Analg.*, 2000, vol. 90, pp. 963–969. Doi: 10.1097/0000539-200004000-00035.
13. Scott R.P., Saunders D.A., Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anesthesia*, 1988, vol. 43, pp. 492–494. Doi: 10.1111/j.1365-2044.1988.tb06641.x.
14. Silva L.M., Braz L.G., Módolo N.S. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J. Pediatr (Rio J.)*, 2008, vol. 84, pp. 107–113. Doi: 10.2223/JPED.1763.
15. Smithburger P.L., Patel M.K. Pharmacologic Considerations surrounding sedation, delirium, and sleep in critically ill adults: a narrative review. *J Pharm Pract.*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 271–291. Doi: 10.1177/0897190019840120.
16. Smith I., White P.F., Nathanson M. et al. Propofol: an update on its clinical uses. *Anesthesiology*, 1994, vol. 81, pp. 1005–1043.

17. Stark R.D., Binks S.M., Dutka V.N. et al. A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgraduate Medical Journal*, 1985, vol. 61, no. 5, pp. 152–156. PMID: 3877284.
18. Stewart J.T., Warren F.W., Maddox F.C. et al. The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22 degrees-24 degrees C. *Anesth Analg.*, 2000, vol. 90, pp. 1450–1451. Doi: 10.1097/00000539-200006000-00037.
19. Zhang Q., Yu Y., Lu Y. et al. Systematic review and meta-analysis of propofol versus barbiturates for controlling refractory status epilepticus. *BMC Neurol.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 55. Doi: 10.1186/s12883-019-1281-y.
20. Wagner D.S., Yap J.M., Bradley K.M. et al. Assessing parent's preferences for the avoidance of undesirable anesthesia side effects in their children undergoing surgical procedures. *Paediatr Anaesth.*, 2007, vol. 17, pp. 1035–1042. Doi: 10.1111/j.1460-9592.2007.02261.x.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ahmed Adnan Sahib

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

Qusay Abdulazhara Yaqoob

Assistant Professor, Department of Surgery, College of Medicine, University of Kufa, Al-Kufa Street, Najaf, Iraq.
E-mail: Qusaya.al-ubeady@uok.edu.iq,
ORCID: 0000-0002-8290-2491

Mohammed AbdulZahra Sasaa

MSc. Anesthetist, Department of Anesthesia Techniques, Al-Mustaqbal University, Hilla Najaf Street, Babil, Iraq.
E-mail: Mohammed.abulzahra@uomus.edu.iq,
ORCID: 0000-0001-7101-3421, Phone: 00964 7718991533

Thaer Kareem Atabi

MSc. Anesthetist, Department of Anesthesia Techniques, Al-Kut University College, Road of Alhayi, Kut, Wasit, Iraq.
E-mail: thaer.kareem@alkutcollege.edu.iq,
ORCID: 0009-0000-1152-5628

Ahmed M. Radeef

MSc. Anesthetist, Department of Anesthesia Techniques, Al-Mustaqbal University, Hilla Najaf Street, Babil, Iraq.
E-mail: ahmed.maki@uomus.edu.iq,
ORCID: 0000-0002-8250-8793



Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом

А. Ю. СИМОНОВА¹⁻³, М. М. ПОЦХВЕРИЯ^{1,2}, М. В. БЕЛОВА^{1,2}, К. К. ИЛЬЯШЕНКО^{1,3}, В. В. КУЛАБУХОВ¹, Л. Р. АСАНОВА¹

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, РФ

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

³ Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ацетилцистеин (АЦЦ) является эффективным антидотом при отравлении парацетамолом. Существуют различные схемы его применения – при этом в настоящее время отсутствуют сведения о наиболее приоритетной из них при данной патологии. Немногочисленные исследования указывают на эффективность 12-часового протокола введения АЦЦ при отравлениях парацетамолом. Однако для внедрения в мировую практику модифицированной 12-часовой схемы не хватило обоснований.

Цель – сравнение эффективности применения 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлениях парацетамолом.

Материалы и методы. Обследованы 43 пациента с острым отравлением парацетамолом. Исследуемую группу (проспективную) составили 23 больных, которым проводили 12-часовой протокол АЦЦ, в группу сравнения (ретроспективную) с использованием 21-часового протокола АЦЦ вошли 20 пациентов. Группы были сопоставимы. Конечными точками являлись: уровень АЛТ в крови, частота аллергических реакций, длительность лечения в реанимации, срок нахождения в стационаре.

Результаты. 12-часовой и 21-часовой протоколы внутривенного введения АЦЦ при отравлении парацетамолом одинаково эффективны в отношении профилактики поражения печени, о чем свидетельствовали результаты исследования: в обеих группах при раннем начале введения антидота (в первые 8 часов) повышения уровня АЛТ не было отмечено. Применение 12-часового протокола внутривенного введения АЦЦ приводит к сокращению срока пребывания в реанимационном отделении в 1,5 раза ($p = 0,001$), длительности лечения в стационаре в 1,3 раза ($p = 0,034$) по сравнению 21-часовым протоколом. Частота возникновения аллергических реакций при проведении 21-часового протокола введения АЦЦ составляла 10%, при 12-часовой схеме АЦЦ аллергических реакций отмечено не было.

Выводы. Полученные данные показывают, что оба протокола введения АЦЦ при раннем их применении одинаково эффективны в профилактике токсического поражения печени, при этом введение АЦЦ по 12-часовому протоколу приводит к меньшему числу нежелательных реакций, сокращению срока пребывания в реанимации и длительности госпитализации.

Ключевые слова: отравление парацетамолом, токсикология, лечение отравления парацетамолом, ацетилцистеин, антидотная терапия, острое отравление

Для цитирования: Симонова А. Ю., Поцхверия М. М., Белова М. В., Ильяшенко К. К., Кулабухов В. В., Асанова Л. Р. Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 46–53. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53.

Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning

A. YU. SIMONOVA¹⁻³, M. M. POTSKHVERIYA^{1,2}, M. V. BELOVA^{1,2}, K. K. ILYASHENKO^{1,3}, V. V. KULABUHOV¹, L. R. ASANOVA¹

¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Research and Applied Toxicology Center of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Acetylcysteine (ACC) is an effective antidote for paracetamol poisoning. There are various schemes for its application. At the same time, there is currently no information about the most priority of them in this pathology. Few studies indicate the effectiveness of the 12-hour protocol for ACC administration in paracetamol poisoning. However, there were not enough justifications for the introduction of a modified 12-hour scheme into world practice.

The objective was to compare the effectiveness of the 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning.

Materials and methods. 43 patients with acute paracetamol poisoning were examined. The study group (prospective) consisted of 23 patients who underwent the 12-hour ACC protocol; the comparison group (retrospective) with the 21-hour ACC protocol included 20 patients. Groups were comparable. The endpoints were: ALT blood level, the frequency of allergic reactions, the duration of treatment in the ICU, the duration of stay in the hospital.

Results. The 12-hour and 21-hour protocols for intravenous administration of ACC in case of paracetamol poisoning are equally effective in preventing liver damage, as evidenced by the results of the study: in both groups, when the antidote was started early (in the first 8 hours), there was no increase in ALT levels. The use of the 12-hour protocol for intravenous administration of ACC leads to a reduction in the duration of stay in the ICU by 1.5 times ($p = 0,001$), the duration of hospital treatment by 1.3 times ($p = 0,052$) compared to the 21-hour protocol. The frequency of allergic reactions during the 21-hour protocol of ACC administration was 10%; with the 12-hour ACC scheme, no allergic reactions were noted.

Conclusions. The data obtained show that both protocols for the administration of ACC, when used early, are equally effective in preventing toxic liver damage, while the administration of ACC according to the 12-hour protocol leads to fewer adverse reactions, a reduction in the duration of stay in the ICU and the duration of hospitalization.

Key words: paracetamol poisoning, toxicology, treatment of paracetamol poisoning, acetylcysteine, antidote therapy, acute poisoning

For citation: Simonova A. Yu., Potkhveriya M. M., Belova M. V., Ilyashenko K. K., Kulabuhov V. V., Asanova L. R. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 46–53. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53.

Для корреспонденции:
Анастасия Юрьевна Симонова
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru

For correspondence:
Anastasia Yu. Simonova
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru

Введение

Парацетамол (ацетаминофен) является широко используемым безрецептурным жаропонижающим и болеутоляющим препаратом [2–4, 9]. Прием парацетамола является безопасным в терапевтических дозах, однако его передозировка приводит к развитию печеночной недостаточности, что было установлено в 1966 г. В настоящее время отравление парацетамолом является наиболее частой причиной поражения печени в развитых странах [1, 7, 9, 15].

Ацетилцистеин (АЦЦ) является антидотом при отравлении парацетамолом. Механизм его действия заключается в восполнении запасов глутатиона печени. Назначается АЦЦ при наличии риска поражения печени. При этом он наиболее эффективен в случае начала его введения в первые 8 часов после приема парацетамола. Ключом к эффективному лечению является начало антидотной терапии до повышения уровня аминотрансфераз печени в крови.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования по изучению эффективности АЦЦ для профилактики поражения печени по этическим соображениям. Однако ряд исследований доказывает высокую эффективность раннего введения АЦЦ, т. е. в первые 8 часов от момента приема парацетамола; наряду с этим установлено его положительное влияние в случае уже развившейся печеночной недостаточности [13, 14]. Между исследователями продолжаются споры о наиболее эффективном способе и продолжительности введения АЦЦ. Существуют различные схемы его применения. Наиболее часто используются 20-часовые и 21-часовые схемы внутривенного введения АЦЦ. От перорального введения препарата клиницисты отказываются и предпочтение отдают внутривенному введению, поскольку курс терапии значительно короче (20–21 час против 72 часов). В литературе имеются сообщения об эффективности 12-часового протокола при отравлении парацетамолом (SNAP) [16]. Отмечено, что данная схема введения АЦЦ также эффективна по сравнению с 21-часовым протоколом, технически упрощает его введение и уменьшает количество побочных явлений. Несмотря на то, что режим SNAP был описан в токсикологических базах, в том числе TOXBASE, пока он не внедрен в мировую практику, поскольку эффективность не считается достаточно доказанной [15].

Цель – сравнить эффективность применения 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлениях парацетамолом.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование с ретроспективной группой сравнения на базе

отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период 2021–2022 гг., одобренное комитетом по био-медицинской этике (протокол № 2-21 от 29.03.2021 г.).

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с острым отравлением парацетамолом после однократного приема токсической дозы;
- 2) возраст от 18 до 65 лет;
- 3) наличие показаний к назначению антидотной терапии: концентрация парацетамола выше «лечебной» линии по номограмме Рамэка – Мэтью 150 [12], при неизвестном времени приема обнаружение концентрации парацетамола в крови более 10 мкг/мл, при приеме парацетамола в анамнезе и наличия признаков поражения печени.

Критерии невключения в исследование:

- 1) обнаружение при химико-токсикологическом исследовании других токсичных веществ в диапазоне выше терапевтического;
- 2) концентрация парацетамола ниже «лечебной» линии по номограмме Рамэка – Мэтью (150), что указывало на низкий риск развития поражения печени;
- 3) возраст старше 65 лет.

Пациентам исследуемой группы проводили внутривенное введение АЦЦ по 12-часовому протоколу: I этап – 100 мг/кг в течение 2 часов, II этап – 200 мг/кг в течение 10 часов. Суммарная доза составила 300 мг/кг. После проведения 12-часовой схемы введения АЦЦ осуществляли контроль сыровоточного уровня парацетамола, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. В случае обнаружения парацетамола в крови более 20 мкг/мл или повышения уровня АЛТ и АСТ более чем в 2 раза от референтных значений, продолжали введение АЦЦ по 20-часовому двухэтапному протоколу (I этап – 200 мг/кг в течение 4 часов, 100 мг/кг в течение 16 часов) [16]. В группе сравнения (ретроспективной) пациентам внутривенно вводили ацетилцистеин по 21-часовому протоколу в 3 этапа: I – насыщающая доза АЦЦ в первые 60 мин (150 мг/кг), II – поддерживающая доза 50 мг/кг в течение 4 часов, III этап – 100 мг/кг в течение 16 часов. Суммарная доза составила также 300 мг/кг. При повторном обнаружении в крови концентрации парацетамола более 10 мкг/мл через 21 час после начала введения АЦЦ или повышения АЛТ и АСТ более чем в 2 раза от референтных значений продолжали внутривенное введение АЦЦ по 21-часовому протоколу. В случае отсутствия необходимости проведения детоксикационной и антидотной терапии пациенты были переведены из реанимационного отделения в отделение острых отравлений.

Первичной конечной точкой являлось повышение концентрации АЛТ в крови выше референтных значений. Также проводили оценку длительности лечения в реанимационном отделении, срок пребывания в стационаре.



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Пациентам обеих групп при поступлении в стационар начинали вводить внутривенно АЦЦ (I этап). После получения концентрации определяли риск развития гепатотоксического эффекта (при известном времени приема парацетамола). С этой целью использовали номограмму Рамэка – Мэтью («лечебная» линия 150): прямая линия («лечебная» линия) начинается от 150 мкг/мл (через 4 часа от момента приема), проходит через 37,5 мкг/мл (через 12 часов) и заканчивается в точке 4,7 мкг/мл (через 24 часа). «Лечебная» линия соответствует критическим значениям концентрации парацетамола в крови, при которых риск поражения печени высок и необходимо применение антидотной терапии [12]. В случае отсутствия данных о времени приема парацетамола ориентировались на концентрацию парацетамола и уровень АЛТ, АСТ в крови пациентов.

В каждом конкретном случае для сравнения концентраций парацетамола в крови больных был рассчитан индекс парацетамола (ИП) в связи с тем, что временной диапазон от момента приема препарата до химико-токсикологического исследования у каждого пациента был разным. ИП для отдельного больного рассчитывали как соотношение сывороточной концентрации парацетамола к уровню парацетамола, соответствующего «лечебной» линии по номограмме Рамэка – Мэтью 150, в данное время.

Концентрацию парацетамола в крови у всех пациентов определяли при поступлении в стационар методом хромато-масспектрометрии на приборе Agilent 7890B с масс-селективным детектором 5977B

после экстракционного выделения из крови, а также повторно после проведения 12-часового или 21-часового протокола внутривенного введения АЦЦ.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка ($n \leq 50$). В связи с тем, что распределение было ненормальным, определяли медиану (Me), 25 и 75 процентиля в виде Me (Q_1 ; Q_3). Категориальные данные представлены в виде n (%). Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием критерия Манна – Уитни (кр. M–W) (независимые группы). Для сравнения категориальных данных между группами применяли точный критерий Фишера. Уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 43 пациента с отравлением парацетамолом (ацетаминофеном): исследуемую группу составили 23 пациента, в группу сравнения вошли 20 больных (рис. 1).

Оценка общей характеристики пациентов показала, что группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности и другим показателям, в том числе по количеству пациентов с отравлением «массивными» дозами парацетамолом (более 30–40 г или выше линии номограммы 300 мкг/мл), при которых, согласно ряду исследований не всегда эффективен «классический» 21-часовой протокол

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Показатель	Исследуемая группа (12-часовой протокол АЦЦ)	Группа сравнения (21-часовой протокол АЦЦ)	p
Количество пациентов, n	23	20	
Возраст, годы Me (Q1;Q3)	22,0 (19,0; 26,0)	21,5 (20,0; 32,0)	0,864
Мужчины, n (%)	5 (21,7)	4 (20)	1,0
Женщины, n (%)	18 (78,3)	16 (80)	1,0
Число пациентов с исходно повышенными уровнями АЛТ и АСТ в крови (более 50 Ед/л), n (%)	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Время от момента приема до госпитализации в стационар, ч, Me (Q1;Q3)	4,0 (2,5; 7,0)	6,0 (2,0; 14,5)	0,494
Индекс парацетамола, Me (Q1;Q3)	2,30 (1,15; 5,20)	2,67 (1,46; 5,45)	0,693
Введение активированного угля, n (%)	14 (61)	11 (55)	0,763
Число пациентов с отравлением «массивной» дозы	2 (8,7)	2 (10)	1,0

Таблица 2. Результаты оценки клинических критериев эффективности у пациентов с острым отравлением парацетамолом

Table 2. Results of evaluation of clinical efficacy criteria in patients with acute paracetamol poisoning

Показатель	Исследуемая группа (12-часовой протокол АЦЦ) (n = 23)	Группа сравнения (21-часовой протокол АЦЦ) (n = 20)	p
Число пациентов с повышением АЛТ выше референтных значений после введения АЦЦ, n (%)	3 (13)	6 (30)	0,263
Повторное проведение протокола АЦЦ, n (%)	4 (17,4)	6 (30)	0,473
Тошнота, рвота при введении АЦЦ, n (%)	8 (34)	10 (50)	1,000
Аллергическая реакция при введении АЦЦ, n (%)	0	2 (10)	0,210
Гемодиализ, n (%)	0	0	–
Летальность, n (%)	0	0	–

Таблица 3. Результаты оценки поражения печени у пациентов с исходным уровнем АЛТ в крови в пределах референтных значений

Table 3. Results of assessing liver damage in patients with initial blood levels of ALT within the reference values

Показатель	Исследуемая группа (12-часовой протокол АЦЦ)	Группа сравнения (21-часовой протокол АЦЦ)	p
Количество пациентов, n	22	16	–
Увеличение уровня АЛТ до 150 Ед/л, n (%)	2 (9,1%)	0	0,499
Увеличение уровня АЛТ более 150 Ед/л, n (%)	0	2 (12,5)	0,171
Всего пациентов с увеличением АЛТ выше референтных значений	2 (9,1)	2 (12,5)	1,000

АЦЦ и, вероятно, необходимо увеличивать дозу АЦЦ [5, 6, 8, 10] (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что в исследуемой группе число пациентов, у которых наблюдали гепатотоксический эффект, было 3 (1 – с исходно повышенным уровнем АЛТ в крови) против 6 (у 4 исходно были повышен уровень АЛТ в крови) в группе сравнения. Повторное проведение внутривенного введения АЦЦ потребовалось в 4 случаях в исследуемой группе, в группе сравнения у – 6 больных. Статистически значимых различий между группами не было (табл. 2).

Развитие печеночной энцефалопатии, острого почечного повреждения ни в одном случае не зарегистрировано, гемодиализ никому из пациентов обеих групп не проводили. Показаний для трансплантации печени не было. Летальных исходов не было. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Следует отметить, что в исследуемой группе в 34% случаев наблюдали тошноту

у пациентов, в группе сравнения – в 50%. Вероятно, это было обусловлено либо побочным действием при введении насыщенной дозы АЦЦ, либо клиническим проявлением после приема токсической дозы парацетамола. У 2 пациентов в группе сравнения установлено развитие аллергических реакций при введении насыщенной дозы АЦЦ. В исследуемой группы пациентов с аллергическими проявлениями не было.

Для сравнительной оценки эффективности 2 режимов введения АЦЦ при отравлении парацетамолом отдельно проводили анализ пациентов, у которых исходный уровень АЛТ в крови был в пределах референтных значений. В исследуемой группе у 2 пациентов обнаружено повышение АЛТ более 40 Ед/л (71 Ед/л, 59 Ед/л), в группе сравнения – аналогично у 2 пациентов, однако более 150 Ед/л (826 Ед/л и 1322 Ед/л) (табл. 3). Во всех случаях время от момента приема парацетамола до начала введения АЦЦ составило более 8 часов, в одном случае в группе сравнения достигало 24 часов.

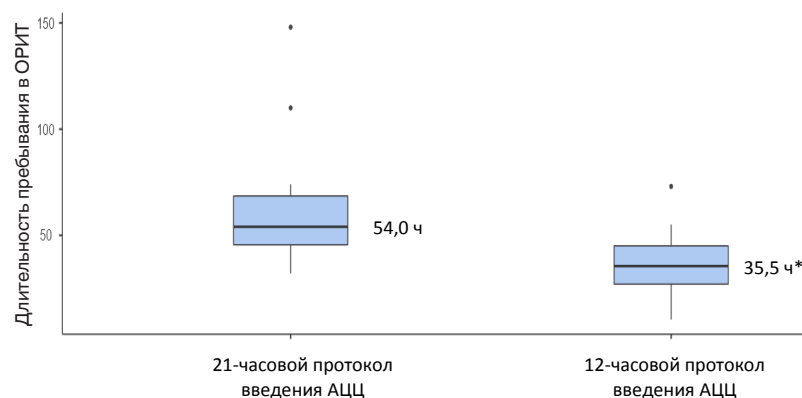


Рис. 2. Диаграмма размаха длительности пребывания в ОРИТ в зависимости от протокола введения АЦЦ: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$)

Fig. 2. Diagram of the range of duration of stay in the ICU depending on the protocol for the introduction of ACC: * – differences in indicators are statistically significant between groups ($p < 0.05$)

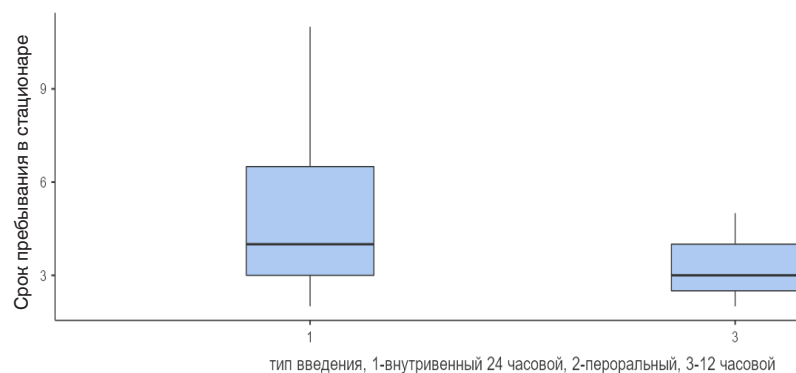


Рис. 3. Диаграмма размаха срока пребывания в стационаре в зависимости от протокола введения АЦЦ: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p < 0,05$)

Fig. 3. Diagram of the range of duration of stay in the hospital, depending on the protocol for the introduction of ACC: * – differences in indicators are statistically significant between groups ($p < 0.05$)

Мы отдельно проанализировали пациентов с отравлением парацетамолом «массивными» дозами (2 пациента в исследуемой группе, 2 – в группе сравнения). Им проводили антидотную терапию аналогично другим пациентам в группах; при этом всем больным с «массивной» передозировкой потребовалось повторное введение АЦЦ по протоколу. В группе сравнения у 2 пациентов наблюдали развитие поражения печени, время от момента приема парацетамола до введения АЦЦ составило 17 часов у одного больного и 24 часа у второго. В исследуемой группе у 2 пациентов была начата антидотная терапия через 4 часа с момента приема парацетамола, повторное введение АЦЦ по 20-часовому протоколу проводили в связи с высокой концентрацией парацетамола в крови (более 20 мкг/мл) после окончания 12-часового протокола. Гепатотоксического эффекта у них не наблюдали.

Статистический анализ показал, что медиана срока нахождения в ОРИТ при проведении 12-часового протокола внутривенного введения АЦЦ составляет 35,5 (27,0; 45,0) часов против 54,0 (45,5; 68,5) часов ($p = 0,001$) в группе сравнения (рис. 2).

Медиана длительности пребывания в стационаре составила при 12-часовом протоколе АЦЦ 3,0 (2,5; 4,0) против 4,0 (3,0; 6,5) суток ($p = 0,034$) у лиц сравниваемой группы (рис. 3).

Обсуждение

АЦЦ является высокоэффективным антидотом при отравлении парацетамолом [3, 4, 9, 11]. Согласно данным литературы, применение наиболее часто используемого 21-часового протокола внутривенного введения АЦЦ приводит к высокой частоте возникновения нежелательных явлений, в том числе тошноте и аллергическим реакциям и, соответственно, к увеличению времени госпитализации больных [12]. Результаты проведенных в Великобритании ретроспективных исследований показали, что при применении более короткого режима введения АЦЦ (12-часового, исследование «SNAP») наблюдается меньше нежелательных явлений из-за более низкой концентрации АЦЦ в крови на I этапе, эффективность аналогична 21-часовому протоколу [16, 17]. При фармакокинетиче-

ском моделировании авторы сделали аналогичные выводы [17].

В нашем исследовании мы установили, что оба протокола введения АЦЦ имеют одинаковую эффективность в отношении профилактики поражения печени при отравлении парацетамолом при условии введения антидота в течение 8 часов с момента приема препарата. В обеих группах было по 2 больных с повышением уровня АЛТ и АСТ в крови на фоне введения АЦЦ, во всех случаях время начала введения антидота было более 8 часов и достигало 24 часов. После введения АЦЦ у этих больных отмечали положительную динамику клинических и лабораторных данных. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [4, 9, 16].

Отмечено отсутствие аллергических реакций при введении АЦЦ по 12-часовому протоколу, тогда как при 21-часовом протоколе нежелательные явления наблюдали у двух больных. Аналогичные результаты были получены ранее при проведении исследования «SNAP»: анафилактические реакции наблюдались у 11% пациентов при 21-часовом протоколе АЦЦ, в 2% случаев – при 12-часовом протоколе [16]. Вероятно, это обусловлено более продолжительным I этапом и меньшей пиковой концентрацией АЦЦ в крови при 12-часовом протоколе. Авторы отмечают, что это не опасно для жизни пациентов, как правило, неблагоприятные реакции быстро купируются, однако нередко требуется прерывание антидотного лечения или отказ от него, что приводит к негативным последствиям.

Введение антидота по 12-часовому протоколу происходит в 2 этапа, это приводит к меньшему количеству ошибок персонала при его применении, что сказывается на результатах лечения. При проведении 12-часового протокола введения АЦЦ установлено статистически значимое сокращение срока нахождения больных в ОРИТ (35,5 [27,0; 45,0] часов против 54,0 [45,5; 68,5] часов), а также

длительности лечения в стационаре (3,0 (2,5; 4,0) против 4,0 [3,0; 6,5] суток).

Следует также учитывать, что при 12-часовом протоколе 300 мг/кг АЦЦ вводят в течение 12 часов, т. е. в более короткий промежуток времени, и у больных с высоким риском поражения печени уже через этот период времени начинается повторное введение АЦЦ. Вероятно, данная схема введения АЦЦ эффективна также будет для пациентов с отравлением «массивными» дозами парацетамола, поскольку в одинаковый промежуток времени вводят дозу АЦЦ выше, чем при «классическом» протоколе.

Полученные данные показывают, что оба протокола введения АЦЦ при острых отравлениях парацетамолом эффективны в профилактике токсического поражения печени. Однако следует отметить меньшее число нежелательных реакций, сокращение сроков пребывания в ОРИТ и госпитализации на фоне введения АЦЦ по 12-часовому протоколу.

Следует отметить, что наше исследование ограничено небольшой выборкой пациентов. Для подтверждения результатов требуется дальнейшее проведение исследования и накопление опыта.

Выводы

1. 12-часовой и 21-часовой протоколы внутривенного введения АЦЦ при отравлении парацетамолом одинаково эффективны в отношении профилактики поражения печени при условии его использования в первые 8 часов с момента отравления и нормальном исходном уровне АЛТ.

2. Применение 12-часового протокола внутривенного введения АЦЦ приводит к сокращению срока пребывания в ОРИТ в 1,5 раза ($p = 0,001$), продолжительность лечения в стационаре в 1,3 раза ($p = 0,034$) по сравнению с 21-часовым.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Оценка влияния хронической алкогольной интоксикации на некоторые показатели вегетативной нервной системы и когнитивных функций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 32–38. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38.
- Белова М. В., Ильяшенко К. К., Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Трусов Г. В. Структура острых экзотоксикозов в первые три месяца пандемии COVID-19 (по данным отделения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ») // Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 27–32. Doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-27-32.
- Ильяшенко К. К., Симонова А. Ю., Белова М. В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте // Токсикологический вестник. – 2017. – № 1 (142). – С. 10–14. Doi: 10.36946/0869-7922-2017-1-10-14.
- Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Белова М. В. и др. Лечение острых отравлений парацетамолом // Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 249–257. Doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257.
- Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Белова М. В. и др. Модификация антидотной терапии при отравлениях вследствие массивного приема

REFERENCES

- Alkalaev R.N., Sharipova V.Kh., Stopnitskiy A.A., Khozhiev Kh.Sh. Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 32–38. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38. (In Russ.)
- Belova M.V., Ilyashenko K.K., Simonova A.Yu., Potshkveriya M.M., Trusov G.V. The structure of acute exotoxicosis during the first three months of the COVID-19 pandemic (according to the acute toxicosis department of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine). *Emergency Medical Care*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 27–32. Doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-27-32. (In Russ.)
- Ilyashenko K.K., Simonova A.Yu., Belova M.V. A structural analysis of acute exotoxicoses in people of elderly and senile age. *Toxicological Review*, 2017, vol. 1, no. 142, pp. 10–14. Doi: 10.36946/0869-7922-2017-1-10-14. (In Russ.)
- Simonova A.Yu., Potshkveriya M.M., Belova M.V. et al. On the Treatment of Acute Poisoning with Paracetamol. *Emergency Medical Care*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 249–257. Doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257. (In Russ.)
- Simonova A.Yu., Potshkveriya M.M., Belova M.V. et al. Modification of antidote therapy for poisoning due to massive admission of paracetamol.

- парацетамола // Трансплантология. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 444–451. Doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-444-451.
6. Симонова А. Ю., Поцхверия М. М., Ильяшенко К. К. и др. Модификация антидотной терапии при отравлениях парацетамолом // Развивая вековые традиции, обеспечивая «Санитарный щит» страны: материалы XIII Всероссийского съезда гигиенистов, токсикологов и санитарных врачей с международным участием, посвященного 100-летию основания Государственной санитарно-эпидемиологической службы России, (Москва, 26–28 октября 2022 г.). – Мытищи: Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана, 2022. – С. 275–278.
 7. Удальцов М. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. Острые отравления метадон у детей: диагностика и лечение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39.
 8. Cairney D. G., Beckwith H. K., Al-Hourani K. et al. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 405–410. Doi: 10.3109/15563650.2016.1159309.
 9. Chiew A. L., Gluud C., Brok J. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. CD003328. Doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3.
 10. Chiew A. L., Isbister G. K., Kirby K. A. et al. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2) // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2017. – Vol. 55, № 10. – P. 1055–1065. Doi: 10.1080/15563650.2017.1334915.
 11. Clark R., Fisher J. E., Sketris I. S. et al. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study // *BMC Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 12. – P. 11. Doi: 10.1186/1472-6904-12-11.
 12. Medical Toxicology / Eds. by R. C. Dart. 3rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2004. – 2304 p.
 13. Harrison P. M., Keays R., Bray G. P. et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335, № 8705. – P. 1572–1573. Doi: 10.1016/0140-6736(90)91388-q.
 14. Heard K., Rumack B. H., Green J. L. et al. A single-arm clinical trial of a 48-hour intravenous N-acetylcysteine protocol for treatment of acetaminophen poisoning // *Clin Toxicol (Phila)*. – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 512–518. Doi: 10.3109/15563650.2014.902955.
 15. Humphries C., Roberts G., Taheem A. et al. SNAPTIMED study: does the Scottish and Newcastle Antiemetic Protocol achieve timely intervention and management from the emergency department to discharge for paracetamol poisoning? // *Emerg. Med. J.* – 2023. – V. 40, № 3. – P. 221–223. Doi: 10.1136/emered-2021-212180.
 16. Pettie J. M., Caparrotta T. M., Hunter R. W. et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose // *Eclinical Medicine*. – 2019. – Vol. 11. – P. 11–17. Doi: 10.1016/j.eclinm.2019.04.005.
 17. Wong A., Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2016. – V. 54, № 2. – P. 115–119. Doi: 10.3109/15563650.2015.1115055.
 - Transplantologiya. *The Russian Journal of Transplantation*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 444–451.
 6. Simonova A.Yu., Potkhveriya M.M., Belova M.V. et al. Modification of antidototherapy for poisoning due to massive admission of paracetamol. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 444–451. (In Russ.) Doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-444-451.
 7. Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A. Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39.
 8. Cairney D.G., Beckwith H.K., Al-Hourani K. et al. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2016, vol. 54, no. 5, pp. 405–410. Doi: 10.3109/15563650.2016.1159309.
 9. Chiew A.L., Gluud C., Brok J. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. CD003328. Doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3.
 10. Chiew A.L., Isbister G.K., Kirby K.A. et al. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2017, vol. 55, no. 10, pp. 1055–1065. Doi: 10.1080/15563650.2017.1334915.
 11. Clark R., Fisher J.E., Sketris I.S. et al. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol*, 2012, vol. 12, pp. 11. Doi: 10.1186/1472-6904-12-11.
 12. Medical Toxicology / Eds. by R.C. Dart. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 2304 p.
 13. Harrison P.M., Keays R., Bray G.P. et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*, 1990, vol. 335, no. 8705, pp. 1572–1573. Doi: 10.1016/0140-6736(90)91388-q.
 14. Heard K., Rumack B.H., Green J.L. et al. A single-arm clinical trial of a 48-hour intravenous N-acetylcysteine protocol for treatment of acetaminophen poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 512–518. Doi: 10.3109/15563650.2014.902955.
 15. Humphries C., Roberts G., Taheem A. et al. SNAPTIMED study: does the Scottish and Newcastle Antiemetic Protocol achieve timely intervention and management from the emergency department to discharge for paracetamol poisoning? *Emerg. Med. J.*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 221–223. Doi: 10.1136/emered-2021-212180.
 16. Pettie J.M., Caparrotta T.M., Hunter R.W. et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *Eclinical Medicine*, 2019, vol. 11, pp. 11–17. Doi: 10.1016/j.eclinm.2019.04.005.
 17. Wong A., Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2016, vol. 54, no. 2, pp. 115–119. Doi: 10.3109/15563650.2015.1115055.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»,
107045, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования МЗ РФ,
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Федеральный научно-клинический центр физико-химической
медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России,
119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Симонова Анастасия Юрьевна

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 107045, Russia.

Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education,
2/1, bldg. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-
Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency,
1a, Malaya Pirogovskaya STR., Moscow, 119435, Russia

Simonova Anastasia Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the

острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, ассистент кафедры клинической токсикологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, старший научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России.
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0003-4736-1068, SPIN: 3070-7183

Потсхверия Михаил Михайлович

канд. мед. наук, зав. научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, доцент кафедры клинической токсикологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
E-mail: potskhveriya@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0117-8663, SPIN: 6418-5480

Белова Мария Владимировна

д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, доцент кафедры клинической токсикологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
E-mail: manielabel@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0861-5945, SPIN: 6197-3906

Ильяшенко Капиталина Константиновна

д-р мед. наук, профессор, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России.
E-mail: toxikapa@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6137-8961, SPIN: 3555-6274

Кулабухов Владимир Витальевич

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.
E-mail: kulabuchovvv@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0003-1769-7038, SPIN: 8256-1630

Асанова Лола Рустамовна

младший научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.
E-mail: asanovalola@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2334-7010

Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Assistant of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Leading Research Fellow, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency.
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0003-4736-1068, SPIN: 3070-7183

Potskhveriya Michael M.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: potskhveriya@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0117-8663, SPIN: 6418-5480

Belova Maria V.

Dr. of Sci. (Biol.), Leading Research Fellow of the Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: manielabel@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0861-5945, SPIN: 6197-3906

Ilyashenko Kapitalina K.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant of the Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Leading Research Fellow, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency.
E-mail: toxikapa@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6137-8961, SPIN: 3555-6274

Kulabukhov Vladimir V.

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N. V. Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine.
E-mail: kulabuchovvv@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0003-1769-7038, SPIN: 8256-1630

Asanova Lola R.

Junior Research Fellow of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
E-mail: asanovalola@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2334-7010



<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-54-60>

Шкала mNUTRIC как предиктор летального исхода у критически больных пациентов с COVID-19: систематический обзор и метаанализ

А. О. СИВКОВ¹, Н. П. ШЕНЬ², И. Н. ЛЕЙДЕРМАН³, О. Г. СИВКОВ⁴

¹ АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмень, РФ

² Областная клиническая больница № 1, г. Тюмень, РФ

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

⁴ Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, г. Тюмень, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить прогностическую значимость шкалы нутритивного риска mNUTRIC в отношении летального исхода у пациентов отделений интенсивной терапии с COVID-19.

Материалы и методы. Систематический обзор и метаанализ проведены на основе протоколов Preferred Reporting Items for Systematic and meta-analysis. Были включены все обсервационные (перекрестные, когортные) и проспективные исследования. Поиск проводили в электронной базе данных PubMed и ограничили 2019–2023 гг. Условия для включения в исследование: 1) результат полимеразной цепной реакции на коронавирус SARS-CoV-2 – «положительный»; 2) пациенты, госпитализированные в ОРИТ; 3) возраст ≥ 18 лет; 4) оценка шкалы mNUTRIC в первые 48 часов госпитализации в ОРИТ.

Результаты. Количество включенных в обзор пациентов составило 1130, в количественный синтез (метаанализ) – 403. В проведенном метаанализе шансы внутрибольничной смертности у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 повышались в 1,8 раз при значении mNUTRIC ≥ 5 баллов. Гетерогенность исследований была незначительной ($I^2 = 0\%$, $p = 0,22$). При анализе 28-дневной летальности в ОРИТ у пациентов с mNUTRIC ≥ 5 повышались риски в 2,11 раз (95% ДИ: 1,38–3,22, $p = 0,005$). Все наблюдаемые изменения были статистически значимыми ($p < 0,00001$ и $p = 0,00005$ соответственно).

Заключение. В литературе мы не нашли систематического обзора и метаанализа, отражающего способность шкалы mNUTRIC прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Наше исследование показало, что данная шкала может предсказывать госпитальную и 28-дневную смертность в ОРИТ. Требуется дальнейшие исследования для более точной оценки летального исхода у данной категории пациентов.

Ключевые слова: шкала, mNUTRIC, внутрибольничная смертность, COVID-19, предиктор, критическое состояние

Для цитирования: Сивков А. О., Шень Н. П., Лейдерман И. Н., Сивков О. Г. Шкала mNUTRIC как предиктор летального исхода у критически больных пациентов с COVID-19: систематический обзор и метаанализ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 54–60. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-54-60.

mNUTRIC score as a predictor of the lethal outcome in critically ill patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis

A. O. SIVKOV¹, N. P. SHEN², I. N. LEYDERMAN³, O. G. SIVKOV⁴

¹ Medical and sanitary unit «Neftyanik», Tyumen, Russia

² Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴ Tyumen Cardiologic Scientific Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

ABSTRACT

The objective was to assess the predictive value of nutritive risk mNUTRIC score in relation to the lethal outcome in ICU patients suffering from COVID-19.

Materials and methods. The systematic review and meta-analysis were performed based on the Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-Analysis protocols. All observational (crossover and cohort) and prospective studies were included. The search was carried out in PubMed electronic database and was limited to 2019–2023. Conditions for inclusion into the study were: 1) a positive result of the SARS-CoV-2 polymerase chain reaction test; 2) patients admitted to ICU; 3) age ≥ 18 years old; 4) the evaluation according to the mNUTRIC score within the first 48 hours of hospitalization to ICU.

Results. The number of subjects included into the study was equal to 1130 patients, the number of those included into the quantitative synthesis (meta-analysis) was 403. In the performed meta-analysis, the chances of in-hospital mortality of critically ill patients with COVID-19 increased by 1.8-fold at mNUTRIC score ≥ 5 . Heterogeneity of studies was insignificant ($I^2 = 0\%$, $p = 0,22$). The analysis of 28-day ICU mortality in patients with mNUTRIC score ≥ 5 found a 2.11-fold increase of the risk (95% CI: 1.38–3.22, $p = 0,005$). All the observed changes were statistically significant ($p < 0,00001$ and $p = 0,00005$, correspondingly).

Conclusion. In the available literature, we have not found a systematic review or meta-analysis that would reflect the capability of the mNUTRIC score to predict an unfavorable outcome in critically ill patients with COVID-19. Our study has shown that this score can predict the in-hospital and 28-day mortality in ICU. Further studies are required for a more precise assessment of the lethal outcome in this category of patients.

Key words: score, mNUTRIC, in-hospital mortality, COVID-19, predictor, critical illness

For citation: Sivkov A. O., Shen N. P., Leyderman I. N., Sivkov O. G. mNUTRIC score as a predictor of the lethal outcome in critically ill patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 54–60. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-54-60.

Для корреспонденции:
Алексей Олегович Сивков
E-mail: dr.sivkov@yandex-sivkov.ru

For correspondence:
Aleksey O. Sivkov
E-mail: dr.sivkov@yandex-sivkov.ru

Введение

В настоящее время вызванная COVID-19 инфекция является серьезной проблемой во всем мире. По состоянию на 17 мая 2023 г. было зарегистрировано 766 440 796 миллионов случаев подтвержденного COVID-19 и 6 932 591 миллиона смертей от новой коронавирусной инфекции (НКИ) [22]. Так, согласно недавно проведенному систематическому обзору и метаанализу, распространенность нутритивной недостаточности (НН) среди пациентов с НКИ составила 49,11%. Вероятность развития летального исхода среди пациентов с риском НН была в 10 раз выше по сравнению с пациентами с отсутствием риска [3]. В другом систематическом обзоре 2020 г. были определены факторы, повышающие риск неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. К таким факторам относили мужской пол, возраст старше 65 лет, курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, лимфопению, повышенные уровни D-димера и прокальцитонина [27]. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – дополнительный фактор риска у критически больных пациентов [5] и довольно распространенный среди пациентов с НКИ в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) [14]. Исследованиями было показано, что госпитализированные пациенты уже имели ту или иную степень нутритивной недостаточности [15, 25].

Известно, что пациенты с НКИ имеют повышенную потребность в кислородной поддержке, а по мере ухудшения нередко требуют проведения инвазивных методов респираторной поддержки. НН отрицательно влияет на функции легких, увеличивая продолжительность ИВЛ, и ведет к снижению силы дыхательных мышц, диафрагмы [4]. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) может развиваться с частотой примерно от 14 до 33% среди пациентов с НКИ [23]. Патогенез ОРДС представляет собой системную воспалительную реакцию, вызывая тем самым гиперкатаболический процесс, полиорганную недостаточность и увеличивая риск инфекционных осложнений [8]. Таким образом, идентификация пациента с высоким риском НН является одной из основных задач врача реанимационного звена для своевременной коррекции терапии.

Наиболее часто используемые шкалы в интенсивной терапии для прогнозирования летального исхода – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [10] и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [21] – к сожалению, не отображают возможный риск развития НН. Для решения данной задачи используется шкала Modified Nutrition Risk in Critically ill (mNUTRIC) [20], которая разработана в 2016 г. на основе шкалы Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) [9], где для расчета требуется возраст, балл по шкалам APACHE II, SOFA, определение количества сопутствующих заболеваний и числа дней до госпитализации в ОРИТ, но

уже без показателя IL-6. В ряде систематических обзоров данная шкала выступала прогностическим критерием летального исхода у пациентов в критическом состоянии [2, 7, 13].

В литературе мы не нашли систематического обзора и метаанализа, отражающего способность шкалы mNUTRIC прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Таким образом, целью нашей работы явилась оценка прогностической способности шкалы mNUTRIC у пациентов в критическом состоянии с COVID-19.

Цель – оценить прогностическую значимость шкалы нутритивного риска mNUTRIC в отношении развития летального исхода у пациентов отделений интенсивной терапии с COVID-19.

Материалы и методы

Систематический обзор и метаанализ были проведены на основе протоколов Preferred Reporting Items for Systematic and meta-analysis (PRISMA) [16]. Были включены все обсервационные (перекрестные, когортные) и проспективные исследования. Поиск проводили в электронной базе данных PubMed и ограничивали 2019–2023 гг. 3 независимых исследователя отдельно друг от друга проводили поиск и отбор исследований с использованием заранее заданных поисковых терминов, ключевых слов (в том числе MeSH) и логических операторов: «mNUTRIC» или «modified nutrition risk in critically ill» и «COVID-19». Любые разногласия разрешались путем обсуждения между ними или с привлечением 4-го исследователя при сохранении разногласий. Поиск ограничивался англоязычными статьями.

Критерии включения/исключения. Включение в исследование проводили с учетом следующих условий: 1) результат полимеразной цепной реакции на коронавирус SARS-CoV-2 – «положительный»; 2) пациенты, госпитализированные в ОРИТ; 3) возраст ≥ 18 лет; 4) оценка с помощью шкалы mNUTRIC в первые 48 часов госпитализации в ОРИТ. Обязательным условием включения публикаций в метаанализ было наличие данных о клинических особенностях, исходах, прогнозе заболевания. Также были исключены исследования на животных, обзоры, клинические случаи и серии случаев. Стоит отметить, что количество включенных в исследования пациентов не являлось для нас определяющим фактором отбора.

Извлечение и синтез данных исследований. Каждый исследователь независимо извлекал информацию из электронных баз данных и вносил в таблицу Excel.

Для каждого исследования регистрировали следующие данные: первый автор, год публикации, количество включенных в исследование пациентов, риск смертности. Отношение рисков (Hazard ratio) отображалось при использовании исследований, где риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Отношение шансов (Odds ratio) отображалось там, где исследованиями проводилась

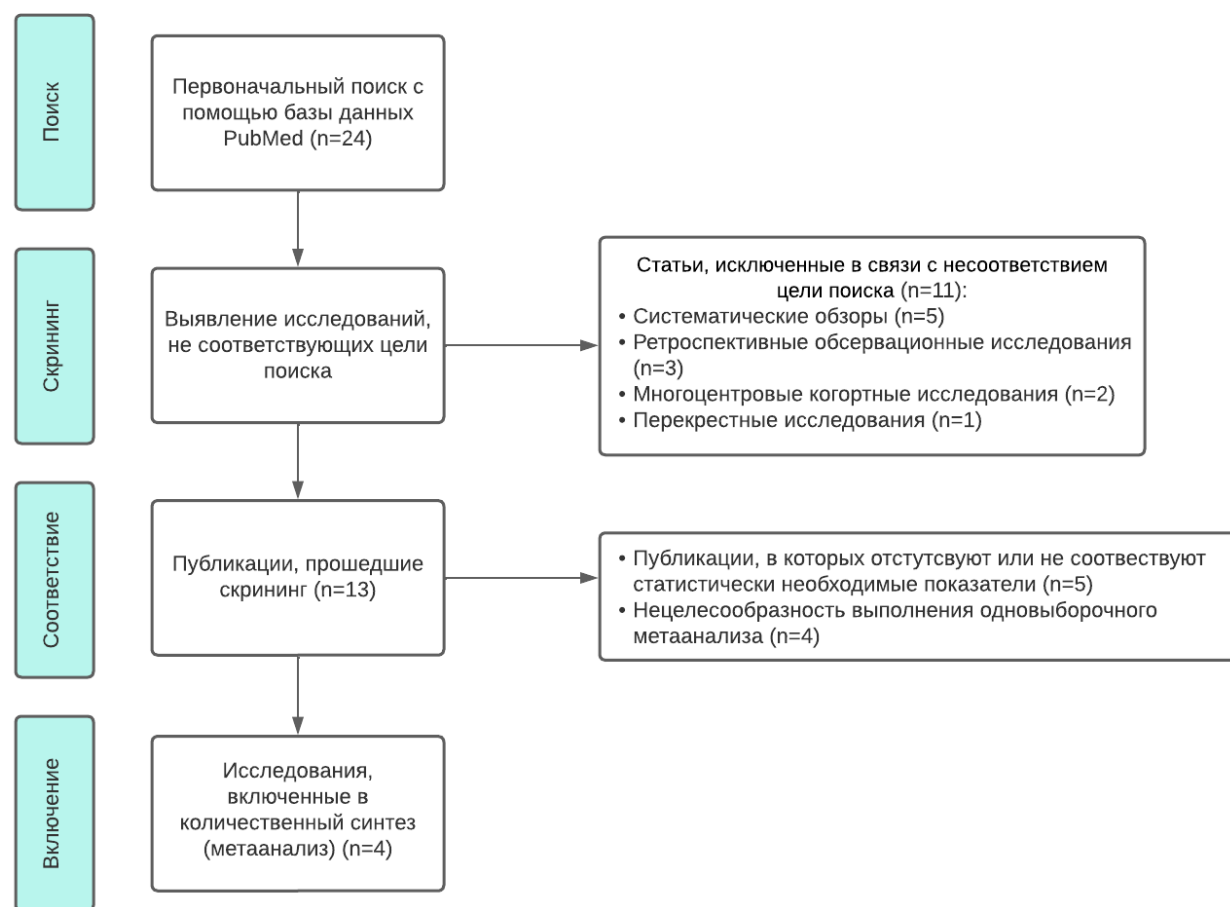


Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора данных

Fig. 1. CONSORT-diagram detailing the data selection strategy

логистическая регрессия и рассматриваемая функция не зависела от времени.

Статистический анализ. Метаанализ данных проводили с использованием свободного программного обеспечения Open Meta-Analyst [1]. Результаты метаанализа представлялись в виде блогограммы (forest plot). Производили оценку по индексу гетерогенности I^2 . При значительной гетерогенности ($I^2 > 40\%$) использовали модель случайных эффектов, а при незначительной гетерогенности ($I^2 < 40\%$) – модель фиксированного эффекта. Оценка статистической значимой гетерогенности с помощью критерия X^2 определялась при $p < 0,1$. В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовали значения натурального логарифма нескорректированного (полученного для однофакторной модели) отношения рисков ($\ln(OR)$), определенного для увеличения параметра на 1%, со стандартными ошибками (SE), которые рассчитывали по формуле: $SE = (\ln(UB\ 95\% \text{ ДИ}) - \ln(LB\ 95\% \text{ ДИ})) / (2 \times 1,96)$, где upper boundary (UB)/lower boundary (LB) 95% доверительный интервал (ДИ) – верхняя/нижняя граница 95% ДИ OR, 1,96 – критическое значение коэффициента t для 95% ДИ. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$. Рассчитывали отношение рисков или отношение шансов в зависимости от исследования и 95% доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки качества

включенных исследований использовали шкалу Ньюкасла – Оттавы. Исследования с 5 и менее баллами имеют высокий риск систематических ошибок, с 6 и 7 баллами – средний риск, с 8 и 9 – баллами низкий риск.

Результаты и обсуждение

Первоначально были выявлены и проанализированы 24 статьи, в результате 11 из них были исключены ввиду несоответствия цели поиска. Далее были проанализированы 13 публикаций. Исследования включали в себя: анализ 28-дневной летальности, госпитальной летальности, а также 28- и 30-дневной смертности в ОРИТ. Из них 9 полнотекстовых публикаций были исключены ввиду отсутствия и несоответствия статистически необходимых показателей. Ряд статей исключен из-за нецелесообразности выполнения одновыборочного метаанализа. Количество включенных в обзор пациентов составило 1130 человек, в количественный синтез (метаанализ) вошли 403. Список статей, включенных в систематический обзор, представлен в таблице.

Госпитальная и 28-дневная летальность. Мы выполнили метаанализ влияния нутритивного риска, рассчитанного по шкале mNUTRIC, на госпитальную летальность у пациентов ОРИТ с COVID-19 (рис. 2). Согласно полученным данным, шансы

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Synopsis of studies included in the systematic review

Автор, год	Дизайн	Результаты исследований	Количество пациентов	Оцениваемый показатель		Оценка NOS
				ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	
F. G. Yanowsky – Escatell, 2021 [24]	Ретроспективное наблюдательное когортное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с госпитальной и 28-дневной госпитальной летальностью	98	1,991 (95% ДИ 1,219–3,252) p = 0,006	4,206 (95% ДИ 1,147–15,425) p = 0,03	6
D. S. Palermo, 2022 [18]	Одноцентровое ретроспективное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с госпитальной летальностью	71	1,74 (95%ДИ 1,32–2,29) p < 0,001		8
A. L. N. Martinuzzi, 2021 [17]	Многоцентровое проспективное наблюдательное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с летальностью в ОРИТ	285	1,3 (95ДИ 1,12–1,5) p < 0,001		8
M. L. G. Leoni, 2022 [12]	Ретроспективное наблюдательное когортное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с 28-дневной летальностью в ОРИТ	98		2,38 (95%ДИ 1,08–5,25) p < 0,001	6
P. Zhang, 2021 [26]	Ретроспективное наблюдательное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с 28-дневной летальностью в ОРИТ	136		2,01 (95%ДИ 1,22–3,32) p = 0,006	8
C. Bodolea, 2022 [6]	Многоцентровое продольное ретроспективное наблюдательное	mNUTRIC ассоциируется с госпитальной летальностью	90		1,37 (95%ДИ 1,15–1,62) p < 0,001	5
G. D. Pimentel, 2022 [19]	Одноцентровое ретроспективное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с летальностью в ОРИТ	71		2,04 (95%ДИ 1,02–4,09) p = 0,04	5
U. S. Kasapoglu, 2022 [11]	Одноцентровое ретроспективное	mNUTRIC≥5 ассоциируется с 30-дневной летальностью в ОРИТ	281		6,22 (95%ДИ 3,96–9,78) p < 0,001	6

Примечание: ОШ – отношение шансов (odds ratio); ОР – относительный риск (hazard ratio); 95% ДИ – доверительный интервал; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; mNUTRIC – The modified nutrition risk in the critically ill; NOS – Шкала Ньюкасла – Оттавы

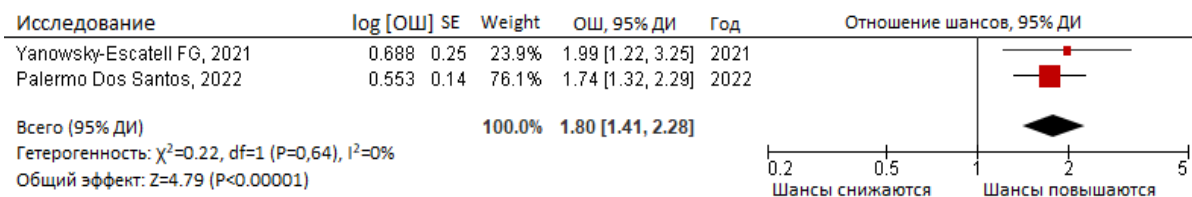


Рис. 2. Результаты метаанализа связи шкалы mNUTRIC с летальным исходом у пациентов отделений интенсивной терапии с COVID-19: ОШ – отношение шансов; SE – стандартная ошибка; Weight – вес исследования: процентная доля числа исследуемых в общей совокупности; χ^2 , df , P – уровни статистической гетерогенности исследований; Z – уровень значимости различий сравниваемых групп; красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки – 95% доверительный интервал, черный ромб отражает средневзвешенное значение отношения шансов

Fig. 2. Results of meta-analysis of the relationship of the mNUTRIC score with mortality in patients of intensive care units with COVID-19: OR – odds ratio; SE – standard error; Weight – study weight: percentage of the number of subjects in the overall; χ^2 , df , P – levels of statistical heterogeneity of studies; Z – the level of significance of differences between the compared groups; red squares show the weighted effect size for each specific study (the size of red squares corresponds to the weight of studies), black segments represent 95% of confidence interval, the black rhombus reflects the weighted average value of the odds ratio

госпитальной летальности у пациентов повышались в 1,8 раз при значении mNUTRIC ≥ 5 балла. Гетерогенность исследований была незначительной ($I^2 = 0\%$, $p = 0,22$). Наблюдаемые изменения были статистически значимыми ($p < 0,00001$). В исследовании F. G. Yanowsky-Escatell et al. (2021) также была оценена и 28-дневная госпитальная летальность, в результате которой балл по шкале mNUTRIC ≥ 5 повышал риски летального исхода в 4,206 раз (95% ДИ: 1,147–15,425, $p = 0,03$) [24]. В другом многоцентровом продольном ретроспективном наблюдательном исследовании рассматривали 4 инстру-

мента для оценки нутритивного риска Prognostic Nutritional Index (PNI), Controlling Nutritional Status Score (CONUT), NUTRIC и mNUTRIC в отношении способности прогноза клинических исходов. При проведении исследования умершие пациенты имели более высокие риски НН ($p < 0,001$). Кроме того, риски перевода на искусственную вентиляцию легких повышались в 1,3 раза (95%ДИ: 1,1–1,54, $p < 0,001$), а госпитальная летальность увеличивалась в 1,37 (95%ДИ: 1,15–1,62, $p < 0,001$) соответственно. Также проводили оценку каждого инструмента в способности предсказывать госпитальную

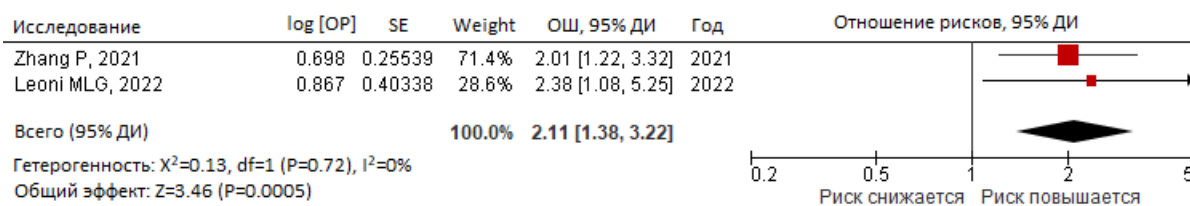


Рис. 3. Результаты метаанализа связи шкалы mNUTRIC с 28-дневной летальностью в ОРИТ у пациентов с COVID-19: OR – отношение рисков; SE – стандартная ошибка; Weight – вес исследования: процентная доля числа исследуемых в общей совокупности; X^2 , df , P – уровни статистической гетерогенности исследований; Z – уровень значимости различий сравниваемых групп; красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки – 95% доверительный интервал, черный ромб отражает средневзвешенное значение отношения рисков

Fig. 3. Results of meta-analysis of the relationship of the mNUTRIC score with 28-day mortality in ICU in patients with COVID-19: OR – odds ratio; SE – standard error; Weight – study weight: percentage of the number of subjects in the overall; X^2 , df , P – levels of statistical heterogeneity of studies; Z – the level of significance of differences between the compared groups; red squares show the weighted effect size for each specific study (the size of red squares corresponds to the weight of studies), black segments represent 95% of confidence interval, the black rhombus reflects the weighted average value of the odds ratio

летальность с помощью ROC-анализа. Полученная площадь под кривой mNUTRIC составила 0,73 и уступала лишь PNI – 0,77, CONUT – 0,74 [6].

Госпитальная и 28-дневная летальность в ОРИТ. Далее мы провели метаанализ 28-дневной летальности в ОРИТ: риски у пациентов с баллом по шкале mNUTRIC ≥ 5 повышались в 2,11 раз (95%ДИ: 1,38–3,22, $p = 0,005$) (рис. 3). Гетерогенность исследований была незначительной ($I^2 = 0\%$, $p = 0,72$). Наблюдаемые изменения были статистически значимыми ($p = 0,00005$). В исследовании P. Zhang et al. (2021) авторы разделили пациентов в зависимости от нутритивного риска. В группе высокого риска НН наблюдали более высокую встречаемость ОРДС, вторичной инфекции, шоковых состояний и повышенную потребность в вазопрессорах [26].

Группа аргентинских исследователей оценивала клинические исходы у пациентов отделений интенсивной терапии с COVID-19. В результате при унивариантном анализе показатели APACHE II > 20 , возраст 70 лет и более, задержка питания более чем на 48 часов и оценка по шкалам НН–SGA, mNUTRIC ≥ 5 и NRS-2002 ≥ 3 имели связь с летальным исходом в ОРИТ. При мультивариантном анализе шкала mNUTRIC не показала своей эффективности (ОШ 1,15; 95%ДИ: 0,38–3,44, $p = 0,79$) [17].

В исследовании M. L. G. Leoni (2022) высокий риск НН (mNUTRIC ≥ 5 баллов) был обнаружен у 41,8% пациентов в исследуемой популяции, в то время как низкий риск НН (mNUTRIC < 5 баллов) наблюдался у 58,2% пациентов. При однофакторном анализе возраст (ОР 1,03, 95%ДИ: 1,00–1,06, $p = 0,03$), ИМТ ≥ 30 (ОР 2,08, 95%ДИ: 1,06–4,10, $p = 0,03$), количество лейкоцитов (ОР 1,08, 95%ДИ: 1,03–1,13, $p = 0,002$), количество нейтрофилов (ОР 1,08, 95%ДИ: 1,03–1,14, $p = 0,002$), количество тромбоцитов (ОР 0,99, 95%ДИ: 0,99–1,0, $p = 0,05$), С-реактивный белок (ОР 1,06, 95%ДИ: 1,03–1,09, $p < 0,001$) и mNUTRIC ≥ 5 (ОР 6,48, 95%ДИ: 3,31–12,69, $p < 0,001$) были достоверно связаны с 28-дневной летальностью в ОРИТ. В окончательной многомерной регрессионной модели Кокса лишь

шкала mNUTRIC ≥ 5 (ОР 2,38, 95%ДИ: 1,08–5,25, $p = 0,02$) и С-реактивный белок (ОР 1,02, 95%ДИ: 1,01–1,07, $p = 0,005$) были достоверно связаны с 28-дневной летальностью в ОРИТ [12].

В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы клинические исходы у 71 пациента в критическом состоянии. Большинство пациентов (69,5%) в группе mNUTRIC ≥ 5 умерли, в противоположной группе mNUTRIC < 5 умерло 33,3% ($p = 0,0001$). Кроме того, пациенты с mNUTRIC ≥ 5 имели (ОР 2,04, 95%ДИ: 1,02–4,09, $p = 0,04$) более высокие риски летального исхода по сравнению с пациентами в группе низкого риска в многофакторной модели (ОР 2,18, 95%ДИ: 1,04–4,56, $p = 0,03$). В однофакторном анализе выживаемости Кокса пациенты пожилого возраста, а также пациенты с исходной гипоальбуминемией и получившие по шкалам Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002) ≥ 3 , NRS-2002 ≥ 5 , mNUTRIC ≥ 5 имели статистически значимое более короткое время выживания [19].

В своей работе U. S. Kasapoglu et al. (2022) сравнили инструменты оценки нутритивного риска в прогнозировании 30-дневной летальности в ОРИТ. Из 281 пациента 35,9% (101) оказались в группе высокого риска НН по шкале mNUTRIC. Многофакторный анализ регрессии Кокса показал, что балл по шкале mNUTRIC ≥ 5 (ОР 6,22, 95%ДИ: 3,96–9,78, $p < 0,001$) и NRS-2002 ≥ 3 (ОР 2,3, 95%ДИ: 1,14–4,63, $p = 0,02$) являлись независимыми прогностическими предикторами 30-дневной летальности у больных в критическом состоянии с COVID-19 [11].

Заключение

В литературе мы не нашли систематического обзора и метаанализа, отражающего способность шкалы mNUTRIC прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Наше исследование показало, что данная шкала может предсказывать госпитальную и 28-дневную смертность в ОРИТ. В частности, была отмечена связь значений по mNUTRIC ≥ 5

баллов с повышением госпитальной летальности в 1,8 раза, рисками повторного перевода на ИВЛ, более частым развитием ОРДС, инфекционными осложнениями и необходимостью в применении ва-

зопрессоров. В ходе анализа были отменены некоторые разночтения в прогностической значимости данного инструмента, в связи с чем, на наш взгляд, необходимы дальнейшие исследования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В. и др. Методические рекомендации по проведению метаанализа. – М.: ФГБУ «ЦЭКММП» Минздрава России. – 2017. – 28 с.
- Сивков А. О., Лейдерман И. Н., Сивков О. Г., Гирш А. О. Оценка и прогностическая значимость показателей нутритивного статуса у травматологических и хирургических пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Систематический обзор литературы // Политравма. – 2021. – № 3. – С. 91–102. Doi: 10.24412/1819-1495-2021-3-91-102.
- Abate S. M., Chekole Y. A., Estifanos M. B. et al. Prevalence and outcomes of malnutrition among hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // Clin Nutr ESPEN. – 2021. – Vol. 43. – P. 174–183. Doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.002.
- Allen K., Hoffman L. Enteral nutrition in the mechanically ventilated patient // Nutr Clin Pract. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 540–557. Doi: 10.1002/ncp.10242.
- Alberda C., Gramlich L., Jones N. et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study // Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 35, № 10. – P. 1728–1737. Doi: 10.1007/s00134-009-1567-4.
- Bodolea C., Nemes A., Avram L. et al. nutritional risk assessment scores effectively predict mortality in critically ill patients with severe COVID-19 // Nutrients. – 2022. – Vol. 18, № 14 (10). – P. 2105. Doi: 10.3390/nu14102105.
- Domenech-Briz V., Gea-Caballero V., Czaplá M. et al. Importance of nutritional assessment tools in the critically ill patient: A systematic review // Front Nutr. – 2023. – Vol. 30, № 9. – P. 1073782. Doi: 10.3389/fnut.2022.1073782.
- Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J. et al. Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients // J Clin Med. – 2020. – Vol. 10, № 9 (8). – P. 2589. Doi: 10.3390/jcm9082589.
- Heyland D. K., Dhaliwal R., Jiang X. et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool // Crit Care. – 2011. – Vol. 15, № 6. – R268. Doi: 10.1186/cc10546.
- Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system // Crit Care Med. – 1985. – Vol. 13, № 10. – P. 818–29. PMID: 3928249.
- Kasapoglu U. S., Gok A., Delen L. A. et al. Comparison of nutritional risk status assessment tools in predicting 30-day survival in critically ill COVID-19 pneumonia patients // Ann Saudi Med. – 2022. – Vol. 42, № 4. – P. 236–245. Doi: 10.5144/0256-4947.2022.236.
- Leoni M. L. G., Moschini E., Beretta M. et al. The modified NUTRIC score (mNUTRIC) is associated with increased 28-day mortality in critically ill COVID-19 patients: Internal validation of a prediction model // Clin Nutr ESPEN. – 2022. – Vol. 48. – P. 202–209. Doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.014.
- Lee Z. Y., Heyland D. K. Determination of nutrition risk and status in critically ill patients: what are our considerations? // Nutr Clin Pract. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 96–111. Doi: 10.1002/ncp.10214.
- Li T., Zhang Y., Gong C. et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China // Eur J Clin Nutr. – 2020. – Vol. 74, № 6. – P. 871–875. Doi: 10.1038/s41430-020-0642-3.
- Laviano A., Koverech A., Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19) // Nutrition. – 2020. – Vol. 74. – P. 110834. Doi: 10.1016/j.nut.2020.110834.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // PLoS Med. – 2009. – Vol. 21, № 6 (7). – e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Martinuzzi A. L. N., Manzanares W., Quesada E. et al. Nutritional risk and clinical outcomes in critically ill adult patients with COVID-19 // Nutr Hosp. – 2021. – Vol. 38, № 6. – P. 1119–1125. Doi: 10.20960/nh.03749.
- Palermo Dos Santos A. C., Japur C. C., Passos C. R. et al. Nutritional risk, not obesity, is associated with mortality in critically ill COVID-19 patients // Obes Res Clin Pract. – 2022. – Vol. 16, № 5. – P. 379–385. Doi: 10.1016/j.orcp.2022.08.005.

REFERENCES

- Omelyanovskii V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V. et al. Methodological recommendations for conducting meta-analysis. Moscow, FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii, 2017, pp. 28. (In Russ.)
- Sivkov A.O., Leyderman I.N., Sivkov O.G., Girsch A.O. Estimation and predictive significance of nutritional status values in trauma and surgical patients of intensive care unit: a systematic literature review. *Polytrauma*, 2021, no. 3, pp. 91–102. Doi: 10.24412/1819-1495-2021-3-91-102. (In Russ.)
- Abate S.M., Chekole Y.A., Estifanos M.B. et al. Prevalence and outcomes of malnutrition among hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, vol. 43, pp. 174–183. Doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.002.
- Allen K., Hoffman L. Enteral nutrition in the mechanically ventilated patient. *Nutr Clin Pract.*, 2019, vol. 34, no. 4, pp. 540–557. Doi: 10.1002/ncp.10242.
- Alberda C., Gramlich L., Jones N. et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.*, 2009, vol. 35, no. 10, pp. 1728–1737. Doi: 10.1007/s00134-009-1567-4.
- Bodolea C., Nemes A., Avram L. et al. nutritional risk assessment scores effectively predict mortality in critically ill patients with severe COVID-19. *Nutrients*, 2022, vol. 18, no. 14 (10), pp. 2105. Doi: 10.3390/nu14102105.
- Domenech-Briz V., Gea-Caballero V., Czaplá M. et al. Importance of nutritional assessment tools in the critically ill patient: A systematic review. *Front Nutr.*, 2023, vol. 30, no. 9, pp. 1073782. Doi: 10.3389/fnut.2022.1073782.
- Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J. et al. Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients. *J Clin Med.*, 2020, vol. 10, no. 9 (8), pp. 2589. Doi: 10.3390/jcm9082589.
- Heyland D.K., Dhaliwal R., Jiang X. et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*, 2011, vol. 15, no. 6, pp. R268. Doi: 10.1186/cc10546.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.*, 1985, vol. 13, no. 10, pp. 818–29. PMID: 3928249.
- Kasapoglu U.S., Gok A., Delen L.A. et al. Comparison of nutritional risk status assessment tools in predicting 30-day survival in critically ill COVID-19 pneumonia patients. *Ann Saudi Med.*, 2022, vol. 42, no. 4, pp. 236–245. Doi: 10.5144/0256-4947.2022.236.
- Leoni M.L.G., Moschini E., Beretta M. et al. The modified NUTRIC score (mNUTRIC) is associated with increased 28-day mortality in critically ill COVID-19 patients: Internal validation of a prediction model. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, vol. 48, pp. 202–209. Doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.014.
- Lee Z.Y., Heyland D.K. Determination of nutrition risk and status in critically ill patients: what are our considerations? *Nutr Clin Pract.*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 96–111. Doi: 10.1002/ncp.10214.
- Li T., Zhang Y., Gong C. et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr.*, 2020, vol. 74, no. 6, pp. 871–875. Doi: 10.1038/s41430-020-0642-3.
- Laviano A., Koverech A., Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*, 2020, vol. 74, pp. 110834. Doi: 10.1016/j.nut.2020.110834.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.*, 2009, vol. 21, no. 6 (7), pp. e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Martinuzzi A.L.N., Manzanares W., Quesada E. et al. Nutritional risk and clinical outcomes in critically ill adult patients with COVID-19. *Nutr Hosp.*, 2021, vol. 38, no. 6, pp. 1119–1125. Doi: 10.20960/nh.03749.
- Palermo Dos Santos A.C., Japur C.C., Passos C.R. et al. Nutritional risk, not obesity, is associated with mortality in critically ill COVID-19 patients. *Obes Res Clin Pract.*, 2022, vol. 16, no. 5, pp. 379–385. Doi: 10.1016/j.orcp.2022.08.005.

19. Pimentel G. D., Pichard C., Martins P. M. et al. Assessment of Nutritional Risk at ICU Admission and Mortality in Patients with Suspected COVID-19 // *Clin Pract.* – 2022. – Vol. 23, № 12 (6). – P. 950–954. Doi: 10.3390/clinpract12060100.
20. Rahman A., Hasan R. M., Agarwala R. et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the «modified NUTRIC» nutritional risk assessment tool // *Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 158–162. Doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015.
21. Vincent J. L., de Mendonça A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine // *Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 26, № 11. – P. 1793–1800. Doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
22. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // World Health Organization. 2021. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 07.07.23).
23. Xu W., Sun N. N., Gao H. N. et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 2933. Doi: 10.1038/s41598-021-82492-x.
24. Yanowsky-Escatell F. G., Ontiveros-Galindo A. L., Arellano-Arteaga K. J. et al. Use of mNUTRIC-Score for nutrition risk assessment and prognosis prediction in critically ill patients with COVID-19: a retrospective observational study // *Crit Care Res Pract.* – 2021. – Vol. 22. – P. 5866468. Doi: 10.1155/2021/5866468.
25. Yeo H. J., Byun K. S., Han J. et al. Prognostic significance of malnutrition for long-term mortality in community-acquired pneumonia: a propensity score matched analysis // *Korean J Intern Med.* – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 841–849. Doi: 10.3904/kjim.2018.037.
26. Zhang P., He Z., Yu G. et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients // *Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 2. – P. 534–541. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.051.
27. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. e16–e25. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
19. Pimentel G.D., Pichard C., Martins P.M. et al. Assessment of Nutritional Risk at ICU Admission and Mortality in Patients with Suspected COVID-19. *Clin Pract.*, 2022, vol. 23, no. 12 (6), pp. 950–954. Doi: 10.3390/clinpract12060100.
20. Rahman A., Hasan R.M., Agarwala R. et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the «modified NUTRIC» nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr.*, 2016, vol. 35, no. 1, pp. 158–162. Doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015.
21. Vincent J.L., de Mendonça A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.*, 1998, vol. 26, no. 11, pp. 1793–1800. Doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
22. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. 2021. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed: 07.07.23).
23. Xu W., Sun N.N., Gao H.N. et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. *Sci Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 2933. Doi: 10.1038/s41598-021-82492-x.
24. Yanowsky-Escatell F.G., Ontiveros-Galindo A.L., Arellano-Arteaga K.J. et al. Use of mNUTRIC-Score for nutrition risk assessment and prognosis prediction in critically ill patients with COVID-19: a retrospective observational study. *Crit Care Res Pract.*, 2021, vol. 22, pp. 5866468. Doi: 10.1155/2021/5866468.
25. Yeo H.J., Byun K.S., Han J. et al. Prognostic significance of malnutrition for long-term mortality in community-acquired pneumonia: a propensity score matched analysis. *Korean J Intern Med.*, 2019, vol. 34, no. 4, pp. 841–849. Doi: 10.3904/kjim.2018.037.
26. Zhang P., He Z., Yu G. et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr.*, 2021, vol. 40, no. 2, pp. 534–541. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.051.
27. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. e16–e25. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сивков Алексей Олегович

врач отделения анестезиологии и реанимации,
АО МСЧ «Нефтяник»,
Россия, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских д. 8, стр. 1.
E-mail: dr.sivkov@yandex-sivkov.ru,
ORCID: 0000-0003-3682-2789, SPIN: 1581-3476

Шень Наталья Петровна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства,
гинекологии и реаниматологии с курсом КДЛ
Института непрерывного профессионального развития,
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МР,
Россия, г. Тюмень, ул. Котовского д. 55.
E-mail: nataliashen@rambler.ru,
ORCID: 0000-0002-3256-0374, SPIN: 2963-7337

Лейдерман Илья Наумович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии, ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
ORCID: 0000-0001-8519-7145, SPIN: 7118-6680

Сивков Олег Геннадьевич

канд. мед. наук, руководитель анестезиолого-
реанимационной службой, Тюменский кардиологический
научный центр, Томский НИМЦ РАН,
Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.
E-mail: sivkovog@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7694-9293,
SPIN: 6853-8566

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sivkov Aleksey O.

Physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Medical and sanitary unit «Neftyanik»,
8, bldg. 1, Yuri Semovskiy str., Tyumen.
E-mail: dr.sivkov@yandex-sivkov.ru,
ORCID: 0000-0003-3682-2789, SPIN: 1581-3476

Shen Natalya P.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Obstetrics, Gynecology and Intensive Care with Training
in Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical
University, 55, Kotovsky str., Tyumen, Russia.
E-mail: nataliashen@rambler.ru,
ORCID: 0000-0002-3256-0374, SPIN: 2963-7337

Leyderman Ilya N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Almazov National Medical Research Centre,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8519-7145, SPIN: 7118-6680

Sivkov Oleg G.

Cand. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive
Care Service, Tyumen Cardiology Scientific Center,
Tomsk National Research Medical Center of the Russian
Academy of Sciences, 111, Melnikaita str., Tyumen, Russia.
E-mail: sivkovog@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7694-9293,
SPIN: 6853-8566



Дефекты интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Мнение экспертов и врачей

В. И. ГОРБАЧЕВ¹, Н. Н. УТКИН¹, Е. С. НЕТЕСИН¹, К. Г. ШАПОВАЛОВ², С. М. ГОРБАЧЕВА¹, П. В. ДУНЦ³, В. И. ЕРШОВ⁴

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Иркутск, Россия

² Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

³ Краевая клиническая больница № 2, г. Владивосток, Россия

⁴ Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. У существенной части пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, регистрировалось тяжелое течение заболевания, требовавшее госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Цель – анализ дефектов, допускаемых при интенсивной терапии пациентов с SARS-CoV-2, и оценка причин их появления.

Материалы и методы. Аналитическое исследование выполнено на основе заключений экспертов по 60 историям болезней умерших пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии с основным диагнозом «COVID-19. Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония. ОРДС». Для выявления причин, приведших к дефектам диагностики и лечения пациентов с COVID-19, проведен обезличенный опрос 92 врачей анестезиологов-реаниматологов, работавших в «красной зоне» в период пандемии COVID-19.

Результаты. Выявленные экспертами дефекты можно разделить на 2 основные группы: дефекты диагностики и дефекты лечения. Не диагностированы ОРДС в 25%, ТЭЛА в 8% случаев. Отсутствовали контроль ЭКГ и кардиомониторинг в 22%, КТ легких в 6,7%, эхокардиография в 10% случаев. Не проведены консультации профильных специалистов у 11,7% пациентов. Отмечались дефекты коррекции ВЭБ и КОС в 30%, необоснованное назначение препаратов в 58%, дефекты вазопрессорной поддержки в 10%, дефекты, связанные с проведением ИВЛ, – в 40% случаев. Опрос врачей показал, что в основе дефектов лежали как недостаточные знания руководящих документов, так и ограниченные возможности медицинских организаций по реализации необходимых исследований.

Заключение. Полученные результаты позволили продемонстрировать ограниченность и субъективность существующей оценки качества оказания медицинской помощи, которая порой не учитывает условия лечения пациентов и материально-технические возможности медицинской организации.

Ключевые слова: ошибки и дефекты, интенсивная терапия COVID-19, экспертиза лечения

Для цитирования: Горбачев В. И., Уткин Н. Н., Нетесин Е. С., Шаповалов К. Г., Горбачева С. М., Дунц П. В., Ершов В. И. Дефекты интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Мнение экспертов и врачей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 61–67. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-61-67.

Defects of intensive care of patients with COVID-19. Expert doctors and opinion

V. I. GORBACHEV¹, N. N. UTKIN¹, E. S. NETESIN¹, K. G. SHAPOVALOV², S. M. GORBACHEVA¹, P. V. DUNTS³, V. I. ERSHOV⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² Chita State Medical Academy, Chita, Russia

³ Regional Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia

⁴ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

Background. A significant proportion of patients infected with the SARS-CoV-2 virus had a severe course of the disease required hospitalization and intensive care

The objective was to analyze the defects allowed during intensive care of patients with SARS-CoV-2, and to assess the causes of their occurrence.

Materials and methods. An analytical study was made on the basis of expert opinions on 60 case histories of deceased patients in the intensive care unit with the main diagnosis: "COVID-19. Community-acquired bilateral polysegmental viral pneumonia ARDS". To identify the reasons that led to defects in the diagnosis and treatment of patients with NCI COVID-19 in intensive care units, an anonymous survey of 92 anesthesiologists-resuscitators who worked in the "red zone" during the COVID-19 pandemic was conducted.

Results. The defects identified by experts can be divided into two main groups: diagnostic defects and treatment defects. ARDS in 25%, PE in 8% of cases were not diagnosed. There was no ECG control and cardiac monitoring in 22%, lung CT in 6.7%, echocardiography in 10% of cases. Consultations of specialized specialists were not held in 11.7% of patients. There were defects in the correction of EBV and ABS in 30%, unreasonable prescribing of drugs in 58%, defects in vasopressor support in 10%, defects associated with mechanical ventilation in 40% of cases. The survey of physicians showed that the defects were based on insufficient knowledge of the governing documents and the limited capabilities of medical organizations to implement the necessary research.

Conclusion. The obtained results made it possible to demonstrate the limitations and subjectivity of the existing assessment of the quality of medical care, which sometimes does not take into account the existing conditions for treating patients and the material and technical capabilities of a medical organization.

Key words: errors and defects, COVID-19 intensive care, treatment expertise

For citation: Gorbachev V. I., Utkin N. N., Netesin E. S., Shapovalov K. G., Gorbacheva S. M., Dunts P. V., Ershov V. I. Defects of intensive care of patients with COVID-19. Expert doctors and opinion. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2023, Vol. 20, № 4, P. 61–67. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-61-67.

Для корреспонденции:
Владимир Ильич Горбачев
E-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Correspondence:
Vladimir I. Gorbachev
E-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ COVID-19) потребовала от отечественного здравоохранения значительного напряжения имевшихся сил и средств. У существенной части пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, регистрировали тяжелое течение заболевания, требовавшее госпитализации, а у четверти из общего числа госпитализированных – лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Известны причины, значительно повышающие риск летального исхода у пациентов с тяжелыми формами COVID-19: возраст старше 65 лет, мужской пол, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, лимфопения, повышенные уровни D-димера и прокальцитонина [1, 8].

За время пандемии методы диагностики и лечения менялись и совершенствовались, что отражалось в динамически меняющихся различных клинических и методических рекомендациях. Ввиду особенностей течения эпидемического процесса и трудностей его прогнозирования в клиниках периодически наблюдался дефицит ряда препаратов и оборудования. Выявлялась недостаточная информированность медицинского персонала о внесенных в диагностику и схемы лечения изменениях. Эти факты могли привести к дефектам при проведении интенсивной терапии у пациентов с COVID-19. Попытка провести анализ их причин послужила побудительным мотивом для проведения данного исследования.

Цель исследования – анализ дефектов, допускаемых при интенсивной терапии пациентов с SARS-CoV-2, и оценка причин их появления.

Материалы и методы

Аналитическому исследованию подверглись заключения экспертов по 60 историям болезней умерших пациентов в ОРИТ с основным диагнозом «COVID-19. Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония. ОРДС». Эксперты имели ученую степень доктора медицинских наук по специальности «анестезиология и реаниматология». Подборка историй болезни осуществлялась методом простой слепой выборки. Эксперты оценивали данные историй болезни в соответствии с актуальными на тот момент методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (НКИ COVID-19) МЗ РФ», методическими рекомендациями общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», и критериями качества оказания медицинской помощи, обозначенными в приказах Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев

оценки качества медицинской помощи» [3] и № 231н от 19.03.2021 г. «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» [4].

Для выявления причин дефектов диагностики и лечения пациентов с COVID-19 в ОРИТ нами проведен обезличенный опрос 92 врачей-анестезиологов-реаниматологов, работавших в «красной зоне» в период пандемии COVID-19 в ряде регионов страны. Предложенный электронный опросник, состоящий из 30 вопросов, был размещен в сети Интернет (URL: <https://forms.gle/G5XD5CW6aJBRwG9c9>) от 11.03.2023 г. На каждый вопрос предлагалось 6 ответов, обозначающих, по мнению опрашиваемых врачей, причину допущенных дефектов. На один вопрос могло быть получено 2 и более ответов.

Участвующие в опросе были разделены по следующим критериям: работавшие в красной зоне до 3 (13 врачей) и более 3 месяцев (79 человек). Также врачи были разделены на 4 группы по стажу работы в специальности: ординаторы (1 группа) – 25 человек, врачи со стажем до 5 лет (2 группа) – 20 человек, врачи со стажем от 5 до 10 лет (3 группа) – 12 человек, и врачи со стажем более 10 лет (4 группа) – 35 человек. Все респонденты были обезличены.

По гендерному признаку врачи разделились следующим образом: мужчины – 70 человек, женщины – 22 человека.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 (Windows). В тексте они представлены как медиана и 25–75% границы интерквартильного отрезка.

Результаты

Средний возраст всего пула умерших пациентов составил 65 [57; 74] лет. Средний возраст у 26 женщин соответствовал 70,5 [62; 76] годам, а 34 мужчин – 61 [53; 70] годам. Из сопутствующих заболеваний превалировала ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность. Данный диагноз был выставлен в 32 (53%) случаях, в 8 случаях ИБС осложнилась острой левожелудочковой недостаточностью и отеком легких (13%). Тромбоэмболия легочной артерии диагностирована в 7 случаях. Гипертоническая болезнь как сопутствующее заболевание отмечена в 14 случаях (23%). Атеросклероз сосудов головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия и последствия перенесенных инсультов встречались в 9 случаях (15%).

Все выявленные экспертами дефекты можно разделить на 2 основные группы: дефекты диагностики и дефекты лечения.

К дефектам диагностики экспертами были отнесены следующие: прижизненно не диагностированы острый респираторный дистресс-синдром в 15 (25%)

Таблица 1. Основные дефекты интенсивной терапии, выявленные экспертами

Table 1. The main defects of intensive care identified by experts

Тип дефекта	Абс. кол-во	%
Организационные дефекты (нет консультаций «узких» специалистов)	7	11,7
Дефекты лабораторной диагностики (не определен ферритин, прокальцитонин, нарушена кратность биохимического анализа крови; кратность определения D-димера)	48	80
Дефекты инструментальных методов диагностики (нет КТ органов грудной клетки, нет ЭХО-КГ, не налажен кардиомониторинг)	23	38,3
Дефекты коррекции КОС и ВЭБ (не проведена терапия гипернатриемии и гиперкалиемии; введение физиологического раствора на фоне гипернатриемии; препаратов калия на фоне гиперкалиемии и др.)	18	30
Необоснованное назначение препаратов (антибиотикотерапия без определения чувствительности микроорганизмов; тиопентала натрия на фоне нестабильной гемодинамики; введение биспролола на фоне артериальной гипотонии; необоснованное введение соды на фоне респираторного алкалоза и др.)	35	58,3
Несвоевременная или неверная вазопрессорная поддержка (не назначение или необоснованное введение мезатона или дофамина при артериальной гипотонии; несвоевременность инфузионной терапии перед вазопрессорной поддержкой и др.)	6	10
Дефекты посиндромной терапии (не проведено лечение острой почечно-печеночной недостаточности; сердечных тахикардий; тромбоэмболии легочной артерии и др.)	11	18,3
Дефекты искусственной вентиляции легких (поздний перевод на инвазивную и инвазивную ИВЛ, поздняя трахеостомия и др.)	24	40,0

и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в 5 (8,3%) случаях. Отсутствовали контроль ЭКГ и кардиомониторинг в 13 (21,7%) случаев. Не выполнены МСКТ легких в 4 (6,7%) и эхокардиография в 6 (10%) случаях. Не осуществлялась оценка тяжести состояния пациентов по шкалам Глазго; SOFA; qSOFA; RASS у 24 (40%) и не проведены консультации профильных специалистов у 7 (11,7%) пациентов. Не диагностирована острая почечно-печеночная недостаточность у 14 (23,3%) пациентов. Кроме того, особое внимание было обращено на дефекты лабораторной диагностики: не проведена ПЦР диагностика на сопутствующую вирусную инфекцию и бактериальную инфекцию, включая туберкулез у 40 (66,7%) пациентов, не определены D-димер в 14 (23,3%), прокальцитонин в 12 (20%), маркеры повреждения миокарда в 9 (15%), ферритин в 3 (5%) случаях. Была нарушена кратность назначения биохимических анализов крови у 10 (16,7%), кратность оценки кислотно-основного состояния (КОС) крови у четверти пациентов и не учтен суточный гидробаланс у 12 (20%) пациентов. В 8 (13,3%) случаях не диагностирована гипо-, гипернатриемия, либо гипо-, гиперкалиемия. У 1 пациента при наличии показаний не проведен посев крови на стерильность.

Основные дефекты интенсивной терапии, выявленные экспертами, мы разделили на 8 основных групп (табл. 1).

Опросник был направлен на выяснение причин, которые, по мнению врачей, работавших в «красной зоне», приводили к недостаткам оказания медицинской помощи, и акцентирован на указание дефектов, выявленных экспертами. В связи с большим объемом полученной информации было принято решение не освещать подробно каждый вопрос из 30 представленных в опроснике, а уделить внимание только тем, которые наиболее часто встречались у экспертов страховых компаний, и выяснить, что по этому поводу думают практикующие врачи (табл. 2). Ознакомиться с полной вер-

сией проведенного опроса можно на интернет-ресурсе [5]. В таблице представлены наиболее часто встречавшиеся ответы на поставленные вопросы (2 из 4).

Обсуждение

Перед изложением результатов анализа мнений экспертов и врачей необходимо уточнить, что страховые компании, проводя оценку качества оказания медицинской помощи пациентам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция, ссылаются на временные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (НКИ COVID-19), одобренные МЗ РФ, а дополнительная литература содержит лишь пояснительную информацию, не являющуюся обязательной к применению.

В табл. 2 особого внимания, на наш взгляд, заслуживают немногочисленные, но показательные ответы-комментарии, данные в свободной форме к каждому вопросу и не вошедшие в данную таблицу, такие как: «Лаборатория могла дать только уровень тромбоцитов, лейкоцитов и СРБ»; «Лаборатория ЦРБ не определяет калий плазмы»; «Плохая подготовка специалистов, переученных на инфекционистов»; «Несоответствие между определяемым спектром чувствительности к антибиотикам и доступными антибиотиками»; «Недостоверность результатов посевов»; «Отсутствие опыта и знаний» и т. п. Причем большинство комментариев, данных в свободной форме, были сделаны врачами, работавшими в практической медицине более 10 лет. Это, на наш взгляд, указывает на то, что у врачей есть собственное видение представленной проблемы, и это нельзя игнорировать.

Вопросы, связанные с лабораторной и инструментальной диагностикой, имеют прямую следственную связь с поздним выявлением таких грозных осложнений, как тромбоэмболия легочной артерии,

Таблица 2. Результаты ответов врачей-анестезиологов-реаниматологов (в скобках рядом с вопросами представлено количество ответов на конкретный вопрос, взятый за 100%)

Table 2. The results of the answers of anesthesiologists-resuscitators (in brackets next to the questions are the number of responses to a specific question, taken as 100%)

Ответ респондента	Абс. кол-во	% от общего числа ответов	Врачи с длительностью работы в «красной зоне» до 3 месяцев, абс.
1. Что, на ваш взгляд, мешало врачам проводить антимикробную терапию, учитывая результаты посевов? (121/100%)			
Долгое время ожидания результатов посевов мокроты	63	52,2	8
Отсутствие необходимых антибиотиков в организации	15	12,4	1
2. Как часто, по вашему мнению, не соблюдалась этапность респираторной поддержки пациентам с COVID-19 (своевременная O₂ терапия, высокопоточная O₂ терапия, НИВЛ, ИВЛ)? (92/100%)			
Единичные случаи	31	33,7	4
Всегда соблюдалась	23	25	3
3. Почему, на ваш взгляд, не всегда соблюдалась этапность респираторной поддержки пациентам с COVID-19 (своевременная O₂ терапия, высокопоточная O₂ терапия, НИВЛ, ИВЛ)? (127/100%)			
Отсутствие достаточного количества кислородных разъемов в отделениях?	32	25,3	2
Отсутствие мест в ОРИТ	36	28,3	5
4. По какой причине в стационарах для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией могли недостаточно часто выполняться анализы газов артериальной крови? (119/100%)			
Нет газоанализатора или он неисправен	44	36,9	8
Выполнялись в соответствии с рекомендациями	46	38,7	4
5. Как часто осуществлялись повторные обследования (КТ или R-графия ОГН) при новой коронавирусной инфекции? (92/100%)			
По клиническим показаниям, но не чаще чем 1 раз в 7–10 дней	49	53,3	6
По клиническим показаниям, но не реже чем 1 раз в 10–15 дней	15	16,3	2
6. Как часто проводилось определение D-димера при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции? (92/100%)			
Ежедневно	23	25	1
По показаниям	36	39,1	6
7. Какую кратность назначения биохимического анализа крови при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции вы использовали? (92/100%)			
1 раз в 2–3 дня	18	19,6	2
Ежедневно и по показаниям	66	71,7	7
8. Какой вазоактивный препарат вы использовали в качестве препарата первой линии при лечении артериальной гипотонии в случае тяжелого течения новой коронавирусной инфекции? (141/100%)			
Норэпинефрин	72	51	7
Дофамин	32	22,8	5
9. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией и SpO₂ < 92% при проведении оксигенотерапии достижение какого уровня SpO₂ вы считали достаточным и адекватным? (92/100%)			
95%	33	35,9	6
96%	30	32,5	2
10. Какой уровень среднего артериального давления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и гипотонией, которым проводилась вазопрессорная поддержка, вы считали достаточным и адекватным? (92/100%)			
70–90 мм рт. ст.	29	31,5	3
85–105 мм рт. ст.	22	23,9	5
11. Как часто вами проводилось определение уровня глюкозы крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при наличии в анамнезе сахарного диабета или гипергликемии? (92/100%)			
По мере необходимости	22	23,9	3
Каждые 4 часа	30	32,6	2
12. Какой расчетный дыхательный объем при проведении искусственной вентиляции легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с ОРДС вы использовали? (92/100%)			
6–8 мл/кг идеальной массы тела	60	65,2	9
По потребности пациента и показателям SpO ₂	17	18,5	1
13. Какой вариант результатов лабораторного обследования вы использовали для диагностики цитокинового шторма? (92/100%)			
Тромбоцитопения и лейкопения. Повышение ферритина, СРБ, триглицеридов, ЛДГ, фибриногена, D-димера, ИЛ-6	46	50	5
Тромбоцитоз и лейкоцитоз. Повышение ферритина, СРБ, триглицеридов, ЛДГ, фибриногена, D-димера, ИЛ-6	20	21,7	1
14. Какую потребность в белке для пациентов с новой коронавирусной инфекцией в критическом состоянии вы использовали при расчетах нутритивной поддержки? (92/100%)			
1,2–1,5 г/кг/сут.	24	26,1	2
1,5–2,0 г/кг/сут.	24	26,1	0

Окончание табл. 2.

End of the table table 2.

Ответ респондента	Абс. кол-во	% от общего числа ответов	Врачи с длительностью работы в «красной зоне» до 3 месяцев, абс.
15. Какую максимальную дозу дексаметазона вы считали оптимальной при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции? (92/100%)			
16 мг/сутки	25	27,2	1
20 мг/сутки	35	38	3
16. Приходилось ли вам использовать гипотензивные препараты у пациентов, получающих вазопрессорную поддержку? (104/100%)			
Никогда	51	49	7
Исходя из клинической ситуации	23	22,1	3
17. Если вы назначали лекарственные препараты «off-label» пациентам, находившимся на ИВЛ, оформляли ли вы консилиум с последующим извещением должностных лиц ЛПУ (подразумевается использование любых лекарственных препаратов вне инструкции)? (92/100%)			
Всегда	65	70,7	5
Оформляли, но считаю, что на оформление консилиума может уйти много времени, а промедление может быть опасным для пациента	10	10,8	3
18. В связи с недостатком «узких» специалистов пользуетесь ли вы таким методом, как телемедицинская консультация? (92/100%)			
Всегда пользуюсь	34	36,9	5
В нашем ЛПУ достаточное количество специалистов, прибегаем к телемедицинской консультации редко	22	23,9	2
19. При необходимости проведения длительной ИВЛ выполнение трахеостомии проводили? (92/100%)			
На 3 сутки	55	59,8	6
На 5–7 сутки	20	21,7	4
20. Какие шкалы вы использовали для оценки тяжести состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией? (235/100%)			
Глазго	66	28,1	8
SOFA	68	29	8
21. На ваш взгляд, схожи ли причины ненадлежащего оказания медицинской помощи пациентам при новой коронавирусной инфекции и другой патологии? (92/100%)			
Да	18	19,6	4
Затрудняюсь ответить	40	43,5	3

Примечание: в скобках после вопроса указано количество ответов, принимаемое за 100%.

почечно-печеночные осложнения, тяжелые сердечные тахикардии. Так, в 80% историй болезней экспертами были выявлены случаи некачественного оказания медицинской помощи в области лабораторной диагностики. В действующих на тот момент (актуализированных) клинических рекомендациях указано, что при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проводится: клинический анализ крови – ежедневно и по показаниям, биохимические исследования – ежедневно и по показаниям, контроль гемостаза – ежедневно и по показаниям, СРБ, ферритин, прокальцитонин – в динамике. На вопрос: «Какой вариант результатов лабораторного обследования вы использовали для диагностики цитокинового шторма?», на который нужно было дать 1 вариант ответа либо добавить свой, в половине случаев получили верный ответ: тромбоцитопения и лейкопения, повышение ферритина, СРБ, триглицеридов, ЛДГ, фибриногена, D-димера, ИЛ-6. Остальная половина опрошенных оказалась неориентированной в проблеме. В 38,3% случаях отмечены дефекты, связанные с доступностью инструментальных методов диагностики. Отсюда следует, что не все врачи своевременно изучали временные методические рекомендации по данной патологии, возможно, именно по этой

причине и возникали отклонения от их положений. Тем не менее, имелись и объективные причины, которые не позволяли осуществить предписанный объем медицинской помощи. Связанные с выбором неверной тактики лечения дефекты имели неблагоприятные последствия для пациентов. Экспертами были отмечены случаи неправильной вазопрессорной поддержки при нестабильной гемодинамике. В ходе анкетирования врачи анестезиологи-реаниматологи отвечали, что в качестве препарата первой линии они использовали норэпинефрин, с чем эксперты страховых компаний соглашались. А вот в выборе второго препарата звучал дофамин, и это признавалось нарушением, так как в актуальной версии методических рекомендаций было указано, что препаратом выбора при отсутствии норэпинефрина является эпинефрин, и только при их отсутствии назначаются дофамин, добутамин и др. На вопрос: «Какую максимальную дозу дексаметазона вы считали оптимальной при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19?» ответили верно чуть более трети врачей (38%) – 20 мг; остальные врачи давали ошибочные ответы. Что же касается остальных ответов респондентов по тактике лечения пациентов с COVID-19, то тут тоже обоснованы претензии не только к врачам медицинских

организаций, но и к лицам, ответственным за их материально-техническое оснащение. Эксперты отмечают, что во избежание признания отклонения от положений рекомендаций дефектом такие действия должны быть обоснованы в истории болезни решением консилиума врачей (врачебной комиссией). На представленный вопрос: «Если вы назначаете лекарственные препараты «off-label» пациентам, находящимся на ИВЛ, оформляете ли вы консилиум с последующим извещением должностных лиц МО (подразумевается использование любых лекарственных препаратов вне инструкции)?» большинство врачей (81,5%) заявили, что все изменения по лечению пациента документально отражают в историях болезни. Большинство специалистов не знают, что назначение «off-label» регламентируется Распоряжением правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022 г. (касаемо нозологических форм) [7]. В вопросах респираторной поддержки также присутствует конфликт мнений. Эксперты, опираясь на временные методические рекомендации, указывают, что тактика проведения респираторной поддержки пациентам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция с развитием тяжелой пневмонии и ОРДС, должна изменяться поэтапно и опираться на индекс оксигенации (соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). На это рядовые врачи заявляли, что в их медицинской организации нет газоанализатора, либо нет на него расходных материалов, либо он был неисправен, а соотношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ не может быть использовано для расчета индекса оксигенации. Обосновывая нарушения этапности в подключении респираторной поддержки, врачи отмечали, что не всегда была возможность придерживаться регламентированного подхода к лечению, так как, по их мнению, в определенный период времени (указывают на преимущественно 2020 г.) имело место недостаточное материально-техническое обеспечение медицинских организаций. Учитывая сложности прогнозирования эпидемического процесса при появлении нового вируса, критическая перегрузка медицинских организаций, перебои их материально-технического обеспечения и дефицит кадров представляются вполне объяснимыми.

Полученные результаты согласуются с подобными исследованиями по организации и качеству оказания

медицинской помощи при COVID-19. Э. Р. Низамова (2021) отмечает, что пандемия характеризуется дефицитом ресурсов, и это приводит к большому количеству дефектов оказания медицинской помощи. При этом, несмотря на выявление множества нарушений, лишь несколько из них повлекли административную и уголовную ответственность [2].

Вместе с тем Е. В. Усачева и др. (2023) подчеркивают, что количество дефектов оказания медицинской помощи в условиях пандемии было меньше «доковидного» периода, что свидетельствует о большей приверженности практикующих врачей к имеющимся рекомендациям по лечению COVID-19 относительно иной патологии [6].

Заключение

Проведенный опрос позволил выявить различия в подходах к оценке качества оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. Эксперты при оценке качества оказания медицинской помощи в большей степени ориентировались на строгое соблюдение лечащим врачом временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Приказа Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», Приказа Министерства здравоохранения РФ от 19.03.2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения». Практикующие же врачи проводили лечение пациентов исходя из возможностей медицинской организации. Представленная информация говорит о том, что на сегодняшний день отсутствует обратная связь между экспертами страховых компаний и врачами, которые непосредственно занимаются обследованием и лечением пациентов.

Полученные результаты позволили продемонстрировать некоторую ограниченность и субъективность существующей оценки качества оказания медицинской помощи, которая не полностью учитывает условия лечения пациентов и материально-технические возможности медицинской организации.

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. Ермохина Л. В., Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я. и др. Оценка влияния сердечно-сосудистых заболеваний и их медикаментозной терапии на летальность пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации // *Анестезиология и реаниматология*. – 2022. – Т. 1. – С. 36–43. Doi: 7116/anaesthesiology202201136.
2. Низамова Э. Р. Дефекты организации медицинской помощи и ее оказания в пандемию COVID-19 // *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко*. – 2021. – № 2. – С. 12–15. Doi: 10.25742/NRIPH.2021.02.002.

REFERENCES

1. Ermokhina L.V., Berikashvili L.B., Yadgarov M.Ya. et al. Assessment of the effect of cardiovascular diseases and their drug therapy on the mortality of patients with COVID-19 treated in department of intensive care. *Anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 1, pp. 36–43. Doi: 7116/anaesthesiology202201136 2.
2. Nizamova E.R. Defects in the organization of medical care and its provision in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health*, 2021, no. 2, pp. 12–15. Doi: 10.25742/NRIPH.2021.02.002.

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». URL: <https://www.rncrr.ru/upload/Doc/N203.pdf> (дата обращения: 07.07.23).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.03.2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения». URL: <https://base.garant.ru/400761901> (дата обращения: 07.07.23).
5. Распоряжение Правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022 г. «Перечень заболеваний, при которых допускается применение лекарственного препарата вне инструкции по его применению, в том числе у детей». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205170014> (дата обращения: 07.07.23).
6. Усачева Е. В., Куликова О. М., Свечкар П. Е., Семенихина М. В. Качество медицинской помощи в круглосуточном стационаре в условиях пандемии COVID-19 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 2. – С. 108–118. Doi 10.18699/SSMJ20230212.
7. Электронный опросник. URL: <https://forms.gle/G5XD5CW6aJBRwG9c9> (дата обращения: 11.03.2023).
8. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis // J Infect. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. e16– e25. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 203n dated 10.05.2017 "On approval of criteria for assessing the quality of medical care". URL: <https://www.rncrr.ru/upload/Doc/N203.pdf> (accessed: 07.07.23).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231n dated 03.19.2021 "On Approval of the Procedure for Monitoring the Volume, Timing, quality and conditions of providing medical care for compulsory medical insurance". URL: <https://base.garant.ru/400761901> (accessed: 07.07.23).
5. Decree of the Government of the Russian Federation No. 1180-r of 16.05.2022 "List of diseases in which the use of a medicinal product is allowed outside the instructions for its use, including in children". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205170014> (accessed: 07.07.23).
6. Usacheva E.V., Kulikova O.M., Svechkar P.E., Semenikhina M.V. The quality of medical care in a round-the-clock hospital in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2023, vol. 2, pp. 108–118. Doi 10.18699/SSMJ20230212.
7. Electronic questionnaire. URL: <https://forms.gle/G5XD5CW6aJBRwG9c9> (accessed: 11.03.2023).
8. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. e16– e25. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

Горбачев Владимир Ильич

*доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
ORCID: 0000-0001-6278-9332, SPIN: 2188-8289*

Уткин Николай Николаевич

*аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.
ORCID: 0000-0003-3180-918X*

Нетесин Евгений Станиславович

*канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
ORCID: 0000-0002-4100-5516*

Горбачева Светлана Михайловна

*д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи и медицины катастроф.
ORCID: 0000-0003-3235-0374*

Читинская государственная медицинская академия, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а.

Шаповалов Константин Геннадьевич

*д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.
ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPIN: 6086-5984*

Краевая клиническая больница № 2, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, д. 55.

Дунц Павел Вадимович

*канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.
ORCID: 0000-0001-6950-2947*

Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.

Ершов Вадим Иванович

*д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
ORCID: 0000-0001-9150-0382*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100, Iubileyniy mcr., Irkutsk, Russia.

Gorbachev Vladimir I.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.
ORCID: 0000-0001-6278-9332, SPIN: 2188-8289*

Utkin Nikolai N.

Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. ORCID: 0000-0003-3180-918X

Netesin Evgeny S.

*Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.
ORCID: 0000-0002-4100-5516*

Gorbacheva Svetlana M.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine.
ORCID: 0000-0003-3235-0374*

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

Shapovalov Konstantin G.

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

Regional Clinical Hospital № 2, 55, Russkaya str., Vladivostok, Russian.

Dunts Pavel V.

*Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.
ORCID: 0000-0001-6950-2947*

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya str., Orenburg, Russia

Ershov Vadim I.

*Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.
ORCID: 0000-0001-9150-0382*



<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-68-76>

Непреднамеренная интраоперационная гипотермия во время общей анестезии: современное состояние проблемы (обзор литературы)

М. А. ЛЕОНТЬЕВ¹, Е. М. КОТОВА², С. В. КРАВЧУК¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Непреднамеренная интраоперационная гипотермия является крайне распространенным осложнением периоперационного периода, приводящим к разнообразным негативным эффектам в виде влияния на систему гемостаза, иммунитета, метаболизм препаратов, возникновения послеоперационного озноба, что, в свою очередь, приводит к увеличению сроков и снижению качества лечения.

Проведен анализ публикаций в базах данных MedLine, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus за период 2008–2023 гг., содержащих информацию о физиологии системы терморегуляции, ее функционировании в условиях общей анестезии, а также влиянии непреднамеренной интраоперационной гипотермии на различные функциональные системы. Рассматривали метаанализы, систематические обзоры, клинические рекомендации, обсервационные исследования и описания серии случаев, дополненные просмотром списков литературы в соответствующих публикациях.

Продemonстрирована физиология системы терморегуляции, а также изменения ее функционирования в условиях общей анестезии. Показано влияние непреднамеренной интраоперационной гипотермии на различные функциональные системы. Освещены методы профилактики, позволяющие свести к минимуму риск возникновения непреднамеренной интраоперационной гипотермии.

Ключевые слова: непреднамеренная интраоперационная гипотермия, система температурного гомеостатизма, негативные эффекты гипотермии, общая анестезия

Для цитирования: Леонтьев М. А., Котова Е. М., Кравчук С. В. Непреднамеренная интраоперационная гипотермия во время общей анестезии: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 68–76. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-68-76.

Inadvertent intraoperative hypothermia during general anesthesia: current state of the problem (literature review)

M. A. LEONTIEV¹, E. M. KOTOVA², S. V. KRAVCHUK¹

¹ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Inadvertent intraoperative hypothermia is an extremely common complication of the perioperative period, which is the cause of a variety of negative effects. This may be an effect on the hemostatic system, immunity, metabolism of drugs, the occurrence of postoperative chills, which leads to a prolongation of the terms and a decrease in the quality of treatment.

We analyzed publications in the databases MedLine, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus for the period 2008–2023, which contained information on the physiology of the thermoregulatory system, its functioning under general anesthesia, as well as the effect of inadvertent intraoperative hypothermia on various functional systems. We reviewed meta-analyses, systematic reviews, clinical guidelines, observational studies, and case series supplemented by a review of the literature lists in relevant publications.

We demonstrated the physiology of thermoregulation system, as well as changes in its functioning under general anesthesia. We shown the impact of inadvertent intraoperative hypothermia on various functional systems. We demonstrated methods of prevention that minimize the risk of inadvertent intraoperative hypothermia.

Key words: inadvertent intraoperative hypothermia, temperature homeostasis system, negative effects of hypothermia, general anesthesia

For citation: Leontiev M. A., Kotova E. M., Kravchuk S. V. Inadvertent intraoperative hypothermia during general anesthesia: current state of the problem (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 68–76. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-68-76.

Для корреспонденции:
Михаил Александрович Леонтьев
E-mail: miwa_leontev@mail.ru

For correspondence:
Mikhail A. Leontiev
E-mail: miwa_leontev@mail.ru

Введение

Использование общей анестезии требует непрерывного контроля жизненно важных функций, в том числе и наиболее устойчивого индикатора гомеостатизма – температуры тела. Однако на практике данный показатель остается одним из наименее контролируемых в интраоперационном периоде [7]. Значительная часть тех анестезиологов, которые все же мониторизируют температуру тела, обычно не

прикладывают активных усилий по нормализации отклоненного показателя, ограничиваясь лишь констатацией факта развития гипотермии [23, 50].

Под непреднамеренной интраоперационной гипотермией (НИГ) подразумевают неумышленное снижение температуры тела пациента ниже 36,0 °C, которое возникает в интраоперационный период и считается его осложнением [38]. Нужно отметить, что развитие НИГ обусловлено недостаточным вниманием к согреванию пациента и не имеет ничего

общего с таким понятием, как терапевтическая гипотермия, которая достигается в результате намеренного и контролируемого охлаждения пациента.

Частота развития НИГ по различным данным доходит до 60–90% [7, 11, 43, 45, 47], несмотря на существование протоколов по мониторингу и поддержанию теплового баланса пациента во время общей анестезии [14, 16, 46].

Негативные эффекты гипотермии и их воздействие на функциональные системы организма являются предметом интереса многих исследователей, так как даже небольшие отклонения температуры тела могут привести к серьезным нарушениям метаболизма [3]. Так, показано влияние НИГ на систему гемостаза, приводящее к увеличению интраоперационной кровопотери и частоты гемотрансфузий [4, 36, 49]. Существуют данные, подтверждающие, что гипотермия снижает местный иммунитет, тем самым создавая условия для возникновения инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) [33, 50]. НИГ также приводит к развитию послеоперационной дрожи, которая характеризуется скачкообразным повышением потребления кислорода и гемодинамической перегрузкой, а также составляет негативный психоэмоциональный эффект [2, 29].

Таким образом, обеспечение и поддержание нормотермии в интраоперационном периоде очень важно с точки зрения достижения положительных результатов хирургических вмешательств, обеспечения безопасности и удовлетворенности пациентов, а также снижения затрат на лечение [19, 47, 26].

Физиология функциональной системы теплового гомеостатизма

Тепловой гомеостатизм или функциональная система терморегуляции есть не что иное, как совокупность каскадных обратимых физико-химических реакций и функций организма, обеспечивающих гомеотермное состояние ядра тела. Чтобы лучше понять принцип работы данной системы, ее необходимо рассматривать не с точки зрения традиционного анатомио-физиологического, а с позиции функционального системного подхода. Температурный гомеостатизм – результат взаимодействия и вытекающего из него баланса неравновесности 2 противоположных по направленности процессов – теплопродукции и теплоотдачи.

Совершение колоссальной биохимической работы против ожидаемого температурного равновесия за счет свободной энергии является характерным для гомеотермных организмов: до 60% тепла, образующегося в ходе метаболических процессов, используется для поддержания температуры тела [35]. При этом отмечается мозаичность температуры, измеренной в разных точках человеческого тела. Различают «температурное ядро», к которому относят головной мозг, органы грудной и брюшной полости, и «температурную оболочку» – совокупность остальных тканей, включающих мышцы,

подкожную жировую клетчатку и кожный покров. Температура «ядра» относительно постоянна, «оболочка» же может в значительной степени менять свою температуру в зависимости от внешних и внутренних условий, являясь своеобразным «радиатором», через который организм может избавляться от лишнего количества тепла, или наоборот, снижать теплоотдачу [7].

Теплоотдача реализуется посредством теплопроводности, конвекции, излучения и испарения. Наиболее значимым механизмом является излучение, на долю которого приходится до 60% теплопотерь [15]. Скорость теплоотдачи определяется теплопроводностью от тканей организма к коже через кровь, и скоростью передачи тепла от кожи в окружающую среду по одному из 4 вышеперечисленных механизмов теплоотдачи [24].

Центром функциональной системы терморегуляции является гипоталамус, получающий множество афферентных сигналов от органов и тканей. Он активизирует эффекторные механизмы, которые нормализуют температуру, изменяя продукцию метаболического тепла и теплоотдачу для поддержания температуры ядра тела в пределах 36,7–37,1 °C [37].

Большая часть тепла в организме производится в митохондриях, где протекают цикл трикарбоновых кислот, клеточное дыхание и окислительное фосфорилирование. В результате из аденозиндифосфата (АДФ) образуется аденозинтрифосфат (АТФ), который является универсальной энергетической «валютой» организма. Гидролиз АТФ представляет собой экзергонический процесс, при котором разрыв фосфатных связей сопровождается высвобождением энергии в виде тепла [35]. Именно по этой причине интенсивность метаболизма имеет большое значение в поддержании температурного гомеостатизма.

Первым механизмом, реализуемым при достижении пороговой температуры 36,5 °C, является периферическая вазоконстрикция; как только температура снижается до 36,0 °C, инициируется сократительный термогенез или мышечная дрожь [5]. Таким образом, существует упорядоченная система реакций, пропорциональная потребности: наименее энергозатратные, такие как вазоконстрикция, максимально используются до того, как активируются энергетически более невыгодные, такие как сократительный термогенез.

Эфферентные реакции включают в себя также поведенческую регуляцию и несократительный термогенез [18].

Поведение является самым эффективным средством терморегуляции. Поведенческая терморегуляция включает в себя множество опций: ношение одежды, изменение температуры помещения, регулирование соматической двигательной активности, принятие выгодных поз, например, скручивание «калачиком» для уменьшения площади поверхности тела или нахождение рядом с источником тепла или холода [30].

Центральную роль в реализации несократительного термогенеза играет бурая и бежевая жировая ткань. Еще недавно считалось, что эти разновидности адипоцитов присущи только новорожденным, однако в последнее время продемонстрировано их наличие и у взрослых [13]. Основная регуляторная роль в этом процессе принадлежит белку термогенину (UCP-1), который действует как переносчик протонов во внутренней мембране митохондрий, позволяя им проникать из межмембранного пространства в митохондриальный матрикс. Это фактически разобщает клеточное дыхание и окислительное фосфорилирование, рассеивая протонный градиент в виде тепла [44]. Основным сигнальным путем является адренергический: холодовой стимул инициирует выделение норадреналина, который связывается с β_3 -адренорецепторами, запуская липолиз бежевого и бурого жира [10].

Показано, что гормоны щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин – также могут принимать участие в инициации несократительного термогенеза, регулируя чувствительность адипоцитов к катехоламинам [31].

Таким образом, функциональная система температурного гомеостатического ответа представляет собой совокупность каскадных реакций в ответ на охлаждение, и чем сильнее эта система выведена из своего стационарного состояния, тем больше задействуется механизмов, чтобы ее к нему вернуть.

Особенности теплового гомеостатического ответа в условиях общей анестезии

Общая анестезия является антифизиологическим состоянием, при котором возможности функциональной системы теплового гомеостатического ответа становятся резко ограниченными. Выделяется несколько основных механизмов, посредством которых реализуется негативный эффект общей анестезии на процессы терморегуляции.

В первую очередь по очевидным причинам утрачивается поведенческая регуляция, которая является самым эффективным способом борьбы с теплопотерей [25].

Вазоконстрикция как один из главных механизмов ограничения теплопотерь не может быть реализована в значительной степени по 2 причинам. Это смещение порогового диапазона под действием анестетиков, из-за чего утрачивается способность своевременно и адекватно реагировать на снижение температуры (рисунок), а также вазоплегический эффект средств, используемых в ходе проведения общей анестезии. Он характерен для ингаляционных (севофлюран, изофлюран) и неингаляционных агентов (пропофол), а также опиоидных анальгетиков. Перечисленные препараты способствуют увеличению кровотока через артериовенозные шунты, которые играют важную роль для нормальной терморегуляции, тем самым способствуя перераспределению тепла от «ядра» тела к периферии [25, 34, 40].

Смещение порогового значения для его активации на величину до 4 °С делает невозможной инициацию сократительного термогенеза. Таким образом, единственно возможным механизмом согревания пациента во время анестезии остается несократительный термогенез, для которого также отмечено снижение пороговой точки, поэтому температура срабатывания данного механизма будет значительно ниже, чем у бодрствующего пациента [37].

Исследованиями продемонстрировано, что снижение температуры тела пациентов в операционной носит динамический характер и имеет фазное течение [24, 37, 40]. Во время фазы перераспределения за счет вазодилатации, вызванной анестетиками и снижением порога вазоконстрикции, теплая кровь достигает периферических сосудов, в то время как холодная кровь с периферии устремляется в центральное кровообращение, температура тела снижается на 1–1,6 °С в течение первых 40 мин. В течение последующих 2–3 часов протекает более плавное последовательное снижение температуры примерно на 0,5–1 °С в час (линейная фаза). Это объясняется преобладанием теплопотери над метаболической теплопродукцией, поскольку скорость метаболизма во время общей анестезии снижается на величину до 50%. Если потери тепла становятся минимальными, спустя несколько часов центральная температура начинает стабилизироваться (фаза плато) [37].

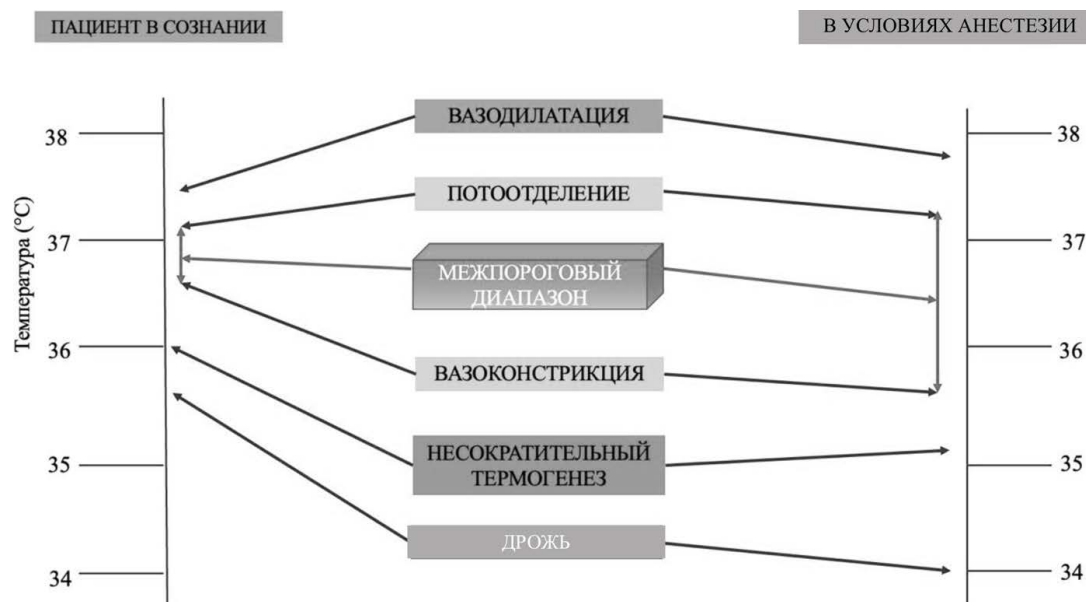
Справедливо заметить, что гипотермия связана не только с анестезиологическим пособием; существует множество значимых причин, влияющих на ее возникновение и прогрессирование, среди них: низкая температура в операционной, холодные ирригационные и внутривенные растворы, а также длительно открытые раны [15].

Низкая температура воздуха в операционной – это одна из самых распространенных причин развития НИГ. Установлено, что зависимость между теплопотерей с поверхности кожи и температурой в операционной линейна, а количество потерь тепла путем испарения с кожи пропорционально площади открытой поверхности тела [8].

Немаловажной причиной гипотермии является использование не подогретых, как правило, имеющих комнатную температуру, внутривенных и ирригационных растворов. Возникающий при этом градиент температур более чем в 15 °С вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование гипотермии [42].

Длительность предоперационного ожидания и продолжительность операции также играют немаловажную роль в развитии НИГ [27]. Зачастую пациенты начинают испытывать холодовой дискомфорт еще до начала операции, что обусловлено отсутствием предоперационного согревания [32].

Высокий статус пациента по ASA также рассматривается как один из факторов риска развития НИГ. В исследовании G. Sagiroglu et al. (2020) было показано, что пациенты, стратифицированные как



Пороги терморегуляции у бодрствующих и наркотизированных пациентов, демонстрирующие расширение межпорогового диапазона в условиях общей анестезии (адаптировано из [37])

Thermoregulatory thresholds in awake and anaesthetised patients, showing the widened interthreshold range after anesthesia (adapted from [37])

ASA II, реже испытывали гипотермию, чем пациенты с ASA III [39], что согласуется с результатами M. Wongyingsinn et al. (2023) [48], однако не все исследователи разделяют это мнение [28].

Некоторыми авторами была проанализирована зависимость между возрастом пациентов и частотой возникновения НИГ. Пациенты старше 40 лет и гериатрические пациенты были подвержены большему риску, что, вероятнее всего, объясняется снижением активности метаболизма, меньшим количеством подкожного жира, большей поверхностью тела относительно массы – все это значительно снижает их способность противостоять развивающейся гипотермии [12]. Еще одной уязвимой категорией пациентов являются новорожденные дети, у которых индукция анестезии может вызвать снижение температуры на 1–2 °C из-за меньшей массы тела относительно большой поверхности тела и незрелой системы терморегуляции [52].

На этапе пробуждения пациента, когда индуцированное анестезией торможение терморегуляции исчезает, появляется возможность для активации сократительного термогенеза, который проявляется мышечной дрожью или ознобом. Частота развития послеоперационной мышечной дрожи совпадает с таковой для НИГ, что подтверждает патогенетическую связь этих явлений; хотя многие авторы среди причин озноба выделяют также недостаточное обезболивание и острую опиоидную абстиненцию. Значение послеоперационного озноба разнонаправленное: с одной стороны, он позволяет значимо увеличить теплопродукцию (до 600% по сравнению с базовым уровнем теплопродукции), но при этом достаточно резко и значительно (до 400%) увеличивая потребность в кислороде. Помимо значимого психологического дискомфорта от мышечной

дрожи она приводит к развитию или усугублению лактат-ацидоза, повышению продукции углекислого газа, выбросу катехоламинов, что может иметь определенные негативные последствия, особенно у скомпрометированных пациентов [29].

Влияние непреднамеренной интраоперационной гипотермии на функциональные системы организма

На сегодняшний день большинство публикаций свидетельствуют о том, что даже легкая НИГ ассоциирована с более высокой частотой развития коагулопатии, метаболических нарушений, послеоперационных гнойно-септических осложнений, послеоперационной мышечной дрожи, а также замедленным выходом из анестезии [1, 11, 15, 38, 40].

Наверное, еще ни по одному вопросу, связанному с НИГ, не было столько дискуссий и разногласий, как по степени влияния на коагуляцию и объем интраоперационной кровопотери. Общеизвестно, что температура является наиважнейшим фактором, определяющим нормальное функционирование системы гемостаза, так как плазматические эстеразные реакции замедляются или даже останавливаются в условиях гипотермии. Оптимальной температурой для работы факторов коагуляции считается 37 °C [4].

В публикации S. Rajagopalan et al. (2008) было обобщено 14 исследований, собранных из электронных баз данных в период с 1966 г. по 2006 г., в которых авторы оценивали частоту гемотрансфузий и степень кровопотери у пациентов с НИГ. Оказалось, что даже легкая НИГ (35,6 °C) приводит к увеличению интраоперационной кровопотери в среднем на 16% и увеличивает риск гемотрансфузии на 22%, что связали

с удлинением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени пропорционально степени гипотермии [36]. Проспективное исследование J. Yi et al. (2017), несмотря на небольшой размер выборки, также подтверждает, что интраоперационное поддержание нормотермии снижает кровопотерю у пациентов, перенесших торакальные и ортопедические вмешательства [49].

В настоящее время не до конца понятно, как гипотермия влияет на функциональное состояние тромбоцитов и через какие механизмы реализуются нарушения первичного гемостаза. Полученные в результате немногочисленных исследований данные противоречивы: в то время как одни авторы заявляют о том, что при снижении температуры тела ниже 37 °C тромбоциты становятся более предрасположенными к активации, называя это эффектом праймирования [21], другие сообщают о снижении активации тромбоцитов на 50% при достижении температуры тела 30 °C [20]. Невозможность объективной оценки данных исследований заключается в исследовании авторами различных степеней гипотермии (от легкой до глубокой), а также разными подходами, которые были использованы для изучения функции тромбоцитов. Таким образом, этот вопрос еще только предстоит изучить.

Установлено, что НИГ также оказывает влияние и на метаболизм препаратов, используемых в ходе общей анестезии. Так, гипотермия пролонгирует действие недеполяризующих релаксантов из-за значительно более длительного времени плазменного клиренса. Что касается влияния на ингаляционные анестетики, то при снижении температуры их растворимость в тканях увеличивается, что приводит к снижению минимальной альвеолярной концентрации. Изменения в виде увеличения плазменных концентраций описаны для пропофола и опиоидных анальгетиков, таких как фентанил и ремифентанил [18]. Все эти эффекты в совокупности приводят к удлинению времени выхода из анестезии и замедленному восстановлению [37].

Было показано, что у перенесших НИГ пациентов в послеоперационном периоде нередко наблюдается повышение плазменной концентрации норадреналина, что является результатом активации нейрогуморального канала регуляции температурного гомеостатического интраоперационно. Это значительно повышает артериальное давление и увеличивает риск возникновения желудочковых тахикардий [37].

ИОХВ составляют 14–16% внутрибольничных инфекций и являются одной из основных причин увеличения продолжительности пребывания в стационаре, стоимости лечения и летальности [41]. В систематическом обзоре, включающем 7 исследований, была показана связь между НИГ и последующим развитием ИОХВ. Но, несмотря на это, авторы указывают, что гипотермия не всегда является определяющим фактором в развитии ИОХВ, однако может играть определенную роль в зависи-

мости от степени гипотермии, продолжительности и травматичности операции, характера анестезии и исходного состояния пациента [33].

Проведенное в Китае J. Yi. et al. исследование, включившее в себя 3132 пациентов со сроком наблюдения 30 дней после выполненного оперативного лечения, не выявило достоверной разницы в частоте развития ИОХВ у пациентов, перенесших НИГ, однако в данной группе зафиксировано большее количество койко-дней, проведенных в палате интенсивной терапии и стационаре [49]. В заключение авторы приводят возможные причины отсутствия статистически значимой связи между НИГ и ИОХВ в своем исследовании, среди них: малая травматичность операций (50% вмешательств были выполнены эндоскопическим путем и имели небольшую продолжительность), пред- и послеоперационное назначение антибиотиков, а также искусственно заниженные данные о частоте развития НИГ. К похожим выводам об отсутствии достоверной связи между гипотермией и повышенной частотой развития ИОХВ пришли другие китайские исследователи [7]. Метаанализ, обобщивший 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1086 пациентов, продемонстрировал, что предоперационное согревание значительно снижает частоту возникновения ИОХВ [53].

Таким образом, в настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих обязательную связь между НИГ и последующим возникновением ИОХВ, как нет исследований, опровергающих данный тезис.

Профилактика развития НИГ

НИГ – это осложнение, имеющее мультифакторную этиологию, для которого сложно выделить какую-либо единственную превалирующую причину. Среди них есть те, на которые мы никак не можем повлиять, например, снижение порогового интервала ответных реакций под воздействием препаратов для общей анестезии. Существуют, однако, и те, в отношении которых мы обязаны применить превентивный подход.

Последний пересмотр Гарвардского стандарта (2020) определил, что при проведении всех видов анестезии необходим непрерывный мониторинг оксигенации, вентиляции, кровообращения, однако в отношении термометрии сказано, что она должна проводиться в тех случаях, когда ожидается, предполагается или подозревается клинически значимое изменение температуры тела, то есть не рутинно [6]. Стандарт по интраоперационному мониторингу общества анестезиологов Великобритании и Ирландии в 2015 г. рекомендовал измерение температуры у всех пациентов при длительности операции более 30 мин, однако следующий пересмотр 2021 г. изменил формулировку: температура тела пациента должна контролироваться до операции и каждые 30 мин во время нее [22]. Однако реальная картина

применения данного мониторинга далека от описанного стандарта, что отчасти объясняется отсутствием такового в Российской Федерации.

Периоперационные колебания температуры тела пациента можно свести к минимуму различными методами. Интраоперационное согревание, когда у пациентов наблюдается вызванная анестетиками вазодилатация, более эффективно, целесообразно и проще, чем послеоперационное лечение гипотермии [7].

Температура в операционной является наиболее важным фактором, определяющим кожные потери в результате излучения, конвекции и испарения, таким образом, повышение температуры в операционной является одним из способов минимизации потерь тепла [7].

Количество теряемого через кожу тепла примерно пропорционально открытой площади поверхности тела, поэтому всегда должно быть использовано укрывание пациента перед и во время операции, направленное на предупреждение потери тепла путем конвекции [14].

Также необходимо помнить, что все растворы, имеющие контакт с телом пациента, должны быть подогреты до физиологической температуры (37 °C), это касается и внутривенных и ирригационных жидкостей [1]. Дело в том, что холодные растворы приводят к значительной потере тепла. Так, например, один литр кристаллоидных растворов комнатной температуры может привести к снижению температуры тела пациента на 0,25 °C. Кроме того, использование подогретых инфузионных растворов – единственный метод, обеспечивающий прямое согревание ядра тела [7].

Перераспределительную гипотермию, связанную с вазодилатацией, можно предупредить использованием предварительного согревания, при этом рекомендуется не менее 30 мин обогрева [17]. Однако необходимо учитывать многие факторы предварительного согревания, такие как наличие зоны ожидания перед анестезией, нагревательные устройства и время. Кроме того, возможна потеря эффективности данного согревания при последующей транспортировке пациента в операционную. Эти факторы делают предварительный прогрев неудобным в реальной практике. Существует более

удобный способ, известный как перииндукционное согревание, который удобен в применении и лишен всех вышеперечисленных недостатков. В исследовании J. H. Yoo et al. (2021) пациенты были разделены на 2 группы по 65 человек, всем предстояло хирургическое вмешательство длительностью более 120 мин. В первой группе использовали принудительное перииндукционное согревание с температурой воздуха 47 °C, во второй – пассивное в виде использования хлопчатобумажного одеяла. В результате в первой группе частота интраоперационной гипотермии была значимо ниже по сравнению со второй группой (19% против 77%, $p < 0,001$) [51].

Активные методы, к которым относят согревание горячим воздухом и использование самонагревающихся матрасов и одеял, имеют большую эффективность в сравнении с пассивными методиками и могут быть рекомендованы к использованию при наличии такой возможности [1, 2]. В то же время они являются экономически более затратными и, вероятно, по этой причине не могут быть применены повсеместно. Однако внедрение рутинного мониторинга температуры тела, использование хлопчатобумажных одеял и подогретых инфузионных растворов, а также перииндукционное согревание – это то, что доступно повсеместно и должно быть использовано для всех пациентов независимо от длительности и характера операции.

Заключение

НИГ – крайне распространенное, но предотвратимое осложнение интраоперационного периода. Приоритетной задачей должна стать профилактика ее развития, поскольку даже легкая гипотермия может иметь серьезные последствия в виде увеличения объема кровопотери, а также частоты возникновения ИОХВ, что повышает затраты на лечение и снижает его качество. Осведомленность медицинского персонала и прежде всего анестезиологов-реаниматологов о негативных эффектах гипотермии, а также внедрение в рутинную практику протоколов мониторинга и поддержания теплового баланса могут существенно повысить шансы пациентов покинуть операционную с минимальным риском послеоперационных 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. Ахметзянов Ф. Ш., Шаймарданов И. В., Пашеев А. В. и др. Профилактика и лечение непреднамеренной периоперационной гипотермии // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – № 1. – С. 70–78. Doi: 10.17816/KMJ2018-070.
2. Козлов С. П., Крайник В. М. Эффективность одеял с технологией активного самонагревания в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. – № 5. – С. 24–30. Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-24-30.

REFERENCES

1. Akhmetzyanov F.Sh., Shaimardanov I.V., Pasheev A.V. Prophylaxis and treatment of inadvertent perioperative hypothermia. *Kazan Medical Journal*, 2018, vol. 99, no. 1, pp. 70–78. (In Russ.) Doi: 10.17816/KMJ2018-070.
2. Kozlov S.P., Kraynik V.M. Efficiency of blankets with active self-heating technology in the post-surgery period. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*. 2015, vol. 12, no. 5, pp. 24–30. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-24-30.

3. Маковеев С. А., Хуссейн А., Перембетов Н. В. и др. Частота, структура и исходы гипотермии у взрослых пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии: многоцентровое ретроспективное исследование // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 4. – С. 31–37. Doi: 10.17116/anaesthesiology.201904131.
4. Царев А. В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 239–242. Doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242.
5. Akers J. L., Dupnick A. C., Hillman E. L. et al. Inadvertent perioperative hypothermia risks and postoperative complications: a retrospective study // *AORN journal*. – 2019. – Vol. 109, № 6. – P. 741–747. Doi: 10.1002/aorn.12696.
6. American Society of Anesthesiology. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. 2020. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>. (дата обращения 01.04.2023).
7. Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option // *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. – 2017. – Vol. 33, № 3. – P. 306. Doi: 10.4103/joacp.JOACP_334_16.
8. Bräuer A. Perioperative Temperature Management. – Cambridge University Press, 2017. URL: <https://www.cambridge.org/core/books/perioperative-temperature-management/B2A1B4005FBFED70107ABA176AD9E3E3> (дата обращения: 02.04.2023).
9. Bu N., Zhao E., Gao Y., Zhao S. et al. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: a meta-analysis // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 6. Doi: 10.1097/MD.00000000000014392.
10. Cero C., Lea H. J., Zhu K. Y. et al. β 3-Adrenergic receptors regulate human brown/beige adipocyte lipolysis and thermogenesis // *JCI insight*. – 2021. – Vol. 6, № 11. Doi: 10.1172/jci.insight.139160.
11. Chen H. Y., Su L. J., Wu H. Z. et al. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study // *Plos one*. – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0257816. Doi: 10.1371/journal.pone.0257816.
12. Chun E. H., Lee G. Y., Kim C. H. Postoperative hypothermia in geriatric patients undergoing arthroscopic shoulder surgery // *Anesthesia and Pain Medicine*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 112–116. Doi: 10.17085/apm.2019.14.1.112.
13. Cohen P., Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 393–409. Doi: 10.1038/s41580-021-00350-0.
14. Crosland P. Hypothermia: prevention and management in adults having surgery // National Institute for Health and Care Excellence. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554181> (дата обращения 02.04.2023).
15. Díaz M., Becker D. E. Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia // *Anesthesia progress*. – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 25–33. Doi: 10.2344/0003-3006-57.1.25.
16. Hooper V. D., Chard R., Clifford T. et al. ASPAN's evidence-based clinical practice guideline for the promotion of perioperative normothermia // *Journal of PeriAnesthesia nursing*. – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 346–365. Doi: 10.1016/j.jopan.2010.10.006.
17. Horn E. P., Klar E., Höcker J. et al. Prevention of perioperative hypothermia: implementation of the S3 guideline // *Der Chirurg*. – 2017. – Vol. 88. – P. 422–428. Doi: 10.1007/s00104-016-0357-0.
18. Horosz B., Malec-Milewska M. Inadvertent intraoperative hypothermia // *Anaesthesiology Intensive Therapy*. – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 38–43. Doi: 10.5603/AIT.2013.0009.
19. Ingram A., Harper M. The health economic benefits of perioperative patient warming for prevention of blood loss and transfusion requirements as a consequence of inadvertent perioperative hypothermia // *Journal of Perioperative Practice*. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 215–222. Doi: 10.1177/1750458918776558.
20. Jennings L. K., Watson S. Massive transfusion // *StatPearls*. – 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499929> (дата обращения: 04.04.2023).
21. Kander T., Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review // *Journal of International Medical Research*. – 2019. – Vol. 47, № 8. – P. 3559–3568. Doi: 10.1177/0300060519861469.
22. Klein A. A., Meek T., Allcock E. et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76, № 9. – P. 1212–1223. Doi: 10.1111/anae.15501.
23. Koh W., Chakravarthy M., Simon E. et al. Perioperative temperature management: a survey of 6 Asia-Pacific countries. // *BMC Anesthesiol*. – 2021. – Vol. 21. – P. 205. Doi: 10.1186/s12871-021-01414-6.
3. Makoveev S.A., Khussein A., Perembetov N.V. et al. Incidence, structure and outcomes of hypothermia in adult patients admitting to intensive care unit: a multiple-center retrospective study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 4, 31–37. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology.201904131.
4. Tsarev A.V. Intraoperative hypothermia and volume of blood loss of patients with politrauma. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2017, no. 3, pp. 239–242. Doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242.
5. Akers J.L., Dupnick A.C., Hillman E.L. et al. Inadvertent perioperative hypothermia risks and postoperative complications: a retrospective study. *AORN journal*, 2019, vol. 109, no. 6, pp. 741–747. Doi: 10.1002/aorn.12696.
6. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. 2020 / American Society of Anesthesiology. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring> (дата обращения 01.4.2023).
7. Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 2017, vol. 33, no. 3, pp. 306. Doi: 10.4103/joacp.JOACP_334_16.
8. Bräuer A. Perioperative Temperature Management. Cambridge University Press, 2017. URL: <https://www.cambridge.org/core/books/perioperative-temperature-management/B2A1B4005FBFED70107ABA176AD9E3E3> (дата обращения: 02.04.2023).
9. Bu N., Zhao E., Gao Y., Zhao S. et al. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: a meta-analysis. *Medicine*, 2019, vol. 98, no. 6. Doi: 10.1097/MD.00000000000014392.
10. Cero C., Lea H.J., Zhu K.Y. et al. β 3-Adrenergic receptors regulate human brown/beige adipocyte lipolysis and thermogenesis. *JCI insight*, 2021, vol. 6, no. 11. Doi: 10.1172/jci.insight.139160.
11. Chen H.Y., Su L.J., Wu H.Z. et al. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study. *Plos one*, 2021, vol. 16, no. 9, pp. e0257816. Doi: 10.1371/journal.pone.0257816.
12. Chun E.H., Lee G.Y., Kim C.H. Postoperative hypothermia in geriatric patients undergoing arthroscopic shoulder surgery. *Anesthesia and Pain Medicine*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 112–116. Doi: 10.17085/apm.2019.14.1.112.
13. Cohen P., Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, vol. 22, no. 6, pp. 393–409. Doi: 10.1038/s41580-021-00350-0.
14. Crosland P. Hypothermia: prevention and management in adults having surgery / National Institute for Health and Care Excellence, 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554181> (дата обращения: 02.04.2023).
15. Díaz M., Becker D.E. Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesthesia progress*, 2010, vol. 57, no. 1, pp. 25–33. Doi: 10.2344/0003-3006-57.1.25.
16. Hooper V.D., Chard R., Clifford T. et al. ASPAN's evidence-based clinical practice guideline for the promotion of perioperative normothermia. *Journal of PeriAnesthesia nursing*, 2010, vol. 25, no. 6, pp. 346–365. Doi: 10.1016/j.jopan.2010.10.006.
17. Horn E.P., Klar E., Höcker J. et al. Prevention of perioperative hypothermia: implementation of the S3 guideline. *Der Chirurg*, 2017, vol. 88, pp. 422–428. Doi: 10.1007/s00104-016-0357-0.
18. Horosz B., Malec-Milewska M. Inadvertent intraoperative hypothermia. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2013, vol. 45, no. 1, pp. 38–43. Doi: 10.5603/AIT.2013.0009.
19. Ingram A., Harper M. The health economic benefits of perioperative patient warming for prevention of blood loss and transfusion requirements as a consequence of inadvertent perioperative hypothermia. *Journal of Perioperative Practice*, 2018, vol. 28, no. 9, pp. 215–222. Doi: 10.1177/1750458918776558.
20. Jennings L.K., Watson S. Massive transfusion // *StatPearls*. 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499929> (accessed: 04.04.2023).
21. Kander T., Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *Journal of International Medical Research*, 2019, vol. 47, no. 8, pp. 3559–3568. Doi: 10.1177/0300060519861469.
22. Klein A.A., Meek T., Allcock E. et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, no. 9, pp. 1212–1223. Doi: 10.1111/anae.15501.
23. Koh W., Chakravarthy M., Simon E. et al. Perioperative temperature management: a survey of 6 Asia-Pacific countries. *BMC Anesthesiol.*, 2021, vol. 21, pp. 205. Doi: 10.1186/s12871-021-01414-6.

24. Koop L.K., Tadi P. Physiology, Heat Loss // StatPearls. – 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541107> (дата обращения 01.04.2023).
25. Lenhardt R. Body temperature regulation and anesthesia // *Handb Clin Neurol.* – 2018. – Vol. 157. – P. 635–644. Doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00037-9.
26. Li W., Hu Z., Liu J. et al. The effect of aggressive management of intraoperative body temperature on postoperative APACHE II score and prognosis in high-risk patients undergoing thoracoscopic surgery // *Journal of Thoracic Disease.* – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 3429. Doi: 10.21037/jtd-22-873.
27. Li Y., Liang H., Feng Y. Prevalence and multivariable factors associated with inadvertent intraoperative hypothermia in video-assisted thoracoscopic surgery: a single-center retrospective study // *BMC anesthesiology.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1–6. Doi: 10.1186/s12871-020-0953-x.
28. Link T. Guidelines in practice: Hypothermia prevention // *AORN journal.* – 2020. – Vol. 111, № 6. – P. 653–666. Doi: 10.1002/aorn.13038.
29. Lopez M. B. Postanaesthetic shivering – from pathophysiology to prevention // *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care.* – 2018. – Vol. 25. – P. 73–81. Doi: 10.21454/rjaic.7518.251.xum.
30. Madden C. J., Morrison S. F. Central nervous system circuits that control body temperature // *Neuroscience letters.* – 2019. – Vol. 696. – P. 225–232. Doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.027.
31. Mullur R., Liu Y. Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism // *Physiological reviews.* – 2014. – Vol. 94. – P. 355–382. Doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
32. Oh E. J., Han S., Lee S. et al. Forced-air prewarming prevents hypothermia during living donor liver transplantation: a randomized controlled trial // *Scientific Reports.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 3713. Doi: 10.1038/s41598-022-23930-2.
33. Öner C. H., Uçar S., Yilmaz M. The role of perioperative hypothermia in the development of surgical site infection: a systematic review // *AORN Journal.* – 2021. – Vol. 113. – P. 265–275. Doi: 10.1002/aorn.13327.
34. Patel R., Hawkins K. Hypothermia // *Anesthesiology Core Review: Part One Basic Exam* / Eds. by B. S. Freeman, Berger J. S. McGraw Hill, 2014. URL: <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=974§ionid=61589070> (дата обращения 20.04.2023).
35. Popson M. S., Dimri M., Borger J. Biochemistry, heat and calories // *StatPearls.* – 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538294> (дата обращения 10.04.2023).
36. Rajagopalan S., Mascha E., Na J. et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108. – P. 71–77. Doi: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52.
37. Riley C., Andrzejowski J. Inadvertent perioperative hypothermia // *BJA education.* – 2018. – Vol. 18, № 8. – P. 227–233. Doi: 10.1016/j.bjae.2018.05.003.
38. Ruetzler K., Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia // *Handb Clin Neurol.* – 2018. – Vol. 157. – P. 687–697. Doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00041-0.
39. Sagiroglu G., Ozturk G.A., Baysal A. et al. Inadvertent perioperative hypothermia and important risk factors during major abdominal surgeries // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 123–128. Doi: 10.29271/jcpsp.2020.02.123.
40. Sessler D. I. Perioperative thermoregulation and heat balance // *The Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10038. – P. 2655–2664. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2.
41. Siddiqui T., Pal K. M. I., Shaikat F. et al. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection after elective abdominal surgery: A prospective cohort study // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. e11145 Doi: 10.7759/cureus.11145.
42. Simegn G. D., Bayable S. D., Fetene M. B. Prevention and management of perioperative hypothermia in adult elective surgical patients: a systematic review // *Annals of Medicine and Surgery.* – 2021. – Vol. 72. – P. 103059. Doi: 10.1016/j.amsu.2021.103059.
43. Sun Z., Honar H., Sessler D. I. et al. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air // *Survey of Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 133–134. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000551.
44. Tabuchi C., Sul H. S. Signaling pathways regulating thermogenesis // *Frontiers in Endocrinology.* – 2021. – Vol. 12. – P. 595020. Doi: 10.3389/fendo.2021.595020.
45. Torossian A., Bräuer A., Höcker J. et al. Preventing inadvertent perioperative hypothermia // *Deutsches Ärzteblatt International.* – 2015. – Vol. 112, № 10. – P. 166–172. Doi: 10.3238/arztebl.2015.0166.
46. Torossian A., Becke K., Bein B. et al. S3 Leitlinie «Vermeidung von Perioperativer Hypothermie» – Aktualisierung. 2019 // *AWMF Online. AWMF-Register.* – 2019. – № 001/018. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001018_
24. Koop L.K., Tadi P. Physiology, Heat Loss. *StatPearls*, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541107> (accessed 01.04.2023).
25. Lenhardt R. Body temperature regulation and anesthesia. *Handb Clin Neurol.*, 2018, vol. 157, pp. 635–644. Doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00037-9.
26. Li W., Hu Z., Liu J. et al. The effect of aggressive management of intraoperative body temperature on postoperative APACHE II score and prognosis in high-risk patients undergoing thoracoscopic surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2022, vol. 14, no. 9, pp. 3429. Doi: 10.21037/jtd-22-873.
27. Li Y., Liang H., Feng Y. Prevalence and multivariable factors associated with inadvertent intraoperative hypothermia in video-assisted thoracoscopic surgery: a single-center retrospective study. *BMC anesthesiology*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 1–6. Doi: 10.1186/s12871-020-0953-x.
28. Link T. Guidelines in practice: Hypothermia prevention. *AORN journal*, 2020, vol. 111, no. 6, pp. 653–666. Doi: 10.1002/aorn.13038.
29. Lopez M.B. Postanaesthetic shivering – from pathophysiology to prevention. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 2018, vol. 25, pp. 73–81. Doi: 10.21454/rjaic.7518.251.xum.
30. Madden C.J., Morrison S.F. Central nervous system circuits that control body temperature. *Neuroscience letters*, 2019, vol. 696, pp. 225–232. Doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.027.
31. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 2014, vol. 94, pp. 355–382. Doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
32. Oh E.J., Han S., Lee S. et al. Forced-air prewarming prevents hypothermia during living donor liver transplantation: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 3713. Doi: 10.1038/s41598-022-23930-2.
33. Öner C.H., Uçar S., Yilmaz M. The role of perioperative hypothermia in the development of surgical site infection: a systematic review. *AORN Journal*, 2021, vol. 113, pp. 265–275. Doi: 10.1002/aorn.13327.
34. Patel R., Hawkins K. Hypothermia / Eds. by B. S. Freeman, J. S. Berger. *Anesthesiology Core Review: Part One Basic Exam*. McGraw Hill, 2014. URL: <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=974§ionid=61589070> (accessed: 20.04.2023).
35. Popson M.S., Dimri M., Borger J. Biochemistry, heat and calories // *StatPearls*. 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538294> (accessed: 10.04.2023).
36. Rajagopalan S., Mascha E., Na J. et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*, 2008, vol. 108, pp. 71–77. Doi: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52.
37. Riley C., Andrzejowski J. Inadvertent perioperative hypothermia. *BJA education*, 2018, vol. 18, no. 8, pp. 227–233. Doi: 10.1016/j.bjae.2018.05.003.
38. Ruetzler K., Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia. *Handb Clin Neurol.*, 2018, vol. 157, pp. 687–697. Doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00041-0.
39. Sagiroglu G., Ozturk G.A., Baysal A. et al. Inadvertent perioperative hypothermia and important risk factors during major abdominal surgeries. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, vol. 30, no. 2, pp. 123–128. Doi: 10.29271/jcpsp.2020.02.123.
40. Sessler D.I. Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10038, pp. 2655–2664. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2.
41. Siddiqui T., Pal K.M.I., Shaikat F. et al. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection after elective abdominal surgery: A prospective cohort study. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 10, pp. e11145. Doi: 10.7759/cureus.11145.
42. Simegn G.D., Bayable S.D., Fetene M.B. Prevention and management of perioperative hypothermia in adult elective surgical patients: a systematic review. *Annals of Medicine and Surgery*, 2021, vol. 72, pp. 103059. Doi: 10.1016/j.amsu.2021.103059.
43. Sun Z., Honar H., Sessler D.I. et al. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Survey of Anesthesiology*, 2016, vol. 60, no. 3, pp. 133–134. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000551.
44. Tabuchi C., Sul H.S. Signaling pathways regulating thermogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, vol. 12, pp. 595020. Doi: 10.3389/fendo.2021.595020.
45. Torossian A., Bräuer A., Höcker J. et al. Preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2015, vol. 112, no. 10, pp. 166–172. Doi: 10.3238/arztebl.2015.0166.
46. Torossian A., Becke K., Bein B. et al. S3 Leitlinie “Vermeidung von Perioperativer Hypothermie” – Aktualisierung. 2019. *AWMF Online. AWMF-Register*. 2019, no. 001/018. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001018_

S3_Vermeidung_perioperativer_Hypothermie_2019-08.pdf (дата обращения 11.04.2023).

S3_Vermeidung_perioperativer_Hypothermie_2019-08.pdf (accessed: 11.04.2023).

47. Vural F, Çelik B., Deveci Z. et al. Investigation of inadvertent hypothermia incidence and risk factors // *Turkish journal of surgery*. – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 300–305. Doi: 10.5152/turksurg.2018.3992.
48. Wongyingsinn M., Pookprayoon V. Incidence and associated factors of perioperative hypothermia in adult patients at a university-based, tertiary care hospital in Thailand // *BMC Anesthesiology*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1–10. Doi: 10.1186/s12871-023-02084-2.
49. Yi J., Liang H., Song R. et al. Maintaining intraoperative normothermia reduces blood loss in patients undergoing major operations: a pilot randomized controlled clinical trial // *BMC Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 126. – P. e0177221 Doi: 10.1186/s12871-018-0582-9.
50. Yi J., Lei Y., Xu S. et al. Intraoperative hypothermia and its clinical outcomes in patients undergoing general anesthesia: National study in China // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0177221. Doi: 10.1371/journal.pone.0177221.
51. Yoo J. H., Ok S. Y., Kim S. H. et al. Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients: comparison with passive warming, a randomized controlled trial // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100, № 12. – P. e25235. Doi: 10.1097/MD.00000000000025235.
52. Zhao J., Le Z., Chu L. et al. Risk factors and outcomes of intraoperative hypothermia in neonatal and infant patients undergoing general anesthesia and surgery // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1113627. Doi: 3389/fped.2023.1113627.
53. Zheng X. Q., Huang J. F., Lin J. L. et al. Effects of preoperative warming on the occurrence of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis // *Int J Surg*. – 2020. – Vol. 77. – P. 40–47. Doi: 10.1016/j.ijsu.2020.03.016.
47. Vural F, Çelik B., Deveci Z. et al. Investigation of inadvertent hypothermia incidence and risk factors. *Turkish journal of surgery*, 2018, vol. 34, no. 4, pp. 300–305. Doi: 10.5152/turksurg.2018.3992.
48. Wongyingsinn M., Pookprayoon V. Incidence and associated factors of perioperative hypothermia in adult patients at a university-based, tertiary care hospital in Thailand. *BMC Anesthesiology*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 1–10. Doi: 10.1186/s12871-023-02084-2.
49. Yi J., Liang H., Song R. et al. Maintaining intraoperative normothermia reduces blood loss in patients undergoing major operations: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Anesthesiology*, 2018, vol. 126, pp. e0177221. Doi: 10.1186/s12871-018-0582-9.
50. Yi J., Lei Y., Xu S. et al. Intraoperative hypothermia and its clinical outcomes in patients undergoing general anesthesia: National study in China. *PloS one*, 2017, vol. 12, no. 6, pp. e0177221. Doi: 10.1371/journal.pone.0177221.
51. Yoo J.H., Ok S.Y., Kim S.H. et al. Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients: comparison with passive warming, a randomized controlled trial. *Medicine*, 2021, vol. 100, no. 12, pp. e25235. Doi: 10.1097/MD.00000000000025235.
52. Zhao J., Le Z., Chu L. et al. Risk factors and outcomes of intraoperative hypothermia in neonatal and infant patients undergoing general anesthesia and surgery. *Frontiers in Pediatrics*, 2023, vol. 11, pp. 1113627. Doi: 3389/fped.2023.1113627.
53. Zheng X.Q., Huang J.F., Lin J.L. et al. Effects of preoperative warming on the occurrence of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2020, vol. 77, pp. 40–47. Doi: 10.1016/j.ijsu.2020.03.016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»,
119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9.
Тел/факс: 8 (499) 236-22-13

Леонтьев Михаил Александрович

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: miwa_leontev@mail.ru

Кравчук Сергей Владимирович

зав.отделением анестезиологии-реанимации,
врач анестезиолог-реаниматолог
E-mail: anesthmdgkb@gmail.com

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1,
тел.: 8 (495) 434-03-29

Котова Елизавета Михайловна

студент.
E-mail: lisakotova1965@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Morozovskaya Children's City Clinical Hospital,
1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia,
Tel/fax: 8 (499) 236-22-13

Leontyev Mikhail A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency Physician.
E-mail: miwa_leontev@mail.ru

Kravchuk Sergei V.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
E-mail: anesthmdgkb@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia,
tel.: 8 (495) 434-03-29

Kotova Elizaveta M.

Student.
E-mail: lisakotova1965@gmail.com



Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы)

Н. Н. АБРАМОВА¹, К. Е. БЕЛОЗЕРОВ^{1,2}, Г. В. КОНДРАТЬЕВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, М. М. КОСТИК¹

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

² Детская городская поликлиника № 29, детское поликлиническое отделение № 61, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром, ГЛГ, ГФС) – группа тяжелых жизнеугрожающих и труднодиагностируемых состояний, вызванных нарушением регуляции иммунной системы вследствие системного воспалительного ответа с неконтролируемой пролиферацией и активацией Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов с аккумуляцией в органах-мишенях и развитием полиорганной недостаточности. Выделяют первичные (моноклонные) и вторичные формы, ассоциированные с различными состояниями, такими как инфекции, иммунопатологические, онкогематологические заболевания. Тяжесть состояния, ассоциация с инфекциями делают данные заболевания потенциально летальными и требующими интенсивной терапии. У многих критически больных пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие гемофагоцитарного синдрома остается нераспознанным и зачастую трактуется как генерализованная инфекция, сепсис, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность. Такие пациенты требуют особо пристального внимания, своевременной диагностики и лечения. В настоящее время существует большой пласт препаратов, способных точно блокировать тот или иной путь патогенеза, но для быстрого и правильного выбора необходимы четкие алгоритмы решения об использовании данной группы таргетной терапии. В статье приводится история изучения вопроса и современные подходы к диагностике и лечению данных состояний у критически больных пациентов.

Ключевые слова: гемофагоцитоз, интенсивная терапия, H-score, системный артрит, тоцилизумаб, эмапалумаб, канакинумаб

Для цитирования: Абрамова Н. Н., Белозеров К. Е., Кондратьев Г. В., Александрович Ю. С., Костик М. М. Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 77–88. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-77-88.

Syndromes of hemophagocytosis in patients of pediatric intensive care units (literature review)

N. N. ABRAMOVA¹, K. E. BELOZEROV^{1,2}, G. V. KONDRATIEV¹, YU. S. ALEKSANDROVICH¹, M. M. KOSTIK¹

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

² Children's City Polyclinic № 29, Children's Polyclinic Department № 61, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (hemophagocytic syndrome, HLH, HPS) is the group of severe life-threatening and hardly diagnosing conditions caused by the immune dysregulation because of systemic inflammatory response with non-controlled proliferation and activation of T-cells, monocytes and macrophages with accumulation in target organs and the development of multiple organ failure. HLH includes primary (monogenic) and secondary forms associated with various conditions, such as infections, immunopathological, oncohematological diseases. The severity of the condition, association with infections makes these diseases potentially lethal and requiring intensive care. In many critically ill patients in the intensive care unit, the presence of hemophagocytic syndrome remains unrecognized and is often interpreted as generalized infection, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure. Such patients require special attention, timely diagnosis and treatment. Nowadays, we have got a big group of drugs, which can pointwise block one or another pathogenesis pathway, but for a quick and correct choice, we need clear algorithms for deciding on the use of this group of targeted therapy. The article presents the history of the study of the issue and modern approaches to the diagnosis and treatment of these conditions in critically ill patients.

Key words: hemophagocytosis, intensive care, H-score, systemic arthritis, tocilizumab, emapalumab, canakinumab

For citation: Abramova N. N., Belozеров K. E., Kondratiev G. V., Aleksandrovich Yu. S., Kostik M. M. Syndromes of hemophagocytosis in patients of pediatric intensive care units (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 77–88. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-77-88.

Для корреспонденции:

Юрий Станиславович Александрович
E-mail: jalex1963@mail.ru

For correspondence:

Yuri S. Alexandrovich
E-mail: jalex1963@mail.ru

Введение и терминология

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром, ГЛГ, ГФС) – группа тяжелых жизнеугрожающих и труднодиагностируемых состояний, вызванных нарушением регуляции иммунной системы вследствие системного воспалительного ответа с неконтролируемой пролиферацией и активацией Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов с аккумуляцией в органах-мишенях и развитием полиорганной недостаточности [13, 32].

Принцип терминологии и классификации гемофагоцитарных синдромов базируется на отличиях в патогенезе, первопрочине и сопутствующих заболеваниях. Так, S. W. Canna & R. A. Marsh (2020) кратко охарактеризовали разновидности ГЛГ с акцентом на терминологию. Переведенный и адаптированный вариант представлен в табл. 1 [13].

Впервые гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз описали R. Scott и A. H. Robb-Smith в 1939 г. на основании 4 клинических случаев (секционно), в которых присутствовали лихорадка, генерализованная

Таблица 1. Классификационные основы ГЛГ. Переведено и адаптировано авторами [13]

Table 1. Classification bases of the HLH. Translated and adapted by the authors [13]

Термин	Сокращение (английский вариант)	Использование
Гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз	ГЛГ (HLH)	Название общего синдрома
Первичный ГЛГ	—	ГЛГ обусловлен генетическими врожденными ошибками иммунитета, которые включают ГЛГ как основной признак заболевания
* Семейная форма ГЛГ	СГЛГ (FHL)	ГЛГ, вызванный генетическими дефектами в PRF1, UNC13D, STX11 или STXBP2, приводит к серьезному нарушению цитотоксической функции НК-клеток и CD8+ Т-клеток
Вторичный ГЛГ	—	ГЛГ вторичен по отношению к заболеванию и преимущественно вызван приобретенными механизмами (например: инфекция, злокачественное новообразование, ревматическое заболевание)
* Синдром активации макрофагов	CAM (MAS)	ГЛГ возникает из-за ревматического заболевания (обычно системного ЮИА) или аутовоспалительной мутации, часто связанной с высоким уровнем ИЛ-18
* Синдром высвобождения цитокинов	СВЦ (CRS)	ГЛГ вследствие терапии CAR Т-клетками или BiTE

Примечание: BiTE – биспецифический активатор Т-клеток, CAR – химерный антигенный рецептор, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит.

лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, анемия, лейкопения и желтуха. Синдром был назван «гистиоцитарный медуллярный ретикулез», в последующие годы синдром расценивался как атипичная форма болезни Ходжкина. Авторы упомянули о 6 подобных случаях, описанных ранее в литературе. Клиническое течение заболевания характеризуется лихорадкой, слабостью, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией и гепатомегалией. В терминальных стадиях часто встречаются желтуха, пурпура, анемия и выраженная лейкопения. Все случаи закончились летально. Патоморфологические изменения были представлены пролиферацией эритрофагоцитарных гистиоцитов и их предшественников по всему лимфоретикулярному росту [12].

В 1979 г. появились первые данные о гемофагоцитарном синдроме, ассоциированном с инфекцией. R. J. Risdall (1979) сообщил о 19 пациентах с похожим симптомокомплексом (лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения), развившемся на фоне вирусной инфекции: 14 получали иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки и 5 имели предшествующее иммунодефицитное состояние [43]. Роль вирусов (герпес-вирусы и аденовирусы) была установлена у 13 пациентов. По клинко-морфологическим данным синдром получил название «вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром». В дальнейшем было обнаружено, что триггером для развития патологической лимфогистиоцитарной реакции также могут выступать бактерии, грибы и простейшие. Синдром получил название «гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией» [20, 43].

Цель публикации – проанализировать современные данные мировой литературы.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Medline, Embase

и Google Scholar. Поисковые запросы включали: гематофагоцитарный синдром, лимфогистиоцитоз, синдром макрофагальной активации. Для информации, касающейся патофизиологии процесса, классификации, клинических проявлений и общих данных глубина поиска составляла 10 лет, для актуальных схем диагностики и лечения – 5 лет. В поиск включены как англоязычные, так и русскоязычные публикации, индексируемые в Scopus и РИНЦ.

Первоначальный отбор статей проводили по резюме и абстракту, где оценивали необходимые данные для этого обзора. Затем проводили анализ полного текста публикации. Включали как описания клинических случаев, так и оригинальные статьи и обзоры. Особое внимание уделяли генетическим и предрасполагающим факторам, клинической картине и ускоренной диагностике, а также современным принципам терапии. Учитывая цели дальнейшей работы, особое внимание уделяли ревматологическим больным и детям, потребовавшим лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Не исключали публикации, включающие взрослых пациентов, которые содержали принципиально важные данные и открытия касательно патофизиологии процесса и ведения больных.

Изложение информации, полученной в результате поиска, строили в качестве структурированной и поэтапной оценки больного и получения знаний о ГЛГ.

1. Обновленные данные о генетических, пусковых и патофизиологических факторах.
2. Клиническая оценка с актуализацией данных о симптомах и синдромах состояния.
3. Диагностические критерии и возможности для ускорения процесса верификации диагноза.
4. Подходы к лечению с упором на терапию неотложных состояний в условиях реанимационного отделения.
5. Новые экспериментальные данные, изменяющие подходы к терапии.

Таблица 2. Классификация гематофагоцитарных синдромов и потенциальные причины (адаптировано и дополнено авторами) [2, 7, 46]

Table 2. Classification of hematophagocytic syndromes and potential causes (adapted and supplemented by the authors) [2, 7, 46]

Гипервоспаление – цитокиновый шторм						
Первичный ГЛГ				Вторичный ГЛГ		
Генетические формы				Инфекции		
Заболевание	Ген	Белок	Частота	Вирусы	Бактерии	Грибы, простейшие
FHLH1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	ВЭБ ЦМВ SARS-CoV-2 ВПГ ВЗВ ВИЧ Грипп Плав- вовирус В19 и другие	МБТ Chlamydia psittaci Mycoplasma pneumonia Borrelia burgdorferi и др.	Aspergillus Candida Cryptococcus Трихофитии Бабезии Малярия Лейш- мании Токсоплазма
FHLH2	PRF	Перфорин	20–50%	АИЗ/АВЗ		
FHLH3	UNC13D	MUNC13–4	20–30%	СЮИА Болезнь Стилла СКВ ЮДМ Системная склеродермия АВЗ		
FHLH4	STX11	Синтаксин	5–10%	Онкопатология		
FHLH5	STXBP 2	Синтаксин- связывающий белок	5–10%	Неходжкинские лимфомы: В-крупноклеточные лимфомы, анапластическая крупноклеточная лимфома Острые лейкозы Герминогенно-клеточные опухоли		
Иммунодефициты с гипопигментацией				Болезни обмена		
Синдром Грисцелли	RAB27A	RAB27A		Галактоземия Множественная сульфатазная недостаточность Болезнь Гоше Синдром Пирсона		
Синдром Чедиака – Хигаши	LYST	Lyst		Приобретенные иммунодефициты		
Синдром Германского – Пудлака	AP3B1	AP3B1		СПИД, органная трансплантация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессия, некоторые виды препаратов		

Примечание: FHLH – семейный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ВЭБ – вирус Эпштейн – Барра, ЦМВ – цитомегаловирус, ВПГ – вирус простого герпеса, ВЗВ – вирус Варцелла–Зостер (ветряной оспы), СКВ – системная красная волчанка, СЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит, ЮДМ – ювенильный дерматомиозит, ВИЧ – вирус иммунодефицита, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, АВЗ – аутовоспалительные заболевания, АИЗ – аутоиммунные заболевания, МБТ – микробактерия туберкулеза.

Результаты

1. Общая информация и этиопатогенез

1.1. Определение и классификация

Гемофагоцитоз – поглощение макрофагами клеток крови – лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и их предшественников в различных органах и тканях [4, 8].

ГЛГ классифицируется как врожденный или первичный (генетически детерминированный, в основе которого лежит генетический дефект) и приобретенный или вторичный (ассоциированный с инфекциями, злокачественными новообразованиями и аутоиммунными заболеваниями). Это часть большой группы гистиоцитозов, где преобладающими клетками являются макрофаги.

Первичный ГЛГ – аутосомно-рецессивное заболевание. Включает в себя семейный ГЛГ (5 подтипов) и некоторые первичные иммунодефицитные состояния: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдром Чедиака – Хигаши, синдром Грисцелли тип II и болезнь Германского – Пудлака тип II [8]. Чаще проявляется в раннем детском возрасте, но случаи более позднего начала заболевания также описаны [10].

Вторичный ГЛГ может развиваться в любом возрасте, являясь тяжелым осложнением аутоиммунных, онкологических, инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний различной этиологии, а также на фоне применения некоторых лекарственных препаратов и не имеет в своей основе известного наследуемого генетического дефекта. Нельзя с достоверностью исключить вероятность генетической предрасположенности в формировании вторичного ГЛГ. Вероятно, большое значение имеют дефекты клеточного иммунитета, в результате которых и происходит неконтролируемая активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, секретирующих большое количество цитокинов, что ведет к развитию системного воспаления и полиорганной недостаточности [46]. Актуальная классификация с основными этиологическими факторами и/или провоцирующими агентами была представлена М. Soy et al. (2021) и адаптирована и дополнена из других источников нами. Сводная информация представлена в табл. 2.

Как видно из предложенной классификации, почти все формы первичного ГЛГ ассоциированы с тем или иным геном, а значит, белком. Все они участвуют в межклеточных и внутриклеточных процессах, а им-

мунная система практически всегда осуществляет свои функции именно через данные механизмы, будь то лизис инфекционного агента (фагоцитоз, цитотоксические гранулы и прочее) или передача сигнала компетентным клеткам для уничтожения агрессора. Распифруем основные белки и редкие нозологии, представленные в табл. 2 [13, 14, 29].

- Перфорин – белок, содержащийся в гранулах лимфоцитов и обладающий цитотоксическими функциями. Отмечается, что по структурам и функциям несколько похож на C9 компонент комплемента.

- MUNC13-4 – белок из семейства UNC13, играет роль в созревании везикул во время экзоцитоза и участвует в регуляции секреции цитолитических гранул.

- Синтаксин – белок, который обеспечивает слияние внутриклеточных транспортных везикул. Этот член семейства может регулировать транспорт белка между эндосомами и аппаратом Гольджи.

- Синтаксин-связывающий белок – белок участвует во внутриклеточном переносе, контроле сборки комплекса SNARE (растворимый рецептор белка прикрепления NSF) и высвобождения цитотоксических гранул естественными клетками-киллерами.

- RAB27A – белок связан с мембраной и может участвовать в транспорте белка и передаче сигнала, опосредованной малой ГТФазой. Мутации в этом гене связаны с синдромом Грисцелли типа 2.

- Синдром Грисцелли – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелым врожденным комбинированным иммунодефицитом, потенциальным вовлечением нервной системы и гипопигментацией. Выделяют 3 типа, для ГЛГ характерен II тип.

- Lyst – белок, который регулирует транспорт внутриклеточных белков в эндосомах. Мутации в этом гене связаны с синдромом Чедиака–Хигаси.

- Синдром Чедиака – Хигаси – лизосомальная болезнь накопления (нарушение лизиса фагоцитированных бактерий). Наследуется аутосомно-рецессивно.

- AP3B1 – трансмембранный белок, является компонентом различных внутриклеточных органелл (лизосом, меланосом, плотных гранул тромбоцитов). Мутации характерны для синдрома Германского – Пудлака.

- Синдром Германского – Пудлака – характеризуется кожно-глазным альбинизмом, геморрагическим диатезом и у некоторых лиц легочным фиброзом, гранулематозным колитом или иммунодефицитом.

Вторичные ГЛГ возникают на фоне течения различных системных процессов и заболеваний. Инфекционные агенты выступают в качестве пускового фактора иммунной дисрегуляции. Большинство ревматических и онкологических заболеваний в основе патогенеза также имеют иммунные нарушения, а применяемая для лечения некоторых из них терапия также может способствовать развитию ГЛГ.

1.2. Пусковые факторы и этиопатогенез

В качестве основных инфекционных заболеваний, характерных для запуска ГЛГ, выделяют вирусные инфекции: вирус Эпштейна – Барр (наиболее часто), цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, парвовирус В19, ВИЧ, энтеровирус, вирус ветряной оспы, сальмонелла, лейшмании, пневмоциста, энтерококк и многие другие (табл. 2). Безусловно, в качестве других агентов могут выступать и бактерии (в частности, микробактерия туберкулеза) [9, 41] и, предположительно, грибковые агенты [50].

Отдельно стоит отметить ассоциацию вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и ГЛГ. Данные ученых США и Азии указывают, что ВЭБ был связан с ГЛГ примерно от $1/3$ до $3/4$ пациентов [38, 39]. Помимо роли ВЭБ как инфекционного агента, а следовательно, и триггера ГЛГ, установлена достоверная связь мутации в гене SH2D1A с развитием X-сцепленного лимфопролиферативного заболевания типа 1 (XLP1). Известно, что ВЭБ тропен к В-клеткам иммунной системы и способен вызывать большой спектр заболеваний, в частности связанных с иммунной дисрегуляцией – лимфома Беркитта, назофарингиальная карцинома и др. [40, 45].

Учитывая вовлечение В-клеточного звена, при терапии ГЛГ, ассоциированного с ВЭБ, прибегают к анти-В-клеточной терапии, в частности к ритуксимабу. Данный препарат используют при реактивации хронической ВЭБ-инфекции по показаниям [15]. Исследователи из EBV-HLN Rituximab Study Group (США) изучили результаты терапии 42 пациентов с ВЭБ-ГЛГ, получавших лечение схемами, содержащими ритуксимаб (в среднем требовалось около 3 инфузий). Был сделан вывод, что схемы, содержащие ритуксимаб, оказались хорошо переносимыми и улучшили клиническое состояние у 43% пациентов, а также выявило значительное снижение нагрузки ВЭБ [15]. Различные подходы к терапии будут рассмотрены ниже.

Идентификация возбудителя необходима для диагностирования ГЛГ, ассоциированного с инфекционным заболеванием и возможной коррекции терапии [7].

Другая крайне сложная и распространенная причина ГЛГ – это ревматические заболевания. В патогенезе большинства из них доминирующая роль принадлежит гиперактивации иммунной системы с атакой против собственных тканей. Для ГЛГ при ревматических заболеваниях (ювенильный идиопатический артрит с системным началом, системная красная волчанка, болезнь Кавасаки, аутовоспалительные заболевания) используется специальный термин «синдром активации макрофагов» (САМ), который напрямую передает основу патогенетического звена с гиперактивацией макрофагов и фагоцитированием клеток крови и костного мозга. САМ является одним из самых тяжелых осложнений ревматологических заболеваний. Повышение уровня sCD25 и sCD163 – это ранний и достоверный маркер синдрома макрофагальной активации.

Также ГЛГ часто ассоциирован со злокачественными новообразованиями. Чаще ГЛГ встречаются при В- и Т-клеточных лимфомах, при Т-клеточных лимфомах его течение протекает более агрессивно [26, 30]. Также описаны случаи ГЛГ на фоне нейробластомы и острых лейкозов [5].

Другими возможными причинами сбоя в иммунорегуляторных механизмах могут быть: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунодефицитные состояния (мы говорили о них выше); некоторые лекарственные средства [3]. Описаны случаи ГЛГ на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, индометацин, напроксен), D-пеницилламин, препаратов золота, сульфасалазин, генно-инженерные иммунобиологические препараты (этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, блокаторы ИЛ1, 6), иммуносупрессивные и цитостатические препараты [3]. Один из потенциальных механизмов – компенсаторное увеличение ИЛ-18 при использовании препаратов, ингибирующих ИЛ-1 и ИЛ-6. [44] Однако тема взаимосвязи лекарственных препаратов и САМ дискуссионна и требует дальнейших исследований и уточнений.

Гемофагоцитарный синдром является следствием избыточной активации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, проявляющейся системной воспалительной реакцией, с развитием полиорганной недостаточности и часто приводящих к фатальному исходу [7]. Отличительной особенностью ГЛГ является низкая активность НК-клеток или их отсутствие, Т-лимфоцитопения с одновременной активацией макрофагов и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с их повреждающим действием, однако принципиальной разницы в патогенезе врожденного и приобретенного ГЛГ не отмечено [16, 18]. Отличия заключается в стойком снижении активности НК-клеток при врожденном ГЛГ и временном снижении активности НК-клеток при приобретенном ГЛГ.

Основные элементы патогенеза ГЛГ:

- нарушение механизмов клеточной цитотоксичности;
- избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов;
- гиперпродукция провоспалительных цитокинов (у-интерферон, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.);
- инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами.

Отличить врожденный ГЛГ от приобретенного крайне тяжело, особенно в условиях ОРИТ. Любые нарушения иммунной системы, течение инфекционного процесса, применение лекарственных препаратов (цитостатики, иммуносупрессанты, парентеральное питание и др.), трансплантация органов и тканей, а также другие причины могут спровоцировать гиперактивацию мононуклеаров [5].

Неконтролируемая активация мононуклеаров (Т-клеток, макрофагов и гистиоцитов), приводя-

щая к избыточной продукции цитокинов, является сильным, но неэффективным иммунным ответом, который проявляется в стойкой длительной лихорадке, гепатоспленомегалии, гиперферритинемии и гипертриглицеридемии, повышении печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, билирубин, ЛДГ), панцитопении (двух- или трехростковой), коагулопатии, поражению ЦНС. Поражение легких при ГЛГ с нарастанием дыхательной недостаточности с развитием ОРДС, требующее ИВЛ, является тревожным знаком и свидетельствует о неадекватном контроле над ГЛГ или присоединении суперинфекции и ассоциируется с летальностью до 88% [44].

Во время пандемии 2020 г. при COVID-19 у взрослых были обнаружены морфологические изменения и дисбаланс иммунных реакций с aberrантной активацией макрофагов, напоминающее течение ГЛГ у детей. Краткая схема патогенеза представлена на рис. 1.

2. Клиническая картина, диагностика и диагностические критерии

ГЛГ характеризуется быстрым ухудшением клинико-лабораторной картины с развитием полиорганной недостаточности, что требует от врача быстрой диагностики и назначения иммуносупрессивной терапии, включающей кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, генно-инженерную биологическую терапию, цитостатики или комбинацию из вышеуказанных препаратов, поскольку отсроченное начало лечения ГЛГ (и первичного, и вторичного) является высоким фактором риска ранней смерти [23].

Отсутствие патогномоничных клинико-лабораторных признаков осложняет дифференциальную диагностику ГЛГ, а выжидательная тактика (как при первичном, так и при вторичном) может привести к молниеносному фатальному исходу от инфекционных осложнений (сепсиса) и/или полиорганной недостаточности. Следует отметить, что даже при своевременно начатом адекватном лечении риск фатального исхода остается высоким [13]. После введения протоколов HLH-94, а затем и HLH-2004 с использованием этопозида, смертность значительно снизилась, однако пятилетняя выживаемость составляет 60% [31]. Известно, что при вторичных формах ГЛГ при раннем введении блокаторов ИЛ-1 (анакина, в первые 5 суток госпитализации) выживаемость составляла 73% (изучали 44 пациента) [31].

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией, может развиваться как на фоне уже диагностируемой инфекции, так и манифестировать одновременно с инфекцией, что значительно осложняет диагностику, особенно у реанимационных пациентов. Назначение иммуносупрессивной терапии у таких пациентов сопряжено с риском генерализации инфекции, что еще более усугубляет прогноз.

В 1994 г. общество по изучению гистиоцитозов разработало рекомендации по диагностике

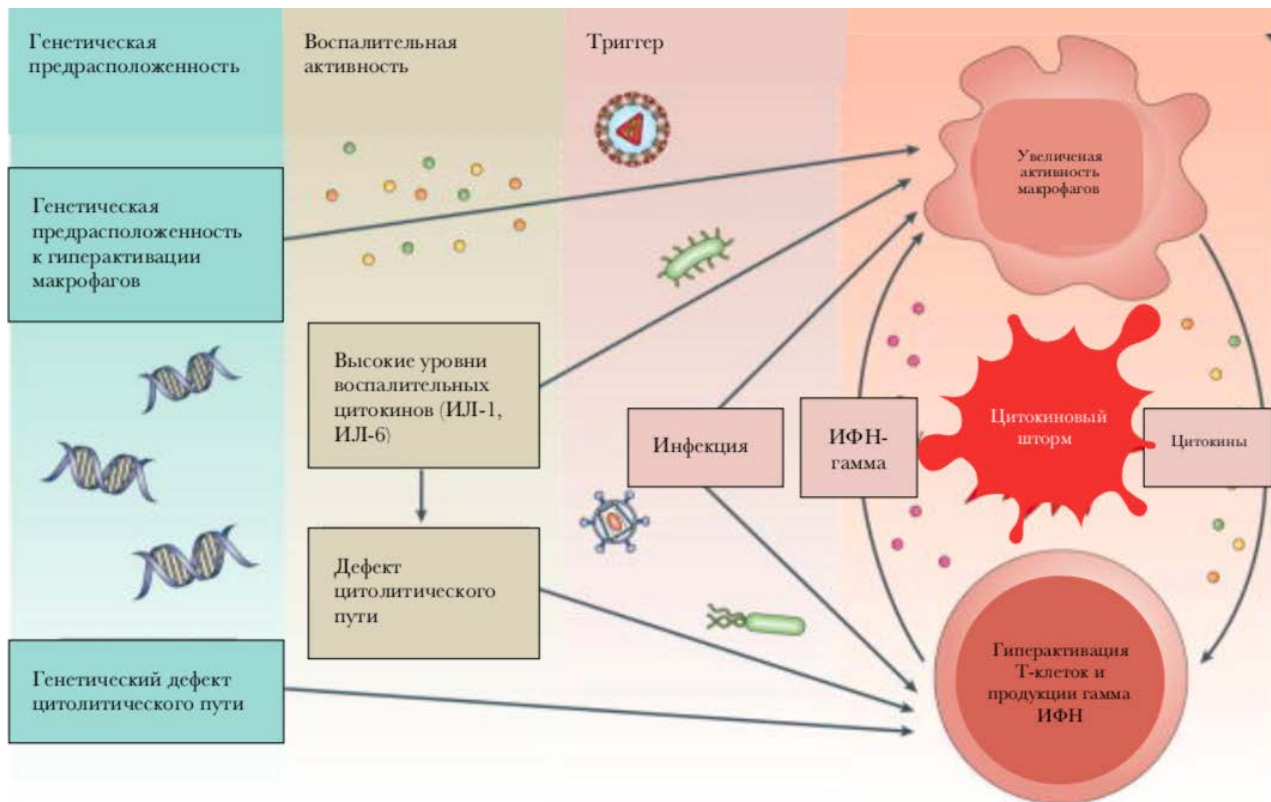


Рис. 1. Патогенетические основы развития ГЛГ на примере САМ. Адаптировано из [25]: ИЛ – интерлейкины; ИФН – интерферон

Fig. 1. Pathogenetic foundations of HLH development, using the example of SAM. Adapted from [25]

и лечению ГЛГ, которые были пересмотрены в 2004 г. (протокол HLH-2004):

Диагностические критерии HLH-2004 [28]. Молекулярно-генетическое подтверждение ГЛГ (обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11) или наличие 5 из 8 диагностических критериев:

- лихорадка $> 38,5^{\circ}\text{C}$ > 7 дней;
- гепатомегалия и/или спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги;
- цитопения (поражение 2х и более ростков в периферической крови (анемия < 90 г/л, тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9$ /л, нейтропения $< 1 \cdot 10^9$ /л);
- гипертриглицеридемия (> 3 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия ($< 1,5$ г/л);
- ферритин > 500 мкг/л;
- гемофагоцитоз в костном мозге и/или селезенке, и/или лимфатических узлах, и/или ликворе без признаков злокачественного заболевания;
- снижение или отсутствие активности NK-клеток;
- повышение CD25 (растворимый ИЛ2r) > 2400 Ед/л.

Повышенный уровень ферритина в сыворотке крови очень часто встречается у детей с ГЛГ и имеет высокую чувствительность и специфичность [23]. Также перспективным является определение уровня гликозилированного ферритина. Так, T. El. Jammal et al. (2022) показали, что в когорте из 207 взрослых пациентов чувствительность составила 71,4% [19]. Также предполагается использование гликозилированного ферритина для прогнозирования тяжести

течения COVID-19, а следовательно, и рисков формирования цитокинового шторма [22].

В качестве скрининга для выявления ГЛГ с генетической предрасположенностью используют проточную цитометрию, где определяют функциональные нарушения NK-клеток и цитотоксических клеток [37]. Метод не является рутинным в практической деятельности и требует больших затрат.

Диагноз ГЛГ основывается на вышеописанных критериях HLH-2004 и расчете индекса HScore. Важно отметить, что данные критерии были разработаны для детей и взрослых, не находящихся в критическом состоянии [32]. Следует отметить, что вышеперечисленные диагностические критерии не являются ранними и описывают уже развернутую клиническую картину, особенно для вторичных форм.

Как уже отмечалось, ни один из клинико-лабораторных критериев не является специфичным, так как ГЛГ имеет схожую клинико-лабораторную картину с другими воспалительными состояниями и может имитировать сепсис, что делает его диагностику крайне затруднительной, особенно в условиях ОРИТ [36].

Диагностические критерии HLH-2004 не совсем применимы для диагностики вторичного ГЛГ. Более удобным вариантом в данном случае может быть модификация критериев, предложенная А. Н. Filipovich (2009), где диагностические признаки разделены на более или менее значимые (табл. 2) [28].

Таблица 3. Балльная оценка вероятности ГЛГ – Hscore

Table 3. The score assessment of HLH probability– Hscore [21]

Параметр	Признак	Баллы
Наличие иммуносупрессии	Да Нет	18 0
Температура	< 38,4 °C 38,4–39,4 °C > 39,4 °C	0 33 49
Увеличение органов	Нет Гепато- или спленомегалия Гепатоспленомегалия	0 23 38
Цитопения	Одноростковая двухростковая трехростковая	0 24 34
Ферритин, нг/мл (мкг/л)	< 2000 2000–6000 > 6000	0 35 50
Триглицериды, ммоль/л	< 1,5 1,5–4 > 4	0 44 64
Фибриноген, г/л	< 2,5 > 2,5	0 30
АСТ, ед/л	< 30 > 30	0 19
Признаки гемофагоцитоза в аспирате костного мозга	Да Нет	35 0
Оптимальный прогностический порог	169 баллов / максимально 337	

Диагностические критерии ГЛГ (модификация А. Н. Filipovich, 2009): обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11, STXBP2;

или: присутствие 3 из 4 признаков: 1) лимфаденопатия, 2) спленомегалия, 3) неврологические симптомы, 4) гепатомегалия;

или: наличие как минимум 1 из 4 признаков: 1) морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, печени, селезенке или лимфатических узлах; 2) повышение уровня ферритина; 3) повышение уровня растворимого sCD25 в крови; 4) снижение функции НК-клеток;

или: другие проявления возможного ГЛГ – гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, гипонатриемия.

Подобные клинические проявления с постоянной лихорадкой с поражением многих органов также имеют место при детском мультисистемном воспалительном синдроме (МВС-Д) после инфицирования COVID-19 [1, 23].

Оба типа ГЛГ являются быстро прогрессирующими и опасными для жизни состояниями, при которых ранняя смертность остается высокой [28].

Разработанные диагностические критерии и рекомендации по лечению ГЛГ в 1994 г. (HLH-94) и пересмотренные в 2004 г. (HLH-2004) значительно уменьшили раннюю смертность от этого заболевания [11, 48].

Надо отметить, что критерии и лечение HLH-94 и HLH-2004 в основном направлены на первичный ГЛГ, для вторичного ГЛГ, вероятно, больше подходит Hscore [21]. Критерии представлены в табл. 3.

Следует отметить, что был создан удобный калькулятор для быстрой оценки вероятности ГЛГ на

основе HScore, доступный в сети интернет на портале mdcalc.com.

Некоторые авторы считают, что вторичный ГЛГ, ассоциированный с инфекцией, встречается чаще, чем это принято считать. J. Gnanasambandam et al. описывают 2 клинических случая вторичного ГЛГ, ассоциированного с лихорадкой Денге и брюшным тифом у детей дошкольного возраста. Авторы полагают, что гемофагоцитарный синдром следует подозревать у всех детей с длительной постоянной лихорадкой, не объясняющей течением основного заболевания, и признаками поражения нескольких органов [23].

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии ГЛГ может своевременно не диагностироваться в связи с неспецифической клинической картиной (идентичной септическому процессу) и длительностью выполнения некоторых лабораторных тестов, входящих в диагностические критерии 2004 г. и HScore [34], что приводит к быстрому прогрессивному ухудшению состояния с развитием полиорганной недостаточности и позднему назначению иммуносупрессивной терапии [24].

Разработанные клиничко-лабораторные критерии для диагностики и лечения ГЛГ подходят для наследственных форм HLH (то есть первичного ГЛГ), и не совсем подходят для диагностики вторичного гемофагоцитарного синдрома, что диктует создание диагностических критериев ранних стадий вторичного гемофагоцитарного синдрома. Наличие особенностей фонового заболевания требует учета и создания отдельных критериев для вторичного ГЛГ при конкретных заболеваниях. Наличие лейкоцитоза и тромбоцитоза при стандартном варианте

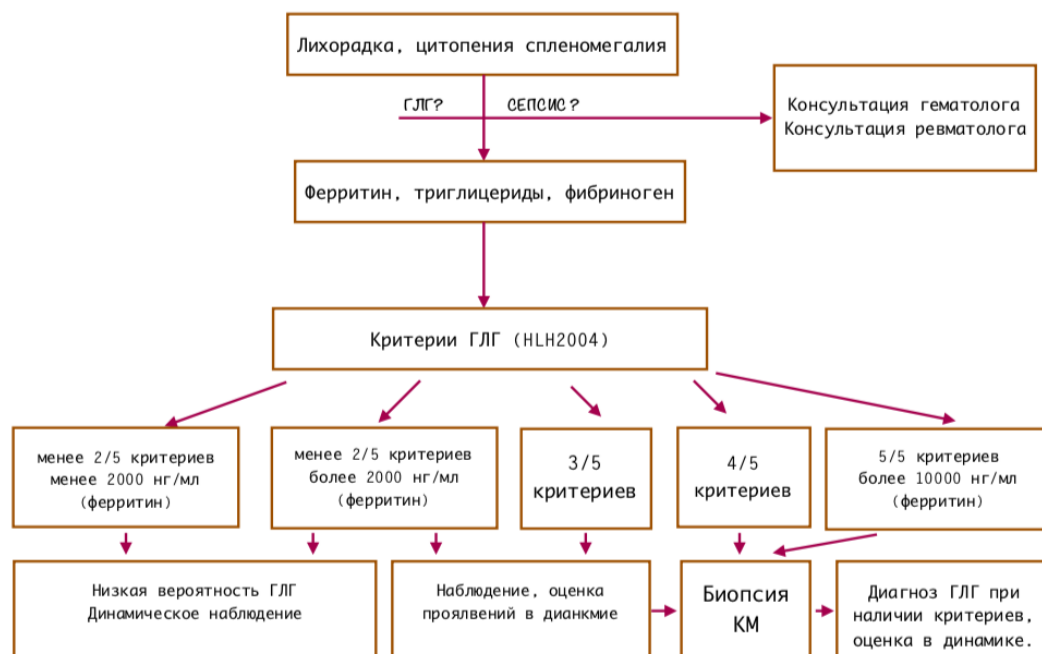


Рис. 2: Дифференциальная диагностика пациента в ОРИТ при подозрении на сепсис и ГЛГ. Модифицировано из [6]: ГЛГ – гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз; КМ – костный мозг
Fig. 2: Differential diagnosis of a patient in ICU with suspected sepsis and HLH. Modified from [6]: HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; BM – bone marrow

течения юношеского артрита с системным началом требует расчета индивидуальных пороговых значений для лабораторных показателей. Эти критерии были основаны на лабораторных, а не на клинических данных, так как именно лабораторные критерии являются более чувствительными и специфичными [33]. Целью данной работы было создание «упрощенной схемы» диагностических критериев ГЛГ на ранних его стадиях (как быстро прогрессирующего жизнеугрожающего состояния) и определения степени риска развития данного синдрома у пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии для более быстрой диагностики ГЛГ и, соответственно, более раннего начала адекватной терапии, влияющей на исход как самого ГЛГ, так и основного заболевания, на фоне которого он развился.

Задачей врача анестезиолога-реаниматолога является выявление риска развития ГЛГ у пациентов в критическом состоянии с клинической картиной сепсиса (особенно быстро прогрессирующей) при отсутствии положительного эффекта от проводимой этиотропной терапии, так как течение ГЛГ без соответствующего лечения может привести к фатальному исходу в очень короткое время. Распознавание данного синдрома на ранних стадиях может улучшить исход и уменьшить объем проводимой терапии.

Алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и ГЛГ представлен на рис. 2 [6].

3. Подходы к терапии ГЛГ и современные возможности лечения

Подавление тяжелого нерегулируемого гипервоспаления является первоначальной целью терапии как первичного, так и вторичного ГЛГ [23].

Протокол лечения HLH – 2004 в основном направлен на терапию первичного ГЛГ и включает в себя иммуносупрессивную (дексаметазон) и химиотерапию (этопозид, циклоспорин А). Этот протокол является основным в настоящее время. Инициальная терапия включает длительную терапию дексаметазоном, циклоспорином и этопозидом, а в случае поражения ЦНС – интратекальное введение метотрексата и преднизолона. Терапия по протоколу проводится до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [7].

Достичь продолжительной ремиссии без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при врожденном ГЛГ невозможно. ГЛГ, устойчивый к этопозиду и циклоспорино А (рефрактерный ГЛГ), имеет неблагоприятный прогноз. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время является единственным методом лечения первичного или устойчивого к терапии вторичного ГЛГ (рефрактерного). Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток желательно проводить в фазе ремиссии, т. е. цитокиновые реакции, связанные с приживлением, способны усугубить течение ГЛГ [5].

Лечение вторичного ГЛГ начинают с кортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина и при неэффективности добавляют биологическую и/или химиотерапию, возможны различные комбинации.

Единого подхода к терапии ГФС, ассоциированного с инфекцией, не существует. Общая тактика заключается в этиотропной, иммуносупрессивной и поддерживающей терапии. Следует помнить, что иммуносупрессивная терапия может значительно осложнить течение инфекции, в связи с чем показано введение высокодозного иммуноглобулина



Рис. 3. Подходы к терапии ГЛГ [27]: АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ЛС – лекарственные средства; Н/О – не определено; СГЛГ – семейная форма гематофагоцитарного лимфогистиоцитоза; ТККМ – трансплантация клеток красного костного мозга; ЦСА – циклоспорин А

Fig. 3. Approaches to GLH therapy [27]: ATG – antithymocytic globulin; IVIG – intravenous immunoglobulin; GCS – glucocorticosteroids; MP – medicinal preparations; N/D – not determined; FHLH – familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; RBMT – red bone marrow transplantation; CsA – cyclosporine A

в дозе 1–2 г/кг на курс лечения. [4] Исходы вторичного ГЛГ зависят от заболевания, приведшего к его развитию, сроков постановки диагноза и начала адекватной терапии.

Имеются сообщения об успешном применении ниволумаба для терапии рецидивирующего/рефрактерного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, правда, в настоящее время у взрослых. Ниволумаб блокирует связь между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами, тем самым регулируя активность Т-клеток [35].

Поддерживающая (сопроводительная) терапия при ГЛГ заключается в профилактике оппортунистических, грибково-бактериальных инфекций и пневмоцистной пневмонии. При выраженной нейтропении используют гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [7].

Одни из новых подходов к терапии – адаптивный перенос ex vivo аутологических Т-клеток с скорректированными генами, которые впервые апробированы на мышиной модели [49].

При лечении САМ используют моноклональные антитела, нацеленные на рецептор IL-6 (тоцилизумаб), IL-1β (анакинра, канакинумаб), и рецептор ФНО (этанерцепт), однако, по данным некоторых авторов, при применении могут быть «противоречивые» результаты [42]. Применяется различная таргетная терапия для лечения ГЛГ. Возможно использование таких актуальных препаратов для терапии рецидивирующего ГЛГ, как анти-CD52-антитела – алектумумаб, ингибитор JAK2 руксолитиниб и антитела против IFN-γ эмапалумаб [42].

В настоящее время продолжаются клинические испытания, оценивающие эффективность блокады ИЛ-18 у детей, которые в настоящее время де-

монстрируют положительный потенциал [42, 47]. Введение рекомбинантного белка, связывающего ИЛ-18 (rhIL-18BP), улучшало течение САМ у пациента с активирующими мутациями в гене NLRC4 [13]. Терапия ритуксимабом может быть эффективна у пациентов с ВЭБ-ГЛГ [15].

Потенциальные варианты терапии представлены на рис. 3 на основе [27].

Заключение

Проблема гемофагоцитарных синдромов изучается все более активно, разрабатывается больше новых и пациент-сберегающих схем терапии. Зачастую острота проблемы приводит пациента в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, где практикующему врачу приходится балансировать между посиндромальной терапией, скоростью принятия решений и принципу «не навреди», учитывая аспекты ГЛГ. Также важно не останавливаться в диагностическом поиске причины ГЛГ и дифференцирования вторичных от первичных форм, поскольку, как описано в нашем обзоре, подходы к терапии могут различаться. Для упрощения выполнения столь большого комплекса задач в краткие сроки разрабатываются различные алгоритмы, которые совершенствуются с каждым разом. Мы уже прошли путь от массивной иммуносупрессии до блокировки отдельных цитокинов. Дальше необходимо выработать четкое понимание связи патогенетических путей и клинических проявлений. Проблема SARS-CoV-2 еще больше актуализировала ситуацию с ГЛГ. Тема ГЛГ требует дальнейшего детального изучения, привлекая мультидисциплинарную команду специалистов для улучшения понимания каждого аспекта.

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

- Белозеров К. Е., Купреева А. Д., Аврусин И. С. и др. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2: описание серии клинических наблюдений // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 5. – С. 35–45. Doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-35-45.
- Ефремова Н. А., Горячева Л. Г., Каплина С. П. и др. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 136–141. Doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-136-141.
- Костик М. М., Дубко М. Ф., Масалова В. В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 55–59. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59.
- Масчан М., Полтавец Н. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 8 (2). – С. 15–21.
- Потапенко В. Г., Потихонова Н. А., Байков В. В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 169–84.
- Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Удальцов М. А. и др. Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – № 19 (1). – С. 91–98. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98.
- Румянцев А. Г., Масчан М. А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза // НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, официальный сайт. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20гемофагоцитарного%20лимфогистиоцитоза.pdf> (дата обращения: 16.05.2023).
- Arceci R. J. When T. Cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes // Curr Opin Hematol. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 359–367. Doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f97f88.
- Arfa A., Omar N., Bano K. et al. Disseminated mycobacterium tuberculosis: an unusual presentation with associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // Case Rep Hematol. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4669025. Doi: 10.1155/2022/4669025.
- Bami S., Vagreicha A., Soberman D. et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // Pediatr Blood Cancer. – 2020. – Vol. 67, № 11. – P. 28581. Doi: 10.1002/pbc.28581.
- Bergsten E., Horne A., Aricó M. et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study // Blood. – 2017. – Vol. 130, № 25. – P. 2728–2738. Doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- Bodley Scott R., Robb-Smith A. H. T. Histiocytic medullary reticulosis // Lancet. – 1939. – № 234. – P. 194–198. Doi: 10.1016/s0140-6736(00)61951-7.
- Canna S. W., Marsh R. A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis // Blood. – 2020. – Vol. 135, № 16. – P. 1332–1343. Doi: 10.1182/blood.2019000936.
- Castaño-Jaramillo L. M., Lugo-Reyes S. O., Cruz Muñoz M. E. et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome // Scand J Immunol. – 2021. – Vol. 93, № 6. – P. 13034. Doi: 10.1111/sji.13034.
- Chellapandian D., Das R., Zellek K. et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens // Br J Haematol. – 2013. – Vol. 162, № 3. – P. 376–382. Doi: 10.1111/bjh.12386.
- Chen D. Y., Lan J. L., Lin F. J. et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31, № 11. – P. 2189–2198.
- Debaugnies F., Mahadeb B., Nagant C. et al. Biomarkers for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients // J Clin Immunol. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 658–665. Doi: 10.1007/s10875-020-00950-z.
- Eftimiou P., Paik P. K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65, № 5. – P. 564–572. Doi: 10.1136/ard.2005.042143.
- El Jammal T., Guerber A., Prodel M. et al. Diagnosing hemophagocytic lymphohistiocytosis with machine learning: a proof of concept // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6219. Doi: 10.3390/jcm11206219.
- Belozerov K.E., Kupreeva A.D., Avrusin I.S. et al. Heart injury in patients with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2: a description of a series of clinical cases. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky*, 2021, vol. 100, no. 5, pp. 35–45.
- Efremova N.A., Goryacheva L.G., Kaplina S.P. et al. Family hemophagocytic lymphohistiocytosis: (2 clinical cases in one family). *Journal Infectology*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 136–141. Doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-136-141.
- Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 55–59. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59.
- Maschan M., Poltavets N. Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics. *Pediatric pharmacology*, 2011, no. 8 (2), pp. 15–21.
- Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baikov V.V. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in the adult patients. literature review and authors' experience. *Klin. Onkogematol.*, 2015, vol. 8, no. 2, pp. 169–84.
- Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Udaltsov M.A. et al. Difficult diagnosis: a case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, no. 19 (1), pp. 91–98. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98.
- Rumyantsev A.G., Maschan M.A. et al. Federal clinical guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis and management in children. 2015. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20гемофагоцитарного%20лимфогистиоцитоза.pdf> (accessed: 16.05.2023).
- Arceci R.J. When T. Cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 359–367. Doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f97f88.
- Arfa A., Omar N., Bano K. et al. Disseminated mycobacterium tuberculosis: an unusual presentation with associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Case Rep Hematol.*, 2022, vol. 2022, pp. 4669025. Doi: 10.1155/2022/4669025.
- Bami S., Vagreicha A., Soberman D. et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, vol. 67, no. 11, pp. 28581. Doi: 10.1002/pbc.28581.
- Bergsten E., Horne A., Aricó M. et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*, 2017, vol. 130, no. 25, pp. 2728–2738. Doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- Bodley Scott R., Robb-Smith A.H.T. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*, 1939, no. 234, pp. 194–198. Doi: 10.1016/s0140-6736(00)61951-7.
- Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2020, vol. 135, no. 16, pp. 1332–1343. Doi: 10.1182/blood.2019000936.
- Castaño-Jaramillo L.M., Lugo-Reyes S.O., Cruz Muñoz M.E. et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*, 2021, vol. 93, no. 6, pp. 13034. Doi: 10.1111/sji.13034.
- Chellapandian D., Das R., Zellek K. et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*, 2013, vol. 162, no. 3, pp. 376–382. Doi: 10.1111/bjh.12386.
- Chen D.Y., Lan J.L., Lin F.J. et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, no. 11, pp. 2189–2198.
- Debaugnies F., Mahadeb B., Nagant C. et al. Biomarkers for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. *J Clin Immunol*, 2021, vol. 41, no. 3, pp. 658–665. Doi: 10.1007/s10875-020-00950-z.
- Eftimiou P., Paik P.K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2006, vol. 65, no. 5, pp. 564–572. Doi: 10.1136/ard.2005.042143.
- El Jammal T., Guerber A., Prodel M. et al. Diagnosing hemophagocytic lymphohistiocytosis with machine learning: a proof of concept. *J Clin Med*, 2022, vol. 11, no. 20, pp. 6219. Doi: 10.3390/jcm11206219.

20. Erker C., Harker-Murray P., Talano J. A. Usual and unusual manifestations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and langerhans cell histiocytosis // *Pediatr Clin North Am.* – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 91–109. Doi: 10.1016/j.pcl.2016.08.006.
21. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 9. – P. 2613–2620. Doi: 10.1002/art.38690.
22. Fauter M., Viel S., Zaepfel S. et al. Low glycosylated ferritin is a sensitive biomarker of severe COVID-19 // *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1183–1185. Doi: 10.1038/s41423-020-00544-0.
23. Gnanasambandam J., Geminiganes S., Vilvanathan V. S. et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – a common ramification of different diseases // *EJIFCC.* – 2022. – Vol. 33, № 1. – P. 63–69.
24. Goldman J., Desai M. S., McClain K. L. et al. hepatobiliary dysfunction and disseminated intravascular coagulation increase risk of mortality in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. e522–e530. Doi: 10.1097/PCC.0000000000001684.
25. Grom A. A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy // *Nat Rev Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 259–268. Doi: 10.1038/nrrheum.2015.179.
26. Han A. R., Lee H. R., Park B. B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome // *Ann Hematol.* – 2007. – Vol. 86, № 7. – P. 493–498. Doi: 10.1007/s00277-007-0278-6.
27. Henderson L. A., Cron R. Q. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management // *Paediatr Drugs.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 29–44. Doi: 10.1007/s40272-019-00367-1.
28. Henter J. I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 124–131. Doi: 10.1002/pbc.21039.
29. Huizing M., Malicdan M. C. V., Wang J. A. et al. Hermansky-pudlak syndrome: mutation update // *Hum Mutat.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 543–580. Doi: 10.1002/humu.23968.
30. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 285–290. Doi: 10.1097/PCC.0b013e318198868b.
31. Keenan C., Nichols K. E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 614704. Doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
32. Knaak C., Nyvlt P., Schuster F. S. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 244. Doi: 10.1186/s13054-020-02941-3.
33. Kostik M. M., Dubko M. F., Masalova V. V. et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 417–422. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
34. Lachmann G., Spies C., Schenk T. et al. hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units // *Shock.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 149–155. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001048.
35. Liu P., Pan X., Chen C. et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 11. – P. 826–833. Doi: 10.1182/blood.2019003886.
36. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2017. – № 114. – P. 1–12. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
37. Madkaikar M. R., Shabrish S., Kulkarni M. et al. Application of flow cytometry in primary immunodeficiencies: experience from India // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1248. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01248.
38. Marsh R. A., Vaughn G., Kim M. O. et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 26. – P. 5824–5831. Doi: 10.1182/blood-2010-04-282392.
39. Marsh R. A. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1902. Doi: 10.3389/fimmu.2017.01902.
40. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C. et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 66. – P. 15–22. Doi: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
41. Padhi S., Ravichandran K., Sahoo J. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An unusual complication in disseminated Mycobacterium tuberculosis // *Lung India.* – 2015. – Vol. 32, № 6. – P. 593–601. Doi: 10.4103/0970-2113.168100.
20. Erker C., Harker-Murray P., Talano J. A. Usual and unusual manifestations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Clin North Am*, 2017, vol. 64, no. 1, pp. 91–109. Doi: 10.1016/j.pcl.2016.08.006.
21. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*, 2014, vol. 66, no. 9, pp. 2613–2620. Doi: 10.1002/art.38690.
22. Fauter M., Viel S., Zaepfel S. et al. Low glycosylated ferritin is a sensitive biomarker of severe COVID-19. *Cell Mol Immunol*, 2020, vol. 17, no. 11, pp. 1183–1185. Doi: 10.1038/s41423-020-00544-0.
23. Gnanasambandam, J. Geminiganes S., Vilvanathan V. S et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – a common ramification of different diseases. *EJIFCC*, 2022, vol. 33, no. 1, pp. 63–69.
24. Goldman J., Desai M.S., McClain K.L. et al. hepatobiliary dysfunction and disseminated intravascular coagulation increase risk of mortality in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, vol. 19, no. 10, pp. e522–e530. Doi: 10.1097/PCC.0000000000001684.
25. Grom A.A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016, vol. 12, no. 5, pp. 259–268. Doi: 10.1038/nrrheum.2015.179.
26. Han A.R., Lee H.R., Park B.B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol*, 2007, vol. 86, no. 7, pp. 493–498. Doi: 10.1007/s00277-007-0278-6.
27. Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management. *Paediatr Drugs*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 29–44. Doi: 10.1007/s40272-019-00367-1.
28. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, vol. 48, no. 2, pp. 124–131. Doi: 10.1002/pbc.21039.
29. Huizing M., Malicdan M.C.V., Wang J.A. et al. Hermansky-pudlak syndrome: mutation update. *Hum Mutat*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 543–580. Doi: 10.1002/humu.23968.
30. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, vol. 10, no. 3, pp. 285–290. Doi: 10.1097/PCC.0b013e318198868b.
31. Keenan C., Nichols K.E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 614704. Doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
32. Knaak C., Nyvlt P., Schuster F.S. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 244. Doi: 10.1186/s13054-020-02941-3.
33. Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, vol. 44, no. 4, pp. 417–422. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
34. Lachmann G., Spies C., Schenk T. et al. hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock*, 2018, vol. 50, no. 2, pp. 149–155. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001048.
35. Liu P., Pan X., Chen C. et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 2020, vol. 135, no. 11, pp. 826–833. Doi: 10.1182/blood.2019003886.
36. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, no. 114, pp. 1–12. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
37. Madkaikar M.R., Shabrish S., Kulkarni M. et al. Application of flow cytometry in primary immunodeficiencies: experience from India. *Front Immunol*, 2019, vol. 10, pp. 1248. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01248.
38. Marsh R.A., Vaughn G., Kim M.O. et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 26, pp. 5824–5831. Doi: 10.1182/blood-2010-04-282392.
39. Marsh R.A. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 2018, vol. 8, pp. 1902. Doi: 10.3389/fimmu.2017.01902.
40. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C. et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat Rev.*, 2018, vol. 66, pp. 15–22. Doi: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
41. Padhi S., Ravichandran K., Sahoo J. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An unusual complication in disseminated Mycobacterium tuberculosis. *Lung India*, 2015, vol. 32, no. 6, pp. 593–601. Doi: 10.4103/0970-2113.168100.

42. Ponnatt T. S., Lilley C. M., Mirza K. M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Arch Pathol Lab Med.* – 2022. – Vol. 146, № 4. – P. 507–519. Doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
43. Risdall R. J., McKenna R. W., Nesbit M. E. et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis // *Cancer.* – 1979. – Vol. 44, № 3. – P. 993–1002. Doi: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
44. Schulert G. S., Yasin S., Carey B. et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. – Vol. 71, № 11. – P. 1943–1954. Doi: 10.1002/art.41073.
45. Sinha S., Gajra A. Nasopharyngeal Cancer // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2022.
46. Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic // *Rheumatol Int.* – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 7–18. Doi: 10.1007/s00296-020-04636-y.
47. Therapeutic Use of Tadekinig Alfa in NLR4 Mutation and XIAP Deficiency // *Clinicaltrials.gov.* URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03113760> (дата обращения: 16.05.2023).
48. Trottestam H., Horne A., Aricò M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 17. – P. 4577–4584. Doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
49. Weißert K., Ammann S., Kögl T. et al. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) // *EMBO Mol Med.* – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e16085. Doi: 10.15252/emmm.202216085.
50. Yang W., Liu K., Zou F. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Candida albicans and reactivated EBV infections: A case report and review of the literature // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2021. – Vol. 64, № 1. – P. 192–194. Doi: 10.4103/IJPM.IJPM_457_20.
42. Ponnatt T.S., Lilley C.M., Mirza K.M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, vol. 146, no. 4, pp. 507–519. Doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
43. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E. et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, 1979, vol. 44, no. 3, pp. 993–1002. Doi: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
44. Schulert G.S., Yasin S., Carey B. et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis Rheumatol*, 2019, vol. 71, no. 11, pp. 1943–1954. Doi: 10.1002/art.41073.
45. Sinha S., Gajra A. Nasopharyngeal Cancer. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022.
46. Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.*, 2021, vol. 41, no. 1, pp. 7–18. Doi: 10.1007/s00296-020-04636-y.
47. Therapeutic Use of Tadekinig Alfa in NLR4 Mutation and XIAP Deficiency. *Clinicaltrials.gov.* URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03113760> (accessed: 16.05.2023).
48. Trottestam H., Horne A., Aricò M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 17, pp. 4577–4584. Doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
49. Weißert K., Ammann S., Kögl T. et al. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *EMBO Mol Med*, 2022, vol. 14, no. 12, pp. e16085. Doi: 10.15252/emmm.202216085.
50. Yang W., Liu K., Zou F. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Candida albicans and reactivated EBV infections: A case report and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol.*, 2021, vol. 64, no. 1, pp. 192–194. Doi: 10.4103/IJPM.IJPM_457_20.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

СПбГБУЗ Детская городская поликлиника № 29, детское поликлиническое отделение 61, 195297, Россия, Санкт-Петербург, Тимуровская улица, д. 17, корп. 2

Абрамова Наталья Николаевна

врач-реаниматолог ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028

Белозеров Константин Евгеньевич

аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач-педиатр СПбГБУЗ

Детская городская поликлиника № 29, детское поликлиническое отделение 61.

E-mail: biancolago@bk.ru, ORCID: 0000-0001-9598-1638

Кондратьев Глеб Валентинович

зав. учебной частью, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: spbgvk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1462-6907

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Костик Михаил Михайлович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Children's City Polyclinic № 29, Children's Polyclinic Department № 61, 17, bldg. 2, Timurovskaya str., Saint Petersburg, 195297, Russia.

Abramova Natalia N.

Intensive Care Physician, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028

Belozero Konstantin E.

Postgraduate Student of the Department of Hospital Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: biancolago@bk.ru, ORCID: 0000-0001-9598-1638

Kondratiev Gleb V.

Head of the Academic Department, Assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: spbgvk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1462-6907

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Kostik Michael M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086



Современные подходы к визуализации головного мозга при наркомании (обзор литературы)

Д. В. ЧЕБОКСАРОВ¹, М. В. ПЕТРОВА^{1,3}, А. Ю. СИМОНОВА², О. В. СТРУНИН³, О. В. РЫЖОВА¹, А. К. ШАБАНОВ^{1,2}, С. С. ПЕТРИКОВ²

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Московская область, г. о. Солнечногорск, д. Лыткино, РФ

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, РФ

³ Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Исследования нейровизуализации мозга предоставили информацию о нейробиологических эффектах наркотических веществ и установили механизмы возникновения систематического их употребления, а также позволили получить важные сведения о субъективном опыте и поведении людей с наркозависимостью, включая их борьбу за выздоровление. До недавнего времени рассматривались 5 основных методов нейровизуализации мозга – структурная магнитно-резонансная томография (МРТ), функциональная МРТ (фМРТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Данные методы позволяют выявить различные аспекты структуры или функции мозга. Также в качестве нейровизуализационного метода головного мозга используется микроволновая термометрия (МР-термометрия), которая позволяет изучить температурный гомеостаз головного мозга при различных состояниях человека.

Материалы и методы. Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных – в базах PubMed, Google Scholar в период 1990–2022 гг. При анализе базы данных PubMed запрос «neuroimaging drug addiction» обнаружил 16066 ссылок. Также изучали работы по ключевым словам «neurotransmitters and drug abuse». Были проанализированы публикации, описывающие клиническую картину, диагностику при отравлении психоактивными веществами. Всего было проанализировано 45 статей.

Закключение. Полученные на сегодняшний день результаты твердо подтверждают, что наркомания – это болезнь мозга, вызывающая важные нарушения во многих областях, включая пути, влияющие на поощрение и познание. Методы нейровизуализации позволяют исследователям наблюдать за действием наркотических веществ на мозг и сравнивать структуру, функции и метаболизм головного мозга у людей, злоупотребляющих и не злоупотребляющих наркотическими веществами.

МР-термометрия позволяет измерить температуру головного мозга, что является отображением его метаболизма и позволяет оценить влияние различных веществ на головной мозг. Однако на данный момент нет достаточно информации об изменении церебральной температуры при употреблении психоактивных веществ.

Ключевые слова: температура головного мозга, наркотические вещества, нейровизуализация, микроволновая термометрия

Для цитирования: Чебоксаров Д. В., Петрова М. В., Симонова А. Ю., Струнин О. В., Рыжова О. В., Шабанов А. К., Петриков С. С. Современные подходы к визуализации головного мозга при наркомании (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 89–96. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-89-96.

Modern approaches to brain imaging in drug addiction (literature review)

D. V. CHEBOKSAROV¹, M. V. PETROVA^{1,3}, A. YU. SIMONOVA², O. V. STRUNIN³, O. V. RYZHOVA¹, A. K. SHABANOV^{1,2}, S. S. PETRIKOV²

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, Lytkino village, Solnechnogorsk city district, Moscow region, Lytkino, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³ Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Brain neuroimaging studies provided information about the neurobiological effects of narcotic substances, and established the mechanisms of their systematic use, as well as provided important information about the subjective experience and behavior of people with drug addiction, including their struggle for recovery. Until recently, five main methods of brain neuroimaging were considered – structural magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI (fMRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS), positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT). These methods allow us to identify various aspects of the structure or function of the brain. Microwave thermometry (MR thermometry) is also used as a neuroimaging method of the brain, which allows us to study the temperature homeostasis of the brain in various human conditions.

Materials and methods. The search for domestic publications was carried out in the database on the RSCI website, foreign – in the PubMed, Google Scholar databases in the period 1990–2022. When analyzing the PubMed database, the query «neuroimaging drug addiction» found 16066 links. We also studied works on the following keywords: «neurotransmitters and drug abuse». Publications describing the clinical picture, diagnosis, and poisoning with psychoactive substances were analyzed. A total of 45 articles were analyzed.

Conclusion. The obtained results strongly confirm that drug addiction is a brain disease that causes important disorders in many areas, including pathways affecting encouragement and cognition. Neuroimaging methods allow researchers to observe the effect of drug substances on the brain and compare the structure, functions and metabolism of the brain in people who abuse and do not abuse drug's substances. MR thermometry allows measuring the temperature of the brain, which is a reflection of the metabolism of the brain and allows assessing the effect of various substances on the brain. However, nowadays, there is not enough information about the change in cerebral temperature when using psychoactive substances.

Key words: brain temperature, narcotic substances, neuroimaging, microwave thermometry

For citation: Chebokсарov D. V., Petrova M. V., Simonova A. Yu., Strunin O. V., Ryzhova O. V., Shabanov A. K., Petrikov S. S. Modern approaches to brain imaging in drug addiction (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 89–96. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-89-96.

Для корреспонденции:
Дмитрий Васильевич Чебоксаров
E-mail: dchebokсарov@gmail.com

For correspondence:
Dmitry V. Chebokсарov
E-mail: dchebokсарov@gmail.com

Введение

Исследования нейровизуализации мозга предоставили информацию о нейробиологических эффектах наркотических веществ и установили механизмы возникновения злоупотребления ими, а также позволили получить важные сведения о субъективном опыте и поведении людей с наркозависимостью, включая их борьбу за выздоровление [14]. Таким образом, наркомания в настоящие время рассматривается как хроническое заболевание головного мозга [28]. Основным доказательством этой точки зрения являются изображения головного мозга людей, полученные во время или после употребления наркотических веществ [14].

До недавнего времени рассматривалось 5 основных методов нейровизуализации мозга – структурная магнитно-резонансная томография (МРТ), функциональная МРТ (фМРТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Данные методы позволяют выявить различные аспекты структурных и функциональных нарушений мозга у лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами. Также в качестве нейровизуализационного метода головного мозга используется микроволновая термометрия (МР-термометрия) (таблица).

По отдельности эти методы позволяют сделать заключение об анатомии мозга и составе тканей; биохимических, физиологических и функциональных процессах; активности нейротрансмиттеров; использовании энергии и кровотоке; распределении и кинетике лекарств. Вместе и в сочетании с другими методами исследования они дают многомерное понимание сложного заболевания, которым является злоупотребление наркотическими веществами и наркомания [27].

Материалы и методы

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных – в базах PubMed, Google Scholar в период 1990–2022 гг. При анализе базы данных PubMed запрос «neuroimaging

drug addiction» обнаружил 16 066 ссылок. Также изучали работы по ключевым словам «neurotransmitters and drug abuse». Были проанализированы публикации, описывающие клиническую картину и диагностику при отравлении психоактивными веществами. Всего было проанализировано 45 статей.

Картирование морфологии головного мозга при помощи МРТ

МРТ-исследования показали, что хроническое употребление наркотических веществ может увеличивать или уменьшать объем серого вещества некоторых областей головного мозга. Эти результаты помогли ученым определить области, на которые наркотические вещества оказывают основное воздействие. Они часто служат эталоном для дальнейших исследований с использованием других инструментальных методов для определения причин изменений объема и их последствия для мышления, чувств и поведения человека [14].

Многочисленные МРТ-исследования подтвердили, что вызывающие зависимость наркотические вещества приводят к изменению объема и состава тканей в лобной коре головного мозга. Данные изменения коррелировали с когнитивными нарушениями и сложностью принятия решений у людей с наркозависимостью. Было обнаружено, что у людей, злоупотребляющих несколькими психоактивными веществами (ПАВ), префронтальные доли меньше, чем у здоровых добровольцев [3]. Используя МРТ, Т. Е. Schlaepfer et al. (2006) установили, что в тканях лобной доли у лиц, злоупотребляющих ПАВ, содержится значительно меньше белого вещества, чем у добровольцев контрольной группы [34]. Аналогичный дефицит белого вещества был обнаружен у лиц с другими психическими расстройствами, которые, как правило, сопутствуют злоупотреблению ПАВ [4].

S. J. Kim et al. (2005) зафиксировали снижение плотности серого вещества в правой средней области лобной коры у лиц, злоупотребляющих метамфетамином, в период воздержания [20]. Более низкая плотность коррелировала с большим количеством ошибок при выполнении нейропсихологического Висконсинского теста сортировки карточек [20].

Методы визуализации мозга, используемые в исследованиях при наркомании

Brain imaging methods used in drug addiction research

Техника нейровизуализации	Основные принципы
МРТ	Картирование морфологии и состава тканей
фМРТ	Визуализация изменений оксигенации и кровотока, связанных с деятельностью головного мозга
МРС	Измерение церебрального метаболизма, физиологических процессов с участием специфических химических веществ мозга; обнаружение метаболитов лекарственных веществ
ПЭТ	Количественное определение биохимических и фармакологических процессов, включая метаболизм глюкозы; распределение и кинетику лекарственных веществ; взаимодействие рецепторов и лигандов; ферментов
ОФЭКТ	Измерение взаимодействия рецепторов и лигандов, физиологических функций, биохимических и фармакологических процессов
МР-термометрия	Измерение каскада биохимических реакций в нейронах и глиальных клетках

У людей, не употреблявших наркотические вещества более 6 месяцев, серое вещество по результатам нейровизуализации было ближе к норме, чем у людей с более коротким периодом воздержания. В другом МРТ-исследовании у лиц, злоупотребляющих кокаином и воздерживающихся от него в течение 20 дней, наблюдалось снижение плотности серого вещества в областях лобной коры. В отношении плотности белого вещества различий между группами обнаружено не было [26].

Также при помощи МРТ-исследований было установлено увеличение базальных ганглиев головного мозга у людей с кокаиновой [18] и метамфетаминовой зависимостью [6, 19] в сравнении со здоровыми людьми. Похожие изменения базальных ганглиев наблюдаются у больных шизофренией, получающих лечение типичными антипсихотическими препаратами [16]. Типичные антипсихотики и психостимуляторы приводят к захвату дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях – первые напрямую, вторые же опосредованно через высвобождение дофамина. Данные результаты позволяют предположить, что дофаминовые структуры и базальные ганглии вовлечены в психозы, возникающие при шизофрении и злоупотреблении психостимуляторами. Анализ МРТ-изображений показал, что у группы пациентов с хроническим злоупотреблением метамфетамином наблюдался серьезный дефицит серого вещества в поясной, лимбической и паралимбической коре. Установлено, что у них также был меньше гиппокамп, чем у людей, не употребляющих наркотическими веществами. Гиппокамп является ключевым местом для хранения памяти, и уменьшение его объема коррелирует с ухудшением результатов теста на запоминание слов [36].

У пациентов с алкогольной зависимостью было отмечено уменьшение объема серого вещества коры головного мозга, наиболее заметное в префронтальной коре и теменной области [29, 13]. 2 исследования показали, что у страдающих алкоголизмом людей лобная кора и другие структуры головного мозга восстанавливают свой нормальный объем в течение нескольких недель после злоупотребления алкоголем [13, 27]. Другое исследование МРТ показало, что миндалина – структура мозга, которая помогает формировать наши эмоциональные реакции на переживания – относительно мала у детей, чьи родители страдали алкоголизмом [17].

Визуализация изменений головного мозга при употреблении наркотического вещества

Различия в структуре головного мозга, выявленные с помощью функциональной МРТ, дают бесценную информацию по региональным паттернам активности мозга в ответ на прием наркотического вещества, а также выявляют их взаимосвязь с симптомами и поведением, вызывающими зависимость, а также когнитивными способностями [1].

Исследователи проводили фМРТ для получения подробной информации о роли различных областей

головного мозга в возникновении эйфории, вызванной кокаином, и последующей тяги к нему. Было показано, что употребляющие кокаин добровольцы отмечали прилив сил в течение короткого периода, когда ряд областей, включая хвост (область базальных ганглиев), поясную область и большую часть латеральной префронтальной коры, проявляли повышенный уровень активности. Участники сообщали, что тяга к наркотическим веществам начиналась, когда эйфория спадала, и сохранялась до тех пор, пока другие области головного мозга – включая ядро аккубенс (NAc) – оставалось активированным [4, 5]. В 2 более поздних исследованиях отмечалась взаимосвязь между тягой и активностью NAc, орбитофронтальной и передней поясной извилинами [21, 32]. Исследования с помощью функциональной МРТ позволили связать когнитивные нарушения хронических злоупотребляющих ПАВ людей с изменениями в активации мозга, связанными с наркотическими веществами. В одном из исследований была выявлена корреляция зависимости от метамфетамина и неадекватное принятие решений со снижением активации в префронтальной коре [28].

Измерение церебрального метаболизма при употреблении наркотических веществ

Некоторые исследователи проводили МРС для выявления биохимических изменений, связанных с употреблением наркотических веществ, которые указывают на повреждение целостности и функции клеток головного мозга. В некоторых случаях биохимические изменения напрямую коррелировали с когнитивными и поведенческими нарушениями [1].

Главным результатом исследований МРС стало то, что наркотические вещества влияют на маркеры, связанные с воспалением, энергетическим метаболизмом мозга и целостностью нейронов. Так, T. Ernst et al. (2000) показали, что у лиц, злоупотребляющих метамфетамином, концентрация N-ацетиласпартама (NAA) в базальных ганглиях и лобном белом веществе была снижена по сравнению с лицами, не употребляющими наркотическими веществами [11]. Это объясняет когнитивные трудности, испытываемые лицами, злоупотребляющими метамфетамином; концентрация NAA коррелирует с показателями когнитивной функции даже у здоровых людей, не употребляющих наркотических веществ [30].

У лиц с кокаиновой зависимостью также было обнаружено снижение уровня NAA, что указывает на повреждение нейронов, а также повышение уровня креатина и миоинозитола, что отражает повышенную активность глиальных клеток или воспаление [7]. L. M. Smith et al. (2001) провели МРС-исследования у детей, которые подвергались пренатальному воздействию кокаина или метамфетамина, и обнаружили, что у них был повышен общий уровень креатина в головном мозге, что свидетельствует о нарушениях в энергетическом обмене [24, 35].

Визуализация влияния наркотических веществ на нейротрансмиттерные системы

Такие методы нейровизуализации, как ПЭТ и ОФЭКТ, на сегодняшний день продемонстрировали свою наибольшую ценность, помогая исследователям анализировать, как наркотические вещества влияют на нейротрансмиттерные системы, которые связывают и координируют работу клеток головного мозга. Большая часть этой работы сосредоточена на дофаминовой системе, но исследователи также изучают роль других нейротрансмиттеров в злоупотреблении и влиянии наркотических веществ на потребление энергии клетками головного мозга и их целостность [1].

Дофамин играет ключевую роль в эйфории при злоупотреблении наркотическими веществами и непосредственно наркомании. Нейромедиатор дофамин имеет высокую концентрацию в стриатуме, который является частью системы поощрения головного мозга. Поступление и «выброс» дофамина в этих областях являются основными факторами, определяющими, сколько удовольствия мы получаем от наших переживаний; он также помогает нам сосредоточить внимание на главном. ПЭТ-исследования связали присутствие и действие наркотических веществ в системе поощрения мозга с их эйфорическими свойствами и способностью занимать зависимых людей, исключая естественные виды деятельности, приносящие вознаграждение [8, 9, 23].

Используя один и тот же экспериментальный дизайн с разными радиотрассерами, исследователи ПЭТ и ОФЭКТ установили, что кокаин, амфетамин и метилфенидат при внутривенном введении вызывают наркотическое опьянение за счет значительного увеличения количества дофамина в стриатуме [10, 22, 31].

Хроническое употребление метамфетамина истощает запас дофамина. Исследование ПЭТ показало, что, хотя метамфетамин временно гиперактивирует дофаминовую систему, хроническое воздействие наркотического вещества снижает доступность транспортеров дофамина, что может свидетельствовать о потере дофаминовых рецепторов [37]. У участников исследования с меньшим количеством транспортеров дофамина была хуже память и медленнее двигательные функции.

Среди важных открытий в этой области можно назвать исследования, показавшие, что кокаин [38] и метамфетамин [3, 35] снижают клеточную активность в орбитофронтальной коре – области мозга, на которую мы полагаемся при принятии стратегических, а не импульсивных решений. Пациенты с травматическими повреждениями этой области мозга демонстрируют агрессивность, плохое суждение о будущих последствиях, неспособность сдерживать неадекватные реакции – сходные с теми, которые наблюдаются у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами [1, 2, 12].

К. I. Bolla et al. (2003) продемонстрировали связь между снижением метаболизма в орбитофронталь-

ной коре и плохими суждениями у лиц, злоупотребляющих кокаином [3].

Количество дофаминовых рецепторов определяет предрасположенность к злоупотреблению и зависимости. ПЭТ-исследования показали, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем [39], кокаином [35, 40], героином [43] и метамфетамином [41], снижено количество дофаминовых рецепторов мозга – белков на поверхности клеток, которые дофамин активирует для стимулирования клеточной активности.

МР-термометрия позволяет получить данные о температурном гомеостазе в определенном объеме биологических тканей [15]. Температура мозга напрямую зависит от баланса между выработкой тепла и отдачей тепла во внешнюю среду [25]. Тепло вырабатывается в результате клеточного метаболизма и удаляется венозным кровотоком головного мозга, циркуляцией спинномозговой жидкости и лимфатической системой. Наиболее важным механизмом, определяющим повышение температуры головного мозга, считается митохондриальная развязка окислительного фосфорилирования [42]. Нарушение окислительного фосфорилирования объясняет повышение температуры мозга, поскольку это приводит к увеличению образования тепла, выделяемого митохондриями [33]. Ингибирование обратного захвата дофамина изменяет механизмы потери тепла, то есть увеличивает теплопродукцию [33].

Таким образом, МР-термометрия – метод нейровизуализации, который можно использовать в диагностике состояний, связанных с повреждением дофамин-серотонинового баланса головного мозга.

Заключение

Полученные на сегодняшний день результаты твердо подтверждают, что наркомания – это болезнь мозга, вызывающая важные нарушения во многих областях, включая пути, влияющие на поощрение и познание.

Использование различных методов нейровизуализации позволяют определить структурные и функциональные нарушения головного мозга при хроническом употреблении ПАВ. Методы нейровизуализации позволяют исследователям наблюдать за действием наркотических веществ на мозг и сравнивать структуру, функции и метаболизм головного мозга у людей, злоупотребляющих и не злоупотребляющих наркотическими веществами.

МР-термометрия позволяет измерить температуру головного мозга, что является отображением метаболизма головного мозга и позволяет оценить влияние различных веществ на головной мозг. Однако на данный момент нет достаточно информации об изменении церебральной температуры при злоупотреблении психоактивными веществами.

МР-термометрия является одним из важных инструментов для изучения влияния различных веществ на головной мозг, а также может лечь в основу персонализированного подхода к диагностике и лечению.

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. Bechara A., Dolan S., Denburg N. et al. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers // *Neuropsychologia*. – 2001. – Vol. 39, № 4. – P. 376–389. Doi: 10.1016/s0028-3932(00)00136-6.
2. Bechara A., Damasio A. R., Damasio H. et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex // *Cognition*. – 1994. – Vol. 50, № 1–3. – P. 7–15. Doi: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
3. Bolla K. I., Eldreth D. A., London E. D. et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task // *NeuroImage*. – 2003. – Vol. 19, № 3. – P. 1085–1094. Doi: 10.1016/s1053-8119(03)00113-7.
4. Breiter H. C., Rosen B. R. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 877. – P. 523–547. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09287.x.
5. Breiter H. C., Gollub R. L., Weisskoff R. M. et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion // *Neuron*. – 1997. – Vol. 19, № 3. – P. 591–611. Doi: 10.1016/s0896-6273(00)80374-8.
6. Chang L., Cloak C., Patterson K. et al. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57, № 9. – P. 967–974. Doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.039.
7. Chang L., Ernst T., Strickland T. et al. Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, № 5. – P. 716–722. Doi: 10.1176/ajp.156.5.716.
8. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1988. – Vol. 85, № 14. – P. 5274–5278. Doi: 10.1073/pnas.85.14.5274.
9. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder // *European Journal of Pharmacology*. – 1999. – Vol. 375, № 1–3. – P. 13–30. Doi: 10.1016/s0014-2999(99)00372-6.
10. Drevets W. C., Gautier C., Price J. C. et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria // *Biological Psychiatry*. – 2001. – Vol. 49, № 2. – P. 81–96. Doi: 10.1016/s0006-3223(00)01038-6.
11. Ernst T., Chang L., Leonido-Yee M. et al. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54, № 6. – P. 1344–1349. Doi: 10.1212/wnl.54.6.1344.
12. Eslinger P. J., Grattan L. M., Damasio H. et al. Developmental consequences of childhood frontal lobe damage // *Archives of Neurology*. – 1992. – Vol. 49, № 7. – P. 764–769. Doi: 10.1001/archneur.1992.00530310112021.
13. Fein G., Di Sclafani V., Cardenas V. A. et al. Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 558–564. PMID: 11981133.
14. Fowler J. S., Volkow N. D., Kassed C. A. et al. Imaging the addicted human brain // *Science & practice perspectives*. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 4–16. Doi: 10.1151/spp07324.
15. Goryanin I., Karbainov S., Shevelev O. et al. Passive microwave radiometry in biomedical studies // *Drug discovery today*. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 757–763. Doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.016.
16. Gur R. E., Maany V., Mozley P. D. et al. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, № 12. – P. 1711–1717. Doi: 10.1176/ajp.155.12.1711.
17. Hill S. Y., De Bellis M. D., Keshavan M. S. et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism // *Biological Psychiatry*. – 2001. – Vol. 49, № 11. – P. 894–905. Doi: 10.1016/s0006-3223(01)01088-5.
18. Jacobsen L. K., Giedd J. N., Gottschalk C. et al. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence // *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, № 3. – P. 486–489. Doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.486.
19. Jernigan T. L., Gamst A. C., Archibald S. L. et al. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, № 8. – P. 1461–1472. Doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1461.
20. Kim S. J., Lyoo I. K., Hwang J. et al. Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 221–228. Doi: 10.1017/S1461145705005699.
1. Bechara A., Dolan S., Denburg N. et al. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 2001, vol. 39, no. 4, pp. 376–389. Doi: 10.1016/s0028-3932(00)00136-6.
2. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H. et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 1994, vol. 50, no. 1–3, pp. 7–15. Doi: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
3. Bolla K.I., Eldreth D.A., London E.D. et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage*, 2003, vol. 19, no. 3, pp. 1085–1094. Doi: 10.1016/s1053-8119(03)00113-7.
4. Breiter H.C., Rosen B.R. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999, vol. 877, pp. 523–547. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09287.x.
5. Breiter H.C., Gollub R.L., Weisskoff R.M. et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 1997, vol. 19, no. 3, pp. 591–611. Doi: 10.1016/s0896-6273(00)80374-8.
6. Chang L., Cloak C., Patterson K. et al. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biol Psychiatry*, 2005, vol. 57, no. 9, pp. 967–974. Doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.039.
7. Chang L., Ernst T., Strickland T. et al. Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *American Journal of Psychiatry*, 1999, vol. 156, no. 5, pp. 716–722. Doi: 10.1176/ajp.156.5.716.
8. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, vol. 85, no. 14, pp. 5274–5278. Doi: 10.1073/pnas.85.14.5274.
9. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology*, 1999, vol. 375, no. 1–3, pp. 13–30. Doi: 10.1016/s0014-2999(99)00372-6.
10. Drevets W.C., Gautier C., Price J. C. et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry*, 2001, vol. 49, no. 2, pp. 81–96. Doi: 10.1016/s0006-3223(00)01038-6.
11. Ernst T., Chang L., Leonido-Yee M. et al. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study. *Neurology*, 2000, vol. 54, no. 6, pp. 1344–1349. Doi: 10.1212/wnl.54.6.1344.
12. Eslinger P.J., Grattan L.M., Damasio H. et al. Developmental consequences of childhood frontal lobe damage. *Archives of Neurology*, 1992, vol. 49, no. 7, pp. 764–769. Doi: 10.1001/archneur.1992.00530310112021.
13. Fein G., Di Sclafani V., Cardenas V.A. et al. Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2002, vol. 26, no. 4, pp. 558–564. PMID: 11981133.
14. Fowler J.S., Volkow N.D., Kassed C.A. et al. Imaging the addicted human brain. *Science & practice perspectives*, 2007, vol. 3, no. 2, pp. 4–16. Doi: 10.1151/spp07324.
15. Goryanin I., Karbainov S., Shevelev O. et al. Passive microwave radiometry in biomedical studies. *Drug discovery today*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 757–763. Doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.016.
16. Gur R.E., Maany V., Mozley P.D. et al. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1998, vol. 155, no. 12, pp. 1711–1717. Doi: 10.1176/ajp.155.12.1711.
17. Hill S. Y., De Bellis M.D., Keshavan M.S. et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biological Psychiatry*, 2001, vol. 49, no. 11, pp. 894–905. Doi: 10.1016/s0006-3223(01)01088-5.
18. Jacobsen L.K., Giedd J.N., Gottschalk C. et al. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 2001, vol. 158, no. 3, pp. 486–489. Doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.486.
19. Jernigan T.L., Gamst A.C., Archibald S.L. et al. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *American Journal of Psychiatry*, 2005, vol. 162, no. 8, pp. 1461–1472. Doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1461.
20. Kim S.J., Lyoo I.K., Hwang J. et al. Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 221–228. Doi: 10.1017/S1461145705005699.

21. Kufahl P. R., Li Z., Risinger R. C. et al. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI // *Neuroimage*. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 904–914. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.039.
22. Laruelle M., Abi-Dargham A., van Dyck C. H. et al. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1995. – Vol. 36, № 7. – P. 1182–1190. PMID: 7790942.
23. Leshner A. I. Addiction is a brain disease, and it matters // *Science*. – 1997. – Vol. 278, № 5335. – P. 45–47. Doi: 10.1126/science.278.5335.45.
24. Liu X., Matochik J. A., Cadet J. L. et al. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 18, № 4. – P. 243–252. Doi: 10.1016/S0893-133X(97)00143-7.
25. Marinelli L., Trompetto C., Ghilardi M. F. Brain temperature as a measure of misfolded proteins metabolism // *Med Hypotheses*. – 2017. – Vol. 101. – P. 11. Doi: 10.1016/j.mehy.2017.02.001.
26. Matochik J. A., London E. D., Eldreth D. A. et al. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study // *Neuroimage*. – 2003. – Vol. 19, № 3. – P. 1095–1102. Doi: 10.1016/S1053-8119(03)00244-1.
27. O'Neill J., Cardenas V. A., Meyerhoff D. J. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2001. – Vol. 25, № 11. – P. 1673–1682. PMID: 11707642.
28. Paulus M. P., Hozack N. E., Zauscher B. E. et al. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 53–63. Doi: 10.1016/S0893-133X(01)00334-7.
29. Pfefferbaum A., Sullivan E. V., Rosenbloom M. J. et al. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval // *Arch Gen Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55, № 10. – P. 905–912. Doi: 10.1001/archpsyc.55.10.905.
30. Rae C., Lee M. A., Dixon R. M. et al. Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by 1H magnetic resonance spectroscopy // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351, № 9119. – P. 1849–1852. Doi: 10.1016/S0140-6736(97)99001-2.
31. Rango M., Piatti M., Di Fonzo A. et al. Abnormal brain temperature in early-onset Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 425–426. Doi: 10.1002/mds.26548.
32. Risinger R. C., Salmeron B. J., Ross T. J. et al. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI // *Neuroimage*. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 1097–1108. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.030.
33. Ruffmann C., Zini M., Goldwurm S. et al. Lewy body pathology and typical Parkinson disease in a patient with a heterozygous (R275W) mutation in the Parkin gene (PARK2) // *Acta Neuropathol*. – 2012. – Vol. 123, № 6. – P. 901–903. Doi: 10.1007/s00401-012-0991-7.
34. Schlaepfer T. E., Lancaster E., Heidbreder R. et al. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 147–153. Doi: 10.1017/S1461145705005705.
35. Smith L. M., Chang L., Yonekura M. L. et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107, № 2. – P. 227–231. Doi: 10.1542/peds.107.2.227.
36. Thompson P. M., Hayashi K. M., Simon S. L. et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine // *J Neurosci*. – 2004. – Vol. 24, № 26. – P. 6028–6036. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0713-04.2004.
37. Volkow N. D., Chang L., Wang G. J. et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, № 3. – P. 377–382. Doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.377.
38. Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J. et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers // *Synapse*. – 1993. – Vol. 14, № 2. – P. 169–177. Doi: 10.1002/syn.890140210.
39. Volkow N. D., Wang G. J., Fowler J. S. et al. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics // *Alcohol Clin Exp Res*. – 1996. – Vol. 20, № 9. – P. 1594–1598. Doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb05936.x.
40. Volkow N. D., Fowler J. S., Wolf A. P. et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors // *Am J Psychiatry*. – 1990. – Vol. 147, № 6. – P. 719–724. Doi: 10.1176/ajp.147.6.719.
41. Volkow N. D., Chang L., Wang G. J. et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, № 12. – P. 2015–2021. Doi: 10.1176/appi.ajp.158.12.2015.
21. Kufahl P.R., Li Z., Risinger R.C. et al. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage*, 2005, vol. 28, no. 4, pp. 904–914. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.039.
22. Laruelle M., Abi-Dargham A., van Dyck C.H. et al. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *Journal of Nuclear Medicine*, 1995, vol. 36, no. 7, pp. 1182–1190. PMID: 7790942.
23. Leshner A.I. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 1997, vol. 278, no. 5335, pp. 45–47. Doi: 10.1126/science.278.5335.45.
24. Liu X., Matochik J. A., Cadet J.L. et al. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology*, 1998, vol. 18, no. 4, pp. 243–252. Doi: 10.1016/S0893-133X(97)00143-7.
25. Marinelli L., Trompetto C., Ghilardi M.F. Brain temperature as a measure of misfolded proteins metabolism. *Med Hypotheses*, 2017, vol. 101, pp. 11. Doi: 10.1016/j.mehy.2017.02.001.
26. Matochik J.A., London E.D., Eldreth D.A. et al. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 2003, vol. 19, no. 3, pp. 1095–1102. Doi: 10.1016/S1053-8119(03)00244-1.
27. O'Neill J., Cardenas V.A., Meyerhoff D.J. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, vol. 25, no. 11, pp. 1673–1682. PMID: 11707642.
28. Paulus M.P., Hozack N.E., Zauscher B.E. et al. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, 2002, vol. 26, no. 1, pp. 53–63. Doi: 10.1016/S0893-133X(01)00334-7.
29. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Rosenbloom M.J. et al. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, vol. 55, no. 10, pp. 905–912. Doi: 10.1001/archpsyc.55.10.905.
30. Rae C., Lee M.A., Dixon R.M. et al. Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Lancet*, 1998, vol. 351, no. 9119, pp. 1849–1852. Doi: 10.1016/S0140-6736(97)99001-2.
31. Rango M., Piatti M., Di Fonzo A. et al. Abnormal brain temperature in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2016, vol. 31, no. 3, pp. 425–426. Doi: 10.1002/mds.26548.
32. Risinger R.C., Salmeron B.J., Ross T.J. et al. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, 2005, vol. 26, no. 4, pp. 1097–1108. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.030.
33. Ruffmann C., Zini M., Goldwurm S. et al. Lewy body pathology and typical Parkinson disease in a patient with a heterozygous (R275W) mutation in the Parkin gene (PARK2). *Acta Neuropathol*, 2012, vol. 123, no. 6, pp. 901–903. Doi: 10.1007/s00401-012-0991-7.
34. Schlaepfer T.E., Lancaster E., Heidbreder R. et al. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, vol. 9, no. 2, pp. 147–153. Doi: 10.1017/S1461145705005705.
35. Smith L.M., Chang L., Yonekura M.L. et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics*, 2001, vol. 107, no. 2, pp. 227–231. Doi: 10.1542/peds.107.2.227.
36. Thompson P.M., Hayashi K.M., Simon S.L. et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci*, 2004, vol. 24, no. 26, pp. 6028–6036. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0713-04.2004.
37. Volkow N.D., Chang L., Wang G.J. et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 158, no. 3, pp. 377–382. Doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.377.
38. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J. et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 1993, vol. 14, no. 2, pp. 169–177. Doi: 10.1002/syn.890140210.
39. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S. et al. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996, vol. 20, no. 9, pp. 1594–1598. Doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb05936.x.
40. Volkow N.D., Fowler J.S., Wolf A.P. et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry*, 1990, vol. 147, no. 6, pp. 719–724. Doi: 10.1176/ajp.147.6.719.
41. Volkow N.D., Chang L., Wang G.J. et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 158, no. 12, pp. 2015–2021. Doi: 10.1176/appi.ajp.158.12.2015.

42. Volkow N. D., Wang G. J., Fowler J. S. et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 1999. – Vol. 291, № 1. – P. 409–415.
43. Wang G. J., Volkow N. D., Fowler J. S. et al. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal // Neuropsychopharmacology. – 1997. – Vol. 16, № 2. – P. 174–182. Doi: 10.1016/S0893-133X(96)00184-4.
42. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S. et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. J Pharmacol Exp Ther, 1999, vol. 291, no. 1, pp. 409–415.
43. Wang G.J., Volkow N.D., Fowler J.S. et al. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. Neuropsychopharmacology, 1997, vol. 16, no. 2, pp. 174–182. Doi: 10.1016/S0893-133X(96)00184-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 141534, Россия, Московская область, г. о. Солнечногорск, д. Лыткино, 777

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

ФГАОУ «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Петриков Сергей Сергеевич

д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ».
E-mail: Petrikovss@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-3292-8789

Шабанов Аслан Курбанович

д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»; ведущий научный сотрудник Лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИОР ФГБНУ «ФНКЦ РР».
E-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-3417-2682, SPIN: 8501-3735

Петрова Марина Владимировна

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научно-клинической деятельности ФГБНУ «ФНКЦ РР»; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом реабилитации, РУДН им. Патриса Лумумбы.
E-mail: mail@petrovamv.ru, ORCID: 0000-0003-4272-0957, SPIN: 9132-4190

Струнин Олег Всеволодович

д-р мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом реабилитации, РУДН им. Патриса Лумумбы АО «Медицина».
E-mail: struninov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2537-954X, SPIN: 4734-0837

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, 777, Lytkino village, Solnechnogorsk city district, Moscow region, Moscow, 141534, Russia.

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia.

Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.

Petrikov Sergey S.

Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
E-mail: Petrikovss@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-3292-8789

Shabanov Aslan K.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Fellow of the Department of General Resuscitation, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation of the N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Leading Research Fellow at the Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical Conditions, Research Institute of General Resuscitation "Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation".
E-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-3417-2682, SPIN: 8501-3735

Petrova Marina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Activities Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Rehabilitation Course, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
E-mail: mail@petrovamv.ru, ORCID: 0000-0003-4272-0957, SPIN: 9132-4190

Strunin Oleg V.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-resuscitator, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Rehabilitation Course, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba JSC «Medicine». E-mail: struninov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2537-954X, SPIN: 4734-0837

Симонова Анастасия Юрьевна

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ».
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0003-4736-1068, SPIN: 3070-7183

Чебоксаров Дмитрий Васильевич

канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ РР».
E-mail: dcheboksarov@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-9462-6423, SPIN: 2056-9908,
тел.: +79629115169

Рыжова Ольга Валерьевна

врач по медицинской реабилитации ФГБНУ «ФНКЦ РР»
E-mail: ryzhovaOV@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0001-7461-4222, SPIN: 8980-4019

Simonova Anastasia Y.

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Departments of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0003-4736-1068, SPIN: 3070-7183

Cheboksarov Dmitry V.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation.
E-mail: dcheboksarov@gmail.com, ORCID:
0000-0001-9462-6423, SPIN: 2056-9908,
тел.: +79629115169

Ryzhova Olga V.

Medical Rehabilitation Doctor, Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation.
E-mail: ryzhovaOV@sklif.mos.ru,
ORCID: 0000-0001-7461-4222, SPIN: 8980-4019

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-96-99>

Необходимость учета теории сорбционных процессов при клинко-экономической оценке сорбционных технологий (к статье «Клинко-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ»)

А. А. СОКОЛОВ

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

Ключевые слова: экстракорпоральная гемокоррекция, гемосорбция, гемосорбенты, сорбенты, фармакоэкономика, клинко-экономическое исследование.

Для цитирования: Соколов А. А. Необходимость учета теории сорбционных процессов при клинко-экономической оценке сорбционных технологий (к статье «Клинко-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ») // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 96–99. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-96-99.

The need to take into account the adsorption processes theory at the clinical and economic evaluation of the adsorption technologies (to the article «Clinical and Economic Evaluation of the Extracorporeal Blood Purification with Selective Sorption Techniques in ICU Patients»)

A. A. SOKOLOV

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

Key words: extracorporeal blood purification, hemoperfusion, hemosorbents, adsorbents, pharmacoeconomics, clinical and economic study

For citations: Sokolov A. A. The need to take into account the adsorption processes theory at the clinical and economic evaluation of the adsorption technologies (to the article «Clinical and Economic Evaluation of the Extracorporeal Blood Purification with Selective Sorption Techniques in ICU Patients»). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 96–99. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-96-99.

Для корреспонденции:

Алексей Альбертович Соколов
E-mail: dr.sokolov@list.ru

For correspondence:

Aleksey A. Sokolov
E-mail: dr.sokolov@list.ru

В первом номере журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» за 2023 г. вышла статья «Клинко-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ» [6].

Клинко-экономические исследования относятся к экономическим методам регулирования и повышения качества медицинской помощи и играют важную роль в принятии управленческих решений в здравоохранении. При их проведении необходимо учитывать особенности оцениваемых медицинских вмешательств. Методики, применяемые при клинко-экономической оценке лекарственных препаратов, не всегда подходят для оценки медицинских изделий. Свои особенности имеют и сорбционные экстракорпоральные технологии.

Одной из характеристик сорбентов является емкость – способность поглотить определенное количество вещества. Возникает желание использовать данный показатель для клинко-экономического анализа по аналогии с дозой действующего вещества в лекарственном препарате. Однако проведение подобных параллелей может привести к ошибкам анализа и в итоге к неправильным организационным решениям.

Согласно теории сорбционных процессов, емкость сорбента (а точнее, равновесная емкость) – это максимальное количество вещества, поглощенного единицей объема или массы сорбента к моменту достижения равновесия при постоянных температуре жидкости и начальной концентрации вещества [2, 3]. Равновесие – это состояние, при котором количество сорбирующегося и десорбирующегося вещества сравниваются.

В отличие от дозы действующего вещества в лекарственном препарате, сорбционная емкость не является константой и зависит от многих факторов, и прежде всего от его начальной концентрации.

Ситуация еще более усложняется при сорбции из биологических жидкостей, которые имеют очень многокомпонентный состав [2]. Поэтому емкость медицинских сорбентов (гемосорбентов) зависит от очень большого числа факторов:

- начальной концентрации сорбируемого вещества;
- особенностей этого вещества (размер молекулы, гидрофобность, заряд, связь с белками, липопротеидами и др.);
- особенностей сорбента (пористая структура и размер пор, гидрофобность, заряд, ионная сила,

форма (гранулы, волокно, нетканый материал, композиционные материалы) и др.);

– механизмов поглощения вещества сорбентом (различие размеров вещества и размеров пор сорбента, гидрофобное взаимодействие, ионный обмен, вандерваальсово взаимодействие, аффинное взаимодействие), обуславливающих силу связывания;

– вида модельной среды (физиологический раствор, раствор альбумина, плазма крови, цельная кровь человека или животных);

– вида и концентрации конкурирующих за активные центры сорбента веществ, находящихся в биологических жидкостях;

– других условий проведения исследований.

Наиболее важной является зависимость емкости от начальной концентрации. Разработчики гемосорбента Toraymyxin профессор T. Tani et al. (2010) в своей фундаментальной работе *Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge* показали, что, хотя на этом и не делается акцент, увеличение начальной концентрации ЛПС в 7 раз приводит к увеличению сорбционной емкости в 5 раз [10].

Учитывая многообразие влияющих на емкость сорбентов факторов, различные гемосорбенты нельзя сравнивать по единичному, полученному для определенных условий, значению емкости.

Основным инструментом сравнения различных сорбентов является построение изотерм адсорбции – зависимостей равновесной концентрации тестируемого вещества от его начальной концентрации при разных начальных концентрациях, проведенное в одинаковых условиях. Примером правильно проведенного сравнения устройств по удалению ЛПС является исследование В. Malard et al. (2018), в котором сравниваются массообменные устройства oXiris (Baxter), Toraymyxin (Toray Medical Co.), CytoSorb (CytoSorbents co.) [8].

Вариабельность емкости, ее зависимость от условий проведения эксперимента при сравнении различных гемосорбентов для селективной гемосорбции ЛПС очень хорошо демонстрируют проведенные различными авторами исследования [1, 4–6, 9] с несовпадающими результатами.

Из-за субъективности показателя емкости зарубежные фирмы-производители гемосорбентов обычно не указывают корректно емкость в своих информационных материалах на иностранных языках. В нашей стране емкость селективных гемосорбентов с рекламно-маркетинговыми целями часто присут-

ствует в рекламных буклетах и инструкциях фирм производителей (дистрибьютеров). С одной стороны, этот показатель является ориентиром для врачей, с другой стороны, необходимо учитывать его субъективизм. Фирма-производитель (дистрибьютор), зная особенности своего изделия, может так спланировать эксперимент, чтобы получить максимальные значения емкости для последующей демонстрации в качестве конкурентных преимуществ.

Один из разделов статьи «Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ» посвящен сравнению 4 гемосорбентов для селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС): Эфферон ЛПС (АО Эфферон), Toraymyxin (Toray Medical Co.), Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical AB), Токсипак (НПФ Покард). Эффективность колонок оценивалась только по сорбционной емкости для эндотоксина, полученной, очевидно, из информационных материалов фирм-производителей (дистрибьютеров) (источник информации и условия получения значения емкости не указан). Колонки ошибочно разделены на 2 класса – с высокой и низкой сорбционной емкостью. Причем различия емкости крайних представителей сравниваемого ряда гемосорбентов достигает 2 порядков (7,5 и 790 тыс. ЕЭ). Такое различие емкостей должно было бы найти отражение в клинических результатах. Однако подтверждений этому в публикациях нет.

Выбор для оценки эффективности показателя – сорбционной емкости, полученной при несравнимых условиях, нивелирует ценность последующего клинико-экономического сравнения селективных гемосорбентов для селективной гемосорбции ЛПС.

При этом вывод статьи «Использование технологий селективной сорбции липополисахаридов в программе интенсивной терапии больных сепсисом, хотя и сопровождается увеличением прямых и косвенных финансовых затрат, но в среднесрочной перспективе ведет к экономии бюджетных средств» остается важным и справедливым, т. к. не касается сравнения различных сорбционных устройств.

Сравнение гемосорбентов для селективной гемосорбции ЛПС остается актуальной задачей, имеющей важное практическое значение, но возможно только после публичного обсуждения и согласования устраивающего всех протокола эксперимента с условиями, максимально приближенными к реально существующим у пациентов с септическим шоком.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author states that have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев М. А., Дымова О. В., Матвеева Н. А., Еременко А. А. Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации (Стендовый эксперимент in vitro на фетальной бычьей сы-

REFERENCES

1. Babaev M.A., Dymova O.V., Matveeva N.A., Eremenko A.A. Adsorption capabilities of various extracorporeal devices for blood purification from lipopolysaccharide in conditions of its increasing concentration. (Bench experiment in vitro on fetal bovine serum). *Anesthesiology*

- воротке) // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 40–48. Doi: 10.17116/anaesthesiology202105140.
2. Горчаков В. Д., Сергиенко В. И., Владимиров В. Г. Селективные гемосорбенты. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
3. Джэйлс Ч., Инграм Б., Клуни Д. и др. Адсорбция из растворов на поверхностях твердых тел. – М.: Мир, 1986. – 488 с.
4. Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В., Щербак С. Г. Оценка in vitro адсорбционных свойств различных устройств для селективной гемосорбции липополисахарида (экспериментальное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 52–57. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-52-57.
5. Морозов А. С., Копицина М. Н., Бессонов И. В. и др. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов // Журн. физич. химии. – 2016. – Т. 90, № 12. – С. 1876–1882. Doi: 10.7868/S0044453716120165.
6. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Древалъ Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 6–16. Doi: 10.21292/2078-5658-2023-20-1-6-16.
7. Dmitrieva O., Afanasieva O., Levashov P., Pokrovsky S. Comparative study of the three systems for extracorporeal endotoxin removal by LPS adsorption (in vitro data) // 2nd Congress of the European Group – International Society for Apheresis, Vienna, Austria, 2018. – P. 74.
8. Malard B., Lambert C., Kellum J. A. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices // Intens. Care Med. Experim. – 2018. – № 1 (6). – P. 12. Doi: 10.1186/s40635-018-0177-2.
9. Shukevich D., Ponasenkov A., Grigoryev E. In vitro comparison of the endotoxin adsorption by blood purification devices // Ther. Apher. Dial. – 2021, Vol. 25, № 5. – P. 718–719. Doi: 10.1111/1744-9987.13605.
10. Tani T., Shoji H., Guadagni G. et al. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin b-immobilized fiber cartridge // Endotoxemia and endotoxin shock: disease, diagnosis, and therapy / Contributions to Nephrology. – 2010. – Vol. 167. – P. 34–44.
- and resuscitation, 2021, no. 5, pp. 40–48. Doi: 10.17116/anesthesiology202105140.
2. Gorchakov V.D., Sergienko V.I., Vladimirov V.G. Selective hemosorbents. M.: Medicine, 1989, 224 p.
3. Giles C., Ingram B., Cluny J., etc. Adsorption from solutions on surfaces of solids. M.: Mir, 1986, 488 p.
4. Marukhov A.V., Zakharov M. V., Chubchenko N. V., Shcherbak S. G. In vitro evaluation of adsorption properties of various devices for selective hemosorption of lipopolysaccharide (experimental study). *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 52–57. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-52-57.
5. Morozov A.S., Kopitsina M.N., Bessonov I.V. et al. Selective sorbent for the removal of bacterial endotoxins from the blood. *Journal of Physics. Chemistry*, 2016, vol. 90, no. 12, pp. 1876–1882. Doi: 10.7868/S0044453716120165.
6. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Dreval R.O., Zabolina A.N. Clinical and economic assessment of the use of selective sorption methods of extracorporeal hemocorrection in ICU patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 6–16. Doi: 10.21292/2078-5658-2023-20-1-6-16.
7. Dmitrieva O., Afanasieva O., Levashov P., Pokrovsky S. Comparative study of the three systems for extracorporeal endotoxin removal by LPS adsorption (in vitro data). 2nd Congress of the European Group – International Society for Apheresis, Vienna, Austria, 2018, pp. 74.
8. Malard B., Lambert C., Kellum J. A. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intens. Care Med. Experim.*, 2018, no. 1 (6), pp. 12. Doi: 10.1186/s40635-018-0177-2.
9. Shukevich D., Ponasenkov A., Grigoryev E. In vitro comparison of the endotoxin adsorption by blood purification devices. *Ther. Apher. Dial.*, 2021, vol. 25, no. 5, pp. 718–719. Doi: 10.1111/1744-9987.13605.
10. Tani T., Shoji H., Guadagni G. et al. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin b-immobilized fiber cartridge. *Endotoxemia and endotoxin shock: disease, diagnosis, and therapy*, 2010, vol. 167, pp. 34–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Соколов Алексей Альбертович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
E-mail: dr.sokolov@list.ru, тел.: 8 (812) 303-50-00.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Sokolov Alexey A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V. L. Vanevskiy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia.
E-mail: dr.sokolov@list.ru, tel.: 8 (812) 303-50-00.

Основные правила для авторов, подающих статьи в журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

Подача рукописи в редакцию журнала осуществляется в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>. При этом необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

1. Статья должна быть загружена в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>. Подлинной и единственно верной считается последняя версия, загруженная через Личный кабинет на сайт журнала.

2. В начале первой страницы в следующем порядке должны быть указаны:

- заглавие статьи. Заглавие статьи должно быть информативным, лаконичным, соответствовать научному стилю текста, содержать основные ключевые слова, характеризующие тему (предмет) исследования и содержание работы;

- инициалы и фамилии авторов. Для англоязычных метаданных важно соблюдать вариант написания в следующей последовательности: полное имя, инициал отчества, фамилия (Ivan I. Ivanov);

- аффилиация (название учреждения(-ий), в котором выполнена работа; город, где находится учреждение(-ия). Все указанные выше данные и в таком же порядке необходимо представить на английском языке. Если работа подана от нескольких учреждений, то их следует пронумеровать надстрочно. Авторы статьи должны быть пронумерованы надстрочно в соответствии с нумерацией этих учреждений. На русском языке указывается полный вариант аффилиации, наименование города, наименование страны; на английском – краткий (название организации, города и страны). Если в названии организации есть название города, то в адресных данных также необходимо указывать город. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»);

- аннотация (резюме). Должна быть информативной. Для исследовательской статьи, структурированной по разделам («Цель», «Методы и материалы», «Результаты», «Заключение»), объемом от 150 до 250 слов (не более 2100 знаков). В аннотацию не допускается включать ссылки на источники из списка литературы, а также аббревиатуры, которые раскрываются только в основном тексте статьи. Англоязычная аннотация должна быть оригинальной (не быть калькой русскоязычной аннотации с дословным переводом);

- ключевые слова. В качестве ключевых слов могут использоваться как одиночные слова, так и словосочетания, в единственном числе и Именительном падеже. Рекомендуемое число ключевых слов – 5–7 на русском и английском языках, число слов внутри ключевой фразы – не более 3;

- автор для связи: ФИО полностью, e-mail автора. Все авторы должны дать согласие на внесение в список авторов и должны одобрить направленную на публикацию и отредактированную версию работы. Ответственный автор выступает контактным лицом между издателем и другими авторами. Он должен информировать соавторов и привлекать их к принятию решений по вопросам публикации (например, в случае ответа на комментарии рецензентов). Любые изменения в списке авторов должны быть одобрены всеми авторами, включая тех, кто исключен из списка, и согласованы контактным лицом. Отдельным предложением должно быть прописано отсутствие конфликта интересов.

3. На отдельном листе должны быть представлены сведения об авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), основное место работы, должность, ученая степень и ученое звание. Для автора, с которым следует вести переписку, указать номер телефона.

4. Представленные в статье материалы должны быть оригинальными, не опубликованными и не отправленными в печать в другие периодические издания. Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных исследований, представленных в рукописи.

5. Исследовательская статья должна иметь разделы: «Введение», «Методы и материалы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Литература/References».

6. Объем оригинальной статьи не должен превышать 18 000 печатных знаков, включая таблицы, рисунки; наблюдения из практики – не более 10000, обзоры – не более 25 000 знаков. В статье и библиографическом списке должны быть использованы работы за последние 5–6 лет, не допускаются ссылки на учебники, диссертации, неопубликованные работы. Число источников не должно превышать 50.

7. На новые методы лечения, лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены сканы разрешений на их использование в клинической практике Минздрава или Этического комитета учреждения.

8. В разделе «Введение» должны быть указаны актуальность исследования и его цель.

9. Сокращение слов и терминов (кроме общепринятых) не допускается. Аббревиатуры в названии статьи и ключевых словах не допускаются, а в тексте должны быть расшифрованы при первом упоминании.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте необходимо писать с инициалами, а иностранных – только в оригинальной транскрипции (без перевода на русский язык) с инициалами.

11. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия. Для всех показателей в таблице необходимо указать единицы измерений по СИ, ГОСТ 8.417. Таблицы не должны дублировать данные, имеющиеся в тексте статьи. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский язык.

12. Иллюстративные материалы в электронном виде – отдельными файлами в формате TIF с разрешением 300 dpi, размером по ширине не менее 82,5 мм и не более 170 мм. Диаграммы, графики и схемы, созданные в Word, Excel, Graph, Statistica, должны позволять дальнейшее редактирование (необходимо приложить исходные файлы). Рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии, рентгенограммы должны быть четкими. Рентгенограммы, эхограммы следует присылать с пояснительной схемой.

13. Число таблиц и рисунков в совокупности должно быть не более 8. Больше количество по согласованию с рецензентом/научным редактором. Если рисунки были заимствованы из других источников, то необходимо указать источник. Подписи рисунков необходимо переводить на английский.

14. Библиографический список должен быть представлен в виде двух списков под названием «ЛИТЕРАТУРА» и «REFERENCES», напечатан через 1 интервал и оформлен с учетом ГОСТ 7.0.5-2008 следующим образом:

- источники располагаются в алфавитном порядке с указанием всех авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5];

- для периодических изданий (журналов и др.) необходимо указать всех авторов, полное название статьи, после двух косых линеек (//) – название источника в стандартном сокращении, место издания (для сборников работ, тезисов), год, том, номер, страницы (первой и последней) с разделением этих данных точкой; Doi статьи;

- для монографий указывать всех авторов, полное название, редактора, место издания, издательство, год, страницы (общее число или первой и последней), для иностранных – с какого языка сделан перевод;

- все библиографические сведения должны быть тщательно выверены по оригиналу, за допущенные ошибки несет ответственность автор статьи;

- в списке REFERENCES ссылки на русскоязычные источники должны иметь перевод всех библиографических данных. Если журнал включен в базу MedLine, то его сокращенное название в англоязычной версии следует приводить в соответствии с каталогом названий этой базы (см.: <http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/journals/>).

Пример:

Пыжов В. А., Храпов К. Н., Кобак А. Е. Сравнение эффективности режимов самостоятельного дыхания с поддержкой давлением и принудительной вентиляции с управлением по объему во время общей комбинированной анестезии без использования миорелаксантов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 32–40. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

Pyzhov V. A., Khrapov K. N., Kobak A. E. Comparison of efficacy of spontaneous breathing with pressure support and volume-controlled mandatory ventilation during general combined anesthesia without muscle relaxants. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2022;19(6):32-40 (In Russ.). Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

15. Рецензенты статей имеют право на конфиденциальность.

С полным перечнем рекомендаций о порядке подачи электронной версии статьи в редакцию можно ознакомиться на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются!