

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



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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

1 **ТОМ 21**
2024



**ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И. П. ПАВЛОВА**

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

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

доктор философии, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации
ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Москва, Россия

Риммеле Томас

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

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

Шарипова Висолат Хамзаевна

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

Щеголев Алексей Валерианович

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

Яворовский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii




1 Vol. 21
2024

PAVLOV UNIVERSITY

RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

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 21, № 1, 2024

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций серия ПИ № ФС77-86085 от 06 октября 2023 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 2024. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 16. Заказ № /24.

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 21, no. 1, 2024

Founded in 2003

Registration Certificate ПИ № ФС77-86085 as of October 06, 2023 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 2024. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 16. Order № /24.

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., Соколов Д. А., Любошевский П. А.

Эффективность сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска 6

Евреинов В. В.

Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период 17

Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Яковлев С. В., Федина Л. В., Бурмистрова Е. Н., Суворова М. П., Растворова Т. Д., Стригункова Е. В., Мухамадиев Р. Х.Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* 24**Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Шифман Е. М., Магомедов М. А., Гельфанд Е. Б., Ломидзе С. В., Быков А. О., Гришина Л. А., Колерова И. В., Лосев Д. В., Шукурова К. Ф., Кашенцева Н. А., Гагиева Н. А.**

Динамика маркеров системного эндотоксикоза у пациентов с грамотрицательным септическим шоком на фоне применения ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации: проспективное мультицентровое исследование 35

Марухов А. В., Захаров М. В., Мурзина Е. В., Бурякова Л. В., Софронов Г. А., Журкович И. К., Островидова Е. В., Лазаренко Д. Ю., Крылова Т. Г.

Влияние заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек 46

Шень Н. П., Давыдова Н. С., Смелая Т. В., Беседина Е. А., Скороходова Л. А., Болтаев П. Г., Лукин С. Ю., Панов И. Д.

Оценка эффективности различных хирургических методик ранней стабилизации реберного каркаса в сравнении с консервативной тактикой лечения и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой 53

Пухтинская М. Г., Эстрин В. В.

Алгоритм прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких. 65

ОРГАНИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Сергиенко С. К., Резник О. Н.

Заблаговременное планирование пациентом медицинской помощи в конце жизни: обзор международных данных 75

Луфт В. М., Лапицкий А. В., Сергеева А. М.

Организационные аспекты нутриционной поддержки больных в многопрофильном стационаре скорой помощи 88

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Лежепёкова Я. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С.

Метгемоглобинемия у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом. 95

Матинян Н. В., Белоусова Е. И., Цинцадзе А. А., Кузнецов Д. А., Ковалева Е. А., Казанцев А. П., Сагоян Г. Б., Сулейманова А. М., Рубанская М. В., Варфоломеева С. Р.

Массивная кровопотеря при высокотравматичном оперативном вмешательстве в детской онкологии (клинический случай) 100

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Барминский А. В., Егоров А. Н., Киров М. Ю.

Методики регионарной анальгезии при абдоминальных вмешательствах в педиатрии 110

Быков Ю. В., Муравьёва А. А.

Аспекты интенсивной терапии диабетического кетоацидоза в педиатрической практике (обзор литературы) 118

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Шлык И. В., Шаповалов К. Г., Емельянов Р. С., Молчан Н. С.

Готовы ли врачи-анестезиологи-реаниматологи полностью перейти на работу аппаратами ИВЛ отечественного производства? 125

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A.

The effectiveness of succinate cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients 6

Evreinov V. V.

Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period 17

Sychev I. N., Ignatenko O. V., Yakovlev S. V., Fedina L. V., Burmistrova E. N., Suvorova M. P., Rastvorova T. D., Strigunkova E. V., Mukhamadiev R. Kh.

A pilot study of the clinical significance and outcomes of infections in the ICU caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* 24

Masolit S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Magomedov M. A., Shifman E. M., Grishina L. A., Gelfand E. B., Bykov A. O., Lomidze S. V., Kolerova I. V., Losev D. V., Shukurova K. F., Kashentseva N. A., Gagieva N. A.

Dynamics of markers of systemic endotoxemia in patients with gram-negative septic shock during the use of early combined extracorporeal detoxification: a prospective multicentric study. 35

Marukhov A. V., Zakharov M. V., Murzina E. V., Buryakova L. V., Sofronov G. A., Zhurkovich I. K., Ostrovidova E. V., Lazarenko D. U., Krylova T. G.

The effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in patients with sepsis-associated acute kidney injury 46

Shen N. P., Davydova N. S., Smelaya T. V., Besedina E. A., Skorokhodova L. A., Boltaev P. G., Lukin S. Yu., Panov I. D.

Evaluation of the effectiveness of various surgical techniques for early stabilization of the rib cage in comparison with conservative treatment tactics and predictors of an unfavorable outcome in patients with severe combined trauma. 53

Pukhtinskaya M. G., Estrin V. V.

Algorithm for predicting death in newborns with respiratory pathology and perinatal damage to the central nervous system on artificial ventilation 65

ORGANIZATION OF ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

Sergienko S. K., Reznik O. N.

Patient advance care planning in end of life care: international data review 75

Luft V. M., Lapitsky A. V., Sergeeva A. M.

Organizational aspects of nutritional support for patients in a multidisciplinary emergency hospital. 88

NOTES FROM PRACTICE

Lezhepekova Ya. A., Pshenishnov K. V., Aleksandrovich Y. S.

Methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa 95

Matinyan N. V., Belousova E. I., Tsintsadze A. A., Kuznetsov D. A., Kovaleva E. A.,

Kazantsev A. P., Sagoyan G. B., Suleymanova A. M., Rubanskaya M. V., Varfolomeeva S. R. Massive blood loss during highly traumatic surgical intervention in pediatric oncology (clinical case) 100

LITERATURE REVIEW

Barminskiy A. V., Egorov A. N., Kirov M. Yu.

Methods of regional analgesia in abdominal surgery in pediatrics 110

Bykov Yu. V., Muravyeva A. A.

Aspects of intensive therapy of diabetic ketoacidosis in pediatric practice (literature review) 118

LETTER TO EDITOR

Shlyk I. V., Shapovalov K. G., Emelyanov R. S., Molchan N. S.

Are anesthesiologists and intensivists ready to fully working with domestically produced ventilators? 125



Эффективность сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска

И. А. КОЗЛОВ¹, Д. А. СОКОЛОВ^{2,3}, П. А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{2,3}

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

² Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

³ Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить частоту периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в интраоперационный период вмешательств на сосудах инфузию сукцинат-содержащего препарата.

Материалы и методы. Обследовали 120 больных с высоким сердечным риском (пересмотренный индекс сердечного риска > 2, риск периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца > 1%), которым выполняли плановые операции на сосудах. Больных рандомизировали на 2 группы. Больные 1-й группы интраоперационно получали инфузию препарата, содержащего сукцинат, в дозе 0,35 [0,26–0,40] мг·кг·мин⁻¹ (по сукцинату). 2-я группа была контрольной. В периоперационный период анализировали частоту периоперационных ССО, содержание в крови N-терминальной части предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и кардиоспецифического тропонина I (сTnI).

Результаты. Периоперационные ССО зарегистрировали у 11 (18,3%) больных 1-й группы и у 11 (18,3%) – 2-й ($p = 1,0$). Уровень NT-proBNP у больных 1-й и 2-й групп составлял 207 [160–300] пг/мл и 229 [150,6–298,9] пг/мл ($p = 0,817$) перед операцией, 234,2 [155,9–356] и 277 [177,7–404] пг/мл ($p = 0,207$) после операции и 240,5 [149,3–306] и 235,5 [133–495,1] пг/мл ($p = 0,979$) перед выпиской из стационара. Повышенный уровень сTnI после операции зарегистрировали у 4 (6,7%) больных 1-й группы и у 1 (1,7%) – 2-й ($p = 0,364$).

Заключение. Интраоперационная инфузия сукцинат-содержащего препарата не влияет на встречаемость ССО при выполнении сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском. Введение сукцинат-содержащего препарата не влияет на периоперационный уровень NT-proBNP и сTnI.

Ключевые слова: кардиопротекция, сукцинат, сердечно-сосудистые осложнения, операции на сосудах, кардиальный риск, некардиальная хирургия, цитофлавин

Для цитирования: Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Эффективность сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-6-16.

The effectiveness of succinate cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients

I. A. KOZLOV¹, D. A. SOKOLOV^{2,3}, P. A. LYUBOSHEVSKY^{2,3}

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

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the occurrence of perioperative cardiovascular complications (CVC) and clinical and laboratory cardioprotection parameters in patients treated with an infusion of a succinate-containing drug during the intraoperative period of vascular surgery.

Materials and methods. The study involved 120 patients with high cardiac risk (revised cardiac risk index > 2, risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest > 1 %) who underwent elective vascular surgery. Patients were randomly divided into two groups. Patients of group I received intraoperative infusion of succinate-containing drug at a dose of succinate 0.35 [0.26–0.40] mg/kg/min⁻¹. Group II was a control group. In the perioperative period, the occurrence of perioperative CVC, the blood level of the N-terminal segment of natriuretic B-type prohormone (NT-proBNP) and cardiospecific troponin I (cTnI) were analyzed.

Results. Perioperative CVC was registered in 11 (18.3 %) patients of group I and in 11 (18.3 %) patients of group II ($p = 1.0$). The level of NT-proBNP in patients of group I and group II was 207 [160–300] pg/ml and 229 [150.6–298.9] pg/ml ($p = 0.817$) before surgery, 234.2 [155.9–356] and 277 [177.7–404] pg/ml ($p = 0.207$) after surgery and 240.5 [149.3–306] and 235.5 [133–495.1] pg/ml ($p = 0.979$) before discharge from the hospital. An increased level of cTnI after surgery was recorded in 4 (6.7 %) patients of group I and in 1 (1.7 %) patient ($p = 0.364$) of group II.

Conclusion. Intraoperative infusion of succinate-containing drug does not affect the occurrence of CVC in patients with high cardiac risk during vascular surgery. The succinate-containing drug does not affect the preoperative level of NT-proBNP and cTnI.

Key words: cardioprotection, succinate, cardiovascular complications, vascular surgery, cardiac risk, non-cardiac surgery, cytoflavin

For citation: Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A. The effectiveness of succinate cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-6-16.

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

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

Введение

Кардиопротекция как комплекс фармакологических и немедикаментозных мер, направленных на предупреждение повреждения миокарда в периперационный период, занимает центральное место в национальных и международных клинических рекомендациях по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии [6, 22, 25, 27, 29–31, 34, 45]. Вместе с тем, к настоящему моменту целесообразность и реальная эффективность дополнительной лекарственной кардиопротекции начала вызывать определенные сомнения [32, 38]. В качестве препаратов, предоперационное назначение которых может снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных высокого риска, рассматривают только бета-адреноблокаторы и статины [30, 34, 45], причем даже они остаются предметом продолжающихся дискуссий и целенаправленных исследований [35, 44].

Вместе с тем, несмотря на использование клинических рекомендаций, строго базирующихся на принципах доказательной медицины, летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) после сосудистых операций остается на явно неудовлетворительном уровне [26]. Большая вероятность госпитальных и постгоспитальных ССО у больных с высоким кардиальным риском поддерживает интерес исследователей к новым вариантам периперационной кардиопротекции, в том числе за счет модуляции метаболизма миокарда [10, 11, 18, 38, 48]. Например, сообщают о развитии кардиопротективного эффекта у больных с хирургическими заболеваниями сосудов в результате трехдневного предоперационного приема коэнзима Q_{10} (убихинон) [36], обладающего отчетливым влиянием на целый ряд обменных процессов [8]. В отечественных клинических рекомендациях указывают на целесообразность назначения при острой ишемии миокарда во время некардиальных операций важнейшего метаболита биоэнергетики фосфокреатина [6]. Отдельные клиницисты возвращаются к давней идее кардиопротективного использования глюкозо-инсулин-калиевой смеси [47].

Потенциальными кардиопротекторами могут явиться препараты на основе сукцината [4, 41]. Последний считают метаболитом, способным модулировать и уменьшать выраженность митохондриальной дисфункции и нарушений клеточной биоэнергетики [15, 50]. В отечественной клинической практике препараты, содержащие сукцинат, считают показанными при лечении цереброваскулярных и неврологических заболеваний [2, 19], а также для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств [13, 14]. Вместе с тем, описано успешное применение таких лекарственных средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) [7], включая ОИМ [16, 17]. Сообщают также о кардиопротективных эффектах многокомпонентного препарата с сукцинатом в кардиохирургии

[1, 12] и у общехирургических больных с умеренной или значительной степенью операционно-анестезиологического риска (МНОАР II–III) [13]. Исследований эффективности сукцинатной кардиопротекции у больных с высоким кардиальным риском до настоящего времени не выполняли.

Цель исследования – оценить частоту периперационных ССО и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в интраоперационный период вмешательств на сосудах инфузию сукцинат-содержащего препарата.

Материалы и методы

На базе Ярославской областной клинической больницы (ЯОКБ) выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование. Период набора больных: 01.03.2022 г. – 31.09.2023 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (протокол № 50 от 28.10.2021 г.).

Критерии включения в исследование: возраст 45–85 лет, планируемое открытое оперативное вмешательство на сосудах в условиях общей анестезии, наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании, повышенные значения индексов кардиального риска (ИКР): пересмотренный ИКР (ПИКР) > 2 баллов и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МІСА) > 1%.

Критерии не включения: клинически значимые пороки сердца, снижение эхокардиографической фракции изгнания левого желудочка до уровня < 40%, индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м², креатининемия > 130 мкмоль/л.

Критерии исключения: отмена операции, тяжелые хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства во время госпитализации, невозможность лабораторного определения кардиальных биомаркеров по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

На основе данных о частоте ССО при операциях на сосудах в ЯОКБ рассчитали необходимый объем выборки при уровне значимости (α) 0,05, мощности критерия (1- β) 0,80 и одинаковом числе наблюдений в двух группах [23]. Расчетный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). После набора 120 наблюдений (по 60 наблюдений в группе) исследование было остановлено вследствие тщетности надежды на получение статистически значимых межгрупповых отличий.

Первично были отобраны 124 больных, исключили из исследования четверых: трех больных в связи с выполнением повторных оперативных вмешательств и одного, отказавшегося после операции от дальнейшего обследования. В исследование включили 120 больных (82 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 47 до 85 лет, которым выполнили

Таблица 1. Демографические и клинические показатели обследованных больных**Table 1. Demographic and clinical indicators of the examined patients**

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Мужчин/женщин, n (%)	43/17 (72/28)	39/21 (65/35)	0,556
Возраст, лет	67,0 [62,8–70,0]	67,0 [61,8–70,3]	0,908
ИМТ, кг/м ²	27,1 [25,5–31,5]	27,0 [23,8–29,4]	0,065
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	0,260
ПИКР, баллы	2,5 [2,0–3,0]	2,0 [2,0–3,0]	0,796
ИКР МІСА, %	1,7 [1,6–2,0]	1,7 [1,6–1,9]	0,540
<i>Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)</i>			
ИБС	38 (63,3)	30 (50)	0,197
Гипертоническая болезнь	58 (96,7)	57 (95)	1,0
Хроническая сердечная недостаточность	23 (38,3)	14 (23,3)	0,113
ОНМК в анамнезе	20 (33,3)	19 (31,7)	1,0
Сахарный диабет II типа	17 (28,3)	10 (16,7)	0,189
<i>Выполненные оперативные вмешательства, n (%)</i>			
Операции на аорте и крупных сосудах	12 (20)	13 (21,7)	1,0
Операции на сонных артериях	48 (80)	47 (79,3)	1,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ASA – Американская ассоциация анестезиологов; ИКР – индекс кардиального риска; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

сосудистые операции с высоким или средним кардиальным риском [34]. Протезирование аорты выполнили в 8 наблюдениях, аорто-бифеморальное шунтирование – 17 и каротидные эндалтерэктомии – в 95. Методом конвертов больных рандомизировали на группы:

1-я ($n = 60$) – основная, больные которой интраоперационно получали инфузию сукцинат-содержащего препарата (цитофлавин, ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Россия);

2-я ($n = 60$) – контрольная, в которой сукцинат-содержащие препараты не использовали.

Сформированные группы значимо не отличались по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). В 1-й группе возраст больных составлял 51–83 года, во 2-й – 47–85 лет, ИМТ, соответственно, 19,9–40 и 18,5–38 кг/м², ИКР Lee – 2–5 и 2–4 балла, ИКР МІСА – 1,23–4,56 и 1,05–3,7%. Функциональный класс ASA в обеих группах колебался от III до IV. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС. Медианные значения ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий.

Больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. Методика анестезии в обеих группах была одинаковой. Для индукции назначали пропофол в дозе 1,3–2,3 (1,8 [1,6–2,0]) мг/кг и фентанил в дозе 0,08–0,14 (0,12 [0,11–0,13]) мкг/кг, для миоплегии рокуроний в дозе 0,4–1,1 (0,64 [0,57–0,71]) мг/кг. Для поддержания анестезии использовали севофлуран в концентрации 0,7–1,1 (0,9 [0,8–1,0]) МАК и фентанил в дозе 0,85–2,1 (1,3 [1,1–1,4]) мкг·кг·ч^{–1}. При необходимости дополнительно вводили рокуроний в дозе 0,1–0,6 (0,27 [0,20–0,34]) мг/кг. Общий расход

фентанила составил 2,1–6,9 (5,2 [4,6–5,4]) мкг/кг, рокурония – 0,4–1,8 (1,2 [0,92–1,31]) мг/кг.

Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы и частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение артериального давления (АД) неинвазивным методом, пульсоксиметрию, определение газового состава вдыхаемой и выдыхаемой дыхательной смеси и контроль концентрации в них севофлурана, термометрию. Контроль жизненно важных функций осуществляли с помощью монитора состояния пациента Mindray ePM12 (фирма Mindray), интраоперационную ИВЛ и ингаляционную анестезию – аппаратами Fabius Plus (фирма Dräger). После окончания операций всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Продленную ИВЛ использовали у 12 (10%) больных.

Методика введения цитофлавина. Дозировку цитофлавина ориентировочно определяли исходя из массы тела больного и ожидаемой длительности оперативного вмешательства. Цитофлавин в объеме 20,0–40,0 мл разводили в 200,0–400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно со скоростью 60–80 мл/ч. Инфузию начинали после индукции общей анестезии и продолжали до наложения кожных швов. Скорость введения препарата по сукцинату колебалась от 0,2 до 0,6 мг·кг·мин^{–1} и составила 0,35 [0,26–0,40] мг·кг·мин^{–1}. Общая доза сукцината находилась в диапазоне 28,0–63,8 мг/кг и составила 37,5 [35,0–41,7] мг/кг.

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, острую сердечную недостаточность (СН) или декомпенсацию хронической СН, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК),

Таблица 2. Периоперационные показатели у обследованных больных

Table 2. Perioperative parameters in the examined patients

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–218,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,276
Кровопотеря, мл	50,0 [50,0–50,0]	50,0 [50,0–50,0]	0,458
Инфузия, мл/кг	11,0 [8,7–16,0]	14,0 [9,6–18,4]	0,0823
Продленная ИВЛ, n (%)	6 (10)	6 (10)	1,0
Нахождение в ОРИТ > 1 суток, n (%)	3 (5)	1 (1,7)	0,619
<i>До операции</i>			
Креатинемия, мкмоль/л	87 [79–102]	92 [80–109]	0,679
Гликемия, ммоль/л	5,8 [5,5–7]	6 [5,2–6,4]	0,153
Гемоглобин, г/л	139 [132–150]	140 [130–149]	0,812
<i>1-е сутки после операции</i>			
Креатинемия, мкмоль/л	117 [95–126]	97 [93–109]	0,788
Гликемия, ммоль/л	6,1 [4,8–7]	5,5 [4,7–7,1]	0,749
Гемоглобин, г/л	117 [108–125]	121 [114–130]	0,102

артериальную гипотензию, требующую вазопрес-сорной терапии, артериальную гипертензию, тре-бующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО считали композитной конечной точкой исследования.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (5–7-е сутки после операции) изучали уровень кардиаль-ных биомаркеров. После забора проб венозной кро-ви их подвергали центрифугированию; сыворотку замораживали и хранили при –20 °С. Результаты лабораторного исследования кардиальных биомар-керов анализировали ретроспективно.

Содержание N-терминального отрезка предше-ственника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с по-мощью набора реагентов «NTrгоBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммунофермент-ном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dunex Тес., США). Верхняя граница референсных значений биомаркера при данной методике определения со-ставляла 200 пг/мл.

Уровень кардиоспецифического тропонина I (сТН I) в сыворотке крови количественно опре-деляли с помощью набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ авто-матический (Dunex Тес., США). Значимым превы-шением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, являлся уровень > 0,2 нг/мл.

Изучали демографические показатели, физиче-ский статус по классификации Американской ассо-циации анестезиологов (ASA), наличие сопутству-ющих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ПИКР [37] и ИКР МІСА [33], длительность анестезии, объем инфу-зии и операционную кровопотерю, а также уровень

гемоглобина, гликемию и креатинемию, определен-ные до операции и в 1-е послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогоро-ва – Смирнова. Для описания количественных дан-ных вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах (IQR) между 25-м и 75-м перцентилями. Для описания номинальных данных рассчитыва-ли их относительную частоту (fi). Сравнение ко-личественных данных в 2 несвязанных выборках выполняли с помощью критерия Манна – Уитни, в 3 связанных – с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони и критерия Фридмана. Отличия процентных долей номинальных данных оценивали с помощью точного критерия Фишера. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Каких-либо побочных эффектов, связанных с ин-фузией сукцинат-содержащего препарата, не отмети-ли. Не было межгрупповых различий в длительно-сти анестезии (табл. 2), объемах интраоперационной кровопотери и инфузии. Продолжительность анесте-зии в 1-й группе колебалась от 150 до 480 мин, во 2-й – от 150 до 510 мин. Максимальная кровопотеря в 1-й группе составила 600,0 мл, во 2-й – 1000,0 мл. Продленную ИВЛ в группах использовали одинако-во часто; число больных, находившихся в ОРИТ бо-лее 1 суток, не отличалось. Основные лабораторные показатели до операции и в 1-е послеоперационные сутки не имели межгрупповых отличий. Госпита-льной летальности в обеих группах не было.

Число больных с диагностированными периопе-рационными ССО (композитная конечная точка) в сравниваемых группах не различалось (табл. 3). В обеих группах не было кардиальной летальности, ОИМ, острой СН или декомпенсации хронической

Таблица 3. Периоперационные ССО (n, %) у больных сравниваемых групп

Table 3. Perioperative cardiovascular complications (n, %) in patients of the compared groups

Осложнения	1-я группа	2-я группа	p
Преходящая ишемия миокарда	4 (6,7)	3 (5)	1,0
ТЭЛА	–	1 (1,7)	1,0
ОНМК	1 (1,7)	–	1,0
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	4 (6,7)	2 (3,3)	0,680
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	3 (5)	5 (8,3)	0,720
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	1 (1,7)	1 (1,7)	1,0
Композитная конечная точка	11 (18,3)	11 (18,3)	1,0

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 4. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Table 4. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups

Показатель	Этап	1-я группа	2-я группа	P
NT-proBNP, пг/мл	1	207,1 [160,0–300,0]	229,2 [150,6–298,9]	0,817
	2	234,2 [155,9–356,0]	277,0 [177,7–404,0]	0,207
	3	240,5 [149,3–306]	235,5 [133,0–495,1]	0,979
сTnI, нг/мл	1	0,02 [0,018–0,037]	0,019 [0,012–0,029]	0,027
	2	0,037 [0,02–0,083]	0,02 [0,011–0,031]	0,0002
	3	0,03 [0,02–0,05]	0,023 [0,014–0,032]	0,0274

Примечание: здесь и далее этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

СН. Встречаемость остальных вариантов ССО не имела межгрупповых отличий. В 1-й группе у 9 (15,0%) больных диагностировали по 1 ССО и у 2 (3,3%) – по 2. Во 2-й группе по 1 ССО зарегистрировали в 10 (16,7%) наблюдениях и в 1 (1,7%) – 2. Встречаемость единичных ССО и их сочетаний в группах не различались ($p = 1,0$).

Предоперационный уровень NT-proBNP в 1-й группе колебался от 82,7 до 2564,3 пг/мл, во 2-й – от 51,0 до 1266,6 пг/мл. Межгрупповых отличий медианных значений показателя в периоперационный период не было (табл. 4). В 1-й группе содержание биомаркера в крови на этапах исследования значительно не изменялось ($p = 0,3–1,0$). Во 2-й группе уровень биомаркера возрастал на II этапе ($p = 0,002$). Других межэтапных отличий не было ($p = 0,29–1,0$). Значения NT-proBNP, превышавшие нормальный уровень, у больных сравниваемых групп в периоперационный период, выявляли одинаково часто (табл. 5).

Медианы содержания сTnI на этапах периоперационного периода в обеих группах находились в пределах референсных значений, вместе с тем на всех этапах у больных, получивших сукцинат-содержащий препарат, уровень его был выше, чем в контроле (см. табл. 4). Уровень показателя при межэтапном сравнении не изменялся как в 1-й группе ($p = 0,33–1,0$), так и во 2-й ($p = 1,0$). Встречаемость гипертропонимии в сравниваемых группах также значительно не отличалась (см. табл. 5).

Таким образом, в проанализированной клинической ситуации интраоперационная инфузия цитофлавина не снижала частоту ССО и не влияла на уровень кардиальных биомаркеров в периоперационный период.

Обсуждение

Приступая к обсуждению полученного отрицательного результата, отметим, что эффективность сукцинатной кардиопротекции во время сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском до настоящего времени не изучали. Основанием для выполнения настоящего исследования послужили сообщения о кардиопротективных эффектах сукцинат-содержащих препаратов в других клинических ситуациях. Опубликованы данные, подтверждающие что введение цитофлавина во время лапароскопических операций сопровождается снижением частоты интраоперационных критических инцидентов, уменьшением вариабельности показателей кровообращения, урежением ЧСС и профилактикой гипердинамических реакций кровообращения [13]. Уменьшение вариабельности ЧСС и АД показано при включении этого препарата в комплексную терапию больных ИБС и гипертонической болезнью сердца [7]. Авторы предположили, что цитофлавин может благоприятно влиять на центральные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальный профиль [7].

Данные, подтверждающие кардиопротективный эффект препарата, были получены при коронарных ангиопластиках по поводу ОИМ. Исследователи сообщили, что однократное введение цитофлавина перед реваскуляризацией снижает выраженность реперфузионного синдрома: уменьшает частоту нарушений сердечного ритма, снижает уровень сTnI и активность креатинфосфокиназы, улучшает эхокардиографические показатели [16, 17]. Кроме того, было продемонстрировано, что в рассматриваемой клинической ситуации назначение препа-

Таблица 5. Встречаемость (*n*, %) патологически повышенных уровней кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравнимых групп

*Table 5. The incidence (*n*, %) of pathologically elevated levels of cardiac biomarkers in the perioperative period in patients of the compared groups*

Показатель	Этапы	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
NT-proBNP > 200 пг/мл	I	51,7 (31)	56,7 (34)	0,714
	II	60,0 (36)	65,0 (39)	0,706
	III	60,0 (36)	56,7 (34)	0,853
сTnI > 0,2 нг/мл	I	1,7 (1)	1,7 (1)	1,0
	II	6,7 (4)	1,7 (1)	0,364
	III	1,7 (1)	1,7 (1)	1,0

Примечание: здесь и далее этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

Таблица 6. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравнимых групп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Table 6. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups with elevated preoperative NT-proBNP level

Показатель	Этапы	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
NT-proBNP, пг/мл	I	302,8 [266,0–349,0]	302,7 [264,1–487,8]	0,522
	II	336,0 [259,45–501,35]	349,6 [247,7–611,6]	0,840
	III	294,4 [212,93–565,2]	260,45 [197,2–452,7]	0,680
сTnI, нг/мл	I	0,020 [0,011–0,030]	0,020 [0,018–0,036]	0,196
	II	0,020 [0,011–0,033]	0,026 [0,015–0,073]	0,308
	III	0,025 [0,012–0,033]	0,028 [0,020–0,060]	0,270

Примечание: здесь и далее этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

рата способствует снижению содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и активизации антиоксидантной системы [16]. Во время кардиохирургических вмешательств введение цитофлавина перед возобновлением коронарного кровотока (снятие зажима с аорты) обеспечило в постперфузионный период улучшение показателей кровообращения и транспорта кислорода при снижении потребности в инотропных препаратах [1, 12]. Ни один из благоприятных эффектов препарата, включая влияние на уровень сTnI, у обследованных больных не подтвердился. Умеренный прирост содержания в крови NT-proBNP после операции в контрольной группе и отсутствие такого прироста у больных, получивших цитофлавин, не является подтверждением сукцинатной кардиопротекции. Значение этого биомаркера в послеоперационный период определяется сложным комплексом факторов и не может трактоваться как однозначный показатель эффективности защиты миокарда [9].

Отрицательный результат исследования мог быть обусловлен не только недостаточно выраженным кардиопротективным эффектом изучаемого препарата, но и гетерогенностью клинических наблюдений вследствие исходных особенностей функционального состояния сердечной мышцы у отдельных больных. Поэтому для дополнительной верификации результатов выполнили post-hoc анализ эффективности кардиопротекции у больных с повышенным до операции уровнем NT-proBNP, указывающим на риск периоперационных ССО (> 220 пг/мл) [21]. Таких наблюдений в 1-й группе было 26 (19 мужчин и 7 женщин), во 2-й – 30 (19 мужчин и 11 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст

(67,5 [64,0–71,0] и 67,5 [63,0–71,0] лет; $p = 0,941$), ИМТ (26,7 [23,4–29,0] и 26,8 [24,7–30,2] кг/м²; $p = 0,353$) и длительность анестезии (180,0 [150,–270,0] и 195,0 [180,0–360,0] мин; $p = 0,156$). Периоперационные ССО диагностировали у 10 (38,5%) больных, получивших цитофлавин, и у 11 (36,7%) контрольной группы ($p = 1,0$). Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров в группах не различался (табл. 6).

Таким образом, дополнительный ретроспективный анализ также не выявил каких-либо проявлений кардиопротекции у больных с повышенным риском ССО, которым интраоперационно был назначен сукцинат-содержащий препарат.

Механизм возможной цитофлавиновой кардиопротекции остается в значимой степени гипотетическим. Отдельные исследователи считают, что определенную роль в защите кардиомиоцитов могут играть инозин, рибофлавин и никотинамид, входящие в его состав [3, 17]. Однако подобный механизм действия препарата остается недоказанным. Более часто обсуждают роль сукцината как фактора улучшения клеточной биоэнергетики [15]. Сукцинат является метаболитом (субстратом и продуктом) цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), в котором он образуется из сукцинил-КоА, а затем превращается в фумарат. Окисление сукцината катализируется ферментом сукцинатдегидрогеназой – белковым комплексом (комплекс II), расположенным на внутренней мембране митохондрий. Комплекс II участвует как в цикле Кребса, так и в цепи переноса электронов [5, 20]. Если снижается активность переноса электронов в дыхательной цепи, комплекс II может поддерживать биоэнергетику, обеспечивая

прямой перенос электронов с сукцината на убихинон [20, 49].

Кроме того, сукцинат играет важную роль в ряде других обменных процессов (метаболизм аминокислот, утилизация кетонных тел, синтез гема и др.) и является сигнальной молекулой. Внеклеточный сукцинат взаимодействует с сукцинатными рецепторами, локализованными на мембранах различных органов, в том числе кардиомиоцитов [24, 51]. При связывании сукцината с рецепторами активируются нисходящие сигнальные пути и специфические транскрипционные процессы [51]. Есть основания считать, что сукцинат-зависимые сигнальные пути участвуют в биохимической адаптации миокарда к кратковременной физиологической гипоксии и хронической ишемии [24].

Менее ясна роль сукцината при ишемически-реперфузионном повреждении кардиомиоцитов, характерном для острой ишемии и ОИМ. Опубликованы немногочисленные сообщения о защитной роли сукцината, установленной на различных экспериментальных моделях ишемии-реперфузии. В частности, было показано, что при перфузии изолированных сердец сукцинат-содержащим раствором сократительная функция миокарда после ишемии восстанавливается лучше, чем в контроле [42]. При этом уровень макроэргических фосфатов, в частности аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатина (ФК), к 30-й минуте реперфузии становится значимо выше, чем в отсутствие сукцината. В другом исследовании было установлено, что в культуре кардиомиоцитов добавление высоких концентраций сукцината сопровождается активацией протеинкиназы В – фермента, регулирующего внутриклеточные сигнальные пути, ответственные за развитие некроза и апоптоза при ишемии-реперфузии [46]. Повышение активности этого фермента тормозит повреждение миокарда. В другой публикации в качестве проявления улучшения метаболизма описано возрастание в гомогенатах ишемизированного миокарда под влиянием цитофлавина содержания ФК при неизменном уровне АТФ [3]. Показано, что сукцинат может влиять на биоэнергетику, стимулируя анаплерозис – процесс пополнения субстратов цикла Кребса [43]. Однако роль такого механизма при ишемически-реперфузионном воздействии на миокард не ясна.

Вместе с тем, активно обсуждается внутриклеточное накопление сукцината в процессе ишемии и его возможная неблагоприятная роль на ранних стадиях реперфузии [49]. Считают, что повышенный уровень сукцината при реперфузии может резко активизировать транспорт электронов через комплекс II и усилить образование активных форм кислорода, повреждающих миокард [40, 49]. Обсуждают и другие механизмы влияния сукцината на выраженность реперфузионных изменений в кардиомиоцитах [40].

В настоящее время продолжается изучение как положительных последствий, так и неблагоприятных эффектов повышения содержания сукцината в крови в различных клинических ситуациях [24, 28, 51]. В частности, показано, что у пациентов с тяжелыми травмами такое повышение ассоциируется с летальностью [28]. В свете вышеизложенного не представляется возможным однозначно ответить на вопрос о наличии и механизмах сукцинатной кардиопротекции.

В заключение подчеркнем, что исследование включало только больных, оперируемых на сосудах, что не дает оснований экстраполировать полученный результат на всю популяцию некардиохирургических больных. Вполне вероятно, что необходимы дальнейшие обширные исследования, которые оценят наличие сукцинатной кардиопротекции в различных клинических ситуациях.

Основными ограничениями исследования являются незаслепленность, отсутствие плацебо-контроля и данных о развитии ССО в постгоспитальный период. Кроме того, отсутствовала техническая возможность определять кардиальные биомаркеры в предоперационный период, что ограничивало эффективность оценки степени кардиального риска.

Выводы

1. Интраоперационная инфузия сукцинат-содержащего препарата в дозе 0,35 [0,26–0,40] мг·кг·мин⁻¹ (по сукцинату) не влияет на встречаемость ССО при выполнении сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском.

2. Введение сукцинат-содержащего препарата во время вмешательств на сосудах не влияет на периперационный уровень NT-proBNP и сTnI.

Конфликт интересов: Цитофлавин, назначавшийся больным при выполнении настоящего исследования, входил в партию препарата, безвозмездно переданного ООО НТФФ «ПОЛИСАН» Ярославской областной клинической больнице.

Conflict of interest: Cytoflavin, which was prescribed to patients during this study, was part of a batch of the drug donated by POLISAN Company to the Yaroslavl Regional Clinical Hospital.

ЛИТЕРАТУРА

- Бахарева Ю. А., Надирадзе З. З. Эффективность антиоксидантной защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 61–65.

REFERENCES

- Bakhareva Yu.A., Nadiradze Z.Z. Antioxidant protection in surgical correction of inborn heart disease with the use of artificial circulation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2011, no. 5, pp. 61–65. (In Russ.)

2. Белкин А. А., Лейдерман И. Н., Коваленко А. Л. и др. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 10. – С. 27–32. DOI: 10.17116/jnevro202012010127.
3. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 4. – С. 20–24.
4. Бульон В. В., Крылова И. Б., Селина Е. Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 13–17. DOI: 10.17816/RCF16213-17.
5. Валеев В. В., Коваленко А. Л., Таликова Е. В. и др. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований) // Антибиотики и Химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 9–10. – С. 33–37.
6. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 3. – С. 5–16. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315.
7. Иванов А. П., Эльгардт И. А. Место цитофлавина в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, № 5. – С. 16–19. DOI: 10.17116/kardio201710516-19.
8. Ключников С. О., Гнетнева Е. С. Убихинон (Коэнзим Q10): теория и клиническая практика // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 103–110.
9. Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Прогностическая и диагностическая значимость кардиального биомаркера NT-proBNP в периоперационный период хирургических вмешательств на сосудах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.
10. Ломиворотов В. В., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В. и др. Кардиопротективные эффекты фосфокреатина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 74–80. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.
11. Молчан Н. С., Жлоба А. А., Полушин Ю. С. и др. Влияние концентрации пирувата в крови на развитие постперфузионной сердечной недостаточности при операции реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 23–30. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
12. Надирадзе З. З., Бахарева Ю. А., Каретников И. А. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 28–32. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-3-28-32.
13. Овезов А. М., Брагина С. В., Прокошев П. В. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 2. – С. 64–67. PMID: 20552794.
14. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Луговой А. В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 28–33. DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.
15. Орлов Ю. П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 7–8. – С. 63–68. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100046.
16. Переверзев Д. И., Доровских В. А., Симонова Н. В. и др. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42–45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45.
17. Переверзев Д. И., Симонова Н. В., Доровских В. А. и др. Влияние цитофлавина на параметры систолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 1. – С. 14–17. PMID: 29873997.
18. Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И. и др. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического preconditionирования при кардиохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 40–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51.
2. Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L. et al. Cytoflavin as a modulator of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by post-intensive care syndrome. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 2020, vol. 120, no. 10, pp. 27–32. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202012010127.
3. Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romancov M.G. Pathogenetic basis of the use expediency of cytoflavin at ischemic myocardial damage. *Fundamental research*, 2006, no. 4, pp. 20–24.
4. Bulion V.V., Krylova I.B., Selina E.N. Cardioprotection of ischemic myocardium. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 13–17. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16213-17.
5. Valeev V.V., Kovalenko A.L., Talikova E.V. et al. Biological Functions of Succinate (a Review of Foreign Experimental Studies). *Antibiotics and Chemotherapy*, 2015, vol. 60, no. 9–10, pp. 33–37. (In Russ.)
6. Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E. et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 3, pp. 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/anesthesiology20200315.
7. Ivanov A.P., Elgardt I.A. Cytoflavin's place in complex therapy for patients with ischemic heart disease with arterial hypertension. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 2017, vol. 10, no. 5, pp. 16–19. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio201710516-19.
8. Klyuchnikov S.O., Gnetneva E.S. Ubiquinon (Co-enzyme Q10): theory and clinical practice. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*, 2008, vol. 87, no. 3, pp. 103–110. (In Russ.)
9. Kozlov I.A., Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A. Prognostic and diagnostic significance of the cardiac biomarker NT-proBNP in the perioperative period of vascular surgery procedures. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 4, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-5-6-16.
10. Lomivorotov V.V., Abubakirov M.N., Fominskiy E.V. et al. Cardioprotective effects of phosphocreatine. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 74–80. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.
11. Molchan N.S., Zhloba A.A., Polushin Yu.S. et al. Impact of pyruvate concentration in blood on the development of post-perfusion cardiac failure in myocardial revascularization surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 23–30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
12. Nadiradze Z.Z., Bakhareva Yu.A., Karetnikov I.A. Cytoflavin as an additional method for myocardial salvage during operations under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*, 2006, vol. 2, no. 3, pp. 28–32. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2006-3-28-32.
13. Ovezov A.M., Bragina S.V., Prokoshev P.V. Cytoflavin in total intravenous anesthesia. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2010, vol. 169, no. 2, pp. 64–67. PMID: 20552794.
14. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Lugovoy A.V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school age. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 2017, vol. 117, no. 10, pp. 28–33. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.
15. Orlov Yu.P. Mitochondrial dysfunction as a problem in critically ill patients. The role of succinates: myth or tomorrow's reality? *Antibiotics and Chemotherapy*, 2019, vol. 64, no. 7–8, pp. 63–68. (In Russ.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100046.
16. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V. et al. Effectiveness of cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2016, vol. 9, no. 5, pp. 42–45. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio20169542-45.
17. Pereverzev D.I., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. et al. The effect of cytoflavin on parameters of the left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2017, vol. 80, no. 1, pp. 14–17. (In Russ.) PMID: 29873997.
18. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Karpova L.I. et al. Increase of cardioprotective effectiveness of remote ischemic preconditioning during cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 40–51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51.

19. Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В. и др. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. – Т. 13, № 4. – С. 47–53. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53.
20. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 42–46.
21. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
22. Сумин А. Н., Дупляков Д. В., Белялов Ф. И. и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 5555.
23. Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 57–63.
24. Шемарова И. В., Нестеров В. П. Молекулярная основа кардиопротекции при ишемической болезни сердца // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 155–164. DOI: 10.1134/S004452919030136.
25. Alphonsus C. S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery // S Afr Med J. – 2021. – Vol. 111, № 10b. – P. 13424. PMID: 34949237.
26. Beaulieu R. J., Sutzko D. C., Albright J. et al. Association of high mortality with postoperative myocardial infarction after major vascular surgery despite use of evidence-based therapies // JAMA Surg. – 2020. – Vol. 155, № 2. – P. 131–137. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4908.
27. Bossone E., Cademartiri F., AlSergani H. et al. Preoperative assessment and management of cardiovascular risk in patients undergoing non-cardiac surgery: implementing a systematic stepwise approach during the COVID-19 pandemic era // J Cardiovasc Dev Dis. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 126. DOI: 10.3390/jcdd8100126.
28. D'Alessandro A., Moore H. B., Moore E. E. et al. Plasma succinate is a predictor of mortality in critically injured patients // J Trauma Acute Care Surg. – 2017. – Vol. 83, № 3. – P. 491–495. DOI: 10.1097/TA.0000000000001565.
29. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // Can J Cardiol. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
30. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 22. – P. e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
31. Ganesh R., Kebede E., Mueller M. et al. Perioperative cardiac risk reduction in noncardiac surgery // Mayo Clin Proc. – 2021. – Vol. 96, № 8. – P. 2260–2276. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.
32. Guarracino F., Bertini P. Cardioprotection: are we fighting the real enemy or are we tilting at the windmills? // Minerva Anestesiol. – 2020. – Vol. 86, № 4. – P. 377–378. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14413-4.
33. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 4. – P. 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
34. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
35. Hart O., Xue N., Khashram M. The prescribing of cardioprotective medications and the impact on survival for patients with peripheral artery disease that undergo intervention // ANZ J Surg. – 2023. – Vol. 93, № 10. – P. 2376–2381. DOI: 10.1111/ans.18580.
36. Khan A., Johnson D. K., Carlson S. et al. NT-Pro BNP predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ10: a randomized double-blind trial // Ann Vasc Surg. – 2020. – Vol. 64. – P. 292–302. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.
19. Rumjantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. et al. Cardiovascular pathology in acute stroke (issues on prevalence, prevention and treatment). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 47–53. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53.
20. Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Succinic acid and its application in medicine. Part I. Succinic acid: metabolite and regulator of metabolism of the human body. *Nefrologiya*, 2014, vol. 18, no. 2, pp. 42–46. (In Russ.)
21. Sokolov D.A., Kozlov I.A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
22. Sumin A.N., Duplyakov D.V., Belyalov F.I. et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023, vol. 28, no. 8, pp. 5555.
23. Tixova G.P. Planning clinical research. Question #1: How to calculate enough sample volume? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2014, vol. 8, no. 3, pp. 57–63. (In Russ.)
24. Shemarova I.V., Nesterova V.P. Molecular basis of cardioprotection in ischemic heart disease. *J Evolutionary Biochemistry Physiology*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 163–173. (In Russ.) DOI: 10.1134/S004452919030136.
25. Alphonsus C.S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery. *S Afr Med J*, 2021, vol. 111, no. 10b, pp. 13424. PMID: 34949237.
26. Beaulieu R.J., Sutzko D.C., Albright J. et al. Association of high mortality with postoperative myocardial infarction after major vascular surgery despite use of evidence-based therapies. *JAMA Surg*, 2020, vol. 155, no. 2, pp. 131–137. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4908.
27. Bossone E., Cademartiri F., AlSergani H. et al. Preoperative assessment and management of cardiovascular risk in patients undergoing non-cardiac surgery: implementing a systematic stepwise approach during the COVID-19 pandemic era. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, vol. 8, no. 10, pp. 126. DOI: 10.3390/jcdd8100126.
28. D'Alessandro A., Moore H.B., Moore E.E. et al. Plasma succinate is a predictor of mortality in critically injured patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, vol. 83, no. 3, pp. 491–495. DOI: 10.1097/TA.0000000000001565.
29. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
30. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64, no. 22, pp. e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
31. Ganesh R., Kebede E., Mueller M. et al. Perioperative cardiac risk reduction in noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*, 2021, vol. 96, no. 8, pp. 2260–2276. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.
32. Guarracino F., Bertini P. Cardioprotection: are we fighting the real enemy or are we tilting at the windmills? *Minerva Anestesiol*, 2020, vol. 86, no. 4, pp. 377–378. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14413-4.
33. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 4, pp. 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
34. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2022, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
35. Hart O., Xue N., Khashram M. The prescribing of cardioprotective medications and the impact on survival for patients with peripheral artery disease that undergo intervention. *ANZ J Surg*, 2023, vol. 93, no. 10, pp. 2376–2381. DOI: 10.1111/ans.18580.
36. Khan A., Johnson D.K., Carlson S. et al. NT-Pro BNP predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ10: a randomized double-blind trial. *Ann Vasc Surg*, 2020, vol. 64, pp. 292–302. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.

37. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 10. – P. 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
38. Lionetti V., Barile L. Perioperative cardioprotection: back to bedside // *Minerva Anestesiol.* – 2020. – Vol. 86, № 4. – P. 445–454. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13848-5.
39. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
40. Milliken A. S., Nadtochiy S. M., Brookes P. S. Inhibiting succinate release worsens cardiac reperfusion injury by enhancing mitochondrial reactive oxygen species generation. // *J Am Heart Assoc*. – 2022. – Vol. 11, № 13. – e026135. DOI: 10.1161/JAHA.122.026135.
41. Pell V. R., Chouchani E. T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury // *Cardiovasc Res*. – 2016. – Vol. 111, № 2. – P. 134–141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
42. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury // *Surg Today*. – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 522–528. DOI: 10.1007/s005950050177.
43. Sant'Anna-Silva A. C. B., Perez-Valencia J. A., Sciacovelli M. et al. succinate anaplerosis has an onco-driving potential in prostate cancer cells // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 1727. DOI: 10.3390/cancers13071727.
44. Shannon A. H., Mehaffey J. H., Cullen J. M. et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization // *J Vasc Surg*. – 2019. – Vol. 69, № 4. – P. 1167–1172.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.077.
45. Smilowitz N. R., Berger J. S. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery. A Review // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 3. – P. 279–290. DOI: 10.1001/jama.2020.7840.
46. Tang X. L., Liu J. X., Li P. et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2013. – Vol. 38, № 21. – P. 3742–3746. PMID: 2449456.
47. Tesoro R., Hagerman A., Molliqaj G. et al. Cardioprotection with glucose insulin potassium (GIK) during non cardiac surgery in a patient with stress induced myocardial ischemia: A case report // *Saudi J Anaesth*. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 364–367. DOI: 10.4103/sja.sja_195_22.
48. Torregroza C., Raupach A., Feige K. et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches // *Anesth Analg*. – 2020. – Vol. 131, № 6. – P. 1765–1780. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005243.
49. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol. 1857, № 8. – P. 1086–1101. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.012.
50. Wang Q., Zuurbier C. J., Huhn R. et al. Pharmacological cardioprotection against ischemia reperfusion injury-the search for a clinical effective therapy // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 10. – P. 1432. DOI: 10.3390/cells12101432.
51. Wu K. K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 13. – P. 11165. DOI: 10.3390/ijms241311165.
37. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
38. Lionetti V., Barile L. Perioperative cardioprotection: back to bedside. *Minerva Anestesiol*, 2020, vol. 86, no. 4, pp. 445–454. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13848-5.
39. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
40. Milliken A.S., Nadtochiy S.M., Brookes P.S. Inhibiting succinate release worsens cardiac reperfusion injury by enhancing mitochondrial reactive oxygen species generation. *J Am Heart Assoc*, 2022, vol. 11, no. 13, pp. e026135. DOI: 10.1161/JAHA.122.026135.
41. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 134–141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
42. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today*, 1998, vol. 28, no. 5, pp. 522–528. DOI: 10.1007/s005950050177.
43. Sant'Anna-Silva A.C.B., Perez-Valencia J.A., Sciacovelli M. et al. succinate anaplerosis has an onco-driving potential in prostate cancer cells. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 7, pp. 1727. DOI: 10.3390/cancers13071727.
44. Shannon A.H., Mehaffey J.H., Cullen J.M. et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg*, 2019, vol. 69, no. 4, pp. 1167–1172.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.077.
45. Smilowitz N.R., Berger J.S. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery. A review. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 3, pp. 279–290. DOI: 10.1001/jama.2020.7840.
46. Tang X.L., Liu J.X., Li P. et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2013, vol. 38, no. 21, pp. 3742–3746. PMID: 2449456.
47. Tesoro R., Hagerman A., Molliqaj G. et al. Cardioprotection with glucose insulin potassium (GIK) during non cardiac surgery in a patient with stress induced myocardial ischemia: A case report. *Saudi J Anaesth*, 2022, vol. 16, no. 3, pp. 364–367. DOI: 10.4103/sja.sja_195_22.
48. Torregroza C., Raupach A., Feige K. et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches. *Anesth Analg*, 2020, vol. 131, no. 6, pp. 1765–1780. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005243.
49. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2016, vol. 1857, no. 8, pp. 1086–1101. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.012.
50. Wang Q., Zuurbier C.J., Huhn R. et al. Pharmacological cardioprotection against ischemia reperfusion injury-the search for a clinical effective therapy. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 10, pp. 1432. DOI: 10.3390/cells12101432.
51. Wu K.K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24, no. 13, pp. 11165. DOI: 10.3390/ijms241311165.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»,
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Yaroslavl State Medical University,
5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia.

Regional Clinical Hospital,
7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia.

Козлов Игорь Александрович

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.

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

Соколов Дмитрий Александрович

доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Ярославский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Областная клиническая больница.

E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Любошевский Павел Александрович

доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Ярославский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Областная клиническая больница.

E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, AuthorID: 571953

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

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

Sokolov Dmitrii A.

Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist, Regional Clinical Hospital.

E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Lyuboshevsky Pavel A.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist, Regional Clinical Hospital.

E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, AuthorID: 571953



Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период

В. В. ЕВРЕИНОВ

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, г. Курган, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Вальпроевая кислота является одним из часто назначаемых базовых противосудорожных препаратов для лечения эпилептических припадков у детей с ДЦП. Ее активные метаболиты могут вызывать гематологические и коагуляционные нарушения, стать причиной вальпроат-индуцированного стеатогепатита.

Цель – оценить уровень гематологических, биохимических и коагуляционных показателей крови в периоперационный период у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на фоне лечения сопутствующей эпилепсии вальпроевой кислотой.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование включало 72 пациента с ДЦП, спастическими вывихами бедер, по поводу чего проводили реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах. В зависимости от наличия сопутствующей эпилепсии пациенты разделены на 2 группы. Оценивали периоперационные лабораторные показатели крови, частоту осложнений, длительность пребывания в отделении реанимации и госпитализации.

Результаты. У пациентов с эпилепсией количество тромбоцитов в крови было меньше по сравнению с группой контроля. Уровень щелочной фосфатазы до и после операции у 34% детей, принимавших антиконвульсанты, превышал максимальное значение нормы. Группы различались по периоперационным показателям коагулограммы и тромбоэластографии. Частота осложнений у пациентов с эпилепсией составила от 0,08% до 16,2%.

Выводы. Базовая терапия вальпроевой кислотой у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией ассоциирована с тенденцией к гипокоагуляции, но не сопровождалась клинически значимой тромбоцитопенией, коагулопатией при операциях на тазобедренном суставе. Прием препаратов вальпроевой кислоты пациентами с ДЦП и эпилепсией не сопровождался повышением сывороточных ферментов печени на всех этапах наблюдения, что минимизировало вероятность вальпроат-индуцированной гепатотоксичности. Противосудорожная терапия вальпроатами у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не повышала потенциальный риск осложнений в периоперационный период, не влияла на длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитализации.

Ключевые слова: дети с ДЦП, спастический вывих бедра, вальпроевая кислота, периоперационный период

Для цитирования: Евреинов В. В. Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 17–23. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23.

Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period

V. V. EVREINOV

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

ABSTRACT

Introduction. Valproic acid is one of the commonly prescribed basic anticonvulsants for the treatment of epileptic seizures in children with cerebral palsy. Its active metabolites can cause hematological and coagulation disorders, cause valproate-induced steatohepatitis.

The objective was to assess the level of hematological, biochemical and coagulation blood parameters in the perioperative period in children with severe forms of cerebral palsy during the treatment of concomitant epilepsy with valproic acid.

Materials and methods. A prospective cohort study included 72 patients with cerebral palsy, spastic hip dislocations, who underwent reconstructive interventions on hip joints. Depending on the presence of concomitant epilepsy, the patients were divided into two groups. Perioperative laboratory blood parameters, complication incidence, the duration of stay in the intensive care unit and hospitalization were assessed.

Results. In patients with epilepsy, the number of platelets in the blood was lower compared to the control group. The level of alkaline phosphatase before and after surgery in 34 % of children who took anticonvulsants exceeded the maximum value of the norm. Groups differed in terms of perioperative coagulogram and thromboelastography. The frequency of complications in patients with epilepsy ranged from 0.08 % to 16.2 %.

Conclusions. Basic therapy with valproic acid in children with severe forms of cerebral palsy and concomitant epilepsy is associated with a tendency to hypocoagulation, but was not accompanied by clinically significant thrombocytopenia or coagulopathy during hip surgery. Taking valproic acid drugs in patients with cerebral palsy and epilepsy was not accompanied by an increase in serum liver enzymes at all stages of observation, which minimized the likelihood of valproate-induced hepatotoxicity. Anticonvulsant therapy with valproate in children with severe forms of cerebral palsy and concomitant epilepsy did not increase the potential risk of complications in the perioperative period, did not affect the duration of stay of patients in the intensive care unit and hospitalization.

Key words: children with cerebral palsy, spastic hip dislocation, valproic acid, perioperative period

For citation: Evreinov V. V. Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 17–23. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23.

Для корреспонденции:
Вадим Викторович Евреинов
E-mail: Evreinov2020@mail.ru

Correspondence:
Vadim V. Evreinov
E-mail: Evreinov2020@mail.ru

Распространенность эпилепсии среди пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича (ДЦП) по всему миру составляет от 15 до 60%, тогда как в России данный показатель находится на уровне 43% [2, 7, 30].

В связи с продемонстрированным лечебным эффектом и доступной ценой вальпроевая кислота (ВК) является одним из часто назначаемых базовых антиконвульсантов для лечения судорожных припадков у детей с ДЦП [27]. При этом, несмотря на свои клинические преимущества, у 44% пациентов активные метаболиты ВК (3-гидроксивальпроевая кислота, вальпроил-коэнзим А, 4-ен-вальпроевая кислота, вальпроилкарнитин и т. д.) могут вызывать митохондриальную дисфункцию, образование активных форм кислорода, оксидативный стресс, нарушать перенос электронов в дыхательной цепи, синтез АТФ (аденозинтрифосфата), и, как следствие, стать причиной вальпроат-индуцированного микро- или макровезикулярного стеатоза, стеатогепатита [6, 16, 29]. Подобные патоморфологические изменения в большинстве случаев приводят к повышению сывороточных ферментов печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ)), отражая выраженность гепатоцеллюлярного повреждения [1, 10].

Другими распространенными побочными эффектами вальпроевой кислоты являются гематологические отклонения и нарушения коагуляционного гемостаза, приобретающие особое значение в периоперационном периоде [3, 21, 27]. У 3–21% пациентов выявляется тромбоцитопения, у 36% – нарушение функции тромбоцитов, у 46% коагулопатия, связанная с гипофибриногенемией, дефицитом фактора XIII (фибринстабилизирующий фактор), приобретенной болезнью Виллебранда [8, 19, 26].

Таким образом, контроль уровня вальпроевой кислоты в плазме крови, периоперационный мониторинг гематологических, биохимических и коагуляционных показателей у пациентов с тяжелыми формами ДЦП на фоне эпилепсии способствуют раннему выявлению осложнений противосудорожной терапии, снижению фатальных побочных реакций на этапе оперативного лечения, длительности госпитализации, и, как следствие, сокращению затрат на лечение.

Цель исследования – оценить уровень гематологических, биохимических и коагуляционных показателей крови в периоперационный период у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на фоне лечения сопутствующей эпилепсии вальпроевой кислотой.

Материалы и методы

Нулевая гипотеза основана на предположении, что:

1) базовая терапия вальпроевой кислотой у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпи-

лепсией не вызывает гематологических нарушений и отклонений в свертывающей системе крови при операциях на тазобедренном суставе;

2) прием препаратов вальпроевой кислоты у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не способствует повышению уровня печеночных ферментов в периоперационный период;

3) противосудорожная терапия вальпроатами у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не ассоциирована с риском развития осложнений в периоперационный период и длительностью пребывания в стационаре.

Проспективное когортное исследование включало 72 пациента с тяжелыми формами церебрального паралича, спастическими вывихами (подвывихами) бедер, по поводу чего проводились реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренных суставах.

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с марта 2022 г. по июнь 2023 г.

Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет; тяжелые формы ДЦП (IV–V функциональный уровень по Gross Motor Function Classification System (GMFCS)) [25]; одно- или двухсторонние спастические вывихи (подвывихи) бедер; реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренном суставе.

Критерий исключения: одномоментные двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одно операционное вмешательство.

В исследование включены 22 девочки и 50 мальчиков. В зависимости от наличия сопутствующей эпилепсии и приема препаратов вальпроевой кислоты пациенты разделены на 2 группы. Данные представлены в табл. 1.

Из 72 человек в 1-ю группу – ДЦП+ВК были распределены 32 (45%) ребенка с ДЦП, наблюдавшихся у эпилептолога, имевших в анамнезе эпизоды судорожных приступов (эпилептиформную активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и получавших длительное время антиконвульсанты (вальпроевая кислота). Во 2-ю группу – группу контроля (ГК), вошли 40 (55%) пациентов с церебральным параличом без сопутствующей эпилепсии.

В группе ДЦП+ВК спастическая диплегия (синдром Литтля) была диагностирована у 10/32 (31%) человек, двойная гемиплегия у 22/32 (69%) человек, тогда как в группе контроля у 17/40 (43%) и 23/40 (57%) пациентов соответственно ($p = 0,328$) [8].

Двигательные расстройства, способность принимать пищу и жидкость в повседневной жизни оценивали по шкалам GMFCS и EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System). При этом тяжелые нарушения основных моторных функций и выраженную орофарингеальную дисфагию чаще диагностировали у пациентов в группе с эпилепсией

Таблица 1. Описание пациентов в группах. Количество пациентов, *n* (доля %)

Table 1. Description of patients in groups. Number of patients, *n* (percentage %)

Группа	Пол		Возраст, год*	Вес, кг**	Шкала GMFCS (уровень)		Шкала EDACS (уровень)			
	мальчики	девочки			IV	V	I	II	III	IV
ДЦП+Э (<i>n</i> = 32)	78% (25)	22% (7)	9 (3)	19 (15; 26)	34% (11)	66% (21)	6% (2)	25% (8)	50% (16)	19% (6)
ГК (<i>n</i> = 40)	62% (25)	38% (15)	10 (3)	20 (15; 28)	68% (27)	32% (13)	25% (10)	43% (17)	27% (11)	5% (2)
<i>p</i>	0,153		0,244	0,936	0,006		0,014			

* – среднее значение и стандартное отклонение (СО); ** – медиана (Q1; Q3).

по сравнению с контрольной, данные представлены в табл. 1 [15, 25, 28].

Операционно-анестезиологический риск по классификации МНОАР у 17/32 (53%) пациентов, страдавших эпилепсией, соответствовал III степени, у 15/32 (47%) человек – IV степени, тогда как в ГК у 24/40 (60%) пациентов – III степени, а у 16/40 (40%) – IV степени ($p = 0,559$).

Все пациенты были прооперированы в условиях ингаляционной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) в сочетании с продолженной эпидуральной анальгезией. Используемые для анестезии препараты (фентанил, рокурония бромид) рассчитывали на килограмм массы тела. В качестве ингаляционного анестетика применялся севофлуран, местноанестезирующего средства – ропивакаин, в дозировках, регламентируемых официальными инструкциями к данным лекарственным средствам. С целью профилактики кровотечения интраоперационно и через 8 часов после первого введения применяли транексамовую кислоту из расчета 15 мг/кг.

Плазменная концентрация вальпроевой кислоты до операции у 10/32 (31%) детей с эпилепсией превышала верхнюю границу референса, тогда как среднее ее значение (СО) составило 84 (40) мкг/мл.

Тяжесть ортопедических вмешательств оценивали по интраоперационной и дренажной кровопотере, подсчитанной гравиметрическим методом. Медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3) раневой кровопотери во время хирургического лечения у пациентов с эпилепсией составила 100 (70; 100) мл, у пациентов ГК – 100 (80; 100) мл и статистически значимо не различались ($p = 0,397$). Объем крови дренажной системы, измеренный в отделении реанимации на утро следующего после операции дня, равнялся в ДЦП+ВК – 100 (50; 150) мл, а в ГК – 55 (50; 100) мл ($p = 0,382$).

Критерии оценки: показатели клинического анализа крови; показатели биохимического анализа крови; показатели коагулограммы; показатели тромбоэластографии; частота осложнений в периоперационный период; длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитализации.

Оценку лабораторных и тромбоэластографических показателей проводили перед операцией, в 6 часов утра следующего после операции дня (1 ПОД), на пятый день после операции (5 ПОД).

Исследования выполнены на гематологическом анализаторе PENTRA 60 (HORIBA ABX S.A.S, Франция), биохимическом анализаторе ILab 650, (Instrumentation Laboratory, США), коагулометре ACL TOP 700 CTS (Instrumentation Laboratory, США), тромбоэластографе TEG 5000 (Haemoscop, США).

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Stat Plus 7. При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова – Смирнова/Лиллифорса), количественные признаки описывали с помощью среднего и стандартного отклонения. В случаях, когда оцениваемые показатели не отвечали параметрам нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3). Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ, либо непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При сравнении долей использовали критерий χ^2 . Во всех случаях уровень значимости α , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был принят равным 0,05. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 2 (70) от 21 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Результаты

Количество тромбоцитов крови на всех этапах наблюдения было значимо меньше в группе ДЦП+ВК по сравнению с группой контроля, но не опускалось ниже минимальной границы нормы ни у одного пациента. Гематологические данные представлены в соответствующем разделе табл. 2.

Показатели аланиновой трансаминазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) во всех пробах крови детей исследуемых групп статистически различались. При этом АЛТ находилась в диапазоне допустимых значений, тогда как гидролаза (ЩФ) до операции и в 1 ПОД у 11 (34%) пациентов ДЦП+ВК была выше верхней границы нормы, но ни разу не достигала уровня 2 референсных пределов [6, 22].

Сывороточный альбумин был ниже у больных с эпилепсией в послеоперационные дни, равно как и уровень общего белка крови на 5 ПОД. В то же время эти различия не имели клинической значимости, так как показатели не выходили за допустимые

Таблица 2. Гематологические и биохимические показатели пациентов в группах. Среднее значение и стандартное отклонение (СО)**Table 2. Hematological and biochemical parameters of patients in groups. Mean and Standard Deviation (SD)**

Группа		ДЦП+ВК	ГК	<i>p</i>	ДЦП+ВК	ГК	<i>p</i>	ДЦП+ВК	ГК	<i>p</i>
Период исследования		До операции			1 ПОД			5 ПОД		
Гематологические показатели	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3 (1,7)	6,8 (2,3)	0,36	11,4 (4,)	10,9 (9,9; 12,9)*	0,468	8,6 (2,3)	7,9 (2,5)	0,267
	Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6 (0,6)	4,5 (0,5)	0,315	3,6 (0,6)	3,7 (0,4)	0,237	3,6 (0,5)	3,5 (0,5)	0,658
	Гематокрит, %	38 (4)	37 (4)	0,472	30 (40)	31 (3)	0,187	30 (3)	30 (4)	0,968
	Гемоглобин, г/л	128 (13)	126 (13)	0,42	102 (15)	104 (9)	0,539	101 (11)	100 (12)	0,617
	Тромбоцит, 10 ⁹ /л	226 (186; 289)*	317 (119)	0,011	223 (88)	300 (92)	0,0006	282 (93)	359 (104)	0,005
Биохимические показатели	АСТ, Ед./л	23 (6)	20 (18; 26)*	0,936	39 (13)	33 (26; 45)*	0,527	27 (11)	22 (18; 29)*	0,597
	АЛТ, Ед./л	11 (4)	14 (12; 18)*	0,0003	19 (9)	18 (14; 20)*	0,001	11 (9; 15)*	15 (12; 23)*	0,015
	ГГТ, Ед./л	11 (8; 14)*	10 (9; 13)*	0,679	10 (8; 12)*	10 (8; 13)*	0,799	15 (11; 18)*	14 (12; 23)*	0,788
	ЩФ, Ед./л	264 (135)	162 (49)	0,0003	235 (116)	153 (49)	0,0002	199 (92)	128 (34)	0,001
	Билирубин общий, мкмоль/л	6 (5; 7)*	7 (5; 10)*	0,108	7 (5; 8)*	8 (5; 13)*	0,081	6 (2)	6 (4; 8)*	0,865
	Общий белок, г/л	59 (5)	59 (5)	0,747	55 (5)	55 (4)	0,449	56 (4)	59 (5)	0,019
	Альбумин, г/л	36 (3)	38 (3)	0,067	34 (33; 35)*	36 (2)	0,026	31 (3)	35 (3)	0,0005

* – медиана (Q1; Q3).

Таблица 3. Показатели коагуляционного гемостаза и тромбоэластографии пациентов в группах. Среднее значение и стандартное отклонение (СО)**Table 3. Indicators of coagulation hemostasis and thromboelastography of patients in groups. Mean and Standard Deviation (SD)**

Группа		ДЦП+ВК	ГК	p	ДЦП+ВК	ГК	p	ДЦП+ВК	ГК	p
Период исследования		До операции			1 ПОД			5 ПОД		
Показатели коагулограммы	АЧТВ, с	32 (5)	31 (3)	0,144	31 (29; 34)*	29 (28; 31)*	0,035	33 (29; 37)*	31 (29; 34)*	0,399
	ПТВ, с	13,0 (1,2)	12,9 (0,8)	0,709	14,0 (1,3)	14,0 (1,4)	0,998	11,7 (0,7)	12 (1,0)	0,029
	ТВ, с	24 (5)	25 (3)	0,145	20 (5)	23 (2)	0,0008	21 (5)	23 (22; 25)*	0,031
	Фибриноген, г/л	1,8 (0,5)	2,4 (2,1; 3,0)*	0,0002	3,0 (0,6)	3,3 (3,0; 3,9)*	0,014	4,9 (1,6)	5,7 (1,7)	0,08
	Активность антитромбина III, %	87 (15)	103 (10)	0,00002	90 (13)	103 (10)	0,0002	109 (15)	125 (16)	0,001
Показатели тромбоэластографии	R, мин	3,4 (0,9)	3,8 (1,1)	0,252	4,8 (0,9)	4,9 (0,8)	0,887	5,5 (1,9)	5,4 (4,4; 6,6)*	0,91
	K, мин	1,4 (0,3)	1,1 (0,9; 1,3)*	0,011	1,3 (0,3)	1,2 (0,3)	0,286	1,4 (1,1; 1,9)*	1,2 (1,0; 1,5)*	0,567
	Угол α, °	71 (5)	73 (68; 77)*	0,358	70 (5)	71 (6)	0,417	66 (10)	73 (61; 75)*	0,458
	МА, мм	61 (6)	68 (6)	0,004	64 (6)	67 (65; 72)*	0,01	71 (6)	73 (5)	0,28
	CI	2,3 (1,4)	3,0 (1,4)	0,106	1,7 (1,0)	2,4 (1,2)	0,071	2,2 (0,4; 3,4)*	2,6 (1,5; 3,3)*	0,715
	LY 30, %	1,8 (0,9)	0,8 (0,2; 1,6)*	0,008	1,5 (1,1)	1,0 (0,3; 1,8)*	0,483	1,5 (0,7; 2,0) *	0,8 (0,3; 1,5)*	0,164
	Альбумин, г/л	36 (3)	38 (3)	0,067	34 (33; 35)*	36 (2)	0,026	31 (3)	35 (3)	0,0005

* – медиана (Q1; Q3).

границы возрастной нормы. Биохимические данные представлены в табл. 2.

Выявлены различия и в коагулограмме пациентов группы ДЦП+ВК по сравнению с ГК. Уровень фибриногена и активность антитромбина III (АТ III) были ниже на всех этапах наблюдения. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) увеличивалось в 1 ПОД, тогда как протромбиновое время (ПТВ) сокращалось на 5 ПОД, а тромбиновое время – на протяжении всего послеоперационного периода. При этом все значения оцениваемых критериев находились в референсном диапазоне (табл. 3).

Различия были выявлены между группами и при оценке тромбоэластографии. У пациентов с эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты зафиксировано увеличение времени формирования

сгустка (R) до операции, снижение максимальной амплитуды (МА) до операции и в 1 ПОД, увеличение показателя фибринолиза (LY30 – процент убывания площади под кривой за 30 мин) в предоперационный период. Значения описываемых величин не выходили за границы допустимых пределов. Данные представлены в табл. 3.

При анализе осложнений был зафиксирован один случай массивного носового кровотечения в раннем послеоперационном периоде у пациента с эпилепсией, потребовавший задней тампонады (95% ДИ от 0,08% до 16,2%), тогда как в ГК нежелательных явлений не зарегистрировано (95% ДИ от 0% до 7,2%). По данному показателю статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,261$). Вероятность любых осложнений в выборке с 95% ДИ составила от 0,04% до 7,5%.

Средняя длительность (СО) пребывания пациентов в отделении реанимации после оперативных вмешательств на тазобедренном суставе в группе ДЦП+ВК равнялась 19 (2) часам, в ГК – 19 (2) часам ($p = 0,916$), тогда как продолжительность госпитализации у детей с эпилепсией составила 14 (4) дней, а в ГК – 15 (13; 19) дней и статистически значимо не различалась ($p = 0,196$).

Обсуждение

Из официальных инструкций по применению препаратов вальпроевой кислоты, равно как и из доступной литературы, известно о гематологической токсичности данных лекарственных средств, проявляющейся тромбоцитопенией, лейкопенией, реже анемией, макроцитозом или панцитопенией [12, 23]. Точный механизм снижения уровня тромбоцитов неизвестен, но, вероятно, обусловлен иммуноопосредованным их разрушением и прямым воздействием вальпроатов на костный мозг с развитием миелодиспластического синдрома и, как следствие, дисмегакариоцитопоза [13, 21]. По мнению ряда авторов, выраженность изменений в анализе крови – следствие дозозависимого эффекта ВК, манифестирующего при ее сывороточной концентрации выше 100 мкг/мл. Коррекция же суточной дозировки принимаемого противоэпилептического средства способствует увеличению количества тромбоцитов [21, 24]. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с изложенными выше положениями, а выявленные гематологические изменения являются следствием длительной терапией вальпроевой кислотой и ее высокой концентрацией в крови у 31% пациентов.

В проведенной работе мы не обнаружили признаков вальпроат-ассоциированного гепатита. Уровни основных печеночных ферментов и билирубина во всех пробах крови находились в пределах референсных значений и исключали синдром цитолиза [10, 17]. Изолированное повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, вероятно, было связано с активацией у пациентов с ДЦП и эпилепсией костного изофермента остеобластов на фоне выраженных двигательных расстройств, снижения минеральной плотности костей, спастических вывихов бедер, оперативных вмешательств на тазобедренных суставах [20]. При этом длительный прием ВК также может приводить к индукции печеночного изофермента щелочной фосфатазы, не вызывая повреждения гепатоцитов [18].

Огромное влияние на биохимические показатели крови оказывает нутритивный статус больных церебральным параличом. У 58–86% пациентов с тяжелыми формами ДЦП (IV–V уровень по GMFCS) диагностируются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), орофарингеальная дисфункция, патология пищевода, которые увеличивают время кормления, являются причиной недостаточного поступления макронутриентов,

и, как следствие, приводят к нарушению синтеза белка и дефициту веса [11]. Дети с эпилепсией группы ДЦП+ВК в 69% случаев имели исходные расстройства приема пищи и жидкости в повседневной жизни (III–IV уровень по EDACS), что в сочетании с белковым катаболизмом после хирургических вмешательств на тазобедренном суставе способствовало снижению альбумина и общего белка сыворотки крови [5].

Причины дефицита факторов свертываемости крови на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты доподлинно не известны. По данным ряда авторов, это может быть связано с нарушением синтетической функции печени (гипофибриногенемия, нехватка фактора XIII – В-субъединица), недостатком витамина К, обусловленного мальнутрицией, тромбоцитопатией на фоне уменьшения образования тромбоксана А₂, снижением фактора Виллебранда в эндотелиальных клетках сосудов [9, 14]. Выявленные у детей ДЦП+ВК по сравнению с ГК снижения уровня фибриногена, активности антитромбина III, отклонения временных показателей, характеризующих внешний и внутренний пути свертывания крови, согласуются с данными доступной литературы, но при этом не имели клинической значимости, так как находились в пределах допустимых значений. Тромбоэластография также не выявила значимых отклонений в системе гемостаза, хотя показатели и различались между группами. Статистическая мощность нашего исследования может быть недостаточной для выявления таких нюансов.

Зафиксированный один случай массивного носового кровотечения на 5 день после операции у пациента с эпилепсией, вероятно, обусловлен негативным влиянием вальпроевой кислоты на свертывающую систему крови. В коагулограмме ребенка отмечалось изолированное увеличение АЧТВ при нормальных значениях остальных показателей. Тромбоэластография выявила удлинение интервала К. Уровень тромбоцитов соответствовал референсным значениям. По сообщениям Т. Gerstner (2006) и R. Kumar (2019), такие изменения могут быть связаны с приобретенной болезнью фон Виллебранда, в результате чего нарушается агрегация тромбоцитов и их активация в стадии амплификации [4, 14, 21, 24]. В связи с ограниченными диагностическими возможностями лаборатории нашего центра количественная оценка фактора Виллебранда не проводилась.

Таким образом, лечение пациентов с ДЦП и эпилепсией препаратами вальпроевой кислоты в периоперационный период не способствовало развитию клинически значимых расстройств и не требовало отмены приема антиконвульсантов.

Выводы

1. Базовая терапия вальпроевой кислотой у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией, не приводит к развитию значимых гематологических и гемостатических нарушений.

лепсией ассоциирована с тенденцией к гипокоагуляции, но не сопровождалась клинически значимой тромбоцитопенией и коагулопатией при операциях на тазобедренном суставе.

2. Прием препаратов вальпроевой кислоты пациентами с ДЦП и эпилепсией не сопровождался повышением сывороточных ферментов печени на всех этапах наблюдения, что минимизировало ве-

роятность вальпроат-индуцированной гепатотоксичности.

3. Противосудорожная терапия вальпроатами у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не повышала потенциальный риск осложнений в периоперационный период, не влияла на длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и госпитализации.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Багаева М. Э., Байдакова Г. В., Баранов А. А. и др. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот: клинические рекомендации. – М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 126 с.
- Батышева Т. Т., Трепилец С. В., Трепилец В. М. и др. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению: метод. рекомендации № 27. – М.: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», 2016. – 24 с.
- Евреин В. В., Жирова Т. А. Влияние антиконвульсантов на безопасность регионарной анестезии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе // Гений ортопедии. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 334–339. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-334-339.
- Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Мясникова В. В. и др. Периоперационное ведение пациентов с психическими заболеваниями // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 146–160. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-021146.
- Пак Л. А., Макарова С. Г., Чумбадзе Т. Р., Фисенко А. П. Нарушения нутритивного статуса и их коррекция у детей с детским церебральным параличом // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 23–27. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27.
- Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – № 2. – С. 66–76. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76.
- Трепилец В. М., Хачатрян Л. Г., Быкова О. В. Особенности клинического течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 62–67.
- Шалькевич Л. В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем // Медицинские новости. – 2021. – Т. 1, № 316. – С. 19–23.
- Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy // J Anaesthesiol Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 7–9. DOI: 10.4103/0970-9185.125685.
- Adedapo A. D. A., Demaki W. E., Lagunju I. Non-dose-dependent changes in liver enzyme levels of children with epilepsy on treatment with sodium valproate // Dose Response. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 1559325820918445. DOI: 10.1177/1559325820918445.
- Caramico-Favero D. C. O., Guedes Z. C. F., Morais M. B. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy // Arq Gastroenterol. – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78.
- Drugs and lactation database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501274/> (accessed: 01.01.24).
- Dumas C., Jamilloux Y., Bienvenu A. L. Sodium valproate and dysmegakaryocytopoiesis // Br J Haematol. – 2019. – Vol. 186, № 2. – P. 204. DOI: 10.1111/bjh.15974.
- Gerstner T., Teich M., Bell N. et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, № 7. – P. 1136–1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00587.x.
- González-Rozo N., Pérez-Molina J. J., Quiñones-Pacheco Y. B. et al. Online ahead of print. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy // Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). – 2021. – Vol. 8. – P. S0375–0906(21)00003-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008.

REFERENCES

- Bagaeva M.E., Bajdakova G.V., Baranov A.A. et al. Narusheniya mitohondrial'nogo β -okisleniya zhirnykh kislot: klinicheskie rekomendacii. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, pp. 126. (In Russ.)
- Batyshcheva T.T., Trepilec S.V., Trepilec V.M. Infantile cerebral palsy and epilepsy. Modern approaches to treatment: methodological recommendations No. 27. Moscow, GBUZ «Nauchno-prakticheskij centr detskoj psihonevrologii Departamenta zdavoohraneniya goroda Moskvy», 2016, pp. 24. (In Russ.)
- Evreinov V.V., Zhirona T.A. The role of anticonvulsant drugs in regional anaesthesia for hip surgery in children with cerebral palsy and concomitant epilepsy. *Orthopaedic Genius*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 334–339. (In Russ.) DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-334-339.
- Zabolotskikh I.B., Gritsan A.I., Lebedinskii K.M. et al. Perioperative management of patients with mental illness. Guidelines of the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 1, pp. 19–47. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-19-47.
- Pak L.A., Makarova S.G., Chumbadze T.R., Fisenko A.P. Disorders of the nutritional status and their correction in cerebral palsy children. *Russian pediatric journal*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 23–27. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27.
- Perevezhev A.P., Ostroumova O.D. Drug-induced fatty liver disease. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 66–76. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76.
- Trepilec V.M., Hachatryan L.G., Bykova O.V. Features of the clinical course of symptomatic focal epilepsy in children with hemiparetic form of cerebral palsy. *Treating physician*, 2018, № 4, pp. 62–67. (In Russ.)
- Shalkevich L.V. Cerebral palsy: modern conception of classification system. *Meditinskije novosti*, 2021, vol. 1, no. 316, pp. 19–23. (In Russ.)
- Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 7–9. DOI: 10.4103/0970-9185.125685.
- Adedapo A.D.A., Demaki W.E., Lagunju I. Non-dose-dependent changes in liver enzyme levels of children with epilepsy on treatment with sodium valproate. *Dose Response*, 2020, vol. 18, no. 2, pp. 1559325820918445. DOI: 10.1177/1559325820918445.
- Caramico-Favero D.C.O., Guedes Z.C.F., Morais M.B. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy. *Arq Gastroenterol*, 2018, vol. 55, no. 4, pp. 352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78.
- Drugs and lactation database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501274/> (accessed: 01.01.24).
- Dumas C., Jamilloux Y., Bienvenu A.L. Sodium valproate and dysmegakaryocytopoiesis. *Br J Haematol*, 2019, vol. 186, no. 2, pp. 204. DOI: 10.1111/bjh.15974.
- Gerstner T., Teich M., Bell N. et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, no. 7, pp. 1136–1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00587.x.
- González-Rozo N., Pérez-Molina J.J., Quiñones-Pacheco Y.B. et al. Online ahead of print. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*, 2021, vol. 8, pp. S0375–0906(21)00003-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008.

16. Guo H. L., Jing X., Sun J. Y. et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update // *Curr Pharm Des.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 343–351. DOI: 10.2174/1381612825666190329145428.
17. Haznedar P., Doğan Ö., Albayrak P. et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies // *Epilepsy Res.* – 2019. – Vol. 153. – P. 7–13. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2019.03.009.
18. Hussein R. R. S., Soliman R. H., Abdelhaleem Ali A. M. et al. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes // *beni-suef university journal of basic and applied sciences.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 14–19. DOI: 10.1016/j.bjbas.2013.09.002.
19. Jaitpal V., Gawande S. Valproate-induced bicytopenia: a case study // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e22327. DOI: 10.7759/cureus.22327.
20. Khandelwal R., Manjunath V. V., Mehta L. et al. Hematological and biochemical profiles in children with cerebral palsy: A cross-sectional study // *J Pediatr Rehabil Med.* – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 171–177. DOI: 10.3233/PRM-201514.
21. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy // *Pediatr Neurol.* – 2019. – Vol. 98. – P. 25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019.
22. Meseguer E. S., Elizalde M. U., Borobia A. M. et al. Valproic acid-induced liver injury: a case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1153. DOI: 10.3390/jcm10061153.
23. Nasr Esfahani P., Nasiri J., Badihian S. et al. Short-term side effects of low dose valproate monotherapy in epileptic children: a prospective study // *Iran J Child Neurol.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 37–46. PMID: 31037076.
24. Olaizola I., Brodde M. F., Kehrel B. E. et al. The impact of levetiracetam and valproate on platelet functions—a double-blind, placebo-controlled crossover study // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 933. DOI: 10.3390/jcm12030933.
25. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol.* – 1997. – Vol. 39. – P. 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
26. Post D. S., van der Veer A., Schijns O. E. M. G. et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. e0264351. DOI: 10.1371/journal.pone.0264351.
27. Safdar A., Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid // *Saudi Pharm J.* – 2023. – Vol. 31, № 2. – P. 265–278. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.12.001.
28. Sellers D., Mandy A., Pennington L. et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2014. – Vol. 56. – P. 245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352.
29. Shnayder N. A., Grechikina V. V., Khasanova A. K. et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 134. DOI: 10.3390/metabo13010134.
30. Szpindel A., Myers K. A., Ng P. et al. Epilepsy in children with cerebral palsy: a data linkage study // *Dev Med Child Neurol.* – 2022. – Vol. 64, № 2. – P. 259–265. DOI: 10.1111/dmcn.15028.
16. Guo H.L., Jing X., Sun J.Y. et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update. *Curr Pharm Des*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 343–351. DOI: 10.2174/1381612825666190329145428.
17. Haznedar P., Doğan Ö., Albayrak P. et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. *Epilepsy Res*, 2019, vol. 153, pp. 7–13. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2019.03.009.
18. Hussein R.R.S., Soliman R.H., Abdelhaleem Ali A.M. et al. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. *Beni-suef university journal of basic and applied sciences*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 14–19. DOI: 10.1016/j.bjbas.2013.09.002.
19. Jaitpal V., Gawande S. Valproate-induced bicytopenia: a case study. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 2, pp. e22327. DOI: 10.7759/cureus.22327.
20. Khandelwal R., Manjunath V.V., Mehta L. et al. Hematological and biochemical profiles in children with cerebral palsy: A cross-sectional study. *J Pediatr Rehabil Med*, 2023, vol. 16, no. 1, pp. 171–177. DOI: 10.3233/PRM-201514.
21. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy. *Pediatr Neurol*, 2019, vol. 98, pp. 25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019.
22. Meseguer E.S., Elizalde M.U., Borobia A.M. et al. Valproic acid-induced liver injury: a case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 6, pp. 1153. DOI: 10.3390/jcm10061153.
23. Nasr Esfahani P., Nasiri J., Badihian S. et al. Short-term side effects of low dose valproate monotherapy in epileptic children: a prospective study. *Iran J Child Neurol*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 37–46. PMID: 31037076.
24. Olaizola I., Brodde M.F., Kehrel B.E. et al. The impact of levetiracetam and valproate on platelet functions—a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Med*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 933. DOI: 10.3390/jcm12030933.
25. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997, vol. 39, pp. 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
26. Post D.S., van der Veer A., Schijns O.E.M.G. et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 2, pp. e0264351. DOI: 10.1371/journal.pone.0264351.
27. Safdar A., Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*, 2023, vol. 31, no. 2, pp. 265–278. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.12.001.
28. Sellers D., Mandy A., Pennington L. et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*, 2014, vol. 56, pp. 245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352.
29. Shnayder N.A., Grechikina V.V., Khasanova A.K. et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 134. DOI: 10.3390/metabo13010134.
30. Szpindel A., Myers K.A., Ng P. et al. Epilepsy in children with cerebral palsy: a data linkage study. *Dev Med Child Neurol*, 2022, vol. 64, no. 2, pp. 259–265. DOI: 10.1111/dmcn.15028.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ОАР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, 640005, Россия, г. Курган, ул. Марши Ульяновой, д. 6

Евреинов Вадим Викторович

канд. мед. наук, врач, врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: Evreinov2020@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0964-2718

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics,
6, Maria Ulianova str., Kurgan, 640005, Russia

Evreinov Vadim V.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist.
E-mail: Evreinov2020@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0964-2718



Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae*

И. Н. СЫЧЕВ^{1,3}, О. В. ИГНАТЕНКО¹, С. В. ЯКОВЛЕВ^{1,2}, Л. В. ФЕДИНА¹, Е. Н. БУРМИСТРОВА¹, М. П. СУВОРОВА^{1,2}, Т. Д. РАСТВОРОВА³, Е. В. СТРИГУНКОВА³, Р. Х. МУХАМАДИЕВ³

¹ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина, Москва, РФ

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РФ

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить факторы риска, исходы инфекций, вызванных колистин-резистентной *K. pneumonia* (CRKP), а также оценить чувствительность этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам для определения наиболее адекватных опций антибиотикотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены штаммы *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в ОРИТ скоромощного стационара в период с октября 2020 г. по август 2022 г. Идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом анализаторе PHOENIX, определение чувствительности к антибиотикам изучали методом серийных микроразведений в агаре с определением МПК. Детекцию карбапенемаз осуществляли методом ПЦР. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии EUCAST. Клиническую эффективность стартовой терапии оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта.

Результаты. У 58,9% пациентов инфекция характеризовалась тяжелым течением, значение SOFA составило от 1 до 16 баллов (в среднем 5,8 баллов). 88,2% пациентов получали ранее антибиотики, наиболее часто – карбапенемы. Инфекции, вызванные CRKP, возникали чаще у мужчин старших возрастных групп с коморбидностью. Клиническая эффективность стартовой антибактериальной терапии составила 41,2%. В 47,1% случаев эффект отсутствовал, что потребовало коррекции терапии. Без учета пациентов, у которых было невозможно оценить эффект, эрадикация была достигнута у 33,3% пациентов. 64,6% пациентов были выписаны или переведены в другой стационар; умерло 6 пациентов в сроки от 5 до 41 дня после диагностики CRKP инфекции. Летальный исход чаще наблюдался у женщин ($p=0,042$), пациентов с более высоким индексом коморбидности ($p=0,027$), в случае сепсиса и/или септического шока ($p=0,011$), а также при более раннем выявлении CRKP после госпитализации ($p<0,001$).

Заключение. Показано, что эффективность стартовой антибактериальной терапии после выявления CRKP инфекции ассоциируется с выживаемостью пациентов и снижением риска летального исхода с отношением шансов 3,5. Также мы выявили факторы риска летальности при инфекции, вызванной CRKP: коморбидность, сепсис, длительность госпитализации и женский пол.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антимикробная резистентность, колистинорезистентность, Enterobacterales, карбапенемазы, полимиксины, антибактериальная терапия

Для цитирования: Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Яковлев С. В., Федина Л. В., Бурмистрова Е. Н., Суворова М. П., Растворова Т. Д., Стригунова Е. В., Мухамадиев Р. Х. Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 24–34. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-24-34.

A pilot study of the clinical significance and outcomes of infections in the ICU caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

I. N. SYCHEV^{1,3}, O. V. IGNATENKO¹, S. V. YAKOVLEV^{1,2}, L. V. FEDINA¹, E. N. BURMISTROVA¹, M. P. SUVOROVA^{1,2}, T. D. RASTVOROVA³, E. V. STRIGUNKOVA³, R. KH. MUKHAMADIEV³

¹ S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the risk factors, outcomes of infections caused by colistin-resistant *K. pneumonia* (CRKP) and to evaluate the sensitivity of these microorganisms to antibacterial agents to determine the most adequate antibiotic therapy options.

Materials and methods. *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in the ICU of an acute care hospital between October 2020 and August 2022 were included in the study. Microorganisms were identified using an automatic analyzer PHOENIX. The determination of antibiotic sensitivity was studied by the method of serial micro-dilutions in agar with the determination of MIC EUCAST criteria were used to interpret sensitivity. Detection of carbapenemases was carried out by PCR. Clinical efficacy of starter therapy was evaluated as recovery/improvement and no effect.

Results. The infection was characterized by a severe course in 58.9 % of patients, with SOFA scores ranging from 1 to 16 points (mean 5.8 points). 88.2 % of patients had received prior antibiotics, most commonly carbapenems. CRKP infections occurred more frequently in older men with comorbidity. The clinical efficacy of initial antibiotic therapy was 41.2 %. In 47.1 % of cases, there was no effect, which required adjustment of therapy. Excluding patients in whom it was impossible to evaluate the effect, eradication was achieved in 33.3 % of patients. 64.6 % of patients were discharged or transferred to another hospital; 6 patients died between 5 and 41 days after diagnosis of CRKP infection. Fatal outcome was more frequent in women ($p=0.042$), patients with higher comorbidity index ($p=0.027$), in case of sepsis and/or septic shock ($p=0.011$), and in earlier detection of CRKP after hospitalization ($p<0.001$).

Conclusion. The efficacy of initial antibiotic therapy after detection of CRKP infection has been shown to be associated with patient survival and reduced risk of mortality with an odds ratio of 3.5. We also identified risk factors for mortality in CRKP infection: comorbidity, sepsis, duration of hospitalization and female gender.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial resistance, colistin resistance, Enterobacterales, carbapenemases, polymyxins, antibiotic therapy

For citation: Sychev I. N., Ignatenko O. V., Yakovlev S. V., Fedina L. V., Burmistrova E. N., Suvorova M. P., Rastvorova T. D., Strigunkova E. V., Mukhamadiev R. Kh. A pilot study of the clinical significance and outcomes of infections in the ICU caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 24–34. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-24-34.

Для корреспонденции:
Людмила Владимировна Федина
E-mail: fedina201368@gmail.com

Correspondence:
Ludmila V. Fedina
E-mail: fedina201368@gmail.com

Введение

Инфекции, вызванные устойчивыми к карбапенемам Enterobacterales, в частности *Klebsiella pneumoniae*, представляют значительную терапевтическую проблему, серьезно ограничивая и усложняя опции лечения нозокомиальных инфекций [5, 10, 12]. За последнее десятилетие отмечается неуклонный рост штаммов микроорганизмов с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам, что становится более серьезной проблемой для системы общественного здравоохранения во всем мире, в особенности для развивающихся стран [15, 18].

K. pneumoniae способна формировать несколько механизмов резистентности к антибиотикам. К наиболее распространенным относятся продукция различных бета-лактамаз, в частности, расширенного спектра (БЛРС), в результате чего наблюдается устойчивость к цефалоспорином I–IV поколений. В последние 10 лет стала актуальной продукция карбапенемаз, среди которых наиболее распространены карбапенемазы класса A (KPC), класса D (OXA-48) и класса B (NDM, VIM) [5, 13]. Карбапенемазы эффективно гидролизуют карбапенемы и практически все другие бета-лактамы, а также наблюдается ассоциированная устойчивость к антибиотикам других классов – аминогликозидам, фторхинолонам.

Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*, характеризуются высокой летальностью из-за ограниченных опций терапии и позднего ее назначения [17, 22].

В последние годы в медицине возникла новая угроза – устойчивость грамотрицательных бактерий, в том числе, *K. pneumoniae*, к полимиксинам – колистину и полимиксину В, причем устойчивость к полимиксинам обычно сочетается с карбапенем-резистентностью [11, 16, 23, 31, 32].

Мишенью полимиксинов является наружная мембрана грамотрицательных бактерий из-за электростатического притяжения и, в результате, происходит нарушение целостности мембраны микроорганизма, но точный механизм действия, приводящий к гибели бактериальных клеток, до конца не выяснен [24].

Большинство идентифицированных механизмов резистентности к полимиксинам у грамотрицательных бактерий включают изменения в структуре липополисахарида (ЛПС), поскольку полимиксины первоначально взаимодействуют с отрицательно заряженным компонентом липида-A ЛПС. Контролируемое добавление положительно заряженных остатков к ЛПС приводит к уменьшению отрицательного заряда на поверхности бактерий и, следовательно, к уменьшению взаимодействия между полимиксином и ЛПС [29]. Другим возможным

механизмом развития резистентности является повышенный эффлюкс антибиотика [7].

Цель настоящего исследования – изучить факторы риска, исходы инфекций, вызванных колистин-резистентной *K. pneumoniae* (CRKP), а также оценить чувствительность этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам для определения наиболее адекватных опций антибиотикотерапии.

Материалы и методы

В исследование были включены все штаммы *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в ОРИТ скоропомощного стационара в период с октября 2020 г. по август 2022 г. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили на автоматическом анализаторе PHOENIX и стандартизованным диско-диффузионным методом. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Штаммы микроорганизмов со значениями МПК колистина > 2 мг/л были расценены как устойчивые, были сохранены и отправлены в центральную лабораторию. EUCAST и Американская организация NCCLS не приводят критерии чувствительности к биапенему. Мы использовали критерии, приведенные в инструкции по медицинскому применению биапенема на основании критериев Japan Society of Chemotherapy и фармакодинамические критерии [1]: чувствительные штаммы – МПК ≤ 4 мг/л, устойчивые штаммы > 8 мг/л.

В центральной микробиологической лаборатории (ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, отдел молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии, зав. – чл.-корр. РАН, профессор С. В. Сидоренко) проводили ре-идентификацию микроорганизмов и определяли чувствительность к антибиотикам методом серийных микроразведений в агаре с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Для оценки чувствительности к антибиотику использовали популяционные показатели – МПК₅₀ (концентрации антибиотика, подавляющие 50% штаммов) и МПК₉₀ (концентрации, подавляющие 90% штаммов). Детекцию карбапенемаз осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При описании фенотипов полирезистентности использовали следующие критерии ECDC/EMA (European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency): MDR (multi-drug resistant) – множественная устойчивость, микроорганизм проявляет устойчивость к 3 антибиотикам

Таблица 1. Клиническая характеристика 17 пациентов с инфекцией, вызванной колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)**Table 1. Clinical characteristics of 17 patients with infection caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)**

Показатель	Значения, количество (%) или M±SD
<i>Демографические</i>	
Возраст, диапазон (лет)	38–90
Средний возраст, лет	61,2 ± 19,1
Мужской пол	15 (88,2)
Индекс коморбидности Charlson, балл	4,5 ± 2,8
Хирургические вмешательства	9 (52,9)
Пациенты с ИВЛ	8 (47,1)
APACHE II, балл	13,7 ± 5,9
SOFA, балл	5,8 ± 4,2
<i>Характер инфекции</i>	
Внебольничная	1 (5,9)
Нозокомиальная	16 (94,1)
<i>Тяжесть инфекции</i>	
Без сепсиса	7 (41,2)
Сепсис	8 (47,0)
Септический шок	2 (11,8)
<i>Диагноз инфекции</i>	
Нозокомиальная пневмония	6 (35,3)
НПивл	6 (35,3)
Инфекция МВП	3 (17,6)
Менингит	2 (11,8)
<i>Источник выделения CRKP*</i>	
Респираторный секрет	12 (60)
Кровь	4 (20)
Моча	3 (15)
СМЖ	1 (5)
<i>Предшествующая антибактериальная терапия</i>	
Да	15 (88,2)
Нет	2 (11,8)
<i>Предшествующие антибиотики (n=33)</i>	
Карбапенемы	12 (40)
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	4 (13,3)
Полимиксин	3 (10)
Тигециклин	3 (10)
Амикацин	3 (10)
Фосфомицин	2 (6,7)
Ингибиторозащищенные цефалоспорины	2 (6,7)
Ко-тримоксазол	1 (3,3)

* – у некоторых пациентов CRKP была выделена из 2 локусов.

и более; XDR (extremely-drug resistant) – экстремальная резистентность, микроорганизм характеризуется чувствительностью только к 1 или 2 антибиотикам; PDR (pan-drug resistant) – устойчивость ко всем антибиотикам [8, 33].

У всех пациентов, у которых были выделены CRKP, регистрировали данные анамнеза, жизненные параметры (температура, частота дыхания, ЧСС, АД), факторы риска резистентных возбудителей, показатели тяжести пациента и инфекции (APACHE II, SOFA), оценивали наличие и выра-

женность органной дисфункции до начала лечения, а также лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок, прокальцитонин) до начала и после окончания антибактериальной терапии.

Клиническую эффективность стартовой терапии оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект терапии (выздоровление или улучшение) расценивали в случае положительной динамики клинической картины инфекции и лабораторных

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам колистин-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Table 2. Antibiotic sensitivity of colistin-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*

Антибиотик	Диапазон МПК, мг/л	МПК50, мг/л	МПК90, мг/л	% NR
Азтреонам/авибактам	0,06–32	0,125	1	90
Биапенем	2–32	8	32	66,7
Цефтазидим/авибактам	0,25–256	2	256	60
Тигециклин	0,5–64	2	16	60*10**
Гентамицин	0,125–128	1	64	50,0
Цефепим/сульбактам	0,5–256	256	256	33,3
Цефтолозан/тазобактам	0,5–256	128	256	33,3
Азтреонам	0,25–256	256	256	33,3
Амикацин	1–64	16	64	30
Ко-тримоксазол	1–256	64	64	30
Меропенем	2–32	16	32	20
Дорипенем	8–64	16	64	0
Эртапенем	8–64	64	64	0
Пиперациллин/тазобактам	64–256	256	256	0
Фосфомицин	256–512	512	512	0
Колистин	4–256	64	64	0

* – критерии чувствительности FDA и Инструкции по медицинскому применению; ** – критерии чувствительности EUCAST для *E.coli*; NR – не резистентные штаммы.

показателей ко дню завершению антибактериальной терапии ± 2 дня). При этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков для лечения данной инфекции в течение 10 дней после отмены исследуемых антибиотиков. Клиническую оценку «невозможно оценить» применяли в тех случаях, когда продолжительность антибактериальной терапии составила менее 72 часов. Бактериологический эффект оценивали как эрадикацию возбудителя или персистирование. При невозможности проведения микробиологического исследования на фоне или после окончания терапии эффект признавали как «невозможно оценить». В случае новой инфекции после окончания терапии, вызванной первоначальным микроорганизмом, эффект оценивали как отрицательный – «отсутствие эффекта».

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро – Уилка.

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M \pm SD$). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам рассчитывали в процентах исходя из соотношения нечувствительных (резистентных) штаммов к общему количеству протестированных штаммов. При проверке гипотез статистически значимыми резуль-

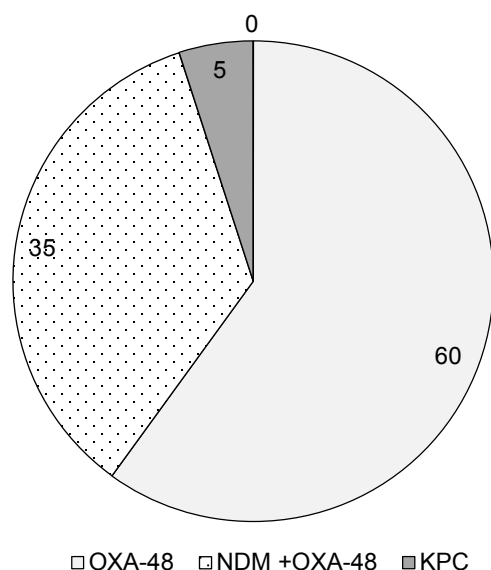
таты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

За исследуемый период было выявлено 17 случаев инфекций, вызванных CRKP. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Преобладали мужчины старшей возрастной группы, отягощенные сопутствующими заболеваниями – индекс коморбидности составил от 0 до 10 баллов (в среднем 4,5). У большинства пациентов инфекция была нозокомиальной и преобладала пневмония (70,6%); у 4 пациентов (23,5%) инфекция сопровождалась бактериемией. Примерно половина пациентов в ОРИТ находилась на ИВЛ, АРАСНЕ II в среднем составил 13,7 баллов. У 10 пациентов (58,8%) инфекция характеризовалась тяжелым течением (сепсис или септический шок), значение SOFA составило от 1 до 16 баллов (в среднем 5,8 баллов). Большинство пациентов (88,2%) получали ранее антибиотики (для лечения текущей или более ранней инфекции), наиболее часто – карбапенемы.

CRKP была выделена в сроки от 5 до 67 дней после госпитализации (в среднем $34,1 \pm 18,1$ день) и на 3–49 день после развития инфекции (в среднем $20,1 \pm 19,7$ дней). Источником выделения CRKP был респираторный секрет (БАЛ – 4, аспират трахеи – 7, мокрота – 1), кровь (4 пациента), а также моча и ликвор.

Все выделенные штаммы были устойчивы к колистину (МПК > 2 мг/л) и большинству других антибиотиков (табл. 2). На основании данных чувствительности 3 микроорганизма были отнесены к категории MDR (17,7%), 9 – к категории



Карбапенемазы, выявленные у колистин-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Carbapenemases identified in colistin-resistant strains of Klebsiella pneumoniae

XDR (52,9%), 5 – к категории PDR (29,4%). У всех штаммов CRKP были выявлены 1 или 2 карбапенемазы (рис. 1). Неудивительно, что доминирует карбапенемаза класса D OXA-48, а также карбапенемаза класса B NDM, которые являются наиболее распространенными в стационарах нашей страны [3, 6].

Исходы заболевания представлены в табл. 3. Клиническая эффективность стартовой антибактериальной терапии составила 41,2%, ее назначали в эмпирически или целенаправленно. В 47,1% случаев эффект отсутствовал, что потребовало коррекции терапии. В 2 случаях эффективность невозможно было оценить (один пациент переведен в другой стационар, другой пациент получал терапию менее 72 часов). У 8 из 17 пациентов не удалось оценить бактериологическую эффективность из-за отсутствия биоматериала для исследования после лечения. Эрадикацию CRKP удалось достичь у 3 пациентов, персистирование наблюдалось у 6. Без учета пациентов, у которых было невозможно оценить эффект, эрадикация была достигнута у 3 из 9 пациентов (33,3%).

Для лечения CRKP инфекции были назначены разные антибиотики, 16 из 17 пациентов получали комбинированную терапию, наиболее часто использовали различные комбинации полимиксина, тигециклина, меропенема и цефоперазона/сульбактама. Не удалось установить различий в режимах антибактериальной терапии среди выписанных и умерших пациентов, а также у пациентов с достигнутой эрадикацией CRKP и ее персистированием.

Большинство пациентов (64,6%) были выписаны или переведены в другой стационар; умерло 6 пациентов в сроки от 5 до 41 дня (в среднем $13,83 \pm 13,78$ дней, медиана 9 дней) после диагностики CRKP инфекции и начала терапии. Харак-

теристика выживших и умерших пациентов с инфекцией, вызванной CRKP, представлена в табл. 4. Летальный исход статистически значимо чаще наблюдался у женщин, пациентов с более высоким индексом коморбидности, в случае сепсиса и/или септического шока, а также при более раннем выявлении CRKP после госпитализации. Также отмечена тенденция, что у умерших был больший возраст и более высокие значения прокальцитонина.

Нами проведен дополнительный анализ связи эффективности стартовой антибактериальной терапии CRKP инфекций с исходами инфекции. В случае эффективной стартовой антибактериальной терапии вероятность смерти была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, у которых стартовая терапия была неэффективной (точный критерий Фишера 0,007, $p < 0,05$); отношение шансов составило 3,5.

Обсуждение

Проблема CRKP имеет важное медицинское значение, так как этот микроорганизм является самым частым возбудителем нозокомиальных инфекций в стационарах России [4]. Ранее нами было показано, что при выделении *K. pneumoniae* из гемокультуры доля CRKP увеличилась с 1,1% в 2018 г. до 6,6% в 2021 г. [2]. По данным систематического обзора и мета-анализа, распространенность колистин-резистентности среди *K. pneumoniae* в среднем составляет 3,1%, но в некоторых регионах мира может быть выше, вплоть до 20%; при этом частота CRKP была значительно выше в ОПИТ (11,5%) по сравнению с другими отделениями (3,0%) [31]. Сходные данные о распространенности CRKP около 9% приводятся в других работах, но есть и более высокие цифры, полученные в Бразилии – 29,5% [14, 25, 30].

Как правило, у *K. pneumoniae* колистин-резистентность ассоциируется с карбапенем-резистентностью. В нашем исследовании все штаммы CRKP продуцировали карбапенемазы, как и в исследовании P. Huang et al. (2022); в некоторых работах продукция карбапенемаз у CRKP была ниже – 73–77% [14, 19, 27]. Нами выявлено преобладание 2 типов карбапенемаз у CRKP – OXA-48 и NDM. Сходные карбапенемазы у CRKP обнаружены в других работах, но есть и данные о преобладании карбапенемазы класса A – KPC [2, 8, 9, 14, 19, 27, 28]. Нами ранее показано, что в случае продукции *K. pneumoniae* карбапенемазы OXA-48 устойчивость к колистину составляет 14,6%, а при сочетании 2 карбапенемаз – OXA-48 и NDM – 50% [2].

В нашем исследовании инфекции, вызванные CRKP, были чаще у мужчин старших возрастных групп с коморбидностью; более чем в половине случаев инфекции характеризовались тяжелым течением с развитием сепсиса и/или септического шока. Во многих исследованиях показано, что независимыми факторами риска колистин-резистентности являются длительность нахождения в

Таблица 3. Исход заболевания у 17 пациентов с инфекцией, вызванной колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae*

Table 3. Outcome in 17 patients with infection caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Показатели (переменные)	Значения, n (%) или M±SD
<i>Клиническая эффективность стартовой терапии инфекции CRKP</i>	
Выздоровление	7 (41,2)
Отсутствие эффекта	8 (47,1)
Невозможно оценить	2 (11,8)
<i>Бактериологическая эффективность терапии инфекции CRKP</i>	
Эрадикация	3 (17,6)
Персистирование	6 (35,3)
Невозможно оценить	8 (47,1)
<i>Антибиотики, назначенные для терапии инфекции CRKP</i>	
Полимиксин В + тигециклин	3 (17,6)
Полимиксин + тигециклин + меропенем	2 (11,8)
Полимиксин + меропенем	2 (11,8)
Цефоперазон/Сульбактам + полимиксин	2 (11,8)
Тигециклин + меропенем	2 (11,8)
Фосфомицин +цефоперазон/сульбактам + тигециклин	2 (11,8)
Другие комбинации	4 (23,5)
Длительность терапии, дни	18,13 ± 13,6
<i>Исходы заболевания</i>	
Выписка	9 (52,8)
Перевод в другой стационар	2 (11,8)
Смерть	6 (35,3)
30-дневная летальность	5 (29,4)
Количество дней в стационаре после выделения CRKP	18,71 ± 13,53

Таблица 4. Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов с инфекцией, вызванной колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* (M ± SD)

Table 4. Comparative characteristics of surviving and deceased patients with infection caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (M ± SD)

Показатель	Выздоровевшие (n=11)	Умершие (n=6)	t-критерий Стьюдента	p
Средний возраст, лет	54,73 ± 15,28	73,00 ± 21,06	1,87	0,082
Пол: мужчины (n=15) женщины (n=2)	11 0	4 2	4,16	0,042
Индекс коморбидности Charlson, балл	3,45 ± 2,34	6,50 ± 2,51	2,47	0,027
APACHE II, балл	13,27 ± 22,28	14,60 ± 9,58	0,17	0,866
SOFA, балл	5,36 ± 4,57	6,8 ± 3,27	0,75	0,465
СРБ, мг/л	139,70 ± 83,45	182,26 ± 73,98	1,08	0,297
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,41 ± 5,26	10,80 ± 4,91	0,15	0,881
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	261,36 ± 145,98	183,33 ± 86,90	1,38	0,189
Прокальцитонин, нг/мл	20,77 ± 16,54	34,5 ± 12,99	1,89	0,080
Альбумин, г/л	18,36 ± 7,79	18,73 ± 11,63	0,07	0,946
Пациенты на ИВЛ	6	4	0,24	0,628
Сепсис и/или септический шок	4	6	6,49	0,011
Среднее кол-во дней в стационаре до выделения CRKP	39,91 ± 19,63	7,33 ± 3,20	5,38	< 0,001

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ОРИТ, ИВЛ, предшествующее применение колистина [9, 11, 19, 25, 33]. По нашим данным только 3 из 17 пациентов ранее получали полимиксин В и гораздо больше пациентов (12) – карбапенемы. Интересные данные отмечены в 2 исследованиях, подтверждающих, что назначение тигециклина

совместно с колистином снижает риск формирования устойчивости к полимиксинам [19, 26].

Нами показано, что 52,9 и 29,4% штаммов CRKP относятся к категории XDR и PDR, в другой работе среди CRKP также преобладали XDR штаммы – 82,4% [8]. Наименьшая устойчивость наблюдалась

к азтреонаму/авибактаму, однако этот антибиотик в настоящее время не зарегистрирован в РФ. Следует отметить, что среди карбапенемов наиболее активным оказался биापенем – устойчивость 33,3%, в то время как к меропенему устойчивость была 80%, а к дорипенему и эртапенему – 100%. Сходные данные, демонстрирующие что биапенем в меньшей степени подвержен гидролизу карбапенемазами класса В (NDM) и D (OXA-48), приводят и другие авторы [1, 6, 21]. Следует отметить достаточно высокий уровень устойчивости CRKP к цефтазидиму/авибактаму (40%), что не удивительно из-за широкого распространения у *K. pneumoniae* металло-карбапенемаз класса В. Среди аминогликозидов более высокую активность против CRKP демонстрирует гентамицин. Интересен тот факт, что в 33% случаев CRKP сохраняет активность цефепим/сульбактам, который обычно назначается в стартовой эмпирической терапии нозокомиальных инфекций; также определенный потенциал есть у азтреонама и цефтолозана/тазобактама. Следует отметить, что CRKP была полностью нечувствительна к фосфомицину. Неоднозначной является трактовка чувствительности CRKP к тигециклину: при использовании критериев FDA ($R > 2$ мг/л) чувствительными оказываются 60% штаммов, а критериев EUCAST для *Escherichia coli* ($R > 0,5$ мг/л) – только 10%.

Клиническая эффективность стартовой терапии CRKP инфекций оказалась не высокой – 41,2%, также как и бактериологическая эффективность – 17,6%. При этом 30-дневная летальность (29,4%) оказалась не такой высокой, как в других исследованиях (45–71,4%) [11, 20, 25], но сходной с данными, которые приводят Р. Huang с коллегами – 23% [19]. К факторам риска летальности при инфекции, вызванной CRKP, относят длительность нахождения в ОРИТ, возраст, коморбидность, иммунодефицит и сепсис [9, 19, 20, 33]. По нашим данным также

коморбидность, сепсис и длительность госпитализации являются факторами риска летальности, но еще дополнительно и женский пол. Как и в других исследованиях, нами не выявлено преимуществ каких-либо комбинированных режимов антибактериальной терапии в снижении летальности [9, 20, 22, 25].

В нашем исследовании показан важный вывод, что эффективность стартовой антибактериальной терапии после выявления CRKP инфекции, ассоциируется с выживаемостью пациентов и снижением риска летального исхода с отношением шансов 3,5; сходный вывод приводится в исследовании I. Balkan et al. (2021), в котором установлено, что микробиологический успех в первые 7 суток терапии повышает вероятность выживания пациентов с CRKP инфекцией [9].

Заключение

Klebsiella pneumoniae с экстремальной устойчивостью к антибиотикам является основным возбудителем тяжелых поздних нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ. В нашей работе мы показали, что 52,9 и 29,4% штаммов CRKP относятся к категории XDR и PDR. При этом клиническая эффективность стартовой терапии CRKP инфекций оказалась не высокой – 41,2%, также как и бактериологическая эффективность – 17,6%. При этом 30-дневная летальность составила всего 29,4%. Было показано, что эффективность стартовой антибактериальной терапии после выявления CRKP инфекции, ассоциируется с выживаемостью пациентов и снижением риска летального исхода с отношением шансов 3,5. Также мы выявили факторы риска летальности при инфекции, вызванной CRKP: коморбидность, сепсис, длительность госпитализации и женский пол.

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

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

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке гранта Автономная некоммерческая организация «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 1612-2/22, «Разработка системы поддержки принятия решений для врачей анестезиологов-реаниматологов при назначении антибактериальной терапии в случае инфекции, вызванной экстремально резистентными штаммами грамотрицательных бактерий – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*».

Funding. The work was supported by the grant Autonomous non-commercial organization «Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare» № 1612-2/22, «Development of a decision support system for anesthesiologists-resuscitators when prescribing antibiotic therapy in case of infection caused by extremely resistant strains of Gram-negative bacteria – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*».

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А. и др. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1–2. – С. 9–15. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15.
2. Быков А. О., Суворова М. П., Проценко Д. Н. и др. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов,

REFERENCES

1. Ageevets V.A., Sulian O.S., Avdeeva A.A. et al. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2022, vol. 67, no. 1–2, pp. 9–15. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15.
2. Bykov A.O., Suvorova M.P., Protsenko D.N. et al. Analysis of the structure of bacteremia and sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated in

- выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скоромощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – № 2. – С. 55–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.
3. Лазарева И. В., Агеев В. А., Ершова Т. А. и др. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации // Антибиотики и Химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 11–12. – С. 28–38.
4. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 5–6. – С. 32–42.
5. Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5–6. – С. 41–69. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
6. Ageevets V. A., Partina I. V., Lisitsyna E. S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 152–155. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
7. Aghapour Z., Gholizadeh P., Ganbarov K. et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae // Infection and Drug Resistance. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 2034. DOI: 10.2147/IDR.S199844.
8. Attalla E. T., Khalil A. M., Zakaria A. S. et al. Genomic characterization of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae isolated from intensive care unit patients in Egypt // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 82. DOI: 10.1186/s12941-023-00632-9.
9. Balkan I. I., Alkan M., Aygün G. et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2021. – Vol. 40, № 10. – P. 2161–2170. DOI: 10.1007/s10096-020-04124-y.
10. Balkhair A., Saadi K. A., Adawi B. A. Epidemiology and mortality outcome of carbapenem- and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, and Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections // IJID regions. – 2023. – Vol. 7. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ijregi.2023.01.002.
11. Ben-Chetrit E., Mc Gann P., Maybank R. et al. Colistin-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: old drug, bad bug // Archives of Microbiology. – 2021. – Vol. 203, № 6. – P. 2999–3006. DOI: 10.1007/s00203-021-02289-4.
12. Brink A. J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 32, № 6. – P. 609–616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000608.
13. Bush K., Bradford P. A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. e00047–19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19.
14. Conceição-Neto O. C., da Costa B. S., Pontes L. da S. et al. Polymyxin resistance in clinical isolates of K. pneumoniae in Brazil: update on molecular mechanisms, clonal dissemination and relationship with KPC-producing strains // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 12. – P. 898125. DOI: 10.3389/fcimb.2022.898125.
15. Das S. The crisis of carbapenemase-mediated carbapenem resistance across the human-animal-environmental interface in India // Infectious Diseases Now. – 2023. – Vol. 53, № 1. – P. 104628. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.09.023.
16. El-Mahallawy H. A., El Swify M., Abdul Hak A. et al. Increasing trends of colistin resistance in patients at high-risk of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae // Annals of Medicine. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2129775.
17. Falagas M. E., Tansarli G. S., Karageorgopoulos D. E. et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // Emerging Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1170–1175. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
18. Hays J. P., Safain K. S., Almogbel M. S. et al. Extended spectrum- and carbapenemase-based β -lactam resistance in the Arabian Peninsula – a descriptive review of recent years // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1354. DOI: 10.3390/antibiotics11101354.
19. Huang P.-H., Chen W.-Y., Chou S.-H. et al. Risk factors for the development of colistin resistance during colistin treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections // Microbiology Spectrum. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e0038122. DOI: 10.1128/spectrum.00381-22.
20. Kaur A., Gandra S., Gupta P. et al. Clinical outcome of dual colistin- and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: A single-center retrospective study of 75 cases in India // American Journal of intensive care units in the hospital from 2003 to 2021: a retrospective observational study. *Ann Crit Care*, 2023, no. 2, pp. 55–65. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.
3. Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A. et al. Prevalence and antibiotic resistance of carbapenemase-producing gram-negative bacteria in saint petersburg and some other regions of the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, no. 11–12, pp. 28–38. (In Russ.)
4. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, no. 5–6, pp. 32–42. (In Russ.)
5. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriales: epidemiology, clinical significance, and possibilities for antibiotic therapy optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, vol. 65, no. 5–6, pp. 41–69. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
6. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, vol. 44, no. 2, pp.152–155. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
7. Aghapour Z., Gholizadeh P., Ganbarov K. et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance*, 2022, vol.10, no. 10, pp. 2034. DOI: 10.2147/IDR.S199844.
8. Attalla E.T., Khalil A.M., Zakaria A.S. et al. Genomic characterization of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae isolated from intensive care unit patients in Egypt. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2023, vol. 22, no. 1, pp. 82. DOI: 10.1186/s12941-023-00632-9.
9. Balkan I.I., Alkan M., Aygün G. et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2021, vol. 40, no. 10, pp. 2161–2170. DOI: 10.1007/s10096-020-04124-y.
10. Balkhair A., Saadi K.A., Adawi B.A. Epidemiology and mortality outcome of carbapenem- and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, and Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. *IJID regions*, 2023, vol. 7, pp. 1–5. DOI: 10.1016/j.ijregi.2023.01.002.
11. Ben-Chetrit E., Mc Gann P., Maybank R. et al. Colistin-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: old drug, bad bug. *Archives of Microbiology*, 2021, vol. 203, no. 6, pp. 2999–3006. DOI: 10.1007/s00203-021-02289-4.
12. Brink A.J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2019, vol. 32, no. 6, pp. 609–616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000608.
13. Bush K., Bradford P.A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 2020, vol. 33, no. 2, pp. e00047–19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19.
14. Conceição-Neto O.C., da Costa B.S., Pontes L. da S. et al. Polymyxin resistance in clinical isolates of K. pneumoniae in Brazil: update on molecular mechanisms, clonal dissemination and relationship with KPC-producing strains. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, vol. 12, pp. 898125. DOI: 10.3389/fcimb.2022.898125.
15. Das S. The crisis of carbapenemase-mediated carbapenem resistance across the human-animal-environmental interface in India. *Infectious Diseases Now*, 2023, vol. 53, no.1, pp.104628. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.09.023.
16. El-Mahallawy H.A., El Swify M., Abdul Hak A. et al. Increasing trends of colistin resistance in patients at high-risk of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Annals of Medicine*, 2022, vol. 54, no. 1, pp. 1–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2129775.
17. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, vol. 20, no. 7, pp. 1170–1175. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
18. Hays J.P., Safain K.S., Almogbel M.S. et al. Extended spectrum- and carbapenemase-based β -lactam resistance in the Arabian Peninsula – A descriptive review of recent years. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1354. DOI: 10.3390/antibiotics11101354.
19. Huang P.-H., Chen W.-Y., Chou S.-H. et al. Risk Factors for the development of colistin resistance during colistin treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections. *Microbiology Spectrum*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. e0038122. DOI: 10.1128/spectrum.00381-22.
20. Kaur A., Gandra S., Gupta P. et al. Clinical outcome of dual colistin- and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: A single-center retrospective study of 75 cases in India. *American Jour-*

- Infection Control. – 2017. – Vol. 45, № 11. – P. 1289–1291. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.028.
21. Livermore D. M., Mushtaq S., Morinaka A. et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes // The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
 22. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // International Journal of Applied & Basic Medical Research. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 32–39. DOI: 10.4103/2229-516X.198520.
 23. Narimisa N., Goodarzi F., Bavari S. Prevalence of colistin resistance of Klebsiella pneumoniae isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 29. DOI: 10.1186/s12941-022-00520-8.
 24. O'Driscoll N. H., Cushnie T. P. T., Matthews K. H. et al. Colistin causes profound morphological alteration but minimal cytoplasmic membrane perforation in populations of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa // Archives of Microbiology. – 2018. – Vol. 200, № 5. – P. 793–802. DOI: 10.1007/s00203-018-1485-3.
 25. Panigrahi K., Pathi B. K., Poddar N. et al. Colistin Resistance among multi-drug resistant gram-negative bacterial isolates from different clinical samples of ICU patients: prevalence and clinical outcomes // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. e28317. DOI: 10.7759/cureus.28317.
 26. Park S., Choi J., Shin D., Kwon K. T. et al. Conversion to colistin susceptibility by tigecycline exposure in colistin-resistant Klebsiella pneumoniae and its implications to combination therapy // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2023. – P. 107017. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107017.
 27. Pruss A., Kwiatkowski P., Masiuk H. et al. Analysis of the prevalence of colistin resistance among clinical strains of Klebsiella pneumoniae // Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 518–522. DOI: 10.26444/aaem/155253.
 28. Ramashia M., Phofa T. D., Nkowane G. M. et al. Investigation of carbapenem-resistant Enterobacteriales isolates at a tertiary laboratory in Pretoria, South Africa // Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica. – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 295–303. DOI: 10.1556/030.2023.02157.
 29. Sampaio J. L. M., Gales A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins // Brazilian Journal of Microbiology. – 2016. – Vol. 47. – P. 31–37. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.10.002.
 30. Shapovalova V., Shaidullina E., Azizov I. et al. Molecular epidemiology of mcr-1-positive Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates: results from russian sentinel surveillance (2013–2018) // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 2034. DOI: 10.3390/microorganisms10102034.
 31. Uzairue L. I., Rabaan A. A., Adewumi F. A. et al. Global prevalence of Colistin resistance in Klebsiella pneumoniae from bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis // Pathogens (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1092. DOI: 10.3390/pathogens11101092.
 32. Yousfi H., Hadjadj L., Dandachi I. et al. Colistin- and Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolates: Algeria // Microbial Drug Resistance. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 258–263. DOI: 10.1089/mdr.2018.0147.
 33. Zhang H. L., Han J. H., Lapp Z. et al. Risk factors for colistin-resistant carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the postacute care setting // Open Forum Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 9. – № 9. – P. ofac452. DOI: 10.1093/ofid/ofac452.
 21. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A. et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
 22. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 32–39. DOI: 10.4103/2229-516X.198520.
 23. Narimisa N., Goodarzi F., Bavari S. Prevalence of colistin resistance of Klebsiella pneumoniae isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 29. DOI: 10.1186/s12941-022-00520-8.
 24. O'Driscoll N.H., Cushnie T.P.T., Matthews K.H. et al. Colistin causes profound morphological alteration but minimal cytoplasmic membrane perforation in populations of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. *Archives of Microbiology*, 2018, vol. 200, no. 5, pp. 793–802. DOI: 10.1007/s00203-018-1485-3.
 25. Panigrahi K., Pathi B.K., Poddar N. et al. Colistin resistance among multi-drug resistant gram-negative bacterial isolates from different clinical samples of ICU Patients: Prevalence and clinical outcomes. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 8, pp. e28317. DOI: 10.7759/cureus.28317.
 26. Park S., Choi J., Shin D. et al. Conversion to colistin susceptibility by tigecycline exposure in colistin-resistant Klebsiella pneumoniae and its implications to combination therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2023, pp. 107017. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107017.
 27. Pruss A., Kwiatkowski P., Masiuk H. et al. Analysis of the prevalence of colistin resistance among clinical strains of Klebsiella pneumoniae. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 2022, vol. 29, no. 4, pp. 518–522. DOI: 10.26444/aaem/155253.
 28. Ramashia M., Phofa T.D., Nkowane G.M. et al. Investigation of carbapenem-resistant Enterobacteriales isolates at a tertiary laboratory in Pretoria, South Africa. *Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica*, 2023, vol. 70, no. 4, pp. 295–303. DOI: 10.1556/030.2023.02157.
 29. Sampaio J.L.M., Gales A.C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2016, vol. 47, pp. 31–37. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.10.002.
 30. Shapovalova V., Shaidullina E., Azizov I., et al. Molecular epidemiology of mcr-1-positive Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates: results from russian sentinel surveillance (2013–2018). *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 10, pp. 2034. DOI: 10.3390/microorganisms10102034.
 31. Uzairue L.I., Rabaan A.A., Adewumi F.A. et al. Global prevalence of colistin resistance in Klebsiella pneumoniae from bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1092. DOI: 10.3390/pathogens11101092.
 32. Yousfi H., Hadjadj L., Dandachi I. et al. Colistin- and Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolates: Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 258–263. DOI: 10.1089/mdr.2018.0147.
 33. Zhang H.L., Han J.H., Lapp Z. et al. Risk factors for colistin-resistant carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the postacute care setting. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022, vol. 9, no. 9, pp. ofac452. DOI: 10.1093/ofid/ofac452.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ
Москвы, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.

Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский
Университет), МЗ РФ (Сеченовский Университет),
19048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S. S. Yudin City Clinical Hospital,
4, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russia

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, p. 2, Trubetskaya str., Moscow, 19048, Russia

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

Сычев Игорь Николаевич

канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; зав. отделом клинической фармакологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: sychevigor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2970-3442, SPIN: 7282-6014, Author ID: 1049591

Игнатенко Ольга Викторовна

канд. мед. наук, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: ovignatenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6353-2552, SPIN: 5725-6979, Author ID: 689517

Яковлев Сергей Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; врач-клинический фармаколог, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: antimicrob@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7606-8608, SPIN: 9313-1453, Author ID: 661900

Федина Людмила Владимировна

врач клинический фармаколог, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: fedina201368@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6417-9535, SPIN: 1961-7486, Author ID: 1130463

Бурмистрова Елена Николаевна

зав. бактериологической лабораторией, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: chiefbak@gkbyudina.ru, ORCID: 0000-0003-4757-3845

Суворова Маргарита Петровна

канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; врач-клинический фармаколог, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: margarita-suv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1389-6454, SPIN: 8352-9251, Author ID: 840268

Растворова Татьяна Дмитриевна

ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
E-mail: rastvorova.tatiana.d@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4606-4507.

Sychev Igor N.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of Clinical Pharmacology Department, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: sychevigor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2970-3442, SPIN: 7282-6014, Author ID: 1049591.

Ignatenko Olga V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: ovignatenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6353-2552, SPIN: 5725-6979, Author ID: 689517

Yakovlev Sergey V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy № 2 at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Clinical Pharmacologist, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: antimicrob@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7606-8608, SPIN: 9313-1453, Author ID: 661900

Fedina Ludmila V.

Clinical Pharmacologist, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: fedina201368@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6417-9535, SPIN: 1961-7486, Author ID: 1130463

Burmistrova Elena N.

Head of Bacteriologic Laboratory, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: chiefbak@gkbyudina.ru, ORCID: 0000-0003-4757-3845.

Suvorova Margarita P.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy № 2 at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Clinical Pharmacologist, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: margarita-suv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1389-6454, SPIN: 8352-9251, Author ID: 840268

Rastvorova Tatiana D.

Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
E-mail: rastvorova.tatiana.d@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4606-4507

Стригунова Евгения Владимировна

ординатор кафедры клинической фармакологии
и терапии, Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования.

E-mail: strigunkova.eva@gmail.com,

ORCID: 0000-0003-4431-248X

Мухамадиев Рэис Харисович

ординатор кафедры клинической фармакологии
и терапии, Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования.

E-mail: rmuhamadiev@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-8052-4984

Strigunkova Evgenia V.

Resident of the Department of Clinical Pharmacology
and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education.

E-mail: strigunkova.eva@gmail.com,

ORCID: 0000-0003-4431-248X

Mukhamadiev Reis Kh.

Resident of the Department of Clinical Pharmacology
and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education.

E-mail: rmuhamadiev@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-8052-4984



Динамика маркеров системного эндотоксикоза у пациентов с грамотрицательным септическим шоком на фоне применения ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации: проспективное мультицентровое исследование

С. В. МАСОЛИТИН^{1,3}, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{2,3}, И. Н. ТЮРИН³, Е. М. ШИФМАН^{2,3}, М. А. МАГОМЕДОВ^{1,3}, Е. Б. ГЕЛЬФАНД³, С. В. ЛОМИДЗЕ³, А. О. БЫКОВ^{2,3}, Л. А. ГРИШИНА¹, И. В. КОЛЕРОВА¹, Д. В. ЛОСЕВ¹, К. Ф. ШУКУРОВА¹, Н. А. КАШЕНЦЕВА¹, Н. А. ГАГИЕВА¹

¹ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, РФ

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Выбор метода и времени начала экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) при септическом шоке (СШ), осложненном острым почечным повреждением (ОПП), является дискуссионной проблемой.

Цель. Оценить влияние различных тактик ЭКД на динамику маркеров системного эндотоксикоза и кислотно-основного состояния (КОС) у больных с СШ осложненного ОПП.

Материалы и методы. В исследование включены 57 пациентов. 1-я группа – 36 пациентов, которым применяли продленную вено-венозную гемодиализацию (ПГДФ) по неотложным показаниям. 2-я группа (21 пациент) – ранняя комбинированная ЭКД (ЛПС-сорбция и ПГДФ). Выполняли сравнительный анализ основных лабораторных показателей между группами.

Результаты. Ранняя комбинированная ЭКД позволила снизить концентрацию лейкоцитов к 3-м суткам терапии с 20,6 до 12,5·10⁹/л (39,3 %) от исходного уровня во 2-й группе, и с 22,2 до 19,15·10⁹/л (13,7 %) в 1-й группе (p = 0,04). Уровень С-реактивного белка к 5-м суткам терапии снизился с 284 до 145 мг/л (48,9 %) во 2-й группе и с 299,3 до 199,8 мг/л (33,2 %) в 1-й группе (p = 0,02); прокальцитонина – с 7,2 до 1,6 нг/мл (77,8 %) к 5-м суткам терапии во 2-й группе и с 7,8 до 4,45 нг/мл (42,9 %) в 1-й группе (p = 0,02); pH к 3-м суткам терапии – с 7,17 до 7,34 во 2-й группе и с 7,19 до 7,27 в 1-й группе (p = 0,04). Уровень ИЛ-6 снизился с 764,9 до 361,7 пг/мл (52,7 %) к 5-м суткам терапии во 2-й группе и с 700,1 до 542,5 пг/мл (22,5 %) – в 1-й группе (p = 0,007).

Выводы. Ранняя комбинированная ЭКД быстрее снижает маркеры системного эндотоксикоза и купирует нарушения КОС, чем ПГДФ.

Ключевые слова: септический шок, острое почечное повреждение, заместительная почечная терапия, ЛПС-сорбция, интерлейкин-6

Для цитирования: Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Шифман Е. М., Магомедов М. А., Гельфанд Е. Б., Ломидзе С. В., Быков А. О., Гришина Л. А., Колерова И. В., Лосев Д. В., Шукурова К. Ф., Кашенцева Н. А., Гагиева Н. А. Динамика маркеров системного эндотоксикоза у пациентов с грамотрицательным септическим шоком на фоне применения ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации: проспективное мультицентровое исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 35–45. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-35-45.

Dynamics of markers of systemic endotoxemia in patients with gram-negative septic shock during the use of early combined extracorporeal detoxification: a prospective multicentric study

S. V. MASOLITIN^{1,3}, D. N. PROTSENKO^{2,3}, I. N. TYURIN³, E. M. SHIFMAN^{2,3}, M. A. MAGOMEDOV^{1,3}, E. B. GELFAND³, S. V. LOMIDZE³, A. O. BYKOV^{2,3}, L. A. GRISHINA¹, I. V. KOLEROVA¹, D. V. LOSEV¹, K. F. SHUKUROVA¹, N. A. KASHENTSEVA¹, N. A. GAGIEVA¹

¹ Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. The choice of the method and time of initiation of extracorporeal detoxification (ECD) in septic shock (SSh) complicated by acute kidney injury (AKI) is a debatable problem.

The objective was to evaluate the influence of various ECD tactics on the dynamics of markers of systemic endotoxemia and acid-base status (ABS) in patients with SSh complicated by AKI.

Materials and methods. Study included 57 patients. Group 1 – 36 patients used continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) for urgent indications. Group 2 – 21 patients used early combined ECD (LPS-sorption and CVVHDF). A comparative analysis of the main laboratory parameters between the groups was performed.

Results. Early combined ECD made it possible to reduce the concentration of leukocytes by the 3rd day of therapy from 20.6 to 12.5·10⁹/l (39.3 %) from the initial level in group 2, and from 22.2 to 19.15·10⁹/l (13.7 %) in group 1 (p=0.04); C-reactive protein by the 5th day of therapy from 284 to 145 mg/l (48.9 %) in group 2, and from 299.3 to 199.8 mg/l (33.2 %) in group 1 (p=0.02); procalcitonin by the 5th day of therapy from 7.2 to 1.6 ng/ml (77.8 %) in group 2, and from 7.8 to 4.45 ng/ml (42.9 %) in group 1 (p=0.02); pH by the 3rd day of therapy from 7.17 to 7.37 in group 2, and from 7.19 to 7.27 in group 1 (p=0.04); IL-6 level by the 5th day of therapy from 764.9 to 361.7 pg/ml (52.7 %) in group 2, and from 700.1 to 542.5 pg/ml (22.5 %) in group 1 (p=0.007).

Conclusions. Early combined ECD more quickly reduces markers of systemic endotoxemia and eliminates impairment of ABS, than CVVHDF.

Key words: septic shock, acute kidney injury, renal replacement therapy, LPS absorption, interleukin-6

For citation: Masolitin S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Magomedov M. A., Shifman E. M., Grishina L. A., Gelfand E. B., Bykov A. O., Lomidze S. V., Kolerova I. V., Losev D. V., Shukurova K. F., Kashentseva N. A., Gagieva N. A. Dynamics of markers of systemic endotoxemia in patients with gram-negative septic shock during the use of early combined extracorporeal detoxification: a prospective multicentric study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 35–45. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-35-45.

Для корреспонденции:
Сергей Викторович Масолитин
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Correspondence:
Sergey V. Masolitin
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Введение

В настоящее время под сепсисом принято понимать патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции (острое изменение в шкале SOFA – более 2 баллов вследствие инфекции) [41, 42].

Несмотря на совершенствование основных принципов интенсивной терапии, летальность от сепсиса достигает 11 миллионов человек в год (19,7% от всех смертей) и остается основной причиной неблагоприятного исхода в отделениях реанимации и интенсивной терапии всех стран мира [44]. Наиболее опасным и тяжелым вариантом течения сепсиса является септический шок, который сопровождается циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями [41, 42], а также сопряжен с высоким риском летального исхода [10, 29, 44]. Летальность от септического шока составляет более 50%, а при наличии отягощающих факторов течения заболевания превышает 80% [8, 11, 12]. Более чем в 75% септический шок осложняется развитием острого почечного повреждения (ОПП), что значительно усугубляет течение заболевания и увеличивает риски неблагоприятного исхода [31, 33].

Патогенетические модели запуска патологического процесса имеют некоторые отличия на начальных этапах развития в зависимости от вида микроорганизмов. Развитие воспалительного процесса после инвазии грамотрицательных бактерий происходит вследствие попадания в системный кровоток липополисахарида (ЛПС), который является структурным компонентом стенки микроорганизмов. Свободный ЛПС в крови после взаимодействия с липополисахарид-связывающим белком транспортируется к макрофагам, связываясь с их рецепторами (СД-14). Далее сигнал через рецептор (TLR4) посредством внутриклеточного транскрипционного фактора (NF- κ B) активирует ядерную ДНК, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) [20, 23].

В основе развития грамположительного сепсиса и септического шока лежат взаимодействие структуры клеточной стенки (пептидогликан и липотейхоевые кислоты) грамположительных бактерий с Toll-подобными рецепторами (TLR2). Итогом активации данного пути также является транскрипция ядерной ДНК, кодирующей синтез провоспалительных субстанций: лейкоцидины, гемолизина и пенициллинсвязывающие белки [13, 21, 24].

Таким образом, какой бы путь не был задействован при взаимодействии микроорганизмов с Toll-подобными рецепторами (TLR), итогом явля-

ется активация макрофагов и индукция пула сред-немолекулярных воспалительных веществ, которые активируют целый ряд органных и системных нарушений, лежащих в основе синдрома полиорганной недостаточности [27].

Комплексная интенсивная терапия септического шока многогранна и складывается из множества компонентов: респираторная, инфузионная, антимикробная, вазопрессорная, нутриционная, симптоматическая терапия, профилактика стресс-повреждения желудочно-кишечного тракта и тромботических осложнений, что является предметом неоднократных разногласий и пересмотров [17, 36].

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о сроках начала, тактике и методах применения экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) у больных с септическим шоком, осложненным острым повреждением почек (ОПП). Очевидно, что эффективность применения методов детоксикации обусловлена элиминацией из системного кровотока различных факторов эндогенной интоксикации, имеющих существенное патогенетическое значение [1, 7, 34]. Эффективность методов зависит прежде всего от метода детоксикации, режима и параметров; времени начала терапии; характеристики массообменного устройства; объема замещения; эффективности проведения антикоагуляции [3, 19, 38, 43]. Учитывая патогенетическую модель развития септического шока, обоснованно считается, что наиболее перспективными и эффективными методами детоксикации являются селективная гемосорбция липополисахарида (ЛПС-сорбция) и различные варианты заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2, 9, 25, 37, 39].

Детоксикационный потенциал или эффективность методов детоксикации при их использовании в составе интенсивной терапии септического шока достигаются разными путями, определяемыми конкретными механизмами массопереноса и диапазоном удаляемых из системного кровотока факторов эндогенной интоксикации (среднемолекулярные соединения), обуславливающих развитие органных дисфункций, основными из которых при развитии грамотрицательного сепсиса являются бактериальный эндотоксин, а также различные про- и противовоспалительные цитокины [6, 14, 15, 26, 43, 46]. Стоит отметить, что достижение максимальной эффективности метода ЭКД (детоксикационный потенциал) напрямую зависит от возможности удалять или снижать концентрацию различных факторов эндогенной интоксикации, что достигается изолированно или в комбинации с другими устройствами [1, 6, 18, 25, 32].

Объективные данные об эффективности комбинированных методов ЭКД в литературе отсутствуют, противоречивы показания к инициации ЗПТ,

результаты оценки эффективности, влияния различных методов на прогноз и исход заболевания в целом. При этом к настоящему времени рациональный подход, отвечающий основополагающим принципам доказательной медицины, к использованию данной методики не разработан.

Цель исследования – оценить влияние различных тактик экстракорпоральной детоксикации на динамику маркеров системного эндотоксикоза и кислотно-основного состояния (КОС) у больных с септическим шоком, осложненным острым повреждением почек.

Материалы и методы

В проспективное мультицентровое исследование включено 57 пациентов хирургического профиля с клиникой септического шока (СЕПСИС-3, 2016), лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова» г. Москвы, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» г. Москвы, ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина» г. Москвы.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией после получения разрешения Этического комитета клиники (№ 5 от 31.05.2016 г.).

Критерии включения: наличие одновременно клиники ОПП (KDIGO I) и следующих клинико-лабораторных признаков септического шока (СЕПСИС-3, 2016) [37, 38]:

1) обнаружение грамотрицательных возбудителей в посеве крови или локализация очага инфекции, предполагающая наличие грамотрицательных возбудителей; или подозреваемая инфекция, о которой можно было судить по состоянию пациента, наличию минимум 2 критериев системной воспалительной реакции и уровню прокальцитонина (ПКТ) ≥ 2 нг/мл;

2) тяжесть органной дисфункции, оцениваемой по шкале Sepsis-related Organ failure Assessment (SOFA) > 2 баллов как результат явной или предполагаемой инфекции;

3) необходимость применения вазопрессорной поддержки после введения жидкостей для поддержания среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. и содержание лактата в сыворотке крови > 2 ммоль/л (дополнительно, для диагноза септического шока).

Критерии исключения: терминальное состояние, продолжающееся внутреннее кровотечение или высокий риск его развития, атоническая кома, тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка $< 25\%$), декомпенсированная печеночная недостаточность, масса тела меньше 20 кг, возраст < 18 , беременные женщины, септический шок без клиники ОПП.

У всех пациентов верифицирован очаг инфекции, выполнено оперативное лечение (санация) и продолжено проведение комплексной интенсивной

терапии в соответствии с международными рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока: введение антимикробных препаратов, вазопрессорная поддержка, инфузионная терапия, парентеральное питание и/или нутритивная поддержка питательными смесями через назогастральный зонд, профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта, респираторная поддержка, профилактика тромбоэмболических осложнений, симптоматическая терапия [17, 45].

При поступлении пациентов в ОРИТ и в динамике ежедневно тяжесть состояния и риск неблагоприятного исхода оценивали по шкале APACHE II, выраженность органной дисфункции по шкале SOFA. Диагностику ОПП включенным в исследование пациентам с токсическим рабдомиолизом осуществляли с учетом рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Стадию ОПП определяли при поступлении в ОРИТ и далее ежедневно в ходе динамического наблюдения. С целью оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполняли исследование концентрации цистатина-С в крови. Определение концентрации цитокина в сыворотке крови (IL-6) проводили в 1-е (до процедуры и после процедуры), 3-и, 5-е сутки терапии.

Всем пациентам в ходе проведения интенсивной терапии выполняли стандартный мониторинг гемодинамических и клинико-лабораторных показателей. При проведении статистического анализа учитывали худший из параметров, зарегистрированных в течение суток. В ходе исследования в зависимости от сроков включения методов ЭКД в комплексную интенсивную терапию сформировали 2 группы пациентов.

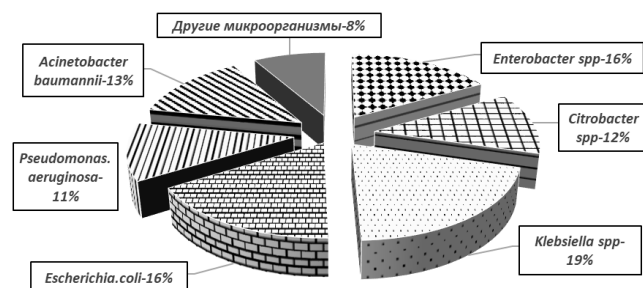
В состав 1-й группы включены 36 пациентов, лечение которых с применением мероприятий стандартной комплексной интенсивной терапии не привело к снижению выраженности ОПП. В ходе лечения пациентов 1-й группы придерживались стандартных (классических) показаний к началу ЗПТ (KDIGO III), заключавшихся в развитии выраженных нарушений функций почек, представляющих непосредственную угрозу жизни, несмотря на базовый комплекс интенсивной терапии, проводимый в полном объеме. Такими показаниями являлись: выраженная уремия с повышением концентрации мочевины крови более 40 ммоль/л; анурия или олигурия, рефрактерная к применению диуретиков, повышение уровня калия в крови более 6,5 ммоль/л; тяжелый метаболический ацидоз с рН менее 7,15, рефрактерный к проведению инфузионной коррекции нарушений кислотно-основного состояния. Замещение функции почек проводили в режиме ПГДФ. Медиана начала ПГДФ – 58,5 (54; 75) часов.

В состав 2-й группы ($n = 21$) включены пациенты, при лечении которых применяли комбинированную методику ЭКД, включавшую последовательное проведение ЛПС-сорбции и ПГДФ. В качестве показаний к началу проведения ЭКД для лечения

Таблица 1. Исходные значения клинических показателей в исследуемых группах, Ме (Q1; Q3)**Table 1. Initial values of clinical indicators in the studied groups, Me (Q1; Q3)**

Показатель	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)	p
Мужчин, n	19	11	1,0
Женщин, n	17	10	
Возраст, годы	63 (45; 67)	57,5 (41,5; 61,25)	0,6
SOFA, баллы	7 (6; 8,5)	7 (5,5; 8)	0,49
APACHE II, баллы	23,5 (22; 24,5)	22 (20; 23,5)	0,1
KDIGO, стадия	I	I	1,0
САД, мм рт. ст.	51,5 (41,7; 67,2)	46 (39,7; 51,5)	0,2
ЧСС, в минуту	120,5 (114; 127)	119 (114,5; 128,5)	0,92
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,61 (4,27; 5,21)	4,52 (4,32; 5,4)	0,82
Гемоглобин, г/л	99 (97,5; 143,7)	111 (105; 127)	0,72
Гематокрит, %	27,9 (26,6; 38,3)	37 (31,4; 41,2)	0,14
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	142,5 (101; 222)	203 (166,9; 250)	0,19
pH	7,19 (7,15; 7,24)	7,17 (7,1; 7,23)	0,56
BE	-8,9 (-7,4; -5,5)	-8,9 (-12,2; -5,35)	0,24
Лактат, ммоль/л	4,1 (3,55; 4,42)	4,3 (3,2; 6,2)	0,67
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	22,2 (18,3; 24,4)	20,6 (19,7; 26,4)	0,81
Палочкоядерные нейтрофилы, %	25 (21,7; 34)	22 (19; 25)	0,34
СРБ, мг/л	299,3 (232,8; 403,3)	284 (235,5; 299,7)	0,28
РСТ, нг/мл	7,8 (6,2; 8,6)	7,2 (5,8; 8,8)	0,67
IL-6, пг/мл	700,1 (625,1; 845,2)	764,9 (680,1; 857,3)	0,83
Цистатин-С, мг/мл	25,2 (20,25; 27,4)	22,6 (21,1; 24,55)	0,32
Мочевина, ммоль/л	28,9 (23,1; 33,9)	27,9 (22,5; 34,6)	0,92
Креатинин, мкмоль/л	271 (208; 287)	320 (252,1; 445)	0,21
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	40 (38; 46,8)	36 (27,5; 42)	0,14

Примечание: САД – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок; РСТ – прокальцитонин; IL-6 – интерлейкин-6; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; pH-водородный показатель; BE – избыток оснований крови.

**Рис. 1. Микробиологический спектр возбудителей, выделенных у пациентов хирургического профиля****Fig. 1. Microbiological spectrum of pathogens isolated from surgical patients**

пациентов 2-й группы принимали срок не менее 8 часов от момента проведенного оперативного лечения (санации очага), сохраняющуюся или нарастающую клинику нестабильной гемодинамики и вазопрессорной поддержки; четко выявляемые признаки септического шока и ОПП. Медиана начала комбинированной ЭКД составила 14 (10; 18) часов.

Операцию ЛПС-сорбции проводили посредством сорбционной системы: «Эфферон-ЛПС» на аппарате Multifiltrate (Fresenius Medical Care) в режиме гемоперфузии (НР) с использованием стандартного картриджа «multiFiltrateCassette» (Fresenius Medical Care). Данный сорбент имеет точку отсечения до

65 кДа, что позволяет эффективно удалять из системного кровотока вещества со среднемoleкулярной массой, а ковалентно иммобилизованный лиганд к домену липида А сорбирует молекулы ЛПС. Процедуру сорбции осуществляли со скоростью кровотока 100–150 мл/мин. Продолжительность операции составляла от 6 до 8 часов.

Далее проводили продленную вено-венозную гемодиализацию (ПГДФ) в режиме постдилюции с помощью аппарата MultiFiltrate (Fresenius Medical Care) с использованием стандартного набора картриджа «Kit-8», который содержит комплект кровопроводящих магистралей и высокопроницаемый гемофильтр AV1000S на основе полисульфоновой мембраны с площадью поверхности 1,8 м².

Методика проведения ПГДФ в обеих группах была однотипной. В ходе нее с целью поддержания достаточной скорости ультрафильтрации и объема замещения, а также предупреждения значимой рециркуляции применяли скорость кровотока от 200 до 300 мл/мин. Потоки замещения при этом составляли 30–40 мл/кг в сутки. Объем и скорость ультрафильтрации подбирали индивидуально. Длительность операции ПГДФ составляла от 24 до 72 часов. При проведении ЭКД применяли стандартные бикарбонатные растворы официального приготовления в двухкомпонентной упаковке

Таблица 2. Основные лабораторные маркеры эндогенной интоксикации, Ме (Q1; Q3)

Table 2. The main laboratory markers of endogenous intoxication, Me (Q1; Q3)

Параметр	Группа	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	1	22,2 (18,3; 24,4)	17,65 (14,9; 24,7)	19,15 (14,8; 23,9)	20,25 (19,2; 21,3)	9,25 (8,45; 18,3)*
	2	20,6 (19,7; 26,4)	20,3 (18,2; 22,6)	12,5 (11,25; 13,6)**	18,2 (10,9; 18,75)**	7,7 (7,41; 8,85)**
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1	25 (21,7; 34)	21,5 (18; 25)	23 (18,7; 26,3)	17 (14; 23)*	18 (14; 25)*
	2	22 (19; 25)	21 (16,5; 24,5)	18 (17; 21)*	14 (12; 15,5)**	10 (9,5; 15)**
СРБ, мг/л	1	299,3 (232,8; 403,3)	250,8 (219,6; 313,7)	250,7 (216,1; 301)	199,8 (186,6; 243,6)*	189,1 (149,7; 207,8)*
	2	284 (235,5; 299,7)	229 (216,8; 270)	189,1 (165,1; 233,15)*	145 (120,2; 174,1)**	102,3 (85,1; 157,3)**
PCT, нг/мл	1	7,8 (6,2; 8,6)	6,18 (5,56; 6,88)	5,45 (4,7; 7,6)	4,45 (2,7; 6,3)	2,8 (1,9; 6,7) *
	2	7,2 (5,8; 8,8)	5,1 (4,5; 6,8)	6,3 (4,9; 11,2)	1,6 (0,5; 3,3)**	1,1 (0,7; 2,7)**

П р и м е ч а н и е: * – значимые различия (тест критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) в концентрации лейкоцитов, палочкоядерного сдвига, СРБ, PCT по сравнению с 1 сутками; * – значимые различия (U-теста Мани – Уитни, $p < 0,05$) в концентрации лейкоцитов, палочкоядерного сдвига, СРБ, PCT между группами.

Таблица 3. Оценка кислотно-основного состояния исследуемых групп, Ме (Q1; Q3)

Table 3. Assessment of the acid-base state of the studied groups, Me (Q1; Q3)

Параметр	Группа	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
pH	1	7,19 (7,15; 7,24)	7,23 (7,18; 7,26)	7,27 (7,18; 7,32)	7,33 (7,26; 7,34)*	7,35 (7,3; 7,37)*
	2	7,17 (7,1; 7,23)	7,26 (7,21; 7,32)*	7,34 (7,28; 7,37) **	7,38 (7,35; 7,4)**	7,39 (7,36; 7,39)**
BE, ммоль/л	1	-8,9 (-7,4; -5,5)	-6,1 (-7,2; -3,7)	-5,9 (-8,6; -2,9)	-3,2 (-4,2; -2,6)*	-3,1 (-4,6; -1,1)*
	2	-8,9 (-12,2; -5,35)	-5,1 (-5,7; -3,1)*	-1,1 (-3,5; -0,1)**	-1,4 (-1,9; -0,2)**	0,3 (-1,6; -0,9)**
Лактат, ммоль/л	1	4,1 (3,55; 4,42)	2,7 (2,3; 4,1)	3,2 (2,4; 4,9)	2,6 (1,9; 2,9)*	0,25 (0,1; 0,9)*
	2	4,3 (3,2; 6,2)	2,1 (1,8; 5,1)*	1,8 (1,4; 2,15)**	1,7 (1,2; 1,8)**	1,4 (1,1; 1,5)**

П р и м е ч а н и е: * – значимые различия (тест критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) в оценке динамики pH, BE, лактата по сравнению с 1-ми сутками; * – значимые различия (U-теста Мани – Уитни, $p < 0,05$) в оценке динамики pH, BE, лактата между группами.

объемом 5000 мл. Системную антикоагуляцию при проведении операций ЭКД осуществляли путем болюсного введения нефракционированного гепарина (500–1000 ЕД/час). Расчет дозы антикоагулянта производили с учетом результатов лабораторного исследования системы гемостаза. В табл. 1 представлены основные клинические и лабораторные показатели на момент поступления в ОРИТ.

У всех пациентов, включенных в исследование, был определен микробиологический спектр возбудителей (рис. 1).

На момент включения в исследование клинические группы сопоставимы и значимо не отличались между собой ($p > 0,05$ по всем параметрам).

Методы статистики. Полученные в результате исследования данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). С целью характеристики нормальности распределения данных использовали метод Шапиро – Уилка. Для проверки статистических гипотез (между группами) применяли непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для определения достоверности изменений признаков при наблюдении в динамике (внутригрупповой или парный) применяли критерий Уилкоксона. С целью выявления различий качественных признаков между выборками использовали точный критерий Фишера. В качестве критерия статистической значимости принимали значение ошибки первого рода с $p < 0,05$.

Результаты

1. Оценка маркеров эндогенной интоксикации.

Проведенный анализ основных лабораторных показателей эндогенной интоксикации в виде динамики лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, С-реактивного белка, прокальцитонина представлены в табл. 2, уровень дополнительных маркеров в виде концентрации ИЛ-6 и эндотоксина – в табл. 3.

Проведенный анализ внутригрупповой динамики лейкоцитов продемонстрировал, что в 1-й группе (проведение ПГДФ по жизненным показаниям) снижение лейкоцитов наблюдалось на 7-е сутки терапии ($p = 0,0025$) по сравнению со 2-й группой (ранняя ПГД и ЛПС-сорбция) с 3-х суток терапии ($p = 0,011; 0,009; 0,004$). Итоговое снижение концентрации лейкоцитов к 7-м суткам терапии отмечается на 58,3% в 1-й группе и на 62,6% во 2-й группе соответственно. Значимые межгрупповые отличия были отмечены с 3-х суток комплексной интенсивной терапии ($p = 0,04; 0,03; 0,04$).

Анализируя внутригрупповую динамику морфологии лейкоцитов, в 1-й группе значимое снижение показателей наблюдалось к 5-м и 7-м суткам терапии ($p = 0,004; 0,005$), во 2-й группе к 3-м суткам терапии ($p = 0,01; 0,004; 0,003$). К 7-м суткам снижение концентрации палочкоядерных нейтрофилов отмечалось 28,1 и 54,5%, для 1-й и 2-й групп соответственно. Межгрупповые отличия наблюдались с 5-х суток ($p = 0,03; 0,02$).

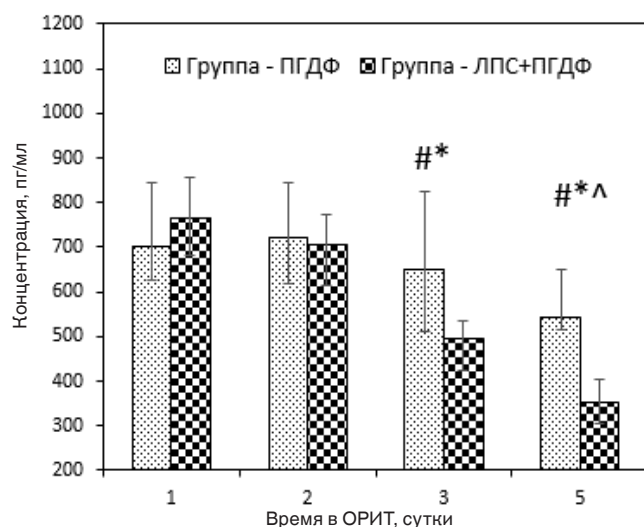


Рис. 2. Динамика концентрации интерлейкина-6: * – значимые различия (тест критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) в динамике интерлейкина-6 для 2-й группы, между 1-ми и 3-ми; 1-ми и 7-ми сутками; ^ – значимые различия (тест критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) в динамике интерлейкина-6 для 1-й группы между 1-ми и 7-ми сутками; # – значимые различия (U-теста Манна – Уитни, $p < 0,05$) в динамике интерлейкина-6 между группами

Fig. 2. Dynamics of interleukin-6 concentration: * – significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the dynamics of interleukin-6 for group 2, between the 1st and the 3rd; the 1st and the 7th day; ^ – significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the dynamics of interleukin-6 for group 1, between the 1st and the 7th day; # – significant differences (Mann – Whitney U test, $p < 0.05$) in the dynamics of interleukin-6 between groups

Выполненный внутригрупповой анализ концентрации СРБ показал, что значимое снижение в 1-й группе наблюдается с 5-го к 7-м суткам терапии ($p = 0,01$; $0,005$), в отличие от 2-й группы, где снижение концентрации наблюдается уже с 3-х суток терапии ($p = 0,02$; $0,008$; $0,01$). Динамика снижения к 7-м суткам терапии составила 36,7 и 63,9% соответственно. Межгрупповые отличия прослеживались с 5-х к 7-м суткам терапии ($p = 0,02$; $0,03$).

Внутригрупповая динамика концентрации прокальцитонина показала значимое снижение по отношению к исходным значениям в 1-й группе к 7-м суткам терапии ($p = 0,045$), а во 2-й группе – с 5-х суток ($p = 0,004$; $0,003$). Снижение составило 64,1 и 84,7% в 1-й и 2-й группах соответственно.

Межгрупповая динамика продемонстрировала значимые отличия 1-й группы к 5-м суткам терапии ($p = 0,02$ и $0,04$).

Динамика концентрации интерлейкина-6 представлена на рис. 2.

Проведенный анализ динамики концентрации ИЛ-6 показал статистически значимое снижение данного маркера к 5-м суткам терапии с 700,1 пг/мл до 542,5 пг/мл ($p = 0,046$) что составило 22,5% от исходного уровня в 1-й группе. При применении комбинированной ЭКД также отмечается положительная динамика (после процедуры ЛПС-сорбции) в виде достоверного регресса уже к 3-м суткам терапии с 764,9 пг/мл до 493,2 пг/мл, что состави-

ло 35,5% от исходного уровня ($p = 0,026$), а к 5-м суткам терапии снижение составило 52,7% от исходной концентрации – до 361,7 пг/мл ($p = 0,001$). Значимые межгрупповые отличия в концентрации ИЛ-6 прослеживались с 3-х по 5-е сутки терапии ($p = 0,042$; $0,007$).

2. Оценка кислотно-основного состояния.

В табл. 3 представлена динамика основных показателей кислотно-основного состояния в исследуемых группах на фоне проводимой комплексной интенсивной терапии и различных подходов к ЭКД.

Внутригрупповая динамика уровня pH медленно увеличивалась и достигала статистически значимых различий к 5-м суткам терапии ($p = 0,005$; $0,003$) в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, где аналогичный результат достигал на 2-е сутки и далее к 7-му дню терапии ($p = 0,003$; $0,03$; $0,002$; $0,006$). Статистически значимые межгрупповые отличия наблюдались с 3-х суток терапии ($p = 0,04$; $0,03$; $0,02$).

Аналогичные результаты, были получены при анализе буферных оснований и уровня лактата крови. В группе проведения ПГДФ по неотложным показаниям, статистически значимая стабилизация показателей наблюдалась к 5-м суткам терапии ($p = 0,01$; $0,003$ (BE) и $p = 0,002$; $0,005$ (лактат) и в группе, комбинированной ЭКД – со 2-х суток интенсивной терапии ($p = 0,01$; $0,003$; $0,02$; $0,003$ (BE) и $p = 0,04$; $0,005$; $0,03$; $0,005$ (лактат). Межгрупповые отличия со статистически значимой разницей наблюдались с 3-х суток терапии для обеих показателей ($p = 0,01$; $0,01$; $0,04$ (BE) и $p = 0,01$; $0,04$; $0,03$ (лактат).

Обсуждение

Перед практическими врачами всегда стоит вопрос выбора времени начала процедуры и метода ЭКД [1, 22, 26, 30, 32, 46]. Проведенное исследование достоверно и убедительно продемонстрировало, что включение в комплексную интенсивную терапию ранней комбинированной ЭКД позволило добиться значимого снижения концентрации ИЛ-6 к 5-м суткам терапии на 52,7% от исходной концентрации, по сравнению с изолированной ПГДФ по жизненным показаниям (22,5%, $p < 0,05$) (см. рис. 2). Элиминация из системного кровотока эндотоксина и средне молекулярных соединений на ранних этапах типового патологического процесса приводила к снижению выраженности системного воспаления и как следствие выраженности органной дисфункции. Отражение данного процесса выражалось в редукции концентрации лейкоцитов к 7-м суткам терапии на 58,3% в 1-й группе и на 62,6% – во 2-й группе соответственно, палочкоядерных нейтрофилов – на 28,1 и 54,5%, СРБ – на 36,7 и 63,9%, РСТ – на 64,1 и 84,7% соответственно (см. табл. 2) ($p < 0,05$). Данные положительные эффекты связаны, на наш взгляд, не только с временем раннего начала ЛПС-сорбции (элиминацией эндотоксина как триггера развития патологического процесса), но и с пористым строением матрицы сор-

бента: содержащего мезопоры, и лиганд, что обеспечивает избирательное воздействие сорбента сразу на 2 типа разнородных терапевтических мишеней (эндотоксины и цитокины). Также стоит отметить положительное влияние раннего использования гемофильтра с высокой точкой отсечения (cut-off point). Данные гемофильтры позволяют эффективно элиминировать из системного кровотока средне молекулярные медиаторы воспаления на фоне проведения процедуры ПГДФ (интерлейкины, продукты перекисного окисления липидов и др.) размером до 30 кДа. Таким образом, суммарный детоксикационный потенциал 2 процедур, механизмом действия основанных на разных физических принципах (сорбции, конвекции, диффузии), позволяет в короткие сроки снизить концентрацию маркеров системного токсикоза. Полученные нами данные согласуются с мнением как отечественных, так и зарубежных коллег [2, 30, 32, 35, 37, 47]. Важным результатом применения методов экстракорпоральной детоксикации следует отметить раннюю коррекцию кислотно-основного состояния (см. табл. 3). Уже ко 2-м суткам терапии мы наблюдали восстановление водородного показателя (рН), оснований крови (ВЕ) и уровня лактата, что убедительно демонстрирует выраженные положительные эффекты раннего применения комбинированной ЭКД, по сравнению с применением ПГДФ по неотложным показаниям, где положительный эффект достигался лишь к 5-м суткам терапии. По мнению многих авторов, ранее купирование кислотно-основного равновесия имеет огромное значение в стабилизации гемодинамических показателей, течения и исходах заболевания в целом [14, 16, 18, 28]. Особенно стоит отметить ранее улучшение тканевой перфузии, доказанное в виде снижения уровня лактата крови со 2-х суток применения комбинированной экстракорпоральной детоксикации ($p < 0,05$). По всей видимости, данный эффект обусловлен тем, что лактат имеет небольшую молекулярную массу (около 90 Да), что обуславливает его свободное удаление из системно-

го кровотока через гемофильтр при проведении процедуры ПГДФ, а с другой стороны, ранее нивелирование высокой активности процессов системного воспалительного ответа приводит к улучшению тканевой перфузии. Следовательно, наиболее важным свойством, определяющим эффективность применения ранней комбинированной ЭКД, представляется ее способность напрямую элиминировать или опосредованно снижать уровень патогенетически значимых факторов эндогенной интоксикации и корректировать кислотно-основное состояние организма [2, 5, 4, 8, 9, 28].

Таким образом, мы наблюдаем неоспоримые положительные эффекты раннего применения комбинированной ЭКД в виде ЛПС-сорбции и ПГДФ, нашедшие свое отражение в быстром купировании маркеров системного эндотоксикоза и коррекции кислотно-основного состояния, перед изолированным применением ПГДФ по неотложным показаниям. Следовательно, весьма целесообразно применение данной комбинации методов в ранний период септического шока, что, на наш взгляд, является патогенетически обоснованным, целесообразным и необходимыми методом лечения.

Выводы

1. Включение ранней комбинированной ЭКД снижает маркеры системного токсикоза (лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы, С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-6) к 3-м суткам терапии.
2. Применение комбинированной ЭКД в ранний послеоперационный период, позволяет ускорить нормализацию кислотно-основного состояния (рН, ВЕ, лактат).
3. Применение ранней комбинированной ЭКД является патогенетически обоснованным и необходимым шагом лечения больных с септическим шоком, осложненным острым почечным повреждением.

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. Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Соколов Д. В. и др. Опыт применения селективной лпс-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 68–73. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73.
2. Магомедов М. А., Ким Т. Г., Масолитин С. В. и др. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 31–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.
3. Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В. и др. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 80–87. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87.
4. Масолитин С. В., Магомедов М. А., Ким Т. Г. и др. Применение селективной гемосорбции и гемодиализации у пациента с рhabdomyolysis

REFERENCES

1. Bovkun I.V., Gavrilova E.G., Sokolov D.V. et al. Experience of using selective LPS sorption in complex therapy of patients with gram-negative sepsis. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 68–73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73.
2. Magomedov M.A., Kim T.G., Masolit S.V. et al. The use of a sorbent based on a hyper-crosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with an immobilized LPS-selective ligand during hemoperfusion for the treatment of patients with septic shock. *General Reanimatology*, 2020, vol. 16, no. 6, pp. 31–53. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.
3. Marukhov A.V., Zakharov M.V., Chubchenko N.V. et al. Antibacterial therapy of sepsis during extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 80–87. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87.
4. Masolit S.V., Magomedov M.A., Kim T.G. et al. The use of selective hemosorption and hemodiafiltration in a patient with rhabdomyolysis

- лизом токсического генеза, осложненным острым почечным повреждением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 78–85. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-78-85.
5. Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н. и др. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2023. – Т. 3. – С. 108–121. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-108-121.
 6. Петров В. С., Петрова М. М., Свиридов С. В. и др. Экстракорпоральная гемокоррекция и ее влияние на свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту при абдоминальном сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 40–45. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-40-45.
 7. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Древал П. О. и др. Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОПИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16.
 8. Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н. и др. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 42–57. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
 9. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Современные возможности экстракорпорального лечения сепсиса // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3. – № 28. – С. 25–31.
 10. Bauer M., Groesdonk H. V., Preissing F. et al. Ergebnisse eines systematischen reviews mit metaanalyse [Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis] // Anaesthesist. – 2021. – Vol. 70, № 8. – P. 673–680. DOI: 10.1007/s00101-021-00917-8.
 11. Besen B. A. M. P., Romano T. G., Nassar A. P. Jr. et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country // Ann Intensive Care. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 107. DOI: 10.1186/s13613-016-0204-y.
 12. Braun D. A retrospective review of the sepsis definition after publication of sepsis-3 // Am J Med. – 2019. – Vol. 132, № 3. – P. 382–384. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.11.003.
 13. Buttenschoen K., Radermacher P., Bracht H. Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application // Langenbecks Arch Surg. – 2010. – Vol. 395, № 6. – P. 597–605. DOI: 10.1007/s00423-010-0658-6.
 14. Chen W. Y., Cai L. H., Zhang Z. H. et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI Study (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 2. – e040718. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040718.
 15. De Rosa S., Cutuli S. L., Lorenzin A. et al. Sequential extracorporeal therapy in sepsis // Contrib Nephrol. – 2023. – Vol. 200. – P. 149–159. DOI: 10.1159/000527573.
 16. Driessen R. G. H., Kiers D., Schalkwijk C. G. et al. Systemic inflammation down-regulates glyoxalase-1 expression: an experimental study in healthy males // Biosci Rep. – 2021. – Vol. 41, № 7. – BSR20210954. DOI: 10.1042/BSR20210954.
 17. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 18. Fuhrmann V., Weber T., Roedl K. et al. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure // Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 96. DOI: 10.1186/s13613-020-00714-3.
 19. Girardot T., Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI // Semin Nephrol. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 505–514. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.
 20. Gotts J. E., Matthay M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management // BMJ. – 2016. – Vol. 353. – P. i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
 21. Hamers L., Kox M., Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options // Minerva Anestesiol. – 2015. – Vol. 81, № 4. – P. 426–439. PMID: 24878876.
 22. Hartmann J., Harm S. A new integrated technique for the supportive treatment of sepsis // Int J Artif Organs. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 4–8. DOI: 10.5301/ijao.5000550.
 23. Huang M. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 21. – P. e5376.
 24. Huerta L. E., Rice T. W. Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections // J Appl Lab Med. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 654–663. DOI: 10.1373/jalm.2018.026245.
 25. Kaçar C. K., Uzundere O., Kandemir D. et al. Efficacy of HA330 hemoperfusion adsorbent in patients followed in the intensive care unit for septic shock of toxic origin, complicated by acute kidney injury. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*, 2022, vol. 19, no. 6, pp. 78–85. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-78-85.
 5. Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N. et al. The use of combined extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Ann Crit Care*, 2023, vol. 3, pp. 108–121. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-108-121.
 6. Petrov V. S., Petrova M. M., Sviridov S. V. et al. Extracorporeal hemocorrection and its effect on free radical oxidation and antioxidant protection in abdominal sepsis. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*, 2018, vol. 15, no 1, pp. 40–45. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-40-45.
 7. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Dreval R.O. et al. Clinical and economic assessment of the use of selective sorption methods of extracorporeal hemocorrection in ICU patients. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16.
 8. Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protsenko D.N. et al. Epidemiology of sepsis in patients admitted to the intensive care unit of a multidisciplinary hospital (original study). *General Reanimatology*, 2019, vol. 15, no. 4, pp. 42–57. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
 9. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Modern possibilities of extracorporeal treatment of sepsis. *Medical alphabet*, 2018, vol. 3, no. 28, pp. 25–31. (In Russ.)
 10. Bauer M., Groesdonk H.V., Preissing F. et al. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse [Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis]. *Anaesthesist*, 2021, vol. 70, no. 8, pp. 673–680. DOI: 10.1007/s00101-021-00917-8.
 11. Besen B.A.M.P., Romano T.G., Nassar A.P. Jr. et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann Intensive Care*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 107. DOI: 10.1186/s13613-016-0204-y.
 12. Braun D. A retrospective review of the sepsis definition after publication of sepsis-3. *Am J Med*, 2019, vol. 132, no. 3, pp. 382–384. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.11.003.
 13. Buttenschoen K., Radermacher P., Bracht H. Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, vol. 395, no. 6, pp. 597–605. DOI: 10.1007/s00423-010-0658-6.
 14. Chen W.Y., Cai L.H., Zhang Z.H. et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI Study (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. e040718. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040718.
 15. De Rosa S., Cutuli S.L., Lorenzin A., et al. Sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Contrib Nephrol*, 2023, vol. 200, pp. 149–159. DOI: 10.1159/000527573.
 16. Driessen R.G.H., Kiers D., Schalkwijk C.G. et al. Systemic inflammation down-regulates glyoxalase-1 expression: an experimental study in healthy males. *Biosci Rep*, 2021, vol. 41, no. 7, pp. BSR20210954. DOI: 10.1042/BSR20210954.
 17. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 18. Fuhrmann V., Weber T., Roedl K. et al. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 96. DOI: 10.1186/s13613-020-00714-3.
 19. Girardot T., Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin Nephrol*, 2019, vol. 39, no. 5, pp. 505–514. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.
 20. Gotts J.E., Matthay M.A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 2016, vol. 353, pp. i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
 21. Hamers L., Kox M., Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anestesiol*, 2015, vol. 81, no. 4, pp. 426–439. PMID: 24878876.
 22. Hartmann J., Harm S. A new integrated technique for the supportive treatment of sepsis. *Int J Artif Organs*, 2017, vol. 40, no. 1, pp. 4–8. DOI: 10.5301/ijao.5000550.
 23. Huang M. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 21, pp. e5376.
 24. Huerta L.E., Rice T.W. Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections. *J Appl Lab Med*, 2019, vol. 3, no. 4, pp. 654–663. DOI: 10.1373/jalm.2018.026245.
 25. Kaçar C.K., Uzundere O., Kandemir D. et al. Efficacy of HA330 hemoperfusion adsorbent in patients followed in the intensive care unit for septic

- and acute kidney injury and treated with continuous venovenous hemodiafiltration as renal replacement therapy // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49, № 4. – P. 448–456. DOI: 10.1159/000505565.
26. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy // *Ann. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
27. Larsen F.E., Petersen J.A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review // *Eur J Intern Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 46–50. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.09.030.
28. Leypoldt J.K., Pietribiasi M., Echeverri J. et al. Modeling acid-base balance during continuous kidney replacement therapy // *J Clin Monit Comput.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 179–189. DOI: 10.1007/s10877-020-00635-3.
29. Liu Y.C., Yao Y., Yu M.M. et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8.
30. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47, Suppl 3. – P. 1–14. DOI: 10.1159/000499520.
31. Montomoli J., Donati A., Ince C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? // *Nephron.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 170–173. DOI: 10.1159/000501748.
32. Paul R., Sathe P., Kumar S. et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock // *World J Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 22–34. DOI: 10.5492/wjccm.v10.i1.22.
33. Petejova N., Martinek A., Zadrazil J. et al. acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents-pathophysiology and biomarkers-a review // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 19. – P. 7115. DOI: 10.3390/ijms21197115.
34. Pstras L., Ronco C., Tattersall J. Basic physics of hemodiafiltration // *Semin Dial.* – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 390–404. DOI: 10.1111/sdi.13111.
35. Rachoin J.S., Foster D., Giese R. et al. Importance of endotoxin clearance in endotoxemic septic shock: an analysis from the evaluating use of polymyxinb hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemic septic shock (EUPHRATES) // *Trial. Crit Care Explor.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – e0083. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000083.
36. Rehn M., Chew M.S., Olkkola K.T. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock in adults 2021 – endorsement by the Scandinavian society of anaesthesiology and intensive care medicine // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2022. – Vol. 66, № 5. – P. 634–635. DOI: 10.1111/aas.14045.
37. Ricci Z., Romagnoli S., Reis T. et al. Hemoperfusion in the intensive care unit // *Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 48. – P. 1397–1408. DOI: 10.1007/s00134-022-06810-1.
38. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 205. DOI: 10.1186/cc9411.
39. Ronco C., Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art // *Crit Care.* – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 135. DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w.
40. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
41. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
42. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
43. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C. et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis // *Blood Purif.* – 2021. – Vol. 50, № 4–5. – P. 462–472. DOI: 10.1159/000510982.
44. Vincent J.L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6.
45. Wagenlehner F.M.E., Dittmar F. Re: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Eur Urol.* – 2022. – Vol. 81, № 2. – P. 213. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.11.014.
46. Wu X., Ye J., Sun M. et al. Relationship between the timing of initiation of continuous renal replacement therapy and the prognosis of patients with sepsis-associated acute kidney injury // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2020. – Vol. 32, № 11. – P. 1352–1355. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00206.
- shock and acute kidney injury and treated with continuous venovenous hemodiafiltration as renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2020, vol. 49, no. 4, pp. 448–456. DOI: 10.1159/000505565.
26. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann. Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
27. Larsen F.F., Petersen J.A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*, 2017, vol. 45, pp. 46–50. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.09.030.
28. Leypoldt J.K., Pietribiasi M., Echeverri J. et al. Modeling acid-base balance during continuous kidney replacement therapy. *J Clin Monit Comput*, 2022, vol. 36, no. 1, pp. 179–189. DOI: 10.1007/s10877-020-00635-3.
29. Liu Y.C., Yao Y., Yu M.M. et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8.
30. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*, 2019, vol. 47, suppl 3, pp. 1–14. DOI: 10.1159/000499520.
31. Montomoli J., Donati A., Ince C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? *Nephron*, 2019, vol. 143, no. 3, pp. 170–173. DOI: 10.1159/000501748.
32. Paul R., Sathe P., Kumar S. et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 22–34. DOI: 10.5492/wjccm.v10.i1.22.
33. Petejova N., Martinek A., Zadrazil J. et al. acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents-pathophysiology and biomarkers-a review. *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21, no. 19, pp. 7115. DOI: 10.3390/ijms21197115.
34. Pstras L., Ronco C., Tattersall J. Basic physics of hemodiafiltration. *Semin Dial*, 2022, vol. 35, no. 5, pp. 390–404. DOI: 10.1111/sdi.13111.
35. Rachoin J.S., Foster D., Giese R. et al. Importance of endotoxin clearance in endotoxemic septic shock: an analysis from the evaluating use of polymyxinb hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemic septic shock (EUPHRATES). *Trial. Crit Care Explor*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. e0083. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000083.
36. Rehn M., Chew M.S., Olkkola K.T. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock in adults 2021 – endorsement by the Scandinavian society of anaesthesiology and intensive care medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022, vol. 66, no. 5, pp. 634–635. DOI: 10.1111/aas.14045.
37. Ricci Z., Romagnoli S., Reis T. et al. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48, pp. 1397–1408. DOI: 10.1007/s00134-022-06810-1.
38. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*, 2011, vol. 15, no. 1, p. 205. DOI: 10.1186/cc9411.
39. Ronco C., Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care*, 2022, vol. 26, no. 1, pp. 135. DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w.
40. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
41. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
42. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
43. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C. et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif*, 2021, vol. 50, no. 4–5, pp. 462–472. DOI: 10.1159/000510982.
44. Vincent J.L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6.
45. Wagenlehner F.M.E., Dittmar F. Re: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Eur Urol*, 2022, vol. 81, no. 2, pp. 213. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.11.014.
46. Wu X., Ye J., Sun M. et al. Relationship between the timing of initiation of continuous renal replacement therapy and the prognosis of patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2020, vol. 32, no. 11, pp. 1352–1355. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00206.

47. Zuccari S., Damiani E., Domizi R. et al. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with cytosorb // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49, № 1–2. – P. 107–113. DOI: 10.1159/000502540.
47. Zuccari S., Damiani E., Domizi R. et al. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with cytosorb. *Blood Purif.* 2020, vol. 49, no. 1–2, pp. 107–113. DOI: 10.1159/000502540.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ, 119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8.

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» департамента здравоохранения г. Москвы», 108814, Россия, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Масолитин Сергей Викторович

зав. отделением анестезиологии-реаниматологии № 1, врач – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова» ДЗ г. Москвы, лаборант кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

E-mail: ser.kot.2010@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6809-6163

Проценко Денис Николаевич

д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, директор ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии ДЗ г. Москвы.

E-mail: drprotsenko@me.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Тюрин Игорь Николаевич

д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный врач ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ».

E-mail: tyurin.dti25@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Шифман Ефим Муневич

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

E-mail: eshifman@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6113-8498

Магомедов Марат Адессович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, зам. главного врача по urgentной помощи, врач – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова» ДЗ г. Москвы.

E-mail: mma16@bk.ru, ORCID: 0000-0002-1972-7336

Гельфанд Елизавета Борисовна

канд. мед. наук, врач высшей категории, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, зав. учебной лабораторией кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

ORCID: 0000-0001-5531-1015

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov City Clinical Hospital № 1, 8, Leninsky pr., Moscow, 119049, Russia.

Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», 8, str. Sosensky Stan, Kommunarka village, 108814, Russia.

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1, str. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia.

Masolitin Sergey V.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive care № 1, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1, Laboratory Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU).

ORCID: 0000-0002-6809-6163, E-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Protsenko Denis N.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Director of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Chief Freelance Specialist in Anesthesiology and Intensive Care of the Moscow Department of Health.

E-mail: drprotsenko@me.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Tyurin Igor N.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Chief Physician of Pirogov City Clinical Hospital № 1.

E-mail: tyurin.dti25@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Shifman Efim M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU).

E-mail: eshifman@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6113-8498

Magomedov Marat A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Deputy Chief Physician for Urgent Care, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1.

E-mail: mma16@bk.ru, ORCID: 0000-0002-1972-7336

Gelfand Elizaveta B.

Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Head of the Educational Laboratory of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU).

ORCID: 0000-0001-5531-1015

Ломидзе Софья Валерьевна

канд. мед. наук, врач высшей категории, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.
ORCID: 0000-0001-6873-1035

Быков Андрей Олегович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, врач – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗ г. Москвы.
E-mail: 9256342224rsmu@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5244-7769

Гришина Людмила Александровна

зав. отделением анестезиологии-реаниматологии № 2, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. П. Пирогова» ДЗ г. Москвы.
E-mail: ludmila_grishina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4712-2414

Колерова Ирина Владимировна

врач высшей квалификационной категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии № 2, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.П. Пирогова» ДЗ г. Москвы.
E-mail: kolir2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2183-1765

Лосев Даниил Владимирович

врач высшей квалификационной категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии № 1, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.П. Пирогова» ДЗ г. Москвы.
E-mail: dlosiev@inbox.ru, ORCID: 0009-0003-0456-5500

Шукурова Камилла Фаридуновна

врач высшей квалификационной категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии № 1, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.П. Пирогова» ДЗ г. Москвы.
ORCID: 0009-0007-2179-2077

Кашенцева Наталия Александровна

врач высшей квалификационной категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии № 1, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. П. Пирогова» ДЗ г. Москвы.
ORCID: 0000-0003-4702-3579

Гагиева Надежда Ахсаровна

врач высшей квалификационной категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии № 1, ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. П. Пирогова» ДЗ г. Москвы.
ORCID: 0009-0006-9393-353x

Lomidze Sofya V.

Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). ORCID: 0000-0001-6873-1035

Bykov Andrey O.

Assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka».
E-mail: 9256342224rsmu@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5244-7769

Grishina Lyudmila A.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: ludmila_grishina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4712-2414

Koleroova Irina V.

Doctor of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: kolir2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2183-1765

Losev Daniil V.

Doctor of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 1, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: dlosiev@inbox.ru, ORCID: 0009-0003-0456-5500

Shukurova Kamilla F.

Doctor of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 1, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
ORCID: 0009-0007-2179-2077

Kashentseva Natalia A.

Doctor of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 1, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
ORCID: 0000-0003-4702-3579

Gagieva Nadezhda A.

Doctor of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 1, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
ORCID: 0009-0006-9393-353x



Влияние заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек

А. В. МАРУХОВ¹, М. В. ЗАХАРОВ¹, Е. В. МУРЗИНА¹, Л. В. БУРЯКОВА¹, Г. А. СОФРОНОВ¹, И. К. ЖУРКОВИЧ², Е. В. ОСТРОВИДОВА², Д. Ю. ЛАЗАРЕНКО¹, Т. Г. КРЫЛОВА¹

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

² Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить воздействие заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови при лечении пациентов с сепсисом и острым повреждением почек.

Материалы и методы. Выполнен анализ сывороточного уровня тигециклина у трех пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек на фоне проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в режиме гемодиализа. Количественное содержание тигециклина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Выявлена существенная вариабельность сывороточного уровня тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек (ОПП) в условиях применения ЗПТ. Использование стандартных схем дозирования тигециклина в данной ситуации может сопровождаться как значительным повышением концентрации препарата в крови относительно целевых значений, так и ее низким уровнем, не достигающим значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) для патогенных штаммов.

Заключение. Значительная вариабельность сывороточных концентраций тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП на фоне проведения ЗПТ обуславливает возникновение потенциальных рисков, связанных как с недостаточной безопасностью лечения вследствие возможной кумуляции и существенного превышения целевого значения концентрации на фоне угнетения функций физиологических экскреторных систем организма, так и с низкой эффективностью антибактериальной терапии в условиях повышения скорости элиминации препарата из системного кровотока за счет экстракорпорального клиренса и снижения концентрации антибиотика до субтерапевтической.

Ключевые слова: сепсис, тигециклин, острое повреждение почек, гемодиализация, антибактериальная терапия

Для цитирования: Марухов А. В., Захаров М. В., Мурзина Е. В., Бурякова Л. В., Софронов Г. А., Журкович И. К., Островидова Е. В., Лазаренко Д. Ю., Крылова Т. Г. Влияние заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови у пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 46–52. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-46-52.

The effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in patients with sepsis-associated acute kidney injury

A. V. MARUKHOV¹, M. V. ZAKHAROV¹, E. V. MURZINA¹, L. V. BURYAKOVA¹, G. A. SOFRONOV¹, I. K. ZHURKOVICH², E. V. OSTROVIDOVA², D. U. LAZARENKO¹, T. G. KRIYLOVA¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in the treatment of patients with sepsis and acute kidney injury.

Materials and methods. The serum level of tigecycline was analyzed in three patients with sepsis-associated acute kidney injury against the background of renal replacement therapy (RRT) in the hemodiafiltration mode. The quantitative content of tigecycline was determined by high-performance liquid chromatography.

Results. Significant variability of serum tigecycline levels was revealed in patients with sepsis-associated acute kidney injury (AKI) under the conditions of the use of RRT. The use of standard dosage regimens of tigecycline in this situation may be accompanied by both a significant increase in the concentration of the drug in the blood relative to the target values, and its low level, which does not reach the values of the minimum inhibitory concentration (MIC) for pathogenic strains.

Conclusion. Significant variability of serum concentrations of tigecycline in patients with sepsis-associated AKI against the background of RRT causes the emergence of potential risks associated with both insufficient safety of treatment due to possible accumulation and significant excess of the target concentration value against the background of inhibition of the functions of the physiological excretory systems of the body, so with the low effectiveness of antibacterial therapy in conditions of increasing the rate of elimination of the drug from the systemic bloodstream due to extracorporeal clearance and reducing the concentration of the antibiotic to subtherapeutic.

Key words: sepsis, tigecycline, acute kidney injury, hemodiafiltration, antibacterial therapy

For citation: Marukhov A. V., Zakharov M. V., Murzina E. V., Buryakova L. V., Sofronov G. A., Zhurkovich I. K., Ostrovidova E. V., Lazarenko D. U., Kriylova T. G. The effect of renal replacement therapy on the concentration of tigecycline in the blood in patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 46–52. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-46-52.

Для корреспонденции:
Артем Владимирович Марухов
E-mail: maruxov84@mail.ru

Correspondence:
Artem V. Marukhov
E-mail: maruxov84@mail.ru

Введение

Проведение адекватной антибактериальной терапии сепсиса при развитии острого повреждения почек (ОПП) и на фоне применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) представляется достаточно сложной задачей, что обусловлено наличием значительного числа факторов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику антибиотиков в данных условиях [3, 9]. Одним из наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов для лечения пациентов с сепсисом, особенно на фоне персистирования полирезистентных штаммов, является антибиотик с широким спектром активности тигециклин, представляющий группу глицилциклинов. Тигециклин преимущественно выводится из организма через кишечник с желчью, однако порядка 33% препарата элиминируется почками [13–15].

В современной литературе содержатся противоречивые данные относительно изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств тигециклина на фоне развития сепсис-ассоциированного ОПП и применения ЗПТ. Ряд исследователей, опираясь на результаты изучения фармакокинетики и фармакодинамики тигециклина, указывают на отсутствие необходимости изменения дозы препараты при почечной недостаточности и на фоне проведения ЗПТ [5, 11]. С другой стороны, отмечается, что изменение режимов и параметров ЗПТ может приводить к увеличению экстракорпорального клиренса тигециклина и снижению его эффективной концентрации в крови [7, 10]. Также следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных изучению изменений фармакокинетики и фармакодинамики тигециклина на фоне сепсис-ассоциированного ОПП и ЗПТ, рассматривается назначение стандартных доз препарата, предусматривающих его двукратное введение по 50 мг в течение суток, тогда как в ряде случаев при развитии сепсиса, вызванного полирезистентными возбудителями, может потребоваться увеличение дозировки вдвое [8].

Целью исследования являлась оценка влияния заместительной почечной терапии на концентрацию тигециклина в крови при лечении пациентов с сепсисом и острым повреждением почек.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования выполняли анализ сывороточного уровня тигециклина у 3 пациентов, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиник Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург). Течение основного заболевания у всех включенных в исследование пациентов осложнилось развитием сепсиса с органными дисфункциями, в том числе ОПП, что послужило основанием для применения ЗПТ. Всем пациентам проводили стандартный комплекс интенсивной терапии, включающий назначение антибактериальных препаратов, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, нутритивную поддержку, при развитии септического шока – вазопрессорную поддержку. В составе лечения всех пациентов применяли ЗПТ в режиме гемодиализа (ГДФ) (постдилюция) в интермиттирующем, продленном или продолжительном вариантах.

Тигециклин применяли при лечении всех пациентов в составе эмпирической или целенаправленной (по результатам бактериологического исследования и определения спектра чувствительности штаммов к антибиотикам) антибактериальной моно- или комплексной терапии в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для инфузий» (Pfizer). Препарат вводили путем 30-минутных внутривенных инфузий по 100 мг каждые 12 часов (в среднем продолжительность курса составляла 7 суток).

Характеристика клинического состояния пациентов и проведенного лечения. Пациент М., 72 года, находился на лечении по поводу острого пиелонефрита, осложненного развитием сепсиса, септического шока. При поступлении в ОРИТ отмечалась недостаточность четырех витальных органов и систем, выраженность полиорганной недостаточности на момент отбора проб для определения концентрации тигециклина в крови составляла 14 (10; 16) баллов по шкале SOFA (табл. 1). ИВЛ со дня поступления проводили в течение 14 дней; вазопрессорную поддержку норадреналином от 0,5 до 0,1 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – в течение 7 дней. Курсовая терапия тигециклином была назначена в соответствии

Тяжесть органных дисфункций по шкале SOFA на момент отбора проб из крови (медиана, 25-й и 75-й перцентили – Ме (25; 75))

Severity of organ dysfunctions on the SOFA scale at the time of selection blood samples (median, 25th and 75th percentiles – Me (25; 75))

Показатель по шкале SOFA	Балльная оценка		
	Пациент М., 72 года	Пациент Р., 20 лет	Пациент Т., 43 года
Дыхание	3 (2; 3)	3 (3; 4)	4 (3; 4)
Коагуляция	0 (0; 0)	1 (1; 1)	0 (0; 1)
Печень	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (0; 1)
Сердечно-сосудистая система	3 (2; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4)
ЦНС	3,5 (3; 4)	3 (2; 3)	4 (4; 4)
Почки	3,5 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (3; 4)
Общий балл	14 (10; 16)	15 (12; 16)	17 (14; 18)

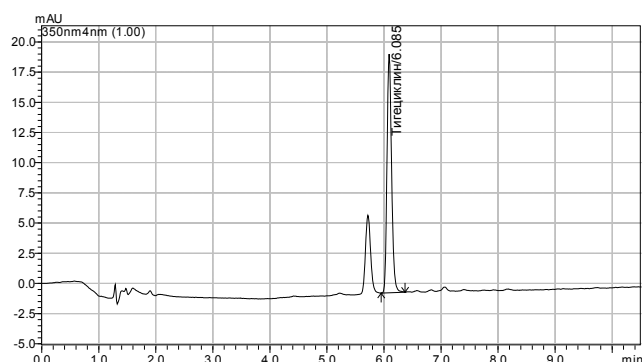


Рис. 1. Определение тигециклина в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Fig. 1. Determination of tigecycline in human serum by high-performance liquid chromatography

с результатами бактериологического исследования крови и мочи, проводилась в течение 13 дней. Микробиологический пейзаж биоматериала, взятого у пациента М., характеризовался незначительным ростом БЛРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae* и высоким уровнем устойчивого к карбапенемам *Acinetobacter baumannii* — патогенов, в отношении которых тигециклин проявляет высокую активность. В первые 4 суток применения тигециклина было проведено 2 сеанса продленной ГДФ продолжительностью 8 часов и 1 интермиттирующая 4-часовая ГДФ, после чего на фоне улучшения состояния (купирование септического шока, регрессирование полиорганной недостаточности, постепенное восстановление выделительной функции почек) ЗПТ была отменена. ГДФ проводили с использованием высокопоточного диализатора ELISIO 19H (Nipro, ЯФДия) со скоростью кровотока 220–250 мл/мин, скорость подачи диализата — 600 мл/мин, замещения (подачи субституата) — 50–60 мл/мин. Объем ультрафильтрации за одну операцию составлял 200, 1700 и 1400 мл соответственно.

Пациент Р, 20 лет, поступил в ОРИТ с диагнозом «Внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Сепсис. Двусторонний экссудативный плеврит. Острая дыхательная недостаточность 3 ст.». ИВЛ и вазопрессорная поддержка назначены на 3-и сутки нахождения пациента в ОРИТ вследствие прогрессирования основного заболевания, развития септического шока. Микробиологические исследования выявили в отделяемом из трахеобронхиального дерева *Ac. Baumannii*, чувствительный к тигециклину, что потребовало включения его в состав проводимой антибактериальной терапии. Выраженность органных дисфункций по шкале SOFA на момент отбора проб составляла 15 (12; 16) баллов (табл. 1). ЗПТ была начата на 6-е сутки лечения пациента в ОРИТ в связи с развитием выраженного ОПП. ГДФ выполняли в непрерывном режиме в течение 22 часов, при этом использовали высокопоточный гемофильтр «AV 1000» (Fresenius Med Care, ФРГ). Параметры ГДФ: кровоток 200 мл/мин, скорость подачи диализата — 3000 мл/ч, скорость замещения — 2000 мл/ч, ультрафильтрация — 0–150 мл/мин. Несмотря на проводимое лечение, пациент скончался через 7 суток от момента поступления в ОРИТ вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности.

Пациент Т., 43 года, поступил в стационар с внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией. Течение основного заболевания сопровождалось прогрессирующей дыхательной недостаточностью, осложнилось развитием сепсиса, тромбоэмболией ветвей легочных артерий и сердечно-сосудистой недостаточностью. В качестве этиологического фактора инфекционно-воспалительного процесса в легких в отделяемом из трахеобронхиального дерева были выделены *Kl. pneumoniae* и *Ac. baumannii*. Тигециклин применяли в составе комплексной интенсивной терапии. На момент отбора проб для определения концентрации тигециклина тяжесть состояния по шкале SOFA оценивали в 14 (10; 15) баллов (таблица). Со дня поступления пациенту выполняли респираторную поддержку (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку; вазопрессорную/инотропную поддержку норадреналином в дозах от 0,4 до 1,3 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Проведение ЗПТ начали в связи с появлением и прогрессированием ОПП на фоне течения септического шока. Были проведены 2 операции продолжительной ГДФ, длительность которых составила 24 и 20 часов. В качестве массообменного устройства применяли высокопоточные диализаторы «AV 1000». Параметры ГДФ: скорость перфузии крови — 220–260 мл/мин, скорость подачи диализата — 2000–2500 мл/час, скорость замещения — 2000–2200 мл/ч, ультрафильтрация — 100–300 мл/ч. Пациент скончался спустя 14 суток лечения в ОРИТ. Непосредственной причиной смерти послужили выраженные нарушения газообмена, стойкая гипоксемия на фоне обширного поражения легких, прогрессирование острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Все пациенты, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Анализ концентрации тигециклина в крови. Образцы крови для определения содержания тигециклина отбирали преимущественно через 10,5–11 часов после окончания предыдущей (до начала очередной) инфузии антибиотика или после окончания очередной операции ЗПТ. Всего у 3 пациентов было отобрано 17 образцов. Для определения концентрации тигециклина образцы крови пациентов в объеме 5 мл отбирали в пробирки с активатором свертывания и центрифугировали с величиной центробежного ускорения 1 250 g в течение 15 мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили в морозильной камере при –80 °C. Для хроматографического анализа в пробирку Vacuette объемом 9 мл вносили 1 мл размороженной сыворотки крови, 1 мл ацетонитрила,

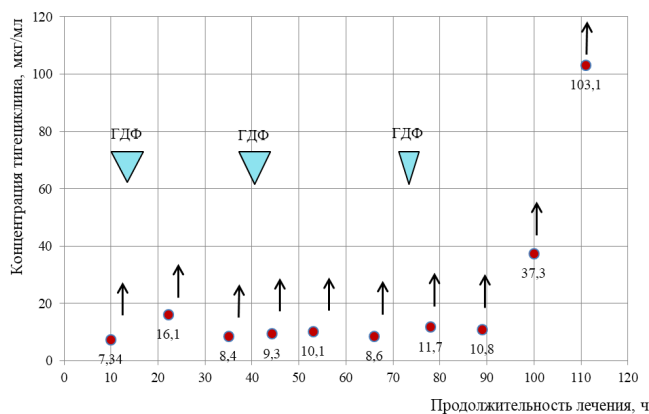


Рис. 2. Содержание тигециклина в плазме крови пациента М. до начала инфузии антибактериального препарата на фоне продленной гемодиализации: ● – начало введения тигециклина (100 мг); ↑ – концентрация тигециклина, мкг/мл

Fig. 2. The content of tigecycline in the blood plasma of the patient M. before the infusion of the antibacterial drug against the background of prolonged hemodiafiltration: ↑ – the beginning of tigecycline administration (100 mg); ● – tigecycline concentration, mcg/ml

10 мкл трифторуксусной кислоты и 3 мл хлористого метилена. Пробы встряхивали на вортексе со скоростью 400 колебаний в минуту в течение 15 мин, затем центрифугировали при центробежном ускорении 3 550 g в течение 10 мин. Водную фазу переносили в хроматографические вials. Анализ проводили с использованием жидкостного высокоэффективного хроматографа Prominence с диодной матрицей SPD-M20A (рис. 1). Рабочая длина волны УФ-детектора $\lambda = 350$ нм. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0,05% трифторуксусной кислоты с ацетонитрилом в соотношении 7 : 3. Концентрацию тигециклина в плазме крови определяли методом абсолютной калибровки с помощью градуировочного графика, построенного в опытах *in vivo*.

Результаты

Данные об остаточных концентрациях тигециклина в сыворотке крови пациента М. перед очередным введением антибиотика на фоне проведения ГДФ представлены на рис. 2.

В течение 4-х суток от начала мониторингирования концентрации тигециклина в крови сывороточный уровень антибиотика, оцененный непосредственно перед очередной инфузией препарата, был достаточно стабильным, составлял 10,1 (8,5; 13,9) мкг/мл, в том числе при проведении ГДФ. Однако после отмены ЗПТ на фоне субкомпенсированной почечной недостаточности наблюдалось нарастание концентрации тигециклина в крови пациента, достигающей десятикратного превышения указанного показателя.

Данные об уровне остаточных концентраций тигециклина в сыворотке крови пациентов Р. и Т. на фоне проведения ГДФ в продолжительном режиме представлены на рис. 3.

В целом, отмечены достаточно стабильные показатели концентрации тигециклина в крови пациен-

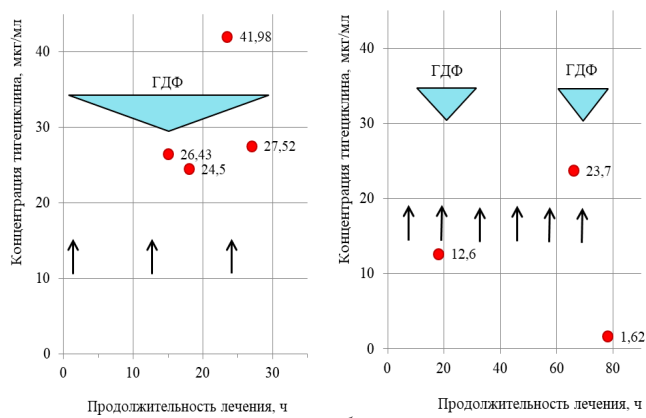


Рис. 3. Содержание тигециклина в крови пациентов Р. (а) и Т. (б) на фоне проведения ГДФ в продолжном режиме: ↑ – начало введения тигециклина (100 мг, 30-минутная в/в инфузия); ● – концентрация тигециклина, мкг/мл

Fig. 3. The content of tigecycline in the blood of patients R. (a) and T. (б) against the background of prolonged GDF: ↑ – the beginning of tigecycline administration (100 mg, 30-minute intravenous infusion); ● – tigecycline concentration, mcg/ml

тов на фоне проведения ГДФ в продолжном режиме. При этом выявлено снижение данного показателя до значения менее 2 мкг/мл у пациента Т. после завершения второй ГДФ.

Обсуждение

Следует отметить, что тигециклин относится к антибиотикам с концентраций-зависимым типом антимикробной активности. Основная цель при разработке режимов дозирования для концентраций-зависимых АБП заключается в достижении максимального значения концентрации в очаге инфекции. При этом необходимо учитывать, что чрезмерная концентрация АБП в крови может привести к системным токсическим проявлениям [3, 14].

Обращают на себя внимание достаточно существенные различия в уровнях концентрации тигециклина в крови 3 пациентов, вошедших в исследование (рис. 2 и 3), что, на наш взгляд, свидетельствует об индивидуальной вариабельности фармакокинетики антибиотика у больных с сепсис-ассоциированным ОПП на фоне полиорганной недостаточности.

Причины кумуляции препарата в крови пациента М. в периоде после окончания проведения ГДФ, вероятно, обусловлены все еще сохраняющейся несостоятельностью экскреторных систем организма больного. В данном случае, по нашему мнению, повышение концентрации тигециклина в крови могло быть связано с прекращением выполнения ЗПТ на фоне устойчивого, но неполного восстановления выделительной функции почек, а также сниженного печеночного клиренса. Также нельзя исключать изменение объема распределения препарата, что характерно для пациентов в критических состояниях [7, 8]. Таким образом, повышение концентрации антибиотика в крови больного М., по нашему мнению,

было обусловлено перераспределением препарата между жидкостными секторами организма, а также снижением его клиренса на фоне прекращения выполнения ГДФ, проведение которой, по данным ряда авторов, обеспечивает выведение тигециклина через мембрану гемофильтра [6, 7].

Следует отметить, что проведение ЗПТ может сопровождаться избыточным удалением антибактериальных препаратов, что наиболее характерно для ГДФ, потенциально обладающей наибольшей способностью к выведению несвязанных с белком фракций антибиотиков за счет сочетания конвекционного и диффузионного механизмов массопереноса [1, 2]. Вероятно, применение продолжительной ГДФ стало одним из факторов, которые способствовали снижению концентрации тигециклина в крови пациента Т. за счет экстракорпоральной экскреции препарата. Наименьшая сывороточная концентрация тигециклина у данного больного (менее 2 мкг/мл) выявлена в образце крови, взятом сразу после окончания проведения ГДФ. При этом МПК тигециклина изолятов *Kl. pneumoniae* и *Ac. baumannii*, выделенных из образцов биоматериала пациента, составляло 2,0 мкг/мл. Таким образом, снижение сывороточной концентрации препарата до 1,6 мкг/мл после проведения ГДФ могло стать причиной недостаточной эффективности антибактериальной терапии и потенциальным фактором неблагоприятного исхода лечения.

Избыточной элиминации антибактериальных препаратов из крови при проведении ЗПТ может способствовать применение высоко- и сверхвысокопроницаемых гемофильтров/диализаторов, повышение скоростных параметров подачи диализата и/или субституата, увеличение продолжительности периода выполнения ЗПТ, а также сорбция антибиотика на мембране массообменного устройства [4, 5, 11]. При этом сорбционная способность мембраны гемофильтра определяется составом материала и площадью ее поверхности. На модели *in vitro* показано, что при использовании гемофильтров с полиамидными мембранами сорбция тигециклина может достигать 90% введенной дозы, в то время как полисульфоновые мембраны обладают гораздо меньшей связывающей способностью в отношении данного препарата [12].

Необходимо отметить, что представленное нами исследование имеет определенные ограничения, связанные в том числе с отсутствием данных, необходимых для построения фармакокинетической кривой и достоверного расчета фармакокинетики параметров. В данном случае о достижении целевых значений показателей фармакокинетики и фармакодинамики судили по минимальной (остаточной) концентрации препарата перед очередным его введением и после окончания выполнения ЗПТ. При этом, даже учитывая относительно небольшое число проанализированных проб крови, можно говорить о том, что

применение рекомендованных доз тигециклина при лечении пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и полиорганной недостаточности на фоне выполнения ГДФ сопровождалось не только значительной вариабельностью сывороточных концентраций препарата, но и в ряде случаев существенным превышением или снижением относительно целевых значений. В свою очередь, указанные обстоятельства могут неблагоприятно отражаться на результатах лечения вследствие реализации токсических эффектов препарата или недостаточного антибактериального воздействия на патогенные штаммы.

Заключение

Результаты анализа сывороточных концентраций тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и полиорганной недостаточностью на фоне проведения ЗПТ продемонстрировали наличие значимой вариабельности данного показателя, что обуславливает возникновение потенциальных рисков, связанных как с недостаточной безопасностью лечения вследствие возможной кумуляции и существенного превышения целевого значения концентрации на фоне угнетения функций физиологических экскреторных систем организма, так и с низкой эффективностью антибактериальной терапии в условиях повышения скорости элиминации препарата из системного кровотока за счет экстракорпорального клиренса, снижением концентрации антибиотика до субтерапевтической.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования схем антибактериальной терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и полиорганной недостаточностью. При этом следует отметить, что разработка унифицированных режимов дозирования антибиотиков в данном случае осложняется наличием множества индивидуальных факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, которые связаны с патофизиологическими механизмами развития и течения критического состояния, а также с конкретными параметрами операций ЗПТ и особенностями массообменных устройств, применяемыми в каждом отдельном случае. Таким образом, можно сделать вывод о необходимости разработки и внедрения в клиническую практику методов прикроватного мониторинга плазменных концентраций тигециклина у данной категории пациентов.

Результаты исследования, приведенные в данной статье, подтверждают значимость вопроса оптимизации антибактериальной терапии септических состояний в условиях применения методов экстракорпоральной детоксикации, а также несомненную актуальность проведения дальнейших исследований в данном направлении.

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. Ким Т. Г., Магомедов М. А., Протченко Д. Н. и др. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80–89. DOI : 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89.
2. Марухов А. В., Мурзина Е. В., Захаров М. В. и др. Оценка плазменного уровня меропенема у пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации // Медицинский академический журнал – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 81–94. DOI: 10.17816/MAJ54636.
3. Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В. и др. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 80–87. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87.
4. Полушин Ю. С., Древал П. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
5. Полушин Ю. С., Соколов Д. В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 54–64. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64.
6. Broeker A., Wicha S. G., Dorn C. et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study // Crit Care. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 341. DOI: 10.1186/s13054-018-2278-4.
7. Cutuli S. L., De Pascale G., Lisi L. et al. Tigecycline pharmacokinetics in critically ill patients on renal replacement therapy: possible warnings and potential perspectives for the research agenda // Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 141. DOI: 10.1186/s13613-020-00759-4.
8. De Pascale G., Lisi L., Ciotti G. M. et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections // Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 94. DOI: 10.1186/s13613-020-00715-2.
9. Gatti M., Pea F. Antimicrobial dose reduction in continuous renal replacement therapy: myth or real need? A practical approach for guiding dose optimization of novel antibiotics // Clin Pharmacokinet. – 2021. – Vol. 60, № 10. – P. 1271–1289. DOI: 10.1007/s40262-021-01040-y.
10. Honore P. M., David C., Kugener L. et al. No dose adjustment of tigecycline is necessary during continuous renal replacement therapy: we are not sure // Crit Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 59. DOI: 10.1186/s13054-020-2775-0.
11. Li L., Li X., Xia Y. et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
12. Onichimowski D., Ziolkowski H., Nosek K. et al. Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in vitro studies // J Artificial Organs. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 163–170. DOI: 10.1007/s10047-019-01139-x.
13. Xu Y., Jin L., Liu N. et al. Evaluation of the ratio of the estimated area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration (estimated AUIC) as a predictor of the outcome for tigecycline treatment for pneumonia due to multidrug-resistant bacteria in an intensive care unit // Int J Infect Dis. – 2019. – Vol. 82. – P. 79–85. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.03.011.
14. Yaghoubi S., Zekiy A. O., Krutova M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 1003–1022. DOI: 10.1007/s10096-020-04121-1.
15. Zhou C. C., Huang F., Zhang J. M. et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review // Drug Des Devel Ther. – 2022. – Vol. 16. – P. 1885–1896. DOI: 10.2147/DDDT.S365512.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Марухов Артем Владимирович

канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. E-mail: maruxov84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2673-8081, SPIN: 6428-0402

REFERENCES

1. Kim T.G., Magomedov M.A., Protchenko D.N. et al. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 80–89. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89.
2. Marukhov A.V., Murzina E.V., Zakharov M.V. et al. Evaluation of plasma levels of meropenem in septic patients during extracorporeal blood purification. *Medical Academic Journal*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 81–94. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ54636.
3. Marukhov A.V., Zakharov M.V., Chubchenko N.V. et al. Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 80–87. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87.
4. Polushin Yu.S., Dreval R.O., Zabolotina A.N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods of renal replacement therapy. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 7–20. (In Russ.) DOI : 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
5. Polushin Yu.S., Sokolov D.V. Kidney dysfunction in critically ill patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 54–64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64.
6. Broeker A., Wicha S.G., Dorn C. et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 341. DOI: 10.1186/s13054-018-2278-4.
7. Cutuli S.L., De Pascale G., Lisi L. et al. Tigecycline pharmacokinetics in critically ill patients on renal replacement therapy: possible warnings and potential perspectives for the research agenda. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 141. DOI: 10.1186/s13613-020-00759-4.
8. De Pascale G., Lisi L., Ciotti G. M. et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 94. DOI: 10.1186/s13613-020-00715-2.
9. Gatti M., Pea F. Antimicrobial dose reduction in continuous renal replacement therapy: myth or real need? A practical approach for guiding dose optimization of novel antibiotics. *Clin Pharmacokinet*, 2021, vol. 60, no. 10, pp. 1271–1289. DOI: 10.1007/s40262-021-01040-y.
10. Honore P.M., David C., Kugener L. et al. No dose adjustment of tigecycline is necessary during continuous renal replacement therapy: we are not sure. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 59. DOI: 10.1186/s13054-020-2775-0.
11. Li L., Li X., Xia Y. et al. Recommendation of Antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy. *Front Pharmacol*, 2020, vol. 11, pp. 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
12. Onichimowski D., Ziolkowski H., Nosek K. et al. Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in vitro studies. *J Artificial Organs*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 163–170. DOI: 10.1007/s10047-019-01139-x.
13. Xu Y., Jin L., Liu N. et al. Evaluation of the ratio of the estimated area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration (estimated AUIC) as a predictor of the outcome for tigecycline treatment for pneumonia due to multidrug-resistant bacteria in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*, 2019, vol. 82, pp. 79–85. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.03.011.
14. Yaghoubi S., Zekiy A.O., Krutova M. et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, vol. 41, no. 7, pp. 1003–1022. DOI: 10.1007/s10096-020-04121-1.
15. Zhou C.C., Huang F., Zhang J.M. et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review. *Drug Des Devel Ther*, 2022, vol. 16, pp. 1885–1896. DOI: 10.2147/DDDT.S365512.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Marukhov Artem V.

Dr. of Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy. E-mail: maruxov84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2673-8081, SPIN: 6428-0402

Захаров Михаил Владимирович

канд. мед. наук, доцент, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации., E-mail: zamivlad@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6549-3991, SPIN-код: 4732-9877

Мурзина Елена Викторовна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. E-mail: elenmurzina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7052-3665, SPIN: 5188-0797

Бурякова Людмила Владимировна

канд. биол. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского центра. E-mail: ludmila.buryakova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6737-1450, SPIN: 3355-9862

Софронов Генрих Александрович

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, начальник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра; научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: gasofronov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8587-1328, SPIN: 7334-4881

Лазаренко Диана Юрьевна

канд. биол. наук, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. E-mail: ldianka@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9067-9333, SPIN: 2944-6872

Крылова Татьяна Георгиевна

канд. биол. наук, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. E-mail: niurakr@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8867-0054, SPIN: 3797-6757

Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

Журкович Инна Константиновна

канд. хим. наук, зав. лабораторией токсикологической химии органических соединений. E-mail: zhurkovich@toxicology.ru, ORCID: 0000-0001-7547-7725, SPIN: 7165-0981

Островидова Екатерина Викторовна

младший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии органических соединений. E-mail: yekaterina.ostrov@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-8254-9075, SPIN-код: 6951-0522

Zakharov Mikhail V.

Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy. E-mail: zamivlad@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6549-3991, SPIN: 4732-9877

Murzina Elena V.

Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center. ORCID: elenmurzina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7052-3665, SPIN: 5188-0797

Buryakova Lyudmila V.

Cand. of Sci. (Biol.), Research Fellow of Research Laboratory (Military Surgery), Research Center. E-mail: ludmila.buryakova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6737-1450, SPIN: 3355-9862

Sofronov Genrikh A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Head of the Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center; Scientific Supervisor, Institute of Experimental Medicine. E-mail: gasofronov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8587-1328, SPIN: 7334-4881

Lazarenko Diana Yu.

Cand. of Sci. (Biol.), Junior Research Fellow of Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center. E-mail: ldianka@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9067-9333, SPIN: 2944-6872

Krylova Tatyana G.

Cand. of Sci. (Biol.), Junior Research Fellow of Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology), Research Center. E-mail: niurakr@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8867-0054, SPIN: 3797-6757

Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov, 1, Bekhtereva str., Saint Petersburg, 192019, Russia.

Zhurkovich Inna K.

Cand. of Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds. E-mail: zhurkovich@toxicology.ru, ORCID: 0000-0001-7547-7725, SPIN: 7165-0981

Ostrovidova Ekaterina V.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds. E-mail: yekaterina.ostrov@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-8254-9075, SPIN: 6951-0522



Оценка эффективности различных хирургических методик ранней стабилизации реберного каркаса в сравнении с консервативной тактикой лечения и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой

Н. П. ШЕНЬ¹, Н. С. ДАВЫДОВА², Т. В. СМЕЛЯЯ³, Е. А. БЕСЕДИНА⁴, Л. А. СКОРОХОВА², П. Г. БОЛТАЕВ⁴, С. Ю. ЛУКИН⁴, И. Д. ПАНОВ⁵

¹ Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, РФ

² Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

³ Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, г. Балашиха, Московская область, РФ

⁴ МБУ ГБ № 36 «Травматологическая», г. Екатеринбург, РФ

⁵ Областная клиническая больница № 2, г. Тюмень, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценка клинической эффективности различных хирургических методик ранней стабилизации реберного каркаса в сравнении с консервативной тактикой лечения. Важное значение авторы придавали поиску предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материалы и методы. В многоцентровое нерандомизированное открытое ретро- и проспективное когортное исследование были включены 65 пациентов с травмой грудной клетки. В зависимости от используемой методики восстановления нарушенной каркасности грудной клетки пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены 19 пациентов в возрасте $39,9 \pm 2,4$ лет с тяжестью состояния на основании шкалы MODS-II – $4,0 \pm 0,6$, ISS – $24,1 \pm 1,8$ балла. В данной группе выполняли оперативные вмешательства по восстановлению каркасности грудной клетки с применением погружных конструкций. Во 2-ю группу были включены 24 пострадавших в возрасте $30,9 \pm 2,4$ лет с тяжестью состояния на основании шкалы MODS-II – $4,3 \pm 0,5$, ISS – $27,1 \pm 1,0$ балла. Стабилизацию каркаса осуществляли применением методики фиксации костей ребер и грудины устройством (аппаратом) внешней фиксации (АВФ). 3-ю группу составили 22 пациента в возрасте $48,6 \pm 2,9$ лет с тяжестью состояния на основании шкалы MODS-II – $3,9 \pm 0,3$, ISS – $24,3 \pm 1,3$ балла, у которых применяли консервативную тактику ведения.

Результаты. Спустя 24 часа после выполнения оперативного вмешательства для стабилизации реберного каркаса показатели биомеханики дыхания в 1-й и 2-й группе не имели статистически значимых отличий за исключением повышенного накопления CO_2 в 1-й группе и отчетливой тенденции к снижению растяжимости легочной ткани (Clang), что могло свидетельствовать об ограничении экскурсии грудной клетки. Анализ корреляционной связи между клиничко-лабораторными параметрами и летальным исходом показал, что неблагоприятный исход наиболее тесно связан с длительным «догоспитальным временем», исходной тяжестью состояния по интегральным шкалам SOFA и APACHE II, а также с развитием острого почечного повреждения и некомпенсированной тканевой гипоксией.

Заключение. Сравнение 3 методов лечения показало, что каждый из них имеет свои преимущества: методика оперативного лечения с применением погружных конструкций отличается наибольшей агрессивностью для пострадавшего, ограничивает экскурсию грудной клетки по данным биомеханики дыхания, что способствует усугублению тканевой гипоксии, но сокращает сроки лечения и финансовые затраты. Наименее затратным, но сопоставимым по агрессивности, является метод аппаратной фиксации. Наиболее щадящим для пациента, хоть и удлиняющим время лечения, а, соответственно, и его стоимость, является консервативная методика ведения. Таким образом, выбор хирургической тактики остается как за профильным специалистом, так и за пациентом.

Ключевые слова: клиничко-экономическая оценка, стабилизации реберного каркаса, травма

Для цитирования: Шень Н. П., Давыдова Н. С., Смеляя Т. В., Беседина Е. А., Скороходова Л. А., Болтаев П. Г., Лукин С. Ю., Панов И. Д. Оценка эффективности различных хирургических методик ранней стабилизации реберного каркаса в сравнении с консервативной тактикой лечения и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 53–64. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-53-64.

Evaluation of the effectiveness of various surgical techniques for early stabilization of the rib cage in comparison with conservative treatment tactics and predictors of an unfavorable outcome in patients with severe combined trauma

N. P. SHEN¹, N. S. DAVYDOVA², T. V. SMELAYA³, E. A. BESEDINA⁴, L. A. SKOROKHOVA², P. G. BOLTAEV⁴, S. YU. LUKIN⁴, I. D. PANOV⁵

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³ Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Moscow region, Russia

⁴ City Hospital № 36 «Traumatological», Yekaterinburg, Russia

⁵ Regional clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia

ABSTRACT

The objective was to evaluate the clinical effectiveness of various surgical techniques for early stabilization of the rib cage in comparison with conservative treatment tactics. The authors attached great importance to the search for predictors of an unfavorable outcome in patients with severe combined trauma.

Materials and methods. This multicenter, non-randomized, open, retro- and prospective cohort study included 65 patients with chest trauma. Patients were categorized into three groups depending on the technique of restoration of the disturbed thoracic skeleton. Group 1 included 19 patients with the age of 39.9 ± 2.4 years and severity of MODS-II scale 4.0 ± 0.6 , ISS 24.1 ± 1.8 points. In this group, submersible constructs were used to restore sternal reconstruction. Group 2 included 24 patients aged 30.9 ± 2.4 years with MODS-II severity score of 4.3 ± 0.5 , ISS 27.1 ± 1.0 points.

The stabilization of the frame was carried out using the technique of fixation of the bones of the ribs and sternum with an external fixation device (AVF). Frame stabilization was performed according to the technique of fixation of rib and sternum bones with external fixation apparatus (EFA). Group 3 contained 22 patients aged 48.6 ± 2.9 years with severity of MODS-II scale 3.9 ± 0.3 , ISS 24.3 ± 1.3 points and conservative treatment tactics.

Results. The respiratory biomechanics parameters in groups 1 and 2 had no statistically significant differences after 24 hours of the surgical intervention and stabilized the rib cage. The exception concerned increased CO₂ accumulation and a distinct tendency to decrease lung tissue extensibility (Slang) in the group 1, which could indicate restriction of chest excursion. The analysis of correlation between clinical and laboratory parameters and lethal outcome indicated that unfavorable outcome was most closely related to prolonged prehospital time, initial severity of the condition according to SOFA and APACHE II integral scales, as well as to the development of acute kidney injury and uncompensated tissue hypoxia.

Conclusion. The comparison of the three treatment methods showed that each of them has its own advantages: the technique of surgical treatment using submersible structures is characterized by the greatest aggressiveness for the victim, limits the excursion of the chest in accordance with the biomechanics of respiration, which contributes to the aggravation of tissue hypoxia, but reduces the duration of treatment and financial costs. The least expensive, but comparable in aggressiveness, is the method of hardware fixation. The most sparing for the patient, although lengthening the time of treatment and, accordingly, its cost, is the conservative method of management. Thus, the choice of surgical tactics is left to the attending physician and the patient.

Key words: clinical and economic evaluation, rib frame stabilization, trauma

For citation: Shen N. P., Davydova N. S., Smelaya T. V., Besedina E. A., Skorokhodova L. A., Boltaev P. G., Lukin S. Yu., Panov I. D. Evaluation of the effectiveness of various surgical techniques for early stabilization of the rib cage in comparison with conservative treatment tactics and predictors of an unfavorable outcome in patients with severe combined trauma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 53–64. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-53-64.

Для корреспонденции:
Наталья Петровна Шень
E-mail: nataliashen@rambler.ru

Correspondence:
Natalya P. Shen
E-mail: nataliashen@rambler.ru

Введение

Тяжелая травма грудной клетки (ТТГК) в структуре всех травматологических поражений входит в лидирующую тройку по частоте и тяжести [2, 15, 18, 26, 28, 30]. Известно, что даже не затрагивающие органы грудной полости множественные переломы ребер могут приводить к развитию выраженной респираторной недостаточности, связанной с ограничением дыхательных экскурсий грудной стенки в зоне перелома на фоне выраженного болевого синдрома. Особый риск создают переломы 3 и более последовательных ребер как минимум в 2 местах – так называемая «флотирующая» грудная клетка [1]. В последнее время большинство исследователей, занимающихся данной проблемой, отдают предпочтение активной тактике ведения данной группы пациентов: ранняя стабилизация реберного каркаса по одной из существующих методик с дальнейшим переводом в ОРИТ для проведения продленной ИВЛ и комплексного лечения на основании принятых стандартов или клинических рекомендаций [5, 6, 7, 10, 15, 17]. В качестве альтернативных методик рассматриваются эпидуральная анестезия, торакальная паравerteбральная блокада, блокада межреберных нервов, внутривенные или энтеральные анальгетики, опиоиды, ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты, а также внутриплевральная и мультимодальная анальгезия, которая включает регионарные методы в сочетании с системными анальгетиками [2, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 25, 27, 29].

Принятие решения в определении той или иной тактики при лечении пациентов данной группы, даже при изолированной травме грудной клетки, в силу особой сложности связано с 2 проблемами. Первая проблема хирургическая. Формирование первичной костной мозоли в области переломов ребер регистрируют только спустя 2 недели. Рассчи-

тывать на более раннее прекращение ИВЛ в данной группе больных не приходится. Вторая проблема заключается в организации и проведении интенсивной терапии. Как правило, средняя продолжительность ИВЛ при осложнении травмы респираторным дистресс-синдромом в среднем составляет 10–20 дней [32]. У больных с ТТГК многофакторная острая дыхательная недостаточность, сочетающаяся с нарушением механики дыхания, болевой гиповентиляцией при неудаче неинвазивной вентиляции заканчивается, как правило, переводом на ИВЛ и развитием гнойно-септических осложнений, что увеличивает продолжительность респираторной поддержки и реанимационного этапа лечения [16, 23, 24, 31–33].

Следует отметить, что длительная ИВЛ, проводимая с целью формирования внутреннего каркаса грудной клетки, не обеспечивает надежной фиксации скелета. Известно, что при дыхательных экскурсиях происходит увеличение частоты вторичных повреждений ткани легких фрагментами ребер [15, 23]. Присоединяющийся вторичный инфекционный процесс (у 70–80% пострадавших развивается гнойный трахеобронхит, у 50–79% – вентилятор-ассоциированная пневмония) наслаивается на первичное травматическое поражение легкого и отягощает процесс лечения. Развитие ателектазов при респираторной поддержке, в равной мере связанное как с повреждением ткани легкого, так и с особенностями механической вентиляции легких, на сегодняшний день описано довольно широко [16, 23, 24, 31–33]. При этом $\frac{2}{3}$ рентгенологических изменений в легких ошибочно трактуются как «пневмония» и неправильно выбранная тактика дальнейшего лечения приводит к ухудшению исходов лечения больных с ТТГК [16, 23, 32, 33].

Обращает на себя внимание, что, если активная лечебная тактика ведения (ранняя стабилизация каркаса грудной клетки, продленная респиратор-

ная поддержка) в данной группе больных практически никаких споров не вызывает, то максимально допустимый объем, характер оперативного вмешательства, сроки, параметры и необходимый мониторинг окончательно не стандартизированы. Данная проблема требует дальнейшего анализа накопленного материала. Применение активной тактики ведения пострадавших с ТТГК различными методиками – погружными наkostными и внутрикостными пластинами или установка аппаратов внешней фиксации и так называемой «интеллектуальной» ИВЛ привело к значительному улучшению исходов лечения: существенно сократились сроки ИВЛ, пребывание в ОРИТ, в стационаре и частота развития инфекционных осложнений. Вместе с тем, несмотря на положительные тенденции в лечении пострадавших с ТТГК, анализ доступных литературных источников показал, что отсутствие единого подхода в лечении не способствует улучшению результатов и снижению летальности [21, 22, 30]. Сравнительный анализ исходов лечения с применением различных хирургических методик стабилизации реберного каркаса свидетельствует, что проведение открытой фиксации погружными пластинами с целью стабилизации реберного каркаса способствует увеличению количества осложнений в послеоперационном периоде и ухудшению отдаленных исходов [2, 3, 7, 13, 14, 17, 19, 34, 29, 33]. Таким образом, вопрос о выборе различных хирургических подходов у данной группы пострадавших считается крайне важным.

При анализе клинических протоколов и рекомендаций по проведению ИВЛ у пациентов и ТТГК нам не удалось обнаружить указаний на необходимость мониторинга таких важных показателей, как функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), динамика индекса оксигенации, изменение эластичности (ригидности) легких (C_{lang}) и грудной клетки (C_{sw}), величина внутрипищеводного давления (P_{es}), изменение медианы транспульмонального давления (P_{tp}), работа пациента при вздохе (WOB_p), динамика метаболизма в до- и послеоперационном периодах. Ни в одном из доступных нам исследований нет указаний на предикторы неблагоприятно исхода при ведении активной хирургической тактики в данной группе пациентов.

В предыдущих наших работах были проанализированы результаты активной тактики лечения больных с ТТГК, оперированных по различным методикам, где было доказано влияние такой тактики на уменьшение сроков ИВЛ, сокращение времени лечения в ОРИТ и в стационаре, улучшение дальнейшего качества жизни. Установлено, что управление величиной положительного давления конца выдоха (РЕЕР) на основе измерения P_{es} и медианы P_{tp} у данной группы пациентов способствует более эффективному газообмену, повышает качество интенсивной терапии, исходы лечения и экономическую эффективность интенсивного этапа лечения [7].

В последнее десятилетие во многих исследованиях сообщалось об улучшении результатов оперативного лечения по сравнению с консервативной тактикой. Однако на сегодняшний день адекватных рандомизированных клинических испытаний в поддержку оперативного лечения не проводилось. Вместе с тем, N. Dehghan et al. (2018) показали, что оперативное лечение пациентов с нестабильными повреждениями грудной клетки имеет определенное преимущество по сравнению с консервативной тактикой [12]. Таким образом, обоснованной выглядит необходимость тщательного анализа исходов лечения в группах с применением разных методик активной и консервативной тактики ведения пациентов с ТТГК.

Цель исследования – оценить клиническую и экономическую эффективность различных хирургических методик ранней стабилизации реберного каркаса в сравнении с консервативной тактикой лечения и определить предикторы неблагоприятного исхода при травме грудной клетки.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое нерандомизированное открытое ретро- и проспективное когортное исследование на базе 3 медицинских организаций: ГБУЗ Свердловской области Городской больницы № 36 «Травматологическая», Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации (г. Балашиха Московской области) и ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 2». В зависимости от используемой методики восстановления нарушенной каркасности грудной клетки пациенты были распределены в 3 группы: в 1-й проводили хирургическую стабилизацию ребер погружными конструкциями (использовали MatrixRIB™ Fixation System), во 2-й – аппаратную фиксацию стержневым аппаратом внеочаговой фиксации с использованием стержней из сплава титана (ВТ 5-1 ГОСТ 19807-91) и остальных элементов конструкции из нержавеющей стали (12Х18Н10Т), в 3-й группе применяли консервативную тактику лечения.

Тяжесть состояния оценивали с помощью шкал органной дисфункции с балльной оценкой тяжести повреждений: MODS, SOFA, ISS, APACHE II. Основные принципы интенсивной терапии в группах не отличались между собой и от общепринятых стандартов лечения пациентов с синдромом полиорганной дисфункции, находящихся на ИВЛ в ОРИТ. Интенсивный этап лечения включал продолжительную ИВЛ с установкой параметров на основе показателей биомеханики дыхания (C_{stat}, C_{lang}, C_{sw}, WOB_p, V_{ti}, EtCO₂, VCO₂, VtCO₂), основанных на измерениях P_{es} и медианы P_{tp}, а также данных, полученных при исследовании газового состава крови. В случае необходимости (при нарастании явлений острого почечного повреждения) применяли

Таблица 1. «Догоспитальное время» и демографические данные пациентов на момент включения в исследование
Table 1. Prehospital time and demographic data of patients at the time of inclusion in the study

Показатель	1-я группа, n = 19	2-я группа, n = 24	3-я группа, n = 22	p
Догоспитальное время, мин	85,6 ± 5,2*	125,3 ± 7,4*	54,3 ± 5,5*	< 0,001
Возраст, лет	39,9 ± 2,4*	30,9 ± 2,4*	48,6 ± 2,9*	0,0001
Мужской пол, n (%)	21 (75%)	19 (79,1%)	17 (77,2%)	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	26,2 ± 3,1	25,4 ± 2,8	26,8 ± 3,0	> 0,05
Курение (анамнестически), n (%)	5 (17,8%)	7 (29,1)	6 (27,3%)	> 0,05
Сочетанная травма, n (%)	22 (78,5%)	20 (83,3%)	16 (72,7%)	> 0,05
Переведены на ИВЛ в 1 сутки, n (%)	20 (71,4%)	17 (70,8%)	13 (59,1%)*	0,04

Примечание: * – статистически значимое отличие между всеми группами; ** – статистически значимое отличие 3-й группы от 1-й и 2-й групп.

методику заместительной почечной терапии в режиме ультрафильтрации. Как было указано выше, рандомизации пациентов не было, использовали общие критерии включения и исключения. Вместе с тем, развитие полиорганной недостаточности (ПОН) отмечалось у всех пациентов, включенных в исследование.

Аппараты ИВЛ, мониторы гемодинамики и лабораторное оборудование во всех 3 центрах исследования были сопоставимы, также были сопоставлены все референсные значения лабораторных показателей. Респираторную поддержку в группах осуществляли аппаратами MAQUET SERVO-i, GE Engstrom carestation, «VIASIS»-Avea («CareFusion») и «АВЕНТА-У». Помимо основных, традиционно мониторируемых показателей биомеханики дыхания, проводили мониторинг нижней точки перегиба статической кривой «объем-давление» (LIP), Pes и медианы Ptp, WOBp. Для контроля показателей биомеханики дыхания при проведении ИВЛ на аппарате «VIASIS-Avea» («CareFusion») устанавливали зонд-баллон AveaSmartCathNasogastric Pressure; на аппарате «АВЕНТА-У» контроль осуществляли с помощью внутривидеоэзофагального датчика NUTRIVENT™ Sidam®. Установку PIP проводили на основании мониторируемого объема выдоха (OB). Величину SpO₂ во всех 3 центрах считали достаточной при значениях не ниже 89–90%.

Показатели биомеханики дыхания оценивали в первые 24 часа от момента поступления и спустя 24 часа после оперативного вмешательства в 1-й и 2-й группах. Также исследовали показатели гемостаза, биохимические характеристики, включая маркеры воспаления (СРБ, прокальцитонин), общий анализ крови в первые 24 часа и в течение последующих 3 суток (не позднее 96 часов от момента поступления). Функцию почек в связи с перенесенным травматическим шоком и гипоперфузией в первые часы, а также с учетом объемной (в большинстве случаев) инфузионно-трансфузионной терапии оценивали не только по уровню мочевины, креатинина и диуреза, но и подсчетом скорости клубочковой фильтрации.

Критерии включения:

1) характер травмы: наличие тяжелой травмы грудной клетки с сегментарными, флотирующими

переломами ребер и нарушением ее каркаса, повреждением легких, грудины и органов средостения;

2) травма грудной клетки у пациентов, включенных в исследование, определяла тяжесть состояния, но не исключала наличие сочетанной патологии. В формировании ПОН ТГК и связанные с ней процессы (травматический шок, дыхательная недостаточность, ушиб легких и органов средостения и т. д.) играли ведущую роль;

3) наличие технической возможности мониторинга биомеханики дыхания и транспорта кислорода на основе показателей аппарата ИВЛ и лабораторного анализа газов крови и кислотно-основного состояния;

4) наличие КТ-реконструкции у пациентов 1-й и 2-й групп в до- и послеоперационном периодах;

5) применение продленной ИВЛ (не менее 72 часов) в комплексе интенсивной терапии;

6) наличие добровольного информированного согласия пациента на лечение и исследование, подписанное пациентом или (в случае отсутствия сознания у пациента) консилиумом из 3 специалистов.

Критерии исключения:

1) развитие летального исхода или его высокая вероятность, не связанная с травмой грудной клетки или ее непосредственными осложнениями;

2) наличие тяжелой черепно-мозговой травмы, позвоночно-спинномозговой травмы, закрытой травмы живота, потребовавшей повторного хирургического вмешательства;

3) комбинированные травмы (комбинации с термической или электротравмой);

4) необходимость повторных вмешательств на органах брюшной полости;

5) наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких.

В 1-ю группу были включены 19 пациентов в возрасте 39,9 ± 2,4 лет с тяжестью состояния на основании шкалы MODS-II – 4,0 ± 0,6, ISS – 24,1 ± 1,8 балла. В данной группе выполняли оперативные вмешательства по восстановлению каркаса грудной клетки с применением погружных конструкций.

Во 2-ю группу было включено 24 пострадавших в возрасте 30,9 ± 2,4 лет с тяжестью состояния на основании шкалы MODS-II – 4,3 ± 0,5, ISS –

Таблица 2. Показатели биомеханики дыхания в первые 24 часа от момента поступления у пациентов, переведенных на ИВЛ (до стабилизации реберного каркаса)

Table 2. Indicators of biomechanics of respiration in the first 24 hours from the moment of admission in patients transferred to ALV (before stabilization of the rib cage)

Показатели биомеханики дыхания	1-я группа, n = 19	2-я группа, n = 24	3-я группа, n = 22	p
PEEP	12,9 ± 4,2	11,9 ± 2,2	10,6 ± 3,2	> 0,05
Pes, см/Н ₂ O	13,1 ± 4,2	10,0 ± 3,1	11,4 ± 4,1	> 0,05
PC, см/Н ₂ O	11,4 ± 2,8	13,4 ± 2,2	12,2 ± 1,9	> 0,05
VCO ₂ , мл/мин	252 ± 11,7	234 ± 20,6	226,0 ± 18,4	> 0,05
VtCO ₂ , мл	19,9 ± 0,9	18,1 ± 0,3	17,8 ± 0,5	> 0,05
Clang, мл/мбар	45,4 ± 6,9	50,1 ± 5,7	42,6 ± 6,4	> 0,05
Csw, мл/мбар	109,3 ± 9,0	102,3 ± 8,6	101,6 ± 9,2	> 0,05
WOBp, кгм · мин ⁻¹	0,41 ± 0,11	0,62 ± 0,21	0,55 ± 0,18	> 0,05

27,1 ± 1,0 балла. Стабилизацию каркаса осуществляли применением методики фиксации костей ребер и грудины устройством (аппаратом) внешней фиксации (АВФ).

3-ю группу составили 22 пациента в возрасте 48,6 ± 2,9 лет с тяжестью состояния на основании шкалы MODS-II – 3,9 ± 0,3, ISS – 24,3 ± 1,3 балла, у которых применяли консервативную тактику ведения в отношении восстановления каркасности грудной клетки. В случае необходимости пациентам выполняли дренирование плевральных полостей с применением активной аспирации содержимого по показаниям.

Группы были сопоставимы почти по всем демографическим показателям, за исключением возраста – наиболее молодыми были пациенты 2-й группы, наиболее старшими – 3-й группы. Отличия между группами по возрастной характеристике были значимы. Более 70% пациентов получили тяжелую сочетанную травму (диагноз тяжелой сочетанной травмы был обусловлен помимо грудной клетки кровотечениями из ран конечностей, переломами длинных трубчатых костей, закрытой травмой живота. Большинство больных уже в первые сутки были переведены на ИВЛ. Оценка тяжести травмы по ISS между группами показала их сопоставимость. Ввиду проведения консервативной тактики 3-я группа значимо отличалась по срокам перевода на ИВЛ: 59,1% пациентов были переведены в первые сутки, остальные – в более поздние сроки. «Догоспитальное время» в группах было различным, что связано с особенностями региона – 1-ю группу набирали территориально в самом крупном регионе, 2-ю – в миллионном городе, 3-ю – в городе, численность и площадь которого уступали 1-й и 2-й группам (табл. 1).

Для выявления предикторов развития летального исхода (n=10) оценивали его связь с 44 клинико-лабораторными параметрами и интегральными показателями.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программного обеспечения Excel 2016 Microsoft Office и StatSoft Statistika 13.2. Для характеристики показателей вариационных рядов были использованы средние значения (M), среднее квадратическое отклонение (σ). Статисти-

чески значимыми считались показатели с величиной отличий по t-критерию Стьюдента ≥ 2,0 и при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для оценки влияния различных факторов на исход в сравнении с нулевой гипотезой использовали критерий согласия Пирсона χ^2 и корреляционный анализ.

Результаты

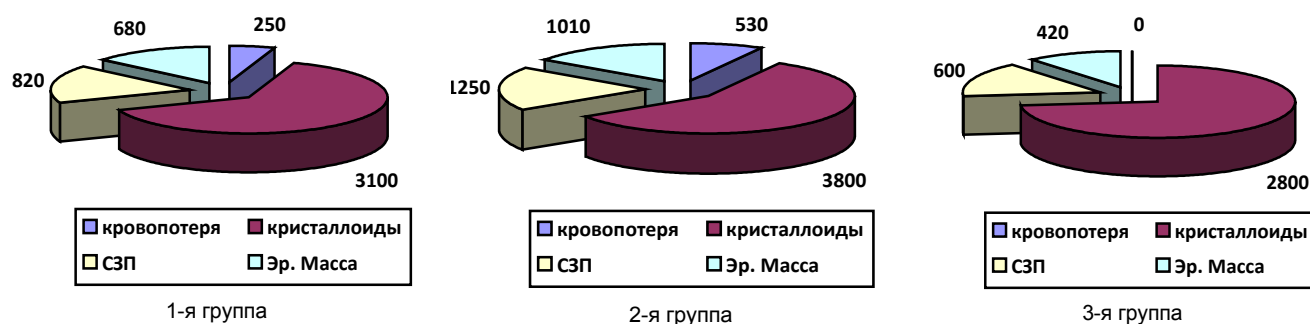
Характер травмы грудной клетки: в среднем 33% пациентов получили ушиб легкого, у 46% верифицирован гемоторакс, в 34% случаев был обнаружен пневмоторакс. Дренирование плевральной полости в случаях развития гемо- и пневмоторакса выполнялось в экстренном порядке. Показатели биомеханики дыхания в первые 24 часа у пациентов, переведенных на ИВЛ, статистически значимо не отличались. Все пациенты нуждались в повышенном PEEP и PC, растяжимость легочной ткани (Clang) у всех пострадавших была умеренно снижена (табл. 2).

После стабилизации реберного каркаса и спустя 24 часа после выполнения оперативного вмешательства показатели биомеханики дыхания в 1-й и 2-й группах не имели значимых отличий за исключением повышенного накопления CO₂ в 1-й группе и отчетливой тенденции к снижению Clang, что ассоциировалось с ограничением экскурсии грудной клетки (табл. 3).

В первые 24 часа пациенты всех 3 групп не имели значимых отличий по параметрам, характеризующим воспаление и полиорганную дисфункцию (максимальная температура тела, уровень лейкоцитов, прокальцитонин, балл по SOFA и АРАНСЕ II). Вместе с тем, уровень С-реактивного белка был значимо выше во 2-й группе (11,6 ± 0,7 мг/Дл, $p < 0,001$), там же отмечалось и повышение фибриногена в сравнении с 3-й группой (5,0 ± 0,8 г/л против 3,09 ± 0,4 г/л, $p=0,03$). Показатели функции коагуляции не показали отличий между группами по уровню МНО, в то время как уровень Д-димеров был значимо ниже в 3-й группе (0,44 ± 0,05 мкг/л, $p = 0,01$), а АЧТВ – выше (37,5 ± 2,1 сек, $p = 0,02$), чем в 1-й и 2-й группах, что объяснялось тактикой лечения. Лишь в 3-й группе он находился на

Таблица 3. Показатели биомеханики дыхания в 1-й и 2-й группе через 24 часа после стабилизации реберного каркаса
Table 3. Indicators of biomechanics of respiration in groups 1 and 2 24 hours after stabilization of the rib cage

Показатели	1-я группа, n = 19	2-я группа, n = 24	p
PEEP	13,2 ± 4,2	13,3 ± 4,5	0,98
Pes, см/H ₂ O	13,6 ± 3,9	14,0 ± 2,2	0,92
PC, см/H ₂ O	14,4 ± 2,7	15,4 ± 1,2	0,73
VCO ₂ , мл/мин	261 ± 9,7	225 ± 11,7	0,02
VtCO ₂ , мл	21,9 ± 1,1	22,5 ± 1,5	0,74
Clang, мл/мбар	44,6 ± 3,2	50,4 ± 2,9	0,18
Csw, мл/мбар	73,1 ± 12,0	76,1 ± 9,1	0,84
WOBp, кгм · мин ⁻¹	0,79 ± 0,6	0,81 ± 0,8	0,98



Объем интраоперационной кровопотери (без учета объема гемоторакса) и волемической нагрузки в группах в первые 24 часа от момента поступления

The volume of intraoperative blood loss (excluding hemothorax volume) and volemic load in the groups in the first 24 hours from the moment of admission

верхней границе референсных значений, превышая их в 1-й и 2-й группах. В 1-й и 2-й группах с учетом объемных хирургических вмешательств антикоагулянты не применяли, что в итоге приводило к гиперкоагуляции и ухудшало реологию крови. Вместе с тем, показатель тканевой гипоксии – лактат – хоть и был практически вдвое ниже в 3-й группе ($2,6 \pm 1,2$ ммоль/л против $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-й группе и $4,5 \pm 0,5$ ммоль/л во 2-й группе), но с учетом разброса отдельных величин и небольшой выборки статистически значимых отличий не имел. Функция почек, с учетом перенесенного травматического шока и гипоперфузии в первые часы, страдала у всех пациентов, но восстанавливалась после стабилизации сосудистого тонуса и волемической поддержки. Вместе с тем, в 1-й группе сохранялась тенденция к повышению уровня креатинина и снижению скорости клубочковой фильтрации. Средние показатели по группе были невысоки, но значимо отличались от 3-й группы (по уровню креатинина $101,3 \pm 9,8$ мкмоль/л против $72,1 \pm 6,8$ мкмоль/л, $p = 0,01$; по уровню скорости клубочковой фильтрации – $82,3 \pm 5,4$ мл/мин против $104,2 \pm 4,6$ мл/мин, $p = 0,003$). Таким образом, на первом этапе исследования консервативная тактика сопровождалась лучшими показателями гемокоагуляции, что позволило улучшить перфузию тканей, выразившуюся в отчетливой тенденции по уровню лактата сыворотки крови. Уровень лактатдегидрогеназы не имел отличий между группами. Полученные данные позволили сделать промежуточный вывод об оправданности

выбора консервативной тактики: отсутствие операционной травмы позволило более эффективно и быстро стабилизировать гомеостаз пациентов.

Тактика аппаратной фиксации сопровождалась значимым ростом С-реактивного белка и фибриногена. Применение тактики с использованием погружных конструкций в меньшей мере повлияло на систему гемокоагуляции, вместе с тем, было ассоциировано с развитием существенной централизации кровообращения, что выразилось в обеднении почечного кровотока и значимому повышению уровня креатинина, выходящему за пределы референсных значений, а также к снижению скорости клубочковой фильтрации. В отличие от 3-й группы пациенты, которым проводили хирургические вмешательства, отличались интраоперационной кровопотерей, которая, безусловно, не была массивной, но с учетом перенесенной тяжелой травмы потребовала более объемную заместительную терапию (рисунок, табл. 4).

К исходу первых 96 часов от момента госпитализации оперативные вмешательства в 1-й и 2-й группах были завершены. Оценивая параметры воспаления, мы установили, что одним из маркеров неблагополучия является уровень фибриногена – данный белок рассматривался нами не столько как фактор коагуляции, в частности, тромбообразования, сколько именно в качестве маркера воспаления, показывая активность процесса. На данном этапе исследования уровень фибриногена имел статистически значимые различия между всеми группами: наибольшим он был в 1-й группе, наименьшим –

Таблица 4. Сравнительная характеристика частоты развития отклонений в гомеостазе в группах в первые 24 часа
Table 4. Comparative characteristics of the frequency of deviations in homeostasis in groups in the first 24 hour

Показатель	1-я группа, n = 19	2-я группа, n = 24	3-я группа, n = 22	p
Максимальная температура, °C	35,8 ± 1,1	37,7 ± 0,7	37,4 ± 0,3	> 0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	14,3 ± 5,3	13,6 ± 4,1	13,2 ± 2,4	> 0,05
Фибриноген, г/л	4,4 ± 0,7	5,0 ± 0,8**	3,09 ± 0,4**	0,03
Прокальцитонин, нг/мл	3,0 ± 2,6	3,6 ± 1,8	0,8 ± 0,6	> 0,05
С-реактивный белок, мг/дл	7,3 ± 0,9	11,6 ± 0,7	8,2 ± 0,4	< 0,001
SOFA, баллы	7,2 ± 0,3	6,9 ± 0,3	6,0 ± 0,8	> 0,05
APACHE II, баллы	9,5 ± 1,6	8,3 ± 1,7	7,2 ± 1,5	> 0,05
МНО	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,6	1,13 ± 0,06	> 0,05
АЧТВ, с	22,4 ± 7,9	24,1 ± 5,3	37,5 ± 2,1*	0,02
Д-димеры, мкг/мл	0,77 ± 0,06	0,65 ± 0,07	0,44 ± 0,05*	0,01
Лактат, ммоль/л	4,9 ± 0,6	4,5 ± 0,5	2,6 ± 1,2	> 0,05
Лактатдегидрогеназа, ед./л	689,6 ± 12,4	612,3 ± 11,5	710,5 ± 13,5	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,3 ± 9,8**	89,5 ± 8,2	72,1 ± 6,8**	0,01
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	82,3 ± 5,4**	95,6 ± 6,2	104,2 ± 4,6**	0,003
K ⁺ , ммоль/л	4,3 ± 0,2	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,1	> 0,05

Примечание: * – значимое отличие показателя одной группы от других; ** – статистически значимое отличие показателей между обозначенными группами.

в 3-й ($p=0,02$). Также отличия в 3-й группе демонстрировал и уровень С-реактивного белка. В группе с консервативной тактикой лечения этот показатель был наименьшим, статистически значимо отличаясь от данных 1-й и 2-й группы ($9,2 \pm 1,1$ мг/дл против $18,1 \pm 0,9$ мг/дл и $14,6 \pm 0,8$ мг/дл, $p < 0,001$). Более отчетливыми стали и изменения по интегральным шкалам оценки тяжести. Так, максимальными по SOFA были показатели 1-й группы, минимальными – 3-й ($p < 0,001$), по APACHE II – аналогично ($p < 0,05$), что показало меньшую агрессивность консервативной тактики ведения, что закономерно.

Со стороны системы гемостаза статистически значимыми были отличия в показателях АЧТВ: наименьшие значения были получены в 1-й группе, наибольшие – в 3-й ($p < 0,001$). Высокий уровень фибриногена, безусловно, характеризует более активное тромбообразование, и, хотя показатель Д-димеров во всех 3 группах превышал референсные значения ($0,44$ мкг/мл), статистически значимо выше он был в 1-й группе ($p < 0,001$). Данные результаты сопоставимы и с маркером тканевой гипоксии – лактатом, который демонстрировал ту же направленность – был максимальным в 1-й группе ($4,9 \pm 0,6$ ммоль/л против $1,5 \pm 0,5$ ммоль/л и $1,3 \pm 0,5$ ммоль/л во 2-й и 3-й группах соответственно). В отношении уровня лактатдегидрогеназы выявлены те же закономерности.

Почечный кровоток к окончанию 4 суток от момента поступления, по-видимому, продолжал страдать у пациентов 1-й группы, так как между этапами мы выявили отчетливый рост уровня креатинина ($101,3 \pm 9,8$ мкмоль/л против $226,3 \pm 9,8$ мкмоль/л, $p < 0,001$) и снижение скорости клубочковой фильтрации ($82,3 \pm 5,4$ мл/мин против $48,0 \pm 5,0$ мл/мин, $p < 0,001$), отличая 1-ю группу от других на II этапе исследования. Между тем, хотя уровень K⁺ в 1-й

группе также был статистически значимо выше в сравнении с показателями пациентов 2-й и 3-й групп, его значения не выходили за пределы референтных значений, что свидетельствует о наличии компенсации электролитного гомеостаза. Активная хирургическая тактика, безусловно, не индуцировала прогрессирование полиорганной дисфункции, но с учетом снижения СКФ, роста креатинина и ЛДГ в 1-й группе, явилась серьезным испытанием для гомеостаза пациентов (табл. 5).

При анализе клинического и экономического эффектов примененных технологий было выявлено, что общая длительность пребывания в ОРИТ была сопоставима по группам, но продолжительность ИВЛ была выше в 3-й группе ($p = 0,05$). Вместе с тем, число доз антибактериальных препаратов отличалось между 2-й и 3-й группами ($44,0 \pm 5,1$ против $58,6 \pm 2,7$, $p = 0,01$). Летальность была минимальной во 2-й группе ($p = 0,05$, пограничный показатель), статистически значимых отличий между 1-й и 3-й группами получено не было. Сравнение затрат на лечение показало, что все группы отличались между собой: наименее затратным было лечение с помощью аппаратной фиксации, наиболее затратной была консервативная тактика. Метод с применением погружных конструкций продемонстрировал промежуточные значения (табл. 6).

При поиске предикторов летальности наиболее тесная корреляционная связь отмечена в отношении догоспитального времени ($r = 0,51$; $p < 0,05$; связь тесная, прямая) и исходной тяжести состояния (по шкале APACHE II – $r = 0,45$; $p < 0,05$; связь умеренная, прямая; SOFA – $r = 0,63$; $p < 0,05$; связь тесная, прямая).

Среди лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза наибольшее значение имел уровень креатинина на 1-е, 4-е и 7-е сутки лечения ($r = 0,38$;

Таблица 5. Сравнительная характеристика частоты развития отклонений в гомеостазе в группах в первые 96 часов от момента поступления**Table 5. Comparative characteristics of the frequency of deviations in homeostasis in groups in the first 96 hours from the moment of admission**

Показатель	1-я группа, n = 19	2-я группа, n = 24	3-я группа, n = 22	p
Максимальная температура, °C	37,6 ± 0,8	38,0 ± 0,8	37,7 ± 0,4	> 0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	14,3 ± 3,1	13,6 ± 2,8	8,16 ± 1,2	> 0,05
Фибриноген, г/л	6,4 ± 0,3***	5,2 ± 0,4***	4,6 ± 0,2***	0,02
Прокальцитонин, нг/мл	3,0 ± 2,6	3,6 ± 1,8	1,1 ± 0,7	> 0,05
С-реактивный белок, мг/дл	18,1 ± 0,9	14,6 ± 0,8	9,2 ± 1,1*	< 0,001
SOFA, баллы	8,4 ± 0,2***	6,8 ± 0,4***	4,6 ± 0,5***	< 0,001
APACHE II, баллы	13,6 ± 0,8***	11,1 ± 0,2***	5,4 ± 0,6***	< 0,05
МНО	1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,4	1,12 ± 0,05	> 0,05
АЧТВ, сек	16,4 ± 0,9***	24,1 ± 0,7***	38,7 ± 0,8***	< 0,001
Д-димеры, мкг/мл	1,4 ± 0,06*	0,65 ± 0,07	0,52 ± 0,06	< 0,001
Лактат, ммоль/л	4,9 ± 0,6*	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,5	< 0,001
Лактатдегидрогеназа, ед./л	1022,3 ± 44,2*	446,8 ± 10,6	386,2 ± 15,2	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	226,3 ± 9,2*	89,5 ± 8,2	68,0 ± 6,8	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	48,0 ± 5,0*	89 ± 6,2	92 ± 5,8	< 0,001
K ⁺ , ммоль/л	4,6 ± 0,2*	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,1	< 0,001

Примечание: * – статистически значимое отличие показателя одной группы от других; ** – статистически значимое отличие показателей между обозначенными группами; *** – статистически значимое отличие показателей между всеми группами.

Таблица 6. Клинический и экономический эффекты применения различных методик стабилизации реберного каркаса и консервативного лечения**Table 6. Clinical and economic effects of the use of various methods of rib frame stabilization and conservative treatment**

Основные показатели эффективности лечения и затраты	1-я группа, n = 19	2-я группа, n = 24	3-я группа, n = 22	p
<i>Сравнение абсолютных чисел</i>				
Лечение в реанимации, сутки	10,3 ± 2,9	11,0 ± 0,9	13,5 ± 0,8	> 0,05
Лечение в реанимации, сутки (выжившие пациенты)	12,9 ± 3,2	10,7 ± 2,8	15,3 ± 1,1	> 0,05
Длительность ИВЛ, сутки	9,4 ± 1,6	8,5 ± 0,5	13,1 ± 1,0*	0,05
Антибактериальные препараты (число доз у выживших)	51,4 ± 4,3	44 ± 5,1**	58,6 ± 2,7**	0,01
<i>Сравнение относительных величин</i>				
Летальность, n (%)	5 (17,8%)	2 (8,3%)*	3 (13,6%)	0,05
Сравнение затрат на лечение в рублях				
Затраты на лечение в ОРИТ на одного пациента (без стоимости фиксаторов 1-й и 2-й групп)	134 637 ± 9327***	71 398 ± 1409***	156 225 ± 5880***	0,05

Примечание: * – статистически значимое отличие показателя одной группы от других; ** – статистически значимое отличие показателей между обозначенными группами; *** – статистически значимое отличие показателей между всеми группами.

0,87 и 0,83 соответственно; $p < 0,05$; связь тесная, прямая), скорость клубочковой фильтрации (1, 4, 7-е сутки, $r = -0,72$ и $-0,69$ на 1-е и 4-е сутки и 0,79 на 7-е сутки; $p < 0,05$, связь тесная, обратная в 1-е и 4-е сутки, и тесная, прямая на 7-е сутки), неблагоприятным фактором также явилось развитие острого почечного повреждения, безусловно, зависящего от особенностей догоспитального периода и преморбидного фона и требующего аккуратной интерпретации. С первых суток также отмечена тесная корреляция с неблагоприятным исходом уровня лактатадегидрогеназы ($r = 0,80$, связь тесная, прямая, $p < 0,05$), повышение которой при тяжелой травме свидетельствует о напряжении антиоксидантных систем организма в ответ на развитие тканевой гипоксии.

Используя критерий χ^2 для оценки значимости уровня лактата в формировании риска развития не-

благоприятного исхода, мы выяснили, что его значение составило 2,0, при нормированном значении коэффициента Пирсона 0,237 (сила связи средняя), а точный критерий Фишера (двусторонний) не показал статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время, связь лактатдегидрогеназы по критерию χ^2 составила 15,82, при нормированном значении коэффициента Пирсона 0,727 (связь сильная), точный критерий Фишера – 0,00025 ($p < 0,05$), т. е. для прогноза важен не сам факт тканевой гипоксии, а степень его компенсации.

Обсуждение

Нами не было получено статистически значимых данных по снижению летальности при применении различных методик стабилизации реберного каркаса. Прогрессирование тяжести состояния у ряда

больных, верифицируемое по интегральным шкалам, несостоятельность почечной функций на фоне электролитных нарушений и тканевой гипоксемии являются предикторами неблагоприятного исхода и ограничивают использование методики стабилизации реберного каркаса с применением погружных конструкций до стабилизации состояния. Сравнение 3 методов лечения пациентов с травмой грудной клетки в комплексной интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы показало, что каждый из выбранных методов имеет свои преимущества: методика оперативного лечения с применением погружных конструкций отличается наибольшей агрессивностью для пострадавшего, ограничивает экскурсию грудной клетки по данным биомеханики дыхания, что способствует усугублению тканевой гипоксии, но сокращает сроки лечения и финансовые затраты. Наименее затратным, но сопоставимым по агрессивности, является метод аппаратной фиксации. Наиболее щадящей для пациента, хоть и удлиняющей время лечения, а, соответственно, и его стоимость, является консервативная методика ведения. Также мы предполагаем, что применение интеллектуальной ИВЛ может внести существенный вклад в коррекцию нарушений транспорта кислорода у пациентов, степень компенсации гипоксии у которых не высока.

Несмотря на то, что сравнение летальности между группами не показало отчетливой статистической разницы, мы получили веские аргументы в отношении как позитивных сторон, так и недостатков каждой методики лечения. Авторы исследования убеждены, что полученные данные могут явиться

аргументирующей частью в выборе между методами в каждом конкретном случае и способствовать более глубокому персонифицированному подходу к лечению пациентов с ТТГК.

Выводы

1. Спустя 24 часа после выполнения оперативного вмешательства для стабилизации реберного каркаса показатели биомеханики дыхания в 1-й и 2-й группах не имели статистически значимых отличий за исключением повышенного накопления CO_2 в 1-й группе и отчетливой тенденции к снижению растяжимости легочной ткани (C_{lang}), что могло свидетельствовать об ограничении экскурсии грудной клетки.

2. Анализ корреляционной связи между клинико-лабораторными параметрами и летальным исходом свидетельствует, что неблагоприятный исход наиболее тесно связан с длительным догоспитальным временем, исходной тяжестью состояния по интегральным шкалам SOFA и APACHE II, а также с развитием острого почечного повреждения и некомпенсированной тканевой гипоксией.

3. Установка режима ИВЛ на основе показателей биомеханики дыхания (C_{stat}, C_{lang}, C_{sw}, WOB_p, V_{ti}, EtCO₂, VCO₂, VtCO₂), базирующихся на оценке P_{es} и медианы P_{tp}, может способствовать повышению безопасности искусственной вентиляции легких в условиях ограниченной экскурсии грудной клетки без увеличения «агрессивности» параметров в раннем послеоперационном периоде.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Беленький И. Г., Майоров Б. А., Исаев М. В. и др. Хирургическое лечение множественных переломов ребер // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 102.
- Бенян А. С., Черногаева Г. Ю. Эволюция подходов и современные возможности искусственной вентиляции легких в лечении пострадавших с тяжелой травмой органов грудной клетки // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 79–85. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-79-85.
- Быков В. П., Павлов К. О., Попов В. А. и др. Хирургическое лечение повреждений и болезней легких у пациентов с закрытой травмой груди // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 12. – С. 64–69. DOI: 10.17116/hirurgia202012164.
- Жарылкапов Н. С. Хирургическое лечение травмы грудной клетки // Вестник хирургии Казахстана. – 2009. – № 4 (20). – С. 26–28.
- Закрытая травма грудной клетки: клинические рекомендации. – 2021. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zakrytaja-travma-a-grudnoi-kletki-utv-minzdravom-rossii> (дата обращения: 20.01.2023).
- Овечкин А. М., Баялиева А. Ж., Ежевская А. А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – Т. 4. – С. 9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
- Шень Н. П., Давыдова Н. С., Смелая Т. В. и др. Активная тактика ведения пациентов с тяжелой травмой грудной клетки: клинико-экономическая значимость и предикторы летального исхода (многоцентровое исследование) // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 40–47. DOI: 10.17116/anaesthesiology202002140.

REFERENCES

- Belen'kij I.G., Majorov B.A., Isaev M.V. et al. Surgical treatment of multiple rib fractures. *Modern problems of science and education*, 2021, no. 4, pp. 102. (In Russ.)
- Benyan A.S., Chernogaeva G.Yu. Evolution of approaches and current opportunities of artificial pulmonary ventilation in the treatment of those with severe chest trauma. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 79–85. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-79-85.
- Bykov V.P., Pavlov K.O., Popov V.A. et al. Surgical treatment of lung injuries and diseases in patients with blunt chest trauma. *Pirogov Journal of Surgery*, 2020, vol. 12, pp. 64–69. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia202012164.
- Zharylkapov N.S. Chest traumas came in third place in all mechanical damages and in first place on because of injury-related deaths. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan*, 2009, no. 4 (20), pp. 26–28. (In Russ)
- Closed chest trauma: clinical guidelines, 2021. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zakrytaja-travma-a-grudnoi-kletki-utv-minzdravom-rossii> (accessed: 20.01.2023).
- Ovechkin A.M., Bayaliev A.Zh., Ezhevskaya A.A. et al. Postoperative analgesia. *Annals of Critical Care*, 2019, vol. 4, pp. 9–33. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
- Shen' N.P., Davydova N.S., Smelaya T.V. et al. Active management of patients with severe chest injury: clinico-economic significance and predictors of mortality (multiple-center study). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 2, pp. 40–47. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202002140.

8. Шолин И. Ю., Эзугбая Б. С., Аветисян В. А. и др. Мультимодальная анальгезия у пациента с тяжелой сочетанной травмой с преимущественным повреждением грудной клетки // Медицина: теория и практика. – 2018. – № 4. – С. 236–240.
9. Adhikary S. D., Liu W. M., Fuller E. et al. The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgesic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study // *Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 585–593. DOI: 10.1111/anae.14579.
10. Blunt chest trauma. Clinical Practice Guideline. – Queensland, Queensland Health, 2021. URL: <https://qheps.health.qld.gov.au/caru/networks/trauma> (accessed: 20.12.23).
11. de Moya M., Nirula R., Biffi W. Rib fixation: who, what, when? // *Trauma Surg Acute Care Open*. – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. e000059. DOI: 10.1136/tsaco-2016-000059.
12. Dehghan N., Mah J.M., Schemitsch E. H. et al. Operative stabilization of flail chest injuries reduces mortality to that of stable chest wall injuries // *J Orthop Trauma*. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 15–21. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000992.
13. Diaz J. J., Azar F. K. Minimally invasive chest wall stabilization: a novel surgical approach to video-assisted rib plating (VARP) // *Trauma Surg Acute Care Open*. – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. e000366. DOI: 10.1136/tsaco-2019-000366.
14. Divisi D., Barone M., Crisci R. Surgical management of flail chest: state of art and future perspectives // *Curr Surg Rep*. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 21. DOI: 10.1007/s40137-017-0184-3.
15. Dogrul B. N., Kiliccalan I., Asci E. S. et al. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: an overview // *Chinese Journal of Traumatology*. – 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 125–138. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003.
16. Ferrah N., Beck B., Ibrahim J. et al. Older trauma patients with isolated chest injuries have low rates of complications // *Injury*. – 2022. – Vol. 53, № 12. – P. 4005–4012. DOI: 10.1016/j.injury.2022.09.052.
17. Fokin A. A., Hus N., Wycech J. et al. Surgical stabilization of rib fractures: indications, techniques, and pitfalls // *JBJS Essent Surg Tech*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. e0032. DOI: 10.2106/JBJS.ST.19.00032.
18. Haider T., Halat G., Heinz T. et al. Thoracic trauma and acute respiratory distress syndrome in polytraumatized patients: a retrospective analysis // *Minerva Anestesiologica*. – 2017. – Vol. 83, № 10. – P. 1026–1033. DOI: 10.23736/s0375-9393.17.11728-1.
19. Holmberg L., Frick Bergström M., Mani K. et al. Validation of the Swedish Trauma Registry (SweTrau) // *Eur J Trauma Emerg Surg*. – 2023. – Vol. 49, № 4. – P. 1627–1637. DOI: 10.1007/s00068-023-02244-6.
20. Kane E. D., Jeremitsky E., Pieracci F. M. et al. Quantifying and exploring the recent national increase in surgical stabilization of rib fractures // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2017. – Vol. 83, № 6. – P. 1047–1052. DOI: 10.1097/TA.0000000000001648.
21. Lundin A., Akram S. K., Berg L. et al. Thoracic injuries in trauma patients: epidemiology and its influence on mortality // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2022. – Vol. 30, № 1. – P. 69. DOI: 10.1186/s13049-022-01058-6.
22. Ma X., Dong Z., Wang Y. et al. Risk factors analysis of thoracic trauma complicated with acute respiratory distress syndrome and observation of curative effect of lung-protective ventilation // *Front Surg*. – 2022. – Vol. 8. – P. 826682. DOI: 10.3389/fsurg.2021.826682.
23. Mergan İliklerden D., Çobanoğlu U., Sayır F. et al. Late complications due to thoracic traumas // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 328–335. DOI: 10.14744/tjtes.2020.07242.
24. Michelet P., Couret D., Brégeon F. et al. Early onset pneumonia in severe chest trauma: a risk factor analysis // *J Trauma*. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 395–400. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a601cb.
25. Peek J., Beks R. B., Kingma B. F. et al. Epidural analgesia for severe chest trauma: an analysis of current practice on the efficacy and safety // *Crit Care Res Pract*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 4837591. DOI: 10.1155/2019/4837591.
26. Pehlivanlar Küçük M., Küçük A. O., Aksoy İ. et al. Prognostic evaluation of cases with thoracic trauma admitted to the intensive care unit: 10-year clinical outcomes // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. – 2019. – Vol. 25. – P. 46–54. DOI: 10.5505/tjtes.2018.97345.
27. Pieracci F. M., Coleman J., Ali-Osman F. et al. A multicenter evaluation of the optimal timing of surgical stabilization of rib fractures // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2018. – Vol. 84, № 1. – P. 1–10. DOI: 10.1097/TA.0000000000001729.
28. Rizk Y., Rizk M., Abd El-Rahman A. et al. Injury severity score (ISS) versus revised trauma score (RTS) as a predictive value and outcome in polytrauma patients // *Benha Journal of Applied Sciences*. – 2020. – Vol. 5. – P. 1–7. DOI: 10.21608/bjas.2020.137141.
8. Sholin I.Yu., Ezugbaya B.S., Avetisyan V.A. et al. Multimodal analgesia in patients with severe injury with a primary injury of the chest. *Medicine: theory and practice*, 2018, no. 4, pp. 236–240. (In Russ.)
9. Adhikary S.D., Liu W.M., Fuller E. et al. The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgesic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study. *Anaesthesia*, 2019, vol. 74, no. 5, pp. 585–593. DOI: 10.1111/anae.14579.
10. Blunt chest trauma. Clinical Practice Guideline. Queensland, Queensland Health, 2021. URL: <https://qheps.health.qld.gov.au/caru/networks/trauma> (accessed: 20.12.23).
11. de Moya M., Nirula R., Biffi W. Rib fixation: who, what, when? *Trauma Surg Acute Care Open*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. e000059. DOI: 10.1136/tsaco-2016-000059.
12. Dehghan N., Mah J.M., Schemitsch E.H. et al. Operative stabilization of flail chest injuries reduces mortality to that of stable chest wall injuries. *J Orthop Trauma*, 2018, vol. 32, no. 1, pp. 15–21. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000992.
13. Diaz J.J., Azar F.K. Minimally invasive chest wall stabilization: a novel surgical approach to video-assisted rib plating (VARP). *Trauma Surg Acute Care Open*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. e000366. DOI: 10.1136/tsaco-2019-000366.
14. Divisi D., Barone M., Crisci R. Surgical management of flail chest: state of art and future perspectives. *Curr Surg Rep*, 2017, vol. 5, no. 2, pp. 21. DOI: 10.1007/s40137-017-0184-3.
15. Dogrul B.N., Kiliccalan I., Asci E.S., Peker S.C. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: an overview. *Chinese Journal of Traumatology*, 2020, vol. 23, no. 3, pp. 125–138. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003.
16. Ferrah N., Beck B., Ibrahim J. et al. Older trauma patients with isolated chest injuries have low rates of complications. *Injury*, 2022, vol. 53, no. 12, pp. 4005–4012. DOI: 10.1016/j.injury.2022.09.052.
17. Fokin A.A., Hus N., Wycech J. et al. surgical stabilization of rib fractures: indications, techniques, and pitfalls. *JBJS Essent Surg Tech*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. e0032. DOI: 10.2106/JBJS.ST.19.00032.
18. Haider T., Halat G., Heinz T. et al. Thoracic trauma and acute respiratory distress syndrome in polytraumatized patients: a retrospective analysis. *Minerva Anestesiologica*, 2017, vol. 83, no. 10, pp. 1026–1033. DOI: 10.23736/s0375-9393.17.11728-1.
19. Holmberg L., Frick Bergström M., Mani K. et al. Validation of the Swedish Trauma Registry (SweTrau). *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2023, vol. 49, no. 4, pp. 1627–1637. DOI: 10.1007/s00068-023-02244-6.
20. Kane E.D., Jeremitsky E., Pieracci F.M. et al. Quantifying and exploring the recent national increase in surgical stabilization of rib fractures. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, vol. 83, no. 6, pp. 1047–52. DOI: 10.1097/TA.0000000000001648.
21. Lundin A., Akram S.K., Berg L. et al. Thoracic injuries in trauma patients: epidemiology and its influence on mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2022, vol. 30, no. 1, pp. 69. DOI: 10.1186/s13049-022-01058-6.
22. Ma X., Dong Z., Wang Y. et al. Risk factors analysis of thoracic trauma complicated with acute respiratory distress syndrome and observation of curative effect of lung-protective ventilation. *Front Surg*, 2022, vol. 8, pp. 826682. DOI: 10.3389/fsurg.2021.826682.
23. Mergan İliklerden D., Çobanoğlu U., Sayır F. et al. Late complications due to thoracic traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2022, vol. 28, no. 3, pp. 328–335. DOI: 10.14744/tjtes.2020.07242.
24. Michelet P., Couret D., Brégeon F. et al. Early onset pneumonia in severe chest trauma: a risk factor analysis. *J Trauma*, 2010, vol. 68, no. 2, pp. 395–400. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a601cb.
25. Peek J., Beks R.B., Kingma B.F. et al. Epidural analgesia for severe chest trauma: an analysis of current practice on the efficacy and safety. *Crit Care Res Pract*, 2019, vol. 2019, pp. 4837591. DOI: 10.1155/2019/4837591.
26. Pehlivanlar Küçük M., Küçük A.O., Aksoy İ. et al. Prognostic evaluation of cases with thoracic trauma admitted to the intensive care unit: 10-year clinical outcomes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019, vol. 25, pp. 46–54. DOI: 10.5505/tjtes.2018.97345.
27. Pieracci F.M., Coleman J., Ali-Osman F. et al. A multicenter evaluation of the optimal timing of surgical stabilization of rib fractures. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, vol. 84, no. 1, pp. 1–10. DOI: 10.1097/TA.0000000000001729.
28. Rizk Y., Rizk M., Abd El-Rahman A. et al. Injury severity score (ISS) versus revised trauma score (RTS) as a predictive value and outcome in polytrauma patients. *Benha Journal of Applied Sciences*, 2020, vol. 5, pp. 1–7. DOI: 10.21608/bjas.2020.137141.

29. Rose P., Ramlogan R., Madden S. et al. Serratus anterior plane block home catheter for posterior rib fractures and flail chest // *Can J Anaesth.* – 2019. – Vol. 66, № 8. – P. 997–998. DOI: 10.1007/s12630-019-01383-y.
30. Sayed M. S., Elmeslmany K. A., Elsayy A. S. et al. The validity of quantifying pulmonary contusion extent by lung ultrasound score for predicting ARDS in blunt thoracic trauma // *Crit Care Res Pract.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 3124966. DOI: 10.1155/2022/3124966.
31. Schellenberg M., Inaba K. Pneumonia in trauma patients // *Curr Trauma Rep.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. 308–314. DOI: 10.1007/s40719-017-0105-z.
32. Struck M. F., Kleber C., Ewens S. et al. Chest tube placement in mechanically ventilated trauma patients: differences between computed tomography-based indication and clinical decision // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 14. – P. 4043. DOI: 10.3390/jcm11144043.
33. Wutzler S., Bläsius F.M., Störmann P. et al. Pneumonia in severely injured patients with thoracic trauma: results of a retrospective observational multi-centre study // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 31. DOI: 10.1186/s13049-019-0608-4.
34. Xia H., Zhu P., Li J. et al. Thoracoscope combined with internal support system of chest wall in open reduction and internal fixation for multiple rib fractures // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 4650–4654. DOI: 10.3892/etm.2018.6817.
29. Rose P., Ramlogan R., Madden S. et al. Serratus anterior plane block home catheter for posterior rib fractures and flail chest. *Can J Anaesth*, 2019, vol. 66, no. 8, pp. 997–8. DOI: 10.1007/s12630-019-01383-y.
30. Sayed M.S., Elmeslmany K.A., Elsayy A.S. et al. The validity of quantifying pulmonary contusion extent by lung ultrasound score for predicting ards in blunt thoracic trauma. *Crit Care Res Pract*, 2022, vol. 2022, pp. 3124966. DOI: 10.1155/2022/3124966.
31. Schellenberg M., Inaba K. Pneumonia in trauma patients. *Curr Trauma Rep*, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 308–314. DOI: 10.1007/s40719-017-0105-z.
32. Struck M.F., Kleber C., Ewens S. et al. Chest tube placement in mechanically ventilated trauma patients: differences between computed tomography-based indication and clinical decision. *J Clin Med*, 2022, vol. 11, 14, pp. 4043. DOI: 10.3390/jcm11144043.
33. Wutzler S., Bläsius F.M., Störmann P. et al. Pneumonia in severely injured patients with thoracic trauma: results of a retrospective observational multi-centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, vol. 27, no. 1, pp. 31. DOI: 10.1186/s13049-019-0608-4.
34. Xia H., Zhu P., Li J. et al. Thoracoscope combined with internal support system of chest wall in open reduction and internal fixation for multiple rib fractures. *Exp Ther Med*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 4650–4654. DOI: 10.3892/etm.2018.6817.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»,
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации,
143914, Россия, Московская область, г. Балашиха, Вишняковское ш., д. 101.

Муниципальное автономное учреждение здравоохранения ГБУ № 36 «Травматологическая»,
620007, Россия, г. Екатеринбург, ул. Центральная, д. 2.

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»,
625039, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75.

Шень Наталья Петровна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет».
E-mail: nataliashen@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3256-0374, SPIN: 2963-7338, AuthorID: 46425989

Давыдова Надежда Степановна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет».
E-mail: davidovaeka@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7842-6296, SPIN: 3766-8337, AuthorID: 761018

Смелая Тамара Валерьевна

д-р мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации.
E-mail: tamara_smelaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2961-7958, SPIN: 7861-4442, AuthorID: 438292

INFORMATION ABOUT AUTURUM:

Tyumen State Medical University,
54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia.

Ural State Medical University,
3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia.

Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation,
101, Vishnyakovskoye str., Moscow region, Balashikha, 143914, Russia.

City Hospital № 36 «Traumatological»,
2, Tsentrlnaya str., Yekaterinburg, 620007, Russia.

Regional clinical Hospital № 2,
75, Melnikaite str., Tyumen, 625039, Russia.

Shen Natalia P.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Tyumen State Medical University.
E-mail: nataliashen@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3256-0374, SPIN-код: 2963-7338, AuthorID: 46425989

Davydova Nadezhda S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Toxicology, Ural State Medical University.
E-mail: davidovaeka@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7842-6296, SPIN: 3766-8337, AuthorID: 761018

Smelaya Tamara V.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation.
E-mail: tamara_smelaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2961-7958, SPIN: 7861-4442, AuthorID: 438292

Беседина Екатерина Андреевна

врач-анестезиолог-реаниматолог, ГБ № 36 «Травматологическая».

E-mail: besedina_ekateri@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3275-1442

Скороходова Лариса Александровна

канд. эконом. наук, доцент кафедры истории, экономики и правоведения, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России».

E-mail: 9222040500@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7902-3947,

SPIN: 8067-4136, AuthorID: 437292

Болтаев Павел Геннадьевич

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, Муниципальное автономное учреждение здравоохранения ГБ № 36 «Травматологическая».

E-mail: dr.boltaev@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6011-1392

Лукин Станислав Юрьевич

д-р мед. наук, врач-травматолог, Муниципальное автономное учреждение здравоохранения ГБ № 36 «Травматологическая».

E-mail: 9222040500@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0481-4285,

SPIN: 5933-2437, AuthorID: 918091

Панов Игорь Дмитриевич

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, руководитель анестезиолого-реанимационной службы, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2».

E-mail: gorik72@list.ru, ORCID: 0000-0001-5954-3788

Besedina Ekaterina A.

Anesthesiologist and Intensivist, City Hospital № 36 «Traumatological».

E-mail: besedina_ekateri@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3275-1442

Skorokhodova Larisa A.

Dr. of Sci. (Econ.), Associate Professor of the Department of History, Economics and Law, Ural State Medical University.

E-mail: 9222040500@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7902-3947,

SPIN: 8067-4136, AuthorID: 437292

Boltaev Pavel G.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, City Hospital № 36 «Traumatological».

E-mail: dr.boltaev@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6011-1392

Lukin Stanislav Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Traumatologist, City Hospital № 36 «Traumatological».

E-mail: 9222040500@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0481-4285,

SPIN: 5933-2437, AuthorID: 918091

Panov Igor D.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Head of the Anesthesiological and Intensive Care Service, Regional clinical Hospital № 2.

E-mail: gorik72@list.ru, ORCID: 0000-0001-5954-3788



Алгоритм прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких

М. Г. ПУХТИНСКАЯ, В. В. ЭСТРИН

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, РФ

Введение. Исследование обусловлено проблемой ранней дифференциации пациентов с высоким риском летального исхода для своевременной коррекции интенсивной терапии.

Цель – прогнозирование летального исхода заболевания у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, путем интеллектуального анализа базы иммунологических данных.

Материалы и методы. Ретроспективное клиническое исследование включало 108 доношенных новорожденных. При поступлении в реанимацию, на 3-и сутки и в исходе заболевания определяли: методом ИФА – плазменную концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, s-Fas, FGF, NO; методом иммунофенотипирования – относительное содержание CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD34⁺, CD14⁺, CD3⁺CD56⁺; относительное содержание лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁺. Методом деревьев принятия решения сформулировано правило прогнозирования летального исхода заболевания.

Результаты. Пациенту прогнозируют летальный исход, если у него при поступлении в реанимацию относительное содержание лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 0,95\%$ и плазменная концентрация G-CSF $\leq 1,46$ пг/мл или G-CSF $\geq 1,46$ пг/мл и AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 4,75$. Специфичность 98,68%; чувствительность 96,97%; точность 98,68%.

Заключение. У новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких, летальный исход ассоциирован с высокой активностью апоптоза Т-лимфоцитов, опосредованной низкой плазменной концентрацией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Ключевые слова: новорожденный, искусственная вентиляция легких, летальный исход, апоптоз, Т-лимфоциты, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Для цитирования: Пухтинская М. Г., Эстрин В. В. Алгоритм прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 65–74. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-65-74.

Algorithm for predicting death in newborns with respiratory pathology and perinatal damage to the central nervous system on artificial ventilation

M. G. PUKHTINSKAYA, V. V. ESTRIN

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The objective was to predict the fatal outcome of the disease in newborns on artificial lung ventilation by means of an intelligent analysis of the immunological database.

Materials and methods. The retrospective clinical study included 108 mature newborns. Upon admission to the intensive care unit, on the 3rd day and at the end of the disease, the plasma concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, s-Fas, FGF, NO were determined by ELISA; the relative content of CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD34⁺, CD14⁺, CD3⁺CD56⁺ by immunophenotyping; relative content of lymphocytes with expression of AnnexinV-FITC⁺PI⁺, AnnexinV-FITC⁺PI⁺. By the method of decision trees, the rule of predicting death was formulated.

Results. The patient is predicted fatal outcome if, upon admission to intensive care, he has the relative content of lymphocytes with expression of AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 0.95\%$ and plasma concentration of G-CSF ≤ 1.46 pg/ml or G-CSF ≥ 1.46 pg/ml and AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq 4.75\%$ (specificity 98.68%; sensitivity 96.97%; accuracy 98.68%).

Conclusion. In newborns with respiratory pathology and perinatal involvement of the central nervous system on artificial ventilation, death is determined by the high activity of T-lymphocyte apoptosis mediated by the low plasma concentration of granulocyte colony stimulating factor.

Key words: newborn, artificial lung ventilation, fatal outcome, apoptosis, T cells, granulocyte colony stimulating factor

For citation: Pukhtinskaya M. G., Estrin V. V. Algorithm for predicting death in newborns with respiratory pathology and perinatal damage to the central nervous system on artificial ventilation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 65–74. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-65-74.

Для корреспонденции:
Марина Гаевна Пухтинская
E-mail: puhmar@mail.ru

Correspondence:
Marina G. Pukhtinskaya
E-mail: puhmar@mail.ru

Введение

Респираторная патология в сочетании с перинатальным поражением центральной нервной системы (ПП ЦНС) и необходимостью протезирования функции дыхания аппаратной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) остается существенной причиной высокого уровня летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Тенденция нарастания частоты рождения более ослабленных детей в связи с расширением возможностей современной акушерско-гинекологической, перинатальной службы и внедрением высокотехнологичных методов медицинской помощи еще более усложняет ситуацию. Исходно крайне тяжелое состояние при поступлении в отделение реанимации интенсивной терапии для новорожденных, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, грубыми электролитными нарушениями, зачастую сочетающееся с нестабильной гемодинамикой и нарушениями свертывающей системы, определяют сложность лечения таких детей [21–23, 30, 38, 44].

В случае тактического успеха и стабилизации критического состояния новорожденного пациента перед реаниматологом остро встает вопрос выбора дальнейшей терапевтической стратегии. Очевидно, что высокая вероятность летального исхода, прогнозируемая в наиболее ранние сроки, могла бы существенно облегчить принятие решения о своевременном изменении проводимой интенсивной терапии, ее коррекции [13–15, 24, 26, 32, 43].

В современной научной литературе целый ряд исследований освещает возможности математического моделирования неблагоприятных и летальных исходов у новорожденных с различной патологией. Представлена диагностическая и практическая ценность метаболических маркеров и функциональных показателей гомеостатического; различных оценочных шкал; отдельных иммунологических показателей [1, 6–9, 41]. Однако, несмотря на очевидную актуальность, клиническую значимость, заинтересованность ученых и практических врачей, вопросы раннего прогнозирования летального исхода в неонатальной реанимации по-прежнему актуальны; методологические подходы не разработаны; четкие определения понятий отсутствуют.

С точки зрения иммунопатогенеза проблема раннего прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ, во многом сопоставима с проблемой раннего прогнозирования сепсиса, решению которой было посвящено наше предыдущее исследование [17].

Фундаментальность иммунологических процессов и их значимость в развитии ряда критических состояний, в том числе летального исхода заболевания, в настоящее время не вызывает сомнения [2, 10, 11, 20, 28, 29, 36]. Особенности функционирования

иммунной системы новорожденных существенно осложняют лечение пациентов ОРИТН с сочетанным поражением дыхательной и центральной нервной системы в условиях необходимости проведения инвазивной ИВЛ. Развитие оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, цитокинового дисбаланса; патологическая активация запрограммированной гибели иммунокомпетентных клеток, быстрая истощаемость костно-мозгового резерва определяют не только присоединение бактериальных осложнений, но и исход заболевания.

Сформировавшиеся теоретические представления об универсальном значении феномена апоптоза иммунокомпетентных клеток для общей патологии человека, возможность дальнейшего детального изучения механизмов этого процесса создают уникальные условия для разработки новых диагностических, профилактических и лечебных стратегий [25, 31, 37, 40, 45–48]. Однако клиническая ценность изучения отдельных звеньев процессов клеточной альтерации представляется достаточно сомнительной. Необходимо использование системного подхода, позволяющего обозначить концептуальную зависимость между комплексом сложных иммунологических процессов и изменением физиологических функций, лежащих в основе клинических проявлений заболевания и его исхода.

Многомерный статистический анализ исходных данных позволяет выделить иммунологические критерии с приемлемым уровнем предиктивности, последующее внедрение которых в практическое здравоохранение позволит клиницистам выявлять на раннем этапе госпитализации в ОРИТН пациентов с высокой вероятностью летального исхода заболевания и своевременно интенсифицировать проводимую терапию. Поэтому ретроспективный сравнительный анализ цифровых значений комплекса иммунологических критериев при поступлении пациентов в ОРИТН представляет собой не только академический интерес.

Целью исследования стало прогнозирование летального исхода заболевания у новорожденных, которым проводят искусственную вентиляцию легких, путем интеллектуального анализа базы иммунологических данных.

Материалы и методы

В период с 2019 по 2021 г. в ОРИТН НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ) проведено ретроспективное клиническое исследование. В него включено 108 доношенных новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, поступивших на ИВЛ из родильных домов города и области. Проведение представляемого клинического исследования было одобрено локальным комитетом по этическим вопросам и биоэтике НИИАП (протокол № 16 от 11.12.2018 г.). Пациентов вклю-

чали в исследование с письменного разрешения родителей или иных законных представителей.

Критерии включения: поступление в ОРИТН на ИВЛ; отсутствие клинических признаков бактериального инфицирования; наличие респираторной патологии (синдром аспирации мекония, неуточненные дыхательные расстройства, вторичные ателектазы легких); наличие ПП ЦНС (асфиксия в родах тяжелой степени; ишемия мозга; родовая травма); срок гестации при рождении свыше 37 недель; масса тела при рождении более 2500 граммов.

Пациенты не включались в исследование в случае подозреваемых или подтвержденных врожденных аномалий дыхательных путей или легких; подтвержденного сложного врожденного порока сердца; пневмоторакса; подозреваемой или подтвержденной хромосомной аномалии или генетической аберрации.

Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: выжившие (благоприятный исход) – 1-я группа ($n = 75$) и умершие (неблагоприятный исход) – 2-я группа ($n = 33$).

Все участники исследования родились в тяжелом состоянии, с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте менее 3 баллов; были переведены на ИВЛ в родильном зале и транспортированы на ИВЛ в ОРИТН, где им проводили сочетанную интенсивную терапию. Масса тела при рождении составила 3861 ± 409 граммов; срок гестации – $39 \pm 1,4$ недели.

Наиболее частой причиной летального исхода заболевания в нашем исследовании оставался неонатальный сепсис (26 пациентов); за ним следовала меконийно-аспирационная пневмония с развитием легочной гипертензии тяжелой степени (4 пациента); замыкала список сочетанная родовая травма (3 ребенка). Непосредственной причиной летального исхода при развитии сепсиса были синдром полиорганной дисфункции (54,3%) и неконтролируемая сердечно-сосудистая недостаточность (45,7%).

Клиническое исследование проводили с рабочей гипотезой о том, что существует ряд иммунологических критериев, позволяющих прогнозировать летальный исход у представленного контингента пациентов при поступлении в ОРИТН. Основная конечная точка исследования – наступление летального исхода заболевания.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования всем пациентам при поступлении (1-е сутки), на 3–5-е сутки и в исходе заболевания определяли: плазменную концентрацию IL-1 β , IL-6, IL-8; фактора некроза опухоли (TNF- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), растворимого фас-лиганда (sFas-L), фактора роста фибробластов (FGF) и плазменную концентрацию оксида азота (NO) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА = ELISA) на компьютерном счетчике Multilabel Counter Victor-21420 (Финляндия). Методом иммунофенотипирования определяли относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻): CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺; отно-

сительное содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры (CD69⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺); В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺); стволовых плюрипотентных клеток (CD34⁺); моноцитов-макрофагов (CD14⁺); естественных киллеров (CD3⁺CD56⁺); лимфоцитов в апоптозе – с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁻, AnnexinV-FITC⁺PI⁺ (Becman Culter Epics, США-XL).

Сформированная база цифровых результатов включала трехкратно исследованные данные 21 иммунологического показателя 108 пациентов. В качестве независимых признаков при построении дерева решения использовали цифровые значения, полученные при поступлении в ОРИТН. Анализ мощности представляемого исследования выполнен с использованием программы Statistica-6 при условии, что $p < 0,05$, а мощность выборки – не менее 80%. Статистический анализ осуществляли методами вариационной статистики с определением выборочного среднего, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, доверительных интервалов, медианы и ошибки медианы. В результатах исследования представлена медиана (Me), доверительные интервалы (Q75, Q25). Статистическую значимость различий выявляли, применяя критерий Манна – Уитни. Для статистических исследований использовали возможности среды RStudio Desktop. Методом деревьев принятия решений, являющимся одним из наиболее эффективных инструментов интеллектуального анализа данных и предсказательной аналитики, сформулировано прогностическое правило летального исхода заболевания. В исследовании применяли CART (Classification and Regression Tree) алгоритм обучения дерева решения.

Результаты

Динамика результатов иммунофенотипирования в процессе развития заболевания в зависимости от его исхода представлена в табл. 1.

Проведенный ретроспективный сравнительный анализ показал, что при поступлении в ОРИТН у выживших и умерших пациентов статистически значимые различия ($\alpha < 0,05$) были выявлены лишь по 4 показателям: относительному содержанию лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер (CD3⁺CD69⁺); лимфоцитов, готовых к вступлению в апоптоз (CD3⁺CD95⁺) и находящихся в апоптозе (AnnexinV-FITC⁺PI⁻; AnnexinV-FITC⁺PI⁺). Выделенные показатели указывали на раннюю активацию процесса апоптоза Т-лимфоцитарного звена иммунной системы в группе новорожденных с последующим летальным исходом заболевания на этапе поступления в ОРИТН. Сравнительный межгрупповой анализ результатов на 3–5 сутки подтвердил, что во 2-й группе (погибших детей, $n = 33$) 1-й группы выживших ($n = 75$) снижение активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета было статистически значимым ($p < 0,05$). Кроме того, в этой группе пациентов

Таблица 1. Сравнительная динамика результатов иммунофенотипирования у выживших и умерших пациентов

Table 1. Comparative dynamics of immunophenotyping outcomes in surviving and deceased patients

Показатель, %	Гр.	1-е сутки	3–5-е сутки	В исходе заболевания
		Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%
CD3 ⁺ CD19 ⁻	1	51,91 55,22 59,51	42,22 43,91* 45,61	61,34 63,70* 66,15
	2	50,14 54,56 55,76	35,06 31,47 34,74	32,24 37,53 42,85
CD3 ⁺ CD4 ⁺	1	44,83 45,60 46,54	38,0 39,00* 40,19	40,35 41,06* 42,92
	2	42,28 44,17 45,08	20,64 21,04 23,44	15,27 26,57 37,73
CD3 ⁺ CD8 ⁺	1	12,64 13,11 13,99	10,46 11,98* 9,42	11,38 12,43* 3,54
	2	11,96 13,04 14,00	4,91 5,15 7,09	3,23 4,39 5,55
CD14 ⁺	1	4,27 4,61 5,08	4,02 5,24* 6,47	7,62 8,01* 8,56
	2	3,99 4,59 5,09	1,41 2,00 2,81	2,08 3,67 5,11
CD3 ⁺ CD19 ⁺	1	4,16 4,49 4,83	3,13 3,95* 4,34	4,84 5,43* 6,12
	2	3,95 4,62 5,29	2,06 2,01 2,76	1,64 3,22 4,80
CD34 ⁺	1	0,19 0,23 0,41	0,06 0,12* 0,19	0,28 0,38* 0,48
	2	0,22 0,29 0,45	0,01 0,03 0,10	0,04 0,09 0,10
CD56 ⁺	1	2,68 2,83 2,98	2,77 3,89* 4,11	3,75 4,02* 4,88
	2	2,38 2,67 2,96	1,46 1,67 1,88	1,61 2,03 2,47
CD3 ⁺ CD95 ⁺	1	11,58 12,11* 13,82	11,52 12,11* 12,88	2,25 2,57* 2,89
	2	19,62 22,21 26,78	21,55 29,98 36,41	5,41 10,08 14,75
CD3 ⁺ CD69 ⁺	1	2,06 2,36* 2,39	3,27 3,77* 4,27	1,86 2,04* 2,22
	2	3,21 3,99 4,28	7,33 8,38 9,43	6,74 7,60 8,46
CD3 ⁺ CD71 ⁺	1	3,28 4,47 4,99	5,34 7,54* 9,74	3,36 3,59* 3,92
	2	3,81 4,11 4,63	14,30 15,65 16,00	1,03 1,23 1,43
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	1	8,00 9,55 10,97	12,3 13,7* 15,14	10,76 12,05* 13,30
	2	7,99 9,31 11,78	5,74 8,45 11,16	6,71 7,31 8,94
AnnexinV-FITC ⁺ PI ⁻	1	14,2 15,9* 17,62	18,60 20,93* 23,12	8,98 10,05* 12,18
	2	19,11 20,34 21,64	32,86 37,9 42,94	39,69 42,03 44,37
AnnexinV-FITC ⁺ PI ⁺	1	0,50 0,61* 0,74	0,77 0,81* 0,98	0,51 0,60* 0,69
	2	2,17 2,95 4,43	3,18 3,66 4,08	2,47 3,95 4,88

Примечание: * – статистически значимые различия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни; Me – медиана, Q75, Q25 – доверительные интервалы.

отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение доли естественных киллеров (CD3⁺CD56⁺), миеломоноцитов/макрофагов (CD14⁺), стволовых плюрипотентных клеток (CD34⁺), лимфоцитов с экспрессией HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺).

Представленные изменения сопровождались статистически значимым ($p < 0,05$) нарастанием относительного содержания лимфоцитов, экспрессирующих ранний (CD69⁺) и поздний (CD71⁺) активационные маркеры; лимфоцитов, коммитированных к апоптозу (CD95⁺) и находящихся в апоптозе (AnnexinV-FITC⁺PI⁻, AnnexinV-FITC⁺PI⁺).

В исходе заболевания в группе пациентов с неблагоприятным финалом, относительно выживших, сохранялась высокая, статистически значимая ($p < 0,05$) активность апоптоза иммунокомпетентных клеток с катастрофическим снижением доли Т-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, стволовых клеток, миелоцитов/макрофагов, естественных киллеров.

Выраженность диагностированных нарушений иммунореактивности у пациентов 2-й группы позволяла предположить, что оценка интенсивности

процесса апоптоза представляет собой патогенетически обоснованный лабораторный тест, позволяющий прогнозировать летальный исход заболевания.

Результаты сравнительной динамики плазменной концентрации цитокинов и NO у пациентов с летальным и благоприятным исходом заболевания представлены в табл. 2.

При поступлении в ОРИТн у пациентов с последующим летальным исходом заболевания, относительно выживших детей, было выявлено статистически значимое повышение ($p < 0,05$) плазменной концентрации IL-8 при значимом снижении ($p < 0,05$) концентрации G-CSF и FRF.

На 3–5-е сутки статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами были выявлены по всем изучаемым критериям. У пациентов 2-й группы относительно 1-й отмечалось повышение плазменной концентрации TNF- α , IL-8, IL-6; снижение NO, G-CSF, sFas-L, FGF, IL-1 β .

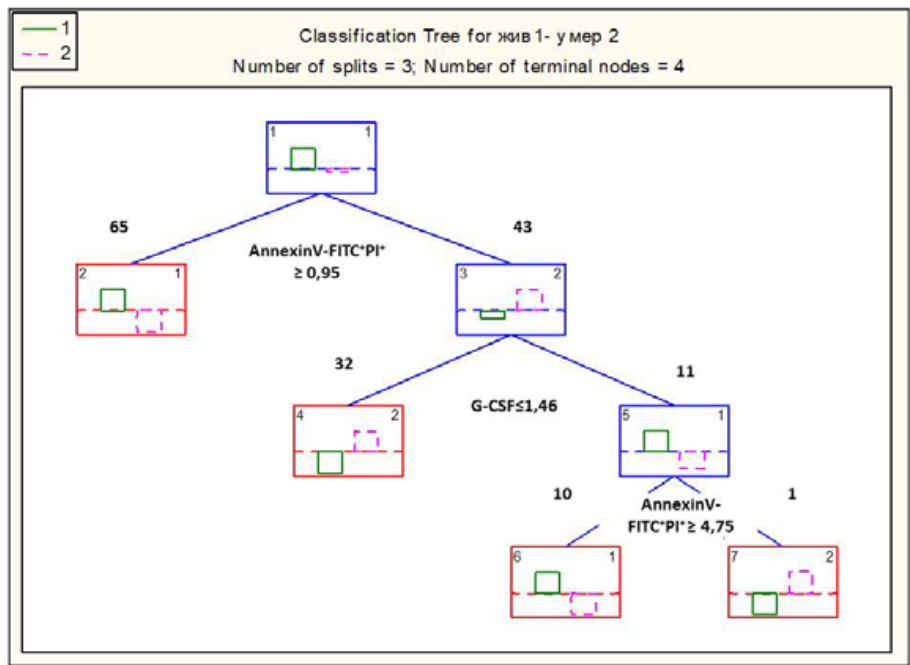
Межгрупповые статистически значимые ($p < 0,05$) различия по всем параметрам в нашем исследовании сохранялись и в исходе заболевания. У погибших пациентов относительно выживших

Таблица 2. Сравнительная динамика плазменной концентрации изучаемых цитокинов и оксида азота у выживших и умерших пациентов

Table 2. Comparative plasma concentration dynamics of studied cytokines and nitric oxide in surviving and deceased patients

Показатель	Гр.	1-е сутки	3–5-е сутки	В исходе заболевания
		Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%	Kv25% Me Kv75%
TNF-α, пг/мл	1	144,21 152,12 161,34	141,70 167,22* 192,73	105,84 119,91* 134,0
	2	146,83 158,27 162,61	248,22 394,15 434,01	183,21 250,43 17,64
G-CSF, нг/мл	1	1,41 2,35* 2,99	1,66 2,73* 3,88	1,49 1,82* 2,17
	2	0,73 1,40 1,81	0,90 1,53 2,07	0,21 0,50 0,79
IL-8, пг/мл	1	247,19 268,23* 289,25	559,27 598,01* 612,88	187,92 215,53* 243,12
	2	480,26 549,95 566,38	723,43 839,51 873,66	345,86 490,47 531,13
IL-6, пг/мл	1	17,48 18,25 19,02	96,33 108,92* 139,53	100,78 115,62* 130,51
	2	16,15 17,95 19,14	298,99 396,74 444,58	106,85 137,06 168,45
sFas-L, пг/мл	1	5532,1 5990,2 6448,2	3885,2 4304,2* 4723,6	4565,1 5119,1* 5573,4
	2	5528,4 5871,8 6500,1	981,9 1781,7 2581,4	942,58 1073,2 1203,9
FGF, пг/мл	1	35,97 38,79* 41,61	39,39 44,47* 49,55	53,75 61,59* 69,47
	2	10,31 13,63 14,92	12,64 15,92 19,25	3,12 4,70 5,65
IL-1β, пг/мл	1	3,71 4,60 5,43	5,74 6,43* 7,69	0,34 4,77* 0,43
	2	4,21 4,75 5,0	2,27 3,01 4,19	31,81 36,14 40,47
NO, ммоль/л	1	22,16 27,29 43,48	25,78 32,62* 31,46	15,55 20,28* 21,98
	2	23,11 28,01 42,51	11,56 12,41 15,44	10,94 11,17 13,22

Примечание: * – статистически значимые различия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни; Me – медиана, Q75, Q25 – доверительные интервалы; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; IL-8, IL-6, IL-1β – интерлейкины; s-FasL – растворимый фас-лиганд; FGF – фактора роста фибробластов; NO – оксид азота.



Прогнозирование летального исхода заболевания
Predicting the fatal outcome of the disease

сохранялась высокая плазменная концентрация TNF-α, IL-8, IL-6, IL-1β и низкое содержание оксида азота, G-CSF, sFas-L, FGF.

Задачей нашего исследования являлось наиболее раннее прогнозирование летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ. Очевидно, что с этой точки зрения интерес представляла статистическая разница изучаемых иммунологических критериев

при поступлении пациентов в ОРИТН. Для оценки возможности раннего прогнозирования летального исхода заболевания была реализована процедура оценки чувствительности, специфичности и точности диагностики с применением метода деревьев принятия решения.

Сформированное дерево оказалось приемлемым для восприятия и интерпретации, что подтверждает рисунок. Корневым и конечным узлом (листом) дерева

Таблица 3. Диагностические характеристики дерева принятия решения для прогнозирования летального исхода заболевания**Table 3. Diagnostic characteristics of the decision tree for predicting fatal outcome of the disease**

Показатель	Значение
Истинно положительные решения (ИП)	32
Истинно отрицательные решения (ИО)	75
Ложноположительные решения (ЛП)	1
Ложноотрицательные решения (ЛО)	1
Фактическое число положительных случаев (ИП + ЛП)	33
Фактическое число отрицательных случаев (ИО + ЛО)	75
Всего	108
Точность (ИП + ИО)/(ИП + ИО + ЛП + ЛО)	98,16%
Чувствительность ИП/(ИП + ЛО)	96,69%
Специфичность ИО/(ИО + ЛП)	98,68%
Ложноположительная доля диагнозов ЛП/(ЛП + ИО)	1,32%
Ложноотрицательная доля диагнозов ЛО/(ИП + ЛО)	3,03%
Точность положительных результатов ИП/(ИП + ЛП)	96,97%
Точность отрицательных результатов ИО/(ЛО + ИО)	98,68%

решения для прогнозирования летального исхода заболевания принято относительное содержание Т-лимфоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁺).

Если относительное содержание AnnexinV-FITC⁺PI⁺ меньше или равно 0,95%, формируется промежуточный узел – плазменная концентрация гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). Если плазменная концентрация G-CSF меньше или равна 1,46 пг/мл – последний узел (лист) – относительное содержание Т-лимфоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза (AnnexinV-FITC⁺PI⁺). Если AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq$ 4,75% – прогнозируется летальный исход. В том случае, если относительное содержание AnnexinV-FITC⁺PI⁺ (корневой узел) больше или равно 0,95% – также прогнозируем летальный исход.

Таким образом, на основании полученных результатов решающее правило прогнозирования летального исхода заболевания выглядело так: если при поступлении в ОРИТН у новорожденного с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящегося на ИВЛ, относительное содержание Т-лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq$ 0,95% и плазменная концентрация G-CSF $\leq$ 1,46 пг/мл или G-CSF $\geq$ 1,46 пг/мл и AnnexinV-FITC⁺PI⁺ $\geq$ 4,75%, прогнозируется летальный исход с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Диагностические характеристики сформированного дерева принятия решения для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания представлены в табл. 3.

Обсуждение

Согласно проведенному исследованию, с позиции раннего прогнозирования летального исхода у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, которым проводят ИВЛ, из 21 иммуно-

логического показателя статистически значимый интерес представляло сочетанное определение относительного содержания Т-лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ и плазменной концентрации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Результаты исследования реализации программной клеточной гибели Т-лимфоцитов подтвердили, что у доношенных новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ, с летальным исходом заболевания, по сравнению с выжившими пациентами, преобладали процессы альтерации клеток иммунной системы, опосредованные высокой активностью апоптоза. Определяющее значение апоптоза в иммунопатогенезе летального исхода заболевания прослеживалось на всех этапах наблюдения. Выявленные нарушения иммунореактивности являлись следствием формирования клеточного и гуморального иммунодефицита, который определял катастрофическую дисфункцию иммунной системы с ее крайней степенью – иммунной недостаточностью летального исхода. Результаты исследования позволяли предположить, что с позиции регуляции иммунного ответа танатогенез у новорожденных с респираторной патологией и ПП ЦНС, находящихся на ИВЛ, представлял собой результат сложных клеточно-медиаторных взаимодействий, одним из основных механизмов которого является апоптоз. Таким образом, детальное исследование механизмов активации клеточной гибели у новорожденных открывает новые перспективы раннего прогнозирования не только бактериальных осложнений, но и летального неблагоприятного исхода заболевания.

Согласно современным научным исследованиям, достаточно информативным показателем состояния иммунной системы при формировании целого ряда критических состояний, включая развитие бактериальных осложнений и летальный исход, является

уровень продукции цитокинов, представляющих собой универсальную регуляторную систему контроля процессов пролиферации, дифференцировки и функциональной активности клеточных популяций организма [3]. Апоптоз и пролиферация иммунокомпетентных клеток – разнонаправленные процессы, которые обеспечивают нормальное функционирование организма в целом [4, 5]. Выбор спектра цитокинов в нашем исследовании был обусловлен необходимостью учитывать зависимость гомеостаза иммунной системы организма новорожденного пациента от сбалансированности пролиферативных процессов и альтерации активированных клеток иммунной системы. Путь, который выбирает клетка (апоптоз или пролиферация), зависит от сигналов цитокинового окружения. Так называемые «провоспалительные цитокины» (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α) и пролиферативные факторы (FGF, G-CSF, sFas) в нашем исследовании являлись маркерами направленности активации клеток иммунной системы – апоптоз или пролиферация. Известно, что для инициации апоптоза необходимы особые сигналы, поступающие извне на специальные рецепторы клетки, носящие названия Fas/Аро-1-рецепторы (CD95⁺), относящиеся к рецепторам I типа семейства фактора некроза опухоли [19,42]. Поверхностные рецепторы представляют собой белок, наружная часть которого способна распознавать специальные сигнальные молекулы, инициирующие апоптоз. Естественным лигандом для Fas-рецепторов служит мембранный белок II типа Fas-L со значительной гомологией с TNF- α [18, 27, 34, 39]. Результаты проведенного исследования не противоречили современным теоретическим представлениям.

В настоящее время в научной литературе опубликовано значительное количество работ по изучению

апоптоза иммунокомпетентных клеток с прямым указанием на участие в этом процессе оксида азота [12, 16, 33, 35]. В нашем исследовании летальный исход заболевания наступал в случае формирования патологически высокой активности программы клеточной гибели. Активация апоптоза Т-лимфоцитов реализовалась через Fas(CD95)-Fas-лиганд систему на фоне высокого системного синтеза TNF- α , IL-8 IL-6 при низкой концентрации G-CSF, FGF, sFAS-L, NO.

В заключение следует признать, что выполненное исследование не является окончательным решением проблемы раннего прогнозирования летального исхода заболевания у представленного контингента пациентов ОРИТН. Тем не менее, полученные данные в известной мере детализируют существующие представления о некоторых иммунологических аспектах танатогенеза, которые имеют не только теоретическое, но и отчетливое прикладное значение.

Выводы

У новорожденных с респираторной патологией и ППЦНС, которым проводят ИВЛ, ранними иммунологическими предикторами летального исхода являются высокое относительное содержание лимфоцитов с экспрессией AnnexinV-FITC⁺PI⁺ и низкая плазменная концентрация G-CSF.

Сформулированное правило позволяет прогнозировать летальный исход заболевания с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью при поступлении пациентов в ОРИТН.

Пациенты с относительным содержанием Т-лимфоцитов, экспрессирующих AnnexinV-FITC⁺PI⁺ свыше 0,56%, и плазменной концентрацией G-CSF менее 1,46 пг/мл представляют собой группу высокого риска летального исхода и нуждаются в своевременной коррекции проводимой терапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бударова К. В., Шмаков А. Н., Чеканов М. Н. и др. Прогнозирование результатов лечения новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 190, № 6. – С. 96–103. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-96-103.
2. Гребенюк В. В., Юсан Н. В. Значение показателей иммунитета в оценке тяжести состояния пациентов с абдоминальным сепсисом // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 253–258. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-3-253-258.
3. Зинина Е. П., Царенко С. В., Логунов Д. Ю. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 1. – С. 77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
4. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Климентова Э. А. и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 79–87. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028167-75.

REFERENCES

1. Budarova K.V., Shmakov A.N., Chekanov M.N. et al. Possibilities of prognosis and improvement of treatment results in children with congenital malformations of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2021, vol. 190, no. 6, pp. 96–103. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-96-103.
2. Grebenyuk V.V., Yusan N.V. Significance of immunity indicators in assessing the severity of the condition of patients with abdominal sepsis. *Medical immunology*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 253–258. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-3-253-258.
3. Zinina E.P., Tsarenko S.V., Logunov D.Y. et al. Role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Literature Review. *Salтанov Bulletin of Intensive Care*, 2021, vol. 1, pp. 77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
4. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A. et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 79–87. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028167-75.

5. Луговая А. В., Калинина Н. М., Митрейкин В. Ф. и др. Оценка эффективности Fas-опосредованного апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных сахарным диабетом I типа // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». – 2019. – Т. 22, № 397. – С. 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-26-32.
6. Миронов П. И., Лекманов А. У. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 56–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
7. Миронов П. И., Лекманов А. У., Амирова В. Р. и др. Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 87–92. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92.
8. Мухаметшин Р. Ф., Давыдова Н. С., Кинжалова С. В. Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 73–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79.
9. Мухаметшин Р. Ф., Давыдова Н. С. Применение угрозомерических шкал при оценке транспортабельности новорожденных: когортное ретроспективное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 4. – С. 98–105. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-98-105.
10. Никитина И. В., Жукова А. С., Ванько Л. В. и др. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 16–23. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002.
11. Никитина И. В., Инви́яева Е. В., Круг-Йенсен О. А. и др. Динамика уровня цитокинов в плазме крови недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями различного генеза в раннем неонатальном периоде // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 8. – С. 133–142. DOI: 10.18565/aig.2021.8.133-142.
12. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Митохондриальная синтеза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клеток к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 38–46. DOI: 10.17816/RCF14238-4616.
13. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденного (морфологическое исследование) // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 16–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26.
14. Перепелица С. А. Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование) // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 35–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44.
15. Пшенников А. С., Деев Р. В. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 184–194. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-19.
16. Пухтинская М. Г., Эстрин В. В. Стратегия профилактики бактериальных осложнений ингаляционным оксидом азота у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 141–150. DOI: 10.17816/psaic960.
17. Пухтинская М. Г., Эстрин В. В. Алгоритм прогнозирования сепсиса у новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением центральной нервной системы, находящихся на искусственной вентиляции легких // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 119–130. DOI: 10.17816/psaic1242.
18. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. FAS (CD95) антиген и продукция фактора некроза опухоли-α в периферической крови больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 456–460. DOI: 10.18093/086901892015254456460.
19. Ставинская О. А., Добродеева Л. К., Патракеева В. П. Уровни апоптотической гибели лимфоцитов в зависимости от содержания цитотоксических клеток CD8+ у практически здоровых людей // Экология человека. – 2021. – Т. 9. – С. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-9-4-10.
20. Хайдуков С. В., Байдун Л. А., Зурочка А. В., Тотолян А. А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (Проект) // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
21. Bellani G., Laffey J. G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
22. Chang M., Lu H. Y., Xiang H. et al. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of acute
5. Lugovaya A.V., Kalinina N.M., Mitreykin V.F. et al. Evaluation of the efficacy of Fas-mediated apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with type I diabetes mellitus. *Medical alphabet. Modern Laboratory series*, 2019, vol. 22, no. 397, pp. 26–32. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-26-32.
6. Mironov P.I., Lekmanov A.U. Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 56–61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
7. Mironov P.I., Lekmanov A.U., Amirova V.R. et al. Assessment of severity and prediction of outcomes in premature newborns based on the nSOFA Scale. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 87–92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92.
8. Mukhametshin R.F., Davydova N.S., Kinzhalova S.V. Assessing the predictive value of TRIPS in Newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 73–79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79.
9. Mukhametshin R.F., Davydova N.S. Use of threat scales in assessing the transportability of newborns: a cohort retrospective study. *Bulletin of Intensive Care named after A. I. Saltanova*, 2021, vol. 4, pp. 98–105. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-98-105.
10. Nikitina I.V., Zhukova A.S., Vanko L.V. et al. Features of cytokine status in premature newborns with lung diseases infectious and non-infectious genesis. *Neonatology: news, opinions, training*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 16–23. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14002.
11. Nikitina I.V., Inviyaeva E.V., Krog-Jensen O.A. et al. Dynamics of the level of cytokines in the plasma of premature newborns with respiratory disorders of various genesis in the early neonatal period. *Obstetrics and gynecology*, 2021, vol. 8, pp. 133–142. DOI: 10.18565/aig.2021.8.133-142.
12. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Melestova E.V. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2016, vol. 14, no. 2, pp. 38–46. DOI: 10.17816/RCF14238-4616.
13. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Microcirculation disorders in neonatal respiratory distress syndrome (morphological study). *General resuscitation*, 2016, vol. 12, no. 6, pp. 16–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26.
14. Perepelitsa S.A. Acute respiratory distress syndrome in premature newborns (morphological study). *General resuscitation*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 35–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44.
15. Pshennikov A.S., Deev R.V. Morphological illustration of changes in the arterial endothelium against the background of ischemic and reperfusion damage. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*, 2018, vol. 26, no. 2, pp. 184–194. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-19.
16. Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V. Algorithm for predicting sepsis in newborns with respiratory pathology and perinatal lesions of the central nervous system on mechanical ventilation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 119–130. DOI: 10.17816/psaic1242.
17. Pukhtinskaya M.G., Estrin V.V. Strategy for the prevention of bacterial complications with inhaled nitrogen oxide in newborns. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 141–150. DOI: 10.17816/psaic960.
18. Salina T.Y., Morozova T.I. FAS (CD95) antigen and production of tumor necrosis factor-α in the peripheral blood of patients with different clinical manifestations of tuberculosis. *Pulmonology*, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 456–460. DOI: 10.18093/086901892015254456460.
19. Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Levels of apoptotic lymphocyte death depending on the content of cytotoxic CD8+ cells in practically healthy people. *Human ecology*, 2021, vol. 9, pp. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-9-4-10.
20. Haidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers” (Project). *Medical immunology*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 255–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
21. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
22. Chang M., Lu H.Y., Xiang H. et al. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment

- lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2016. – Vol. 18. – P. 1069–1074. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.003.
23. Curley M. A., Hibberd P. L., Fineman L. D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 229–237. DOI: 10.1001/jama.294.2.229.
24. De Luca D., van Kaam A. H., Tingay D. G. et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity // *Lancet Respir Med*. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 657–666. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30214-X.
25. Dong Y., Glaser K., Schlegel N. et al. An underestimated pathogen: Staphylococcus epidermidis induces pro-inflammatory responses in human alveolar epithelial cells // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 123. – P. 154761. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154761.
26. Flori H. R., Glidden D. V., Rutherford G. W. et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 171. – P. 995–1001. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC.
27. Gao Y., Luan X., Melamed J. et al. Role of glycans on key cell surface receptors that regulate cell proliferation and cell death // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 1252. DOI: 10.3390/cells10051252.
28. Girón-Carrillo J. L., Cedillo-Rivera R., Velazquez J. R. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. – 2019. – Vol. 32, № 17. – P. 2830–2836. DOI: 10.1080/14767058.2018.449828.
29. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E. et al. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis // *J. Leukoc Biol*. – 2015. – Vol. 98, № 4. – P. 539–548. DOI: 10.1189/jlb.3VMR1014-468R.
30. Heidemann S. M., Nair A., Bulut Y. et al. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children // *Pediatr Clin North Am*. – 2017. – Vol. 64, № 5. – P. 1017–1037. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004.
31. Heuer L. S., Croen L. A., Jones K. L. et al. An exploratory examination of neonatal cytokines and chemokines as predictors of autism risk: the early markers for autism study // *Biol. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 86, № 4. – P. 255–264. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037.
32. Khemani R. G., Smith L., Lopez-Fernandez Y. M. et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study // *Lancet Respir Med*. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8.
33. Kamenshchikov N. O., Mandel I. A., Podoksenov Yu. K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2019. – Vol. 157, № 6. – P. 2328–36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
34. Kajikawa O., Herrero R., Chow Y. H. et al. The bioactivity of soluble Fas ligand is modulated by key amino acids of its stalk region // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0253260. DOI: 10.1371/journal.pone.0253260.
35. Kim Y.-M., Bombeck C. A., Billiar T. R. Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis // *Circ. Res*. – 1999. – № 84. – P. 253–256. DOI: 10.1161/01.RES.84.3.253.
36. Mirzarahimi M., Barak M., Eslami A. et al. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants // *Pediatr. Rep*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 7305. DOI: 10.4081/pr.2017.7305.
37. Pappas A., Shankaran S., McDonald S. A. et al. Blood biomarkers and 6- to 7-year childhood outcomes following neonatal encephalopathy // *Am. J. Perinatol*. – 2022. – Vol. 39, № 7. – P. 732–749. DOI: 10.1055/s-0040-1717072.
38. Phung T. T. B., Suzuki T., Phan P. H. et al. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin // *Pediatr Pulmonol*. – 2017. – Vol. 52, № 11. – P. 1469–1477. DOI: 10.1002/ppul.23694.
39. Puppo F., Contini P., Ghio M. Soluble HLA class I molecules/CD8 ligation trigger apoptosis of CD8+ cells by Fas/Fas-ligand interaction // *Indiveri F. Scientific World Journal*. – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 421–423. DOI: 10.1100/tsw.2002.122.
40. Robertson S. A., Hutchinson M. R., Rice K. C. et al. Targeting Toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury // *Clin. Transl. Immunology*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1121. DOI: 10.1002/cti2.1121.
41. Russell N. J., Stöhr W., Plakkal N. et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS) // *PLoS Med*. – 2023. – Vol. 20, № 6. – P. e1004179. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004179.
42. Schneider P., Bodmer J. L., Holler N. et al. Characterization of Fas (Apo-1, CD95)-Fas ligand interaction // *J Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272, № 30. – P. 18827–18833. DOI: 10.1074/jbc.272.30.18827.
- of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2016, vol. 18, no. 11, pp. 1069–1074. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.003.
23. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, vol. 294, pp. 229–237. DOI: 10.1001/jama.294.2.229.
24. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G. et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*, 2017, vol. 5, no. 8, pp. 657–666. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30214-X.
25. Dong Y., Glaser K., Schlegel N. et al. An underestimated pathogen: Staphylococcus epidermidis induces pro-inflammatory responses in human alveolar epithelial cells. *Cytokine*, 2019, vol. 123, pp. 154761. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154761.
26. Flori H.R., Glidden D.V., Rutherford G.W. et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, vol. 171, pp. 995–1001. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC.
27. Gao Y., Luan X., Melamed J., Brockhausen I. role of glycans on key cell surface receptors that regulate cell proliferation and cell death. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 5, pp. 1252. DOI: 10.3390/cells10051252.
28. Girón-Carrillo J.L., Cedillo-Rivera R., Velazquez J.R. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*, 2019, vol. 32, no. 17, pp. 2830–2836. DOI: 10.1080/14767058.2018.449828.
29. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E., Lambris J.D. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J Leukoc Biol*, 2015, vol. 98, no. 4, pp. 539–548. DOI: 10.1189/jlb.3VMR1014-468R.
30. Heidemann S.M., Nair A., Bulut Y. et al. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am*, 2017, vol. 64, no. 5, pp. 1017–1037. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004.
31. Heuer L.S., Croen L.A., Jones K.L. et al. An exploratory examination of neonatal cytokines and chemokines as predictors of autism risk: the early markers for autism study. *Biol. Psychiatry*, 2019, vol. 86, no. 4, pp. 255–64. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037.
32. Khemani R.G., Smith L., Lopez-Fernandez Y.M. et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8.
33. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, vol. 157, no. 6, pp. 2328–36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
34. Kajikawa O., Herrero R., Chow Y.H. et al. The bioactivity of soluble Fas ligand is modulated by key amino acids of its stalk region. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. e0253260. DOI: 10.1371/journal.pone.0253260.
35. Kim Y.-M., Bombeck C.A., Billiar T.R. Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis. *Circ. Res*, 1999, vol. 84, pp. 253–256. DOI: 10.1161/01.RES.84.3.253.
36. Mirzarahimi M., Barak M., Eslami A. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants. *Pediatr. Rep*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 7305. DOI: 10.4081/pr.2017.7305.
37. Pappas A., Shankaran S., McDonald S.A. et al. Blood biomarkers and 6-to 7-year childhood outcomes following neonatal encephalopathy. *Am. J. Perinatol*, 2022, vol. 39, no. 7, pp. 732–749. DOI: 10.1055/s-0040-1717072.
38. Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H. et al. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol*, 2017, vol. 52, no. 11, pp. 1469–1477. DOI: 10.1002/ppul.23694.
39. Puppo F., Contini P., Ghio M. Soluble HLA class I molecules/CD8 ligation trigger apoptosis of CD8+ cells by Fas/Fas-ligand interaction. *Indiveri F. Scientific World Journal*, 2002, vol. 12, no. 2, pp. 421–423. DOI: 10.1100/tsw.2002.122.
40. Robertson S.A., Hutchinson M.R., Rice K.C. et al. Targeting Toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury. *Clin. Transl. Immunology*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. e1121. DOI: 10.1002/cti2.1121.
41. Russell N.J., Stöhr W., Plakkal N. et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med*, 2023, vol. 20, no. 6, pp. e1004179. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004179.
42. Schneider P., Bodmer J.L., Holler N. et al. Characterization of Fas (Apo-1, CD95)-Fas ligand interaction. *J Biol Chem*, 1997, vol. 272, no. 30, pp. 18827–33. DOI: 10.1074/jbc.272.30.18827.

43. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome. 2022. Update // *Neonatology*. – 2023. – Vol. 120, № 1. – P. 3–23. DOI: 10.1159/000528914.
44. Wong J. J., Jit M., Sultana R. et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care Med*. – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 563–571. DOI: 10.1177/0885066617705109.
45. Yang R., Masters A. R., Fortner K. A. et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+T cells // *J. Exp. Med*. – 2016. – Vol. 213, № 11. – P. 2281–2291. DOI: 10.1084/jem.20160417.
46. Youn Y. A. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10 // *Korean J Pediatr*. – 2013. – Vol. 56, № 7. – P. 271–274. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.7.271.
47. Zasada M., Lenart M., Rutkowska-Zapała M. et al. Analysis of selected aspects of inflammasome function in the monocytes from neonates born extremely and very prematurely // *Immunobiology*. – 2018. – Vol. 223, № 1. – P. 18–24. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.019.
48. Zhou D., Shi F., Xiong Y. et al. Increased serum Th2 chemokine levels are associated with bronchopulmonary dysplasia in premature infants // *Eur. J. Pediatr*. – 2019. – Vol. 178, № 1. – P. 81–87. DOI: 10.1007/s00431-018-3266-z.
43. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome. 2022. Update. *Neonatology*, 2023, vol. 120, no. 1, pp. 3–23. DOI: 10.1159/000528914.
44. Wong J.J., Jit M., Sultana R. et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*, 2019, vol. 34, no. 7, pp. 563–571. PMID: 28460591. DOI: 10.1177/0885066617705109.
45. Yang R., Masters A.R., Fortner K.A. et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+T cells. *J. Exp. Med*, 2016, vol. 213, no. 11, pp. 2281–91. DOI: 10.1084/jem.20160417.
46. Youn Y.A. The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J Pediatr*, 2013, vol. 56, no. 7, pp. 271–274. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.7.271.
47. Zasada M., Lenart M., Rutkowska-Zapała M. et al. Analysis of selected aspects of inflammasome function in the monocytes from neonates born extremely and very prematurely. *Immunobiology*, 2018, vol. 223, no. 1, pp. 18–24. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.019.
48. Zhou D., Shi F., Xiong Y. et al. Increased serum Th2 chemokine levels are associated with bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur. J. Pediatr*, 2019, vol. 178, no. 1, pp. 81–7. DOI: 10.1007/s00431-018-3266-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Пухтинская Марина Гавевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: puhmar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5530-2194,
SPIN: 3120-7069

Эстрин Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: medinsur@aanet.ru, ORCID: 0000-0002-9201-8333,
SPIN: 8136-4128

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
43, Mechnikova str., Rostov-on-Don, 344012, Russia

Pukhtinskaya Marina G.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: puhmar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5530-2194,
SPIN: 3120-7069

Estrin Vladimir V.

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

E-mail: medinsur@aanet.ru, ORCID: 0000-0002-9201-8333,
SPIN: 8136-4128



<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-75-87>

Заблаговременное планирование пациентом медицинской помощи в конце жизни: обзор международных данных

С. К. СЕРГИЕНКО^{1, 4}, О. Н. РЕЗНИК²⁻⁴

¹ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, РФ

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, РФ

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

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт философии Российской академии наук, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Интенсивная терапия позволяет долго поддерживать жизнедеятельность пациентов с необратимым повреждением мозга. При соответствующих условиях смерть человека устанавливается на основании смерти мозга, но большинство пациентов умирает через неопределенный срок от неминуемых осложнений. Наше законодательство не позволяет прекратить бесполезное лечение безнадежного пациента и позволить ему умереть естественной смертью. В России право пациента на автономию и самоопределение реализуется с помощью информированного согласия на медицинское вмешательство или отказ от него. Взрослый пациент с повреждением мозга в коме не в состоянии совершить выбор и подписать согласие или отказ, не имеет законных представителей, и решение о медицинском вмешательстве принимает врачебный консилиум. Лечение в такой ситуации проводится в полном объеме, независимо от прогноза. Даже если бы пациент предпочел умереть достойно в комфортных условиях, его право выбора не может быть реализовано. Во многих странах мира давно существует практика заблаговременного планирования медицинской помощи на случай, если пациент будет не в состоянии принимать решения. Человек заранее оформляет заблаговременные распоряжения, назначает законных представителей для принятия медицинских решений. На основании оформленных документально предпочтений пациента и совместного обсуждения с его законными представителями, врачи могут ограничить интенсивную терапию у безнадежного больного и позволить ему умереть. Представленный анализ международных данных дает базовую информацию для обсуждения возможности заблаговременного планирования медицинской помощи в условиях нашей страны.

Ключевые слова: информированное согласие, окончание жизни, заблаговременное планирование, заблаговременное распоряжение, законный представитель, совместное решение

Для цитирования: Сергиенко С. К., Резник О. Н. Заблаговременное планирование пациентом медицинской помощи в конце жизни: обзор международных данных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 75–87. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-75-87.

Patient advance care planning in end of life care: international data review

S. K. SERGIENKO^{1, 4}, O. N. REZNIK²⁻⁴

¹ City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg Research Institute for Emergency named after I. I. Dzhanelidze, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

Intensive care allows maintaining the vital functions of patients with irreversible brain damage for a long time. Under appropriate criteria, human death is determined by brain death, but most patients die after an undetermined period from the inevitable complications. Our legislation does not allow stopping futile treatment and letting a hopeless patient die naturally. In Russia, patient's right to autonomy and self-determination is fulfilled through the informed consent or refusal to medical intervention. An adult comatose patient with a brain damage isn't able to make this decision and sign the consent or refusal form, doesn't have a Health Care Agent, and the medical council makes decision. In this situation, proper treatment is performed regardless of the prognosis. Even if the patient would prefer to die with dignity and comfort, his right to decide cannot be realized.

In many countries of the world, there has long been a practice of the advance care planning in case the patient is unable to decide. A person signs advance directives, appoints a Health Care Agent for the medical decision-making. Based on the documented preferences of the patient and communication with his surrogate, doctors can limit the life-sustaining treatment for a hopeless patient and allow him to die. The presented analysis of international data provides basic information for the discussion of the possibility of advance care planning in our country.

Key words: informed consent, end-of-life, advance care planning, advance directive, surrogate decision-maker, shared decision-making

For citation: Sergienko S. K., Reznik O. N. Patient advance care planning in end of life care: international data review. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 75–87. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-75-87.

Для корреспонденции:

Сергей Константинович Сергиенко
E-mail: serserko58@mail.ru

Correspondence:

Sergei K. Sergienko
E-mail: serserko58@mail.ru

За последние десятилетия в российской медицине произошли глобальные изменения. Технологическое перевооружение, внедрение современных методов диагностики и лечения и широкомасштабная организационная перестройка здравоохранения подняли на новый уровень качество оказания медицинской помощи населению. Особенно впечатляющими стали результаты реализации программы

«Снижение смертности от болезней системы кровообращения» в рамках национального проекта «Здоровье». По всей стране появилась сеть оснащенных современным оборудованием Региональных сосудистых центров, разработаны порядки и рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями, подготовлены квалифицированные кадры. За период с 2005 по 2016 г.

смертность от болезней системы кровообращения снизилась более чем на 40% (с 324,1 до 190,8 на 100 тыс. населения в 2005 и 2016 гг. соответственно) [7]. Многие пациенты с инсультами, которые в прежние годы были обречены, получили шансы на выздоровление, но летальность при тяжелых формах инсульта, как и во всем мире, остается очень высокой и достигает 60–80%. В любой клинической ситуации, независимо от возраста и тяжести состояния пациента, проводятся все мероприятия, предписанные соответствующими стандартами лечения, и современные технические средства позволяют достаточно долго протезировать жизненно-важные функции при грубом повреждении мозга любого генеза. Если у пациента в глубокой коме имеются соответствующие клинические признаки и соблюдены необходимые условия, проводится диагностика смерти мозга, устанавливается смерть человека, и реанимационные мероприятия прекращаются. Но смерть мозга – редкое состояние, и у большинства пациентов в коме, даже при обширном повреждении мозга и очевидном неблагоприятном прогнозе, нет оснований для установления этого диагноза. Мы обязаны продолжать лечение в полном объеме, при остановке сердечной деятельности проводить сердечно-легочную реанимацию (СЛР) – делать все для предотвращения неблагоприятного исхода. В практической работе это приводит к проблемам, которые имеют правовое, этическое, социальное и экономическое значение. Такие пациенты надолго блокируют дефицитную реанимационную койку, нередко в ущерб другим, более перспективным пациентам, нуждающимся в проведении интенсивной терапии. Возникающие у длительно лежащих пациентов те или иные осложнения требуют привлечения дополнительных диагностических и лечебных ресурсов. Понимание бесперспективности и тщетности проводимых мероприятий у данной категории больных негативно влияет на рабочую мотивацию медицинских сотрудников и является одним из факторов профессионального выгорания. В условиях ограниченных сил и средств внимание к пациентам с очевидным неблагоприятным прогнозом снижается, что может быть причиной дефектов ухода, нераспознанных осложнений и даже фиктивного выполнения назначений. Такая ситуация ущемляет права пациента, унижает его человеческое достоинство и может быть законным поводом для различного рода претензий к медицинской организации со стороны родственников. Длительное состояние неопределенности, нехватка информации, кратковременные посещения, невозможность общения с пациентом в коме усугубляют страдания родственников, истощают их морально и физически и могут быть еще одной причиной конфликтных ситуаций. Смерть таких пациентов неизбежно наступает из-за развития различных осложнений по прошествии нескольких недель, а то и месяцев. Официальная позиция Русской Православной Церкви не рассматривает продление

жизни искусственными средствами обязательной и во всех случаях желательной задачей медицины, полагая, что «оттягивание смертного часа порой только продлевает мучения больного, лишая человека права на достойную, «непостыдную и мирную» кончину» [4]. Оказавшись на больничной койке, человек утрачивает возможность влиять на процесс своего умирания. В России обсуждение права человека на смерть непременно увязывается с проблемой эвтаназии. В ответ на очередной всплеск популярности этой темы Российский комитет по биоэтике под председательством академика Р. В. Петрова выступил с заявлением, в котором предлагается провести широкую публичную дискуссию с целью выяснить реальные причины интереса к проблеме, понять настроения и ожидания населения, дать возможность политическим партиям сформулировать свою позицию [1]. Вряд ли такая дискуссия будет продуктивной. Эвтаназия в России законодательно запрещена статьей 45 Федерального закона и в соответствии со статьей 105 УК рассматривается как убийство, то есть умышленное причинение смерти другому человеку. Оправданное осуждение эвтаназии может негативно повлиять на обсуждение упомянутой выше проблемы умирающих безнадежных реанимационных пациентов, которую можно и нужно решать уже сейчас.

Информированное согласие и отказ от лечения в России

В России в настоящее время единственным инструментом выражения волеизъявления пациента в медицинских вопросах является информированное согласие или отказ от лечения. Концепция информированного согласия защищает прежде всего личные права человека – право на жизнь, здоровье, право на физическую и психическую неприкосновенность и является проявлением уважения автономии пациента. Основные принципы концепции были перенесены из западного медицинского права в наше законодательство в 1993 г., когда правило об информированном согласии появилось в ст. 32 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1. Как справедливо отмечает Е. А. Останина, «нельзя сказать, что отечественная медицина легко восприняла теорию информированного согласия» [5]. Патерналистская модель по-прежнему остается основой взаимоотношений врача и пациента. Положения статьи 20 «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства» Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (21.11.2011 № 323-ФЗ) свидетельствуют скорее о формальном признании автономии пациента, которую на практике в ряде случаев реализовать невозможно. В соответствии с этой статьей пациент или его законный представи-

тель имеют право отказаться от медицинской помощи и заполнить соответствующую форму отказа от медицинского вмешательства. Вмешательство может быть также прекращено на любом этапе. Закон не раскрывает, каким образом должно быть оформлено прекращение вмешательства, вероятно, аналогичным отказу образом [3]. В случае, когда отказ от медицинского вмешательства представляет угрозу здоровью и жизни, врач, исполнивший волю пациента, рискует быть привлеченным к ответственности. Причинение вреда здоровью в результате отказа пациента от медицинской помощи по своей дефиниции попадает под статью 124 Уголовного кодекса «Неоказание помощи больному», но формулировка статьи предусматривает ответственность врача лишь в случае неоказания помощи без уважительных причин. По мнению юристов, «отказ пациента от медицинского вмешательства должен считаться такой уважительной причиной, а значит, и ответственность по данной статье УК наступить не должна». Далее следует уточнение, что вопрос об уголовной ответственности снимается в случаях, когда отказ был выражен «до начала оказания медицинской помощи». Если же будет установлено, что до отказа «имело место оказание ненадлежащей медицинской помощи», то «вопрос об уголовной ответственности должен решаться на общих основаниях» [6]. Важнейшими условиями согласия или отказа являются информированность и добровольность. Признается, что «формальных границ информированности действующим законодательством не предусмотрено», и если эксперт посчитает, что «отказ от медицинского вмешательства был неинформированным и при этом он причинно связан с наступившими последствиями в виде вреда здоровью пациента или его смерти, то не исключена возможность квалификации действий врача по статьям неоказания помощи больному или причинении вреда здоровью или смерти» [8]. Кроме того, эксперт может посчитать, что врач вводил пациента в заблуждение или оказывал психологическое давление, угрожая неблагоприятными последствиями вмешательства и т.д. Чтобы избежать всех этих рисков исполнения воли пациента, врачу проще пренебречь отказом, даже оформленным должным образом. Если в результате прогрессирования заболевания состояние пациента становится критическим, что часто сопровождается утратой сознания, врач просто руководствуется пунктом 9 части 1 статьи 20 Федерального Закона, который допускает выполнение медицинского вмешательства без согласия гражданина или законного представителя в случаях «экстренных показаний для устранения угрозы жизни и если его состояние не позволяет выразить свою волю или отсутствуют законные представители». Решение о выполнении вмешательства в такой ситуации принимается консилиумом врачей, а если консилиум собрать невозможно – непосредственно лечащим (дежурным) врачом с внесением решения в медицинскую документацию и последующим уве-

домлением администрации, пациента и законных представителей. В Законе определено, кто является законными представителями несовершеннолетних или лиц, признанных в установленном законом порядке недееспособными. Нет ясности с законными представителями взрослого пациента, «если такое лицо по своему состоянию не способно дать согласие на медицинское вмешательство». Очевидно, что реанимационный пациент в коме является таким лицом. В справочной информации известного сайта КонсультантПлюс подобной категории представляемых лиц нет [2]. Медицинские организации в ситуации, когда необходимо принимать какие-либо решения в отношении пациента в коме с участием законного представителя, готовы считать таковым лицо, действующее по доверенности. Некоторые учреждения даже имеют разработанные образцы таких доверенностей. Необходимо отметить, что нотариусы, оформляя «медицинскую» доверенность, указывают в ней самые разные права доверенного лица (быть представителем в различных органах, получать информацию, получать рецепты и лекарства, оформлять компенсации и т.д.), за исключением права выражать информированное согласие на медицинское вмешательство или информированный отказ от него, ссылаясь при этом на статью 150 Гражданского кодекса РФ. В соответствии с этой статьей жизнь и здоровье являются нематериальными благами, которые принадлежат человеку от рождения, они неотчуждаемы и непередаваемы иным способом: нельзя никому передать свою жизнь, возможность пользования своим здоровьем. Это означает, что взрослый дееспособный человек не может назначить законного представителя для принятия за него серьезных медицинских решений, таких как информированное согласие/отказ. Таким образом, пациент, который находится в лечебном учреждении и отказывается от вмешательства, может контролировать исполнение своей воли лишь пока у него сохранено сознание. Как только из-за ухудшения состояния этот пациент утратит сознание, медицинские работники почти наверняка выполнят вмешательство вопреки его воле, так как, во-первых, они лучше пациента знают, что для него благо и, во-вторых, опасаются преследования в случае смерти пациента.

Необходимо также сказать, что никакой формы отказа от проведения СЛР в Российской Федерации нет. В Федеральном Законе в главе 8, ст. 66, п. 7 указывается, что реанимационные мероприятия при состоянии клинической смерти не проводятся «на фоне прогрессирования неизлечимых заболеваний или неизлечимых последствий острой травмы, несовместимых с жизнью». Пользоваться этим правом врачи также боятся из-за возможных претензий родственников и заинтересованных экспертов: формулировка «неизлечимый» неконкретна и может трактоваться по-разному. Медицинским работникам проще провести СЛР, чтобы избежать возможных преследований.

Ограничение интенсивной терапии у безнадежных пациентов

Во многих странах давно принята практика ограничения мероприятий, поддерживающих жизнь у пациентов, которые неизбежно умрут. Задачей интенсивной терапии у безнадежных пациентов становится обеспечение достойного и комфортного ухода из жизни. Раздел современной интенсивной терапии, в котором рассматриваются различные аспекты этой проблемы, принято называть «End of Life», «Окончание жизни», «Уход из жизни». Термин «Palliative Care», «Паллиативная медицинская помощь», часто ошибочно считается идентичным термину «End of Life» [21]. Паллиативная медицинская помощь – гораздо более широкое понятие, которое обозначает комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов с неизлечимыми заболеваниями, выявление и облегчение боли и других тяжелых проявлений болезни, уход, оказание психологической поддержки, помощь родственникам. В последние годы паллиативная медицинская помощь становится важным компонентом современной пациент-ориентированной интенсивной терапии [13, 21]. Применение ее принципов облегчает страдания реанимационных пациентов и их родственников, а при безуспешности терапии обеспечивает комфортный уход из жизни умирающих. Многие англоязычные термины в этой статье не имеют русских аналогов. Современная терминология, определения и основные принципы практики ухода из жизни пациентов в критическом состоянии представлены в опубликованных в 2014 г. результатах международного консенсусного исследования WELPICUS Study [30]. С использованием модифицированного метода Дельфи и участием 1366 респондентов из 32 стран было достигнуто соглашение по 95% дефиниций (77 из 81). Большую часть респондентов составили врачи (61%) и медицинские сестры (30%), кроме них в опросе участвовали социальные работники, биоэтики, юристы. Чтобы иметь представление о видах ограничения интенсивной терапии у умирающих пациентов и масштабах применения такого подхода в мире, обратимся к результатам большого международного проспективного наблюдательного исследования The Ethicus – 2 Study, выполненного в 2015 – 2016 гг. [9]. Исследование было предпринято с целью выявления различия практики ухода из жизни в разных странах и регионах мира. В исследовании участвовали 199 отделений интенсивной терапии (Intensive Care Unit) из 36 стран, которые были разделены на регионы: Северная Америка, Австралия и Новая Зеландия, Африка, Азия, Латинская Америка, Северная Европа, Центральная Европа, Южная Европа. По дизайну исследование было аналогично европейскому исследованию The Ethicus – 1 Study (1999 – 2000 гг.), в котором принимали участие те же центры 3 регионов Европы, что позволило оценить изменения, произошедшие в этих центрах за

15–16 лет [28]. За время исследования Ethicus – 2 в отделения поступил 87951 пациент, 12850 (14,6%) пациентов умерли или интенсивная терапия у них ограничивалась. Уход из жизни в этих исследованиях был классифицирован следующим образом: 1) безуспешная сердечно-легочная реанимация («failed CPR»); 2) смерть установлена на основании смерти мозга («brain death»); 3) было принято решение не начинать мероприятия, продлевающие жизнь («withholding life-sustaining therapy»), например, интубацию трахеи, СЛР; 4) было принято решение прекратить мероприятия, продлевающие жизнь («withdrawing life-sustaining therapy»), например, инфузию вазопрессоров, ИВЛ; 5) предпринимались действия, целью которых было ускорение наступления смерти («active shortening of the dying process»), например, введение больших доз наркотических анальгетиков, седативных. То или иное ограничение терапии в этом исследовании было предпринято у 10401 из 12850 пациентов (80,9%). Из общего количества поступивших (87951) это составило 11,8%. Чаще всего лечение не начинали (44,1%), реже прекращали (36,4%) и очень редко ускоряли (0,5%). Среди умерших СЛР проводили у 14% пациентов, на основании смерти мозга смерть была установлена у 5,1% пациентов. Таким образом, в исследовании Ethicus – 2 у подавляющего большинства умерших в отделениях интенсивной терапии мероприятия, продлевающие жизнь, ограничивались или прекращались, и СЛР не проводили. Такой подход к ведению пациентов, которых современная интенсивная терапия не может спасти, кардинально отличается от нашего, требующего продолжения терапии в полном объеме, включая СЛР. Исследование Ethicus – 2 подтвердило известный факт, что имеются значительные различия в практике ухода из жизни реанимационных пациентов в различных странах и регионах. Чаще всего СЛР проводили в Африке (65,4%), Латинской Америке (28,0%), Южной Европе (22,5%). В регионах с высоким уровнем жизни и с законодательными актами и клиническими рекомендациями, регулирующими такую практику, СЛР проводили гораздо реже – в Северной Европе в 3,7%, Австралии и Новой Зеландии в 4,3%, Северной Америке в 8,5%. Интересно, что из 10401 пациентов, которым интенсивную терапию ограничивали, 2128 (20,5%) выжили, причем доля выживших была больше в регионах, где чаще и раньше приступали к ограничению лечения. Если говорить про европейские центры, то в сравнении с данными исследования пятнадцатилетней давности Ethicus – 1 ограничение интенсивной терапии в этих центрах стали использовать гораздо чаще (88,8% против 75,5%). Кажется парадоксальным, но летальность в отделениях при этом снизилась (10,7% против 12,2%) [29]. Следует подчеркнуть, что действия, ускоряющие наступление смерти у умирающих реанимационных пациентов, в исследовании Ethicus – 2 были предприняты лишь в 0,5% случаев [9], и 79% респондентов в исследовании

WELPICUS согласились, что «ускорение смерти недопустимо, даже если это разрешено законом» [30].

Важным шагом в улучшении помощи инкурабельным пациентам в нашей стране стало утверждение Положения об организации паллиативной медицинской помощи (Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России 372н от 31.05.2019 г.). Врачебная комиссия и/или врачебный консилиум медицинской организации, создаваемые и создаваемые на основании 48 статьи ФЗ № 323 от 21.11.2011 г., в соответствии с этим Положением могут принять решение об оказании паллиативной медицинской помощи, в том числе пациентам с тяжелыми необратимыми последствиями нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм и оформить соответствующее заключение. Присвоение пациентам паллиативного статуса практикуется по прошествии острой фазы заболевания (более 28 суток для инсультов), когда уже нет необходимости в протезировании витальных функций, миновали осложнения и отсутствие реабилитационного потенциала очевидно. Заключение имеет значение для дальнейшей маршрутизации пациента и никогда не принимается в остром периоде для ограничения интенсивной терапии. У онкологических пациентов 4-й клинической группы с заключением о проведении паллиативной медицинской помощи врача-онколога на основании гистологически верифицированного диагноза решение врачебного консилиума о непроведении СЛР будет обоснованным и не должно вызвать вопросов эксперта.

Принятие решения об ограничении интенсивной терапии

Решение ограничить мероприятия, продлевающие жизнь безнадежного реанимационного пациента в коме, является очень ответственным и важным. В отделениях интенсивной терапии неврологического профиля врачи сталкиваются с такой необходимостью гораздо чаще, чем в отделениях общего профиля. В одном из исследований терапия ограничивалась у каждого четвертого пациента с геморрагическим инсультом [12]. При обсуждении проблемы принятия решения («decision-making») обычно ссылаются на трехуровневую модель [30]. Дееспособный пациент принимает собственное, автономное решение («autonomous decision making»), но пациент в коме не в состоянии это сделать. Невозможность выразить пациентом свою волю можно заменить его решением, высказанным заранее, когда он мог это сделать, или оформив специальный документ, или сообщив свое решение устно своим законным представителям, членам семьи («substituted judgment»). В случаях, когда пациент недееспособен и ничего не известно о его жизненных ценностях и предпочтениях, решение принимает врач, основываясь на своих представлениях о «наилучших интересах пациента» («the patient's best interest»). Так,

81% респондентов согласились, что в экстренной ситуации «жизнеспасающие процедуры и лечение будут проводиться без информированного согласия пациента», если он не в состоянии выразить его [30]. Принятие решения об ограничении интенсивной терапии не является экстренной ситуацией. Врач должен оценить клиническое состояние пациента, прогноз заболевания, известные желания пациента, приемлемое для него качество жизни («quality of life»). Многочисленные прогностические шкалы инсультов не заменяют, а дополняют клиническую оценку и более достоверны по прошествии нескольких дней заболевания [15]. Желания пациента врач может выяснить из документов заблаговременного планирования медицинской помощи и/или от представителей пациента – его доверенных лиц или родственников, которых в англоязычной литературе обозначают различными терминами, в том числе «surrogate decision-makers». Эти 2 источника сведений о волеизъявлении и жизненных ценностях пациента имеют свои достоинства и недостатки и дополняют друг друга. Заблаговременные распоряжения, о которых мы будем говорить дальше, могут отсутствовать или содержать слишком общие распоряжения, не учитывающие особенности конкретной клинической ситуации. Если заблаговременных распоряжений нет, важнейшим фактором принятия решения становятся «суррогатные» представители пациента. Заранее назначенного представителя у пациента может не быть, и тогда врач следует приоритетному списку родственников пациента в соответствии с местным законодательством. Позиция представителя пациента не всегда может отражать действительные желания пациента. На его решения могут влиять эмоции от вида пациента и обстановки отделения, религиозность, плохое понимание медицинской ситуации и т. д. Нежелание врача нести личную ответственность и опасения юридических претензий со стороны родственников пациента также могут определять результат их беседы. Необходимы повторные встречи медицинских работников с привлечением социальных работников, служителей культа, психологов и представителей пациента. Идеальным вариантом будет принятие совместного решения («shared-decision making»). Предлагаются рекомендации, как лучше организовать этот процесс [15, 17]. Недееспособные пациенты, у которых нет заблаговременных распоряжений, нет законных представителей и нет родных и близких, вызывают в медицине «наиболее нежелательные этические затруднения» [25]. В американской литературе их обозначают различными терминами, чаще всего как «unrepresented patients», т. е. пациенты, не имеющие представителей. В категорию этих пациентов входят ставшие недееспособными бездомные, одинокие люди, часто пожилые, с психическими расстройствами. По разным оценкам, их в США насчитывается 70000–330000 и прогнозируется рост их количества. В отделениях интенсивной терапии они представляют особую проблему, которая еще

более обостряется, когда приходится принимать решения об ограничении интенсивной терапии. В одном из исследований 5,5% умерших реанимационных пациентов не имели заблаговременных распоряжений и доверенных представителей [34]. Практика, когда врач принимает решения, распространена достаточно широко, но в 39 штатах она запрещена или не рекомендуется. Считается, что врач не может быть беспристрастным в принятии решений. По той же причине и дееспособный пациент не может назначить доверенным лицом своего лечащего врача. Этические комитеты клиник часто привлекаются для принятия решений или по инициативе врачей, или в соответствии с законами штатов, но и они склонны придерживаться позиции своих медицинских учреждений. Назначенный судом опекун («guardian»), на первый взгляд, является самым объективным выбором, но процедура назначения дорогостоящая, длительная, и опекун не всегда понимает суть медицинской проблемы. Возможно, оптимальным является уровневый подход («tiered approach»), который все чаще практикуется в американских клиниках [25]. При рутинных вмешательствах (лечение с низким риском) решения принимает врач в соответствии с принятыми стандартами. При серьезных вмешательствах (средняя степень риска), требующих информированного согласия, для обсуждения привлекаются другие врачи или этический комитет. Решения высокого риска (например, отказ или отмена лечения) принимаются этическим комитетом. Чтобы гарантировать безопасность принятых решений, необходимо стремиться к следующим этическим целям: 1) защищать особо уязвимых пациентов; 2) проявлять уважение к личности; 3) оказывать надлежащую медицинскую помощь; 4) противодействовать недопустимой дискриминации; 5) избегать чрезмерного влияния противоречивых обязательств и конфликтов интересов [22].

Концепция заблаговременного планирования медицинской помощи

Первые заблаговременные медицинские распоряжения, положившие начало концепции заблаговременного планирования медицинской помощи («advance care planning»), появились в США в середине 1970-х годов. История развития этого важнейшего механизма защиты прав пациента требует отдельного рассмотрения [24], мы остановимся на ключевых моментах последнего десятилетия. В 2014 г. был опубликован программный документ, разработанный американским Институтом Медицины (The Institute of Medicine), который определил стратегию развития и улучшения помощи пациентам, приближающимся к смерти, и их семьям под названием «Умирание в Америке: Улучшение качества и уважение индивидуальных предпочтений при завершении жизни» [11]. В этом объемном (более 600 страниц), состоящем из 6 разделов докладе

представлен подробный обзор и даны рекомендации по организации помощи пациентам на исходе жизни и их семьям, по общению врача и пациента и заблаговременному планированию медицинской помощи, по профессиональному образованию и совершенствованию специалистов, по финансовому стимулированию оказания высококачественной медицинской помощи умирающим пациентам и по просвещению и вовлечению общественности. За последнее десятилетие концепция заблаговременного планирования медицинской помощи расширилась от простого заполнения формы заблаговременного распоряжения до процесса, который подразумевает выбор доверенного лица, принимающего решения, определение жизненных ценностей пациента и предпочтительной для него медицинской помощи. Реализации положений программы препятствовали разногласия в формальных определениях основных понятий, многообразие терминов и толкований. Еще одним важным шагом в становлении современной концепции заблаговременного планирования стал опубликованный в 2017 г. согласительный документ, разработанный мультидисциплинарной международной группой из 52 экспертов, в котором было представлено определение заблаговременного планирования медицинской помощи [32]. Экспертная оценка осуществлялась с помощью метода Дельфи, позволяющего получить коллективное мнение, обладающее достаточной степенью достоверности и надежности. Целесообразно дословно привести это консенсусное определение, так как оно наиболее емко и кратко дает самое современное представление о процессе заблаговременного планирования медицинской помощи: «1. Заблаговременное планирование помощи является процессом, который помогает взрослым в любом возрасте и при любом состоянии здоровья понять и изложить свои персональные ценности, жизненные цели и предпочтения, имеющие отношение к оказанию медицинской помощи в будущем. 2. Целью планирования является достижение гарантии получения людьми медицинской помощи в том виде, который бы соответствовал их ценностям, целям и предпочтениям в случае развития у них серьезных и хронических заболеваний. 3. Для многих людей этот процесс может включать выбор и подготовку иного лица или лиц, которым будет доверено принимать медицинские решения в случае, если человек больше не сможет принимать самостоятельные решения». Кроме определения, в исследовании сформулированы цели планирования и программная стратегия, которую эксперты сочли оптимальной для поддержки взрослых при заблаговременном планировании медицинской помощи. Как и в Докладе Dying in America 2014 г., концептуальным в определении является то, что планирование помощи рассматривается как *процесс*, который происходит в течение времени, начиная с любого возраста взрослого человека, время от времени пересматривается и с изменением состояния здоровья становится более конкретным. Определение отра-

жает главную идею планирования – гарантировать, чтобы пациент получил на исходе жизни медицинскую помощь в соответствии с его жизненными ценностями и целями. Для достижения этого, как следует из определения, необходимо тесное взаимодействие, коммуникация самого человека (будущего пациента), его доверенного лица (который, возможно, будет принимать медицинские решения) и медицинского работника. В ходе общения медик помогает человеку и его доверенному лицу осознать жизненные ценности человека, понять и сформулировать его медицинские предпочтения. Очень важный момент – фиксация принятых решений в документе и доступность этого документа в последующем. Как указано в определении, решения должны соответствовать местному медицинскому праву. Предлагаемое определение адресовано международному сообществу специалистов и может быть адаптировано к национальным правовым системам. Авторы признают, что недостатком определения можно считать то, что оно не распространяется на детей и взрослых, у которых ограничены возможности принятия решений.

Когда приступать к заблаговременному планированию медицинской помощи?

Нет строгих указаний относительно оптимального времени начала заблаговременного планирования. Как следует из консенсусного определения, планирование может быть предпринято взрослым человеком в любом возрасте независимо от состояния здоровья [32]. Безусловно, принимаемые решения будут зависеть от того, здоров ли человек, страдает ли умеренно выраженным хроническим заболеванием или оказывается в угрожающем жизни критическом состоянии, которое неизбежно приведет к смерти. Вдруг возникшее неотложное состояние, потребовавшее госпитализации, может быть поводом для того, чтобы задуматься о заблаговременном планировании медицинской помощи, но такая ситуация не является наилучшим моментом для планирования [26]. Решения, принятые во время потенциально обратимых состояний, могут быть поспешными и не заслуживающими доверия. Для заблаговременных распоряжений, сделанных в последние 3 месяца жизни, характерна склонность к более агрессивным методам лечения [14]. По мнению авторов, это может быть обусловлено поспешностью обсуждений, проводимых во время неотложных процедур, давлением со стороны родственников и медицинских работников, страхом смерти и стремлением продлить жизнь любыми средствами. Составление распоряжений в последние месяцы жизни характерно для представителей этнических меньшинств, которые в общем склонны к более интенсивному лечению и часто не доверяют системе здравоохранения. Напротив, в заблаговременных распоряжениях, подготовленных за год и более до смерти, чаще отдавалось предпочтение

консервативному лечению. Если человек не хотел бы получить в конце жизни стандартную агрессивную медицинскую помощь, он будет мотивирован заранее планировать ее объем [14]. С другой стороны, молодому здоровому человеку трудно представить будущую болезнь и недееспособность, что может повлиять на выражение своих предпочтений. В любом случае не следует откладывать принятие решений, но рекомендуется их время от времени пересматривать [32]. В идеале заблаговременное планирование должно осуществляться во время рутинной медицинской практики задолго до развития терминальной стадии болезни. Многие авторы предлагают начинать планирование на догоспитальном этапе на уровне первичного звена здравоохранения («primary care»). Врач общей практики – наилучшая кандидатура для инициации дискуссий в рамках заблаговременного планирования медицинской помощи. Он лучше, чем другие специалисты, знает пациента, его клиническое состояние, имеет возможность наблюдать его в течение времени. Кроме того, ему доверяют пациенты – в одном из исследований 73,9% из опрошенных считали важным сообщать о своих медицинских планах своему врачу [10]. Дефицит времени, отсутствие специальных навыков ведения беседы и дискомфорт при обсуждении вопросов, связанных со смертью, сдерживают участие врача в заблаговременном планировании [18]. Важной стимулирующей мерой стало внедрение в 2016 г. кодов медицинских услуг заблаговременного планирования медицинской помощи, посредством которых Центры Службы Medicare и Medicaid поощряют участие практических врачей в дискуссиях по планированию, выплачивая финансовое вознаграждение [23].

Документы для оформления Заблаговременных распоряжений

Как подчеркивается в консенсусном определении, документальная фиксация принятых человеком решений после совместного обсуждения их с медицинскими работниками и выбранным доверенным лицом является важным компонентом заблаговременного планирования медицинской помощи [32]. Документ должен храниться в доступном месте и с течением времени пересматриваться. В консенсусном определении не дается название этого документа, что обусловлено, вероятно, большим терминологическим разнообразием, названия разнятся не только между странами, но и между штатами. В США принято называть такие документы Заблаговременными распоряжениями («Advanced Directives»). Формы этих документов можно найти на сайтах правительственных и неправительственных организаций США – Национальный институт США по проблемам старения (National Institute on Aging <https://www.nia.nih.gov/>), Американская Ассоциация Пенсионеров (AARP <https://www.aarp.org/>), Американская ассоциация юристов (Ameri-

can Bar Association www.americanbar.org/), Национальная организация хосписов и паллиативной помощи (National hospice and Palliative Care Organization, www.caringinfo.org/) и т. д. Существуют также сайты различных общественных программ и инициатив, помогающих пожилому или больному человеку определиться со своим выбором, например, The PREPARE programs (<https://prepareforyourcare.org/>), The Conversation Project (<https://theconversationproject.org/>). На этих сайтах, кроме форм Заблаговременных распоряжений, которые можно заполнить и on-line, много информационного и образовательного материала. В некоторых штатах есть электронные регистры Заблаговременных распоряжений, которые облегчают доступность документов в случае необходимости. Наиболее важными в США являются следующие Заблаговременные распоряжения.

Долгосрочная доверенность по медицинским вопросам («Durable Power of Attorney for Health Care (ДПАНС)», «Health Care Proxy», «Health Care Power of Attorney»). Этот подписанный юридический документ назначает другого человека доверенным лицом для принятия решений в различных медицинских ситуациях от имени пациента с момента, когда тот утрачивает способность делать это самостоятельно. В документах и литературе он обозначается различными терминами – Доверенное лицо по медицинским вопросам, Агент по медицинскому уходу («Health Care Agent», «Agent», «Proxy», «Surrogate» и т. д.). В США доверенные лица начали назначать в 1980–1990-х гг., когда стало очевидным, что заполненная печатная форма волеизъявления не может охватить все возможные вопросы и предусмотреть различные медицинские ситуации. В настоящее время во всех штатах имеются законодательные акты, регламентирующие статус Доверенных лиц. Назначение Доверенного лица не обязательно, в его отсутствие законодательство определяет человека, принимающего решения за пациента. Тем не менее, выбор самим человеком такого лица является предпочтительным.

Завещание о жизни («Living Will») – документ, в котором изложены предпочтения пациента, касающиеся медицинской помощи в будущем. Возможно, более удачный вариант перевода – *Прижизненное волеизъявление*. Завещание вступает в силу в случае, когда пациент заболевает смертельной болезнью, не имеет шансов на выздоровление, хотел бы избежать героических медицинских усилий, но уже не в состоянии выразить свою волю. Медицинским работникам настоятельно рекомендуется хорошо изучить местное законодательство, которое регулирует полномочия таких документов. С образцами Завещания можно ознакомиться на вышеупомянутых сайтах. В документе можно выразить свои желания относительно госпитализации, купирования болей, химиотерапии злокачественных новообразований, зондового кормления, респираторной терапии, диализа, СЛР и т. д. Содержание документа можно модифицировать, есть возможность

вписывать дополнительные пункты. В документе можно выразить свое отношение к дарованию своих органов для различных целей (трансплантация, исследования, анатомический препарат). Документ не может предусмотреть разнообразие клинических ситуаций. Изложенные в нем предпочтения нельзя экстраполировать на другие неосвещенные моменты, требующие решений, но Завещание, как руководство, помогает доверенным лицам, родственникам и медицинским работникам принять совместное решение [27].

Еще 2 вида документов Заблаговременных распоряжений – *Комбинированные Заблаговременные распоряжения* («Combined directives») и *Распоряжения врача об искусственном поддержании жизни* («Physician Orders for Life-Sustaining Treatment») – необходимо рассмотреть отдельно.

Комбинированные Заблаговременные распоряжения. «Пять желаний»

Все чаще используются комбинированные Заблаговременные распоряжения. Такого рода документы включают компоненты Завещания о жизни, инструктивные распоряжения относительно конкретных медицинских мероприятий и назначают доверенное лицо по медицинским вопросам (т. е. ДПАНС). Одним из примеров такого документа является форма под названием «Пять желаний» («Five Wishes»), образец которой можно найти на сайте проекта (<https://www.fivewishes.org/>). Внимательное изучение его дает общее представление и понимание концепции Заблаговременных распоряжений. За более чем 25 лет существования этим документом воспользовались свыше 40 миллионов американцев. За эти годы форма и содержание документа не изменились. Появилась возможность заполнить и активировать электронную форму на сайте проекта, там же представлены различные образовательные и поясняющие материалы. Форма доступна на 30 языках и соответствует законодательствам почти всех штатов. Инициатором проекта «Пять желаний» был Джим Тоуи (Harry James Towey II), который совместно с медсестрой Кейт Каллахан (Kate Callahan) с помощью Комиссии Американской ассоциации адвокатов по правовой защите прав пожилых граждан и при участии ведущих экспертов по ведению умирающих пациентов составил данную форму. Джим Тоуи в 1985 г. познакомился с Матерью Терезой, в течение года жил и работал в хосписе, которым она руководила, и стал ее другом и доверенным советником. В последующем он был правительственным чиновником, академическим администратором. В 1996 г. Тоуи основал некоммерческую организацию «Достойное Старение» («Aging with Dignity») и именно тогда приступил к разработке проекта «Пять желаний». Форма написана от первого лица, простым, понятным языком, человеку нужно лишь заполнить соответствующие ячейки, обвести указания или дописать несколько

предложений. Документ состоит из 5 разделов (желаний). В 1-м разделе (Желание 1) человек назначает Агента по медицинскому уходу («Health Care Agent») – лицо, которое будет принимать решения о медицинском уходе в случае, когда человек, заполнивший форму, по мнению лечащего врача и еще одного медицинского работника, не сможет самостоятельно принимать решения. Разъясняется, кого лучше выбрать для такой роли, кто не имеет право быть Агентом (поставщик медицинских услуг и т. д.). Назначается также второй Агент на случай, если первый по какой-то причине не сможет исполнять свои функции. Приводится подробный список действий, которые Агент имеет или не имеет право осуществлять (разрешение на операцию и другие виды лечения, жертвования органов, знакомство с документацией и т. д.). И в этом разделе, и во всех последующих, кроме предложенных опций, есть возможность дописать какие-то свои пожелания. Во 2-м разделе (Желание 2) человек излагает желание о том, какое медицинское лечение он хочет или не хочет получать. Сначала человек из предложенного перечня лечебных мероприятий (медицинские устройства для обеспечения дыхания, зондовое питание, диализ, антибиотики и т. д.), формулирует понятие того, что для него обозначает «жизнеобеспечение» («Life-Support Treatment»). Затем рассматриваются различные клинические ситуации, при которых человек должен выбирать один из вариантов медицинской помощи: 1) он хочет получать жизнеобеспечение; 2) он не хочет получать жизнеобеспечение, а если оно начато, необходимо его прекратить; 3) он хочет получать жизнеобеспечение, если врач считает, что оно поможет, но если оно окажется неэффективным, врач должен его прекратить. Выбор нужно сделать: 1) в предсмертном состоянии («close to death»), когда, по мнению врача и других специалистов, жизнеобеспечение лишь отдалит момент смерти; 2) в состоянии комы, когда, по мнению врача и других специалистов, выход из нее и выздоровление не ожидаются; 3) при необратимом и серьезном повреждении мозга, по мнению врача и других специалистов, без надежды на выздоровление. Предлагается также описать другую клиническую ситуацию (терминальная стадия заболевания, например), когда человек не хочет получать жизнеобеспечение. В какой бы ситуации ни оказался человек, в этом разделе он напоминает лицам, ухаживающим за ним, что он не хочет испытывать боль, не хочет, чтобы допустили действие или бездействие с намерением лишить жизни, хочет быть в чистоте и тепле, получать воду и еду: «Я ценю свою жизнь и заслуживаю того, чтобы со мной обращались достойно». В 3-м разделе (Желание 3) человек более детально описывает предпочтительную степень комфорта, нужно лишь вычеркнуть пункты, с которыми не согласен: хочу, «чтобы в случае жара мне на лоб положили прохладную влажную ткань», «чтобы смачивали губы и рот», чтобы «содержали свежим и чистым», чтобы «играла моя любимая му-

зыка» и т. д., это далеко не полный перечень. В 4-м разделе (Желание 4) человек описывает предпочтительное обращение с ним – чтобы рядом были люди, когда это возможно, «держали за руку и разговаривали со мной», «чтобы молились за меня», «заботились с добротой и жизнерадостностью, а не с грустью», «моя одежда и белье были чистыми» и т. д. «Если это возможно, я бы хотел умереть дома». В 5-м разделе (Желание 5) человек выбирает фразы, которые бы он хотел сказать своим любимым людям. «Я хочу, чтобы моя семья и друзья знали, что я их люблю», чтобы «простили за все плохое», «знали, что прощаю их», «что смерти самой по себе я не боюсь», что она для меня «не конец, а новое начало», «чтобы все помирились друг с другом», «помнили меня таким», какой я был до болезни и т. д. Далее вписываются пожелания, что делать после смерти – кремировать или хоронить, где, как должна проводиться мемориальная служба и т. д. Отдельным пунктом человек может указать, что он хотел бы пожертвовать свои органы после смерти и какие. Форма подписывается человеком и 2 свидетелями (с указанием, кто не может ими быть: Агент по уходу, назначенный этим документом, не может быть свидетелем, как и лечащий врач, поставщик медицинских услуг, родственник, наследник и т. д.). В ряде штатов требуется нотариальное заверение. Обязательно должны быть указаны телефоны и адреса Агентов по уходу, свидетелей, они и родственники получают копии документа, оговаривается, где хранится документ.

Распоряжения врача об искусственном поддержании жизни

«Physician Orders for Life-Sustaining Treatment», POLST – специальная форма заблаговременного планирования медицинской помощи на случай развития угрожающего состояния. Прототип такого документа разработал терапевт из Портленда (штат Орегон) Patrick Dunn в начале 1990-х гг., когда стало очевидно, что Заблаговременные распоряжения в неотложной медицинской ситуации не выполняют свои функции. В 1995 г. проект POLST был запущен в штате Орегон и постепенно стал распространяться на другие штаты. К настоящему времени идея воплотилась в национальную программу POLST («National POLST»), принятую почти всеми штатами. На сайте этой программы представлена подробная информация для пациентов и профессионалов [20]. Штаты используют либо единую национальную форму документа, либо адаптируют к своим условиям и называют по-другому (POST, POLST, MOST, MOLST и т. д.). Руководители программы утверждают, что POLST – это уже не просто акроним, это концепция, процесс планирования окончания жизни, сутью которого является выявление, документирование и уважение медицинских предпочтений пациента при резком ухудшении его состояния. Документ является важной частью

заблаговременного планирования, но отличается от заблаговременного распоряжения пациента. Заблаговременное распоряжение является *юридическим документом*, который заполняет любой взрослый человек в любом состоянии здоровья и в котором сообщает, какую медицинскую помощь, уход он хотел бы получать, если он будет не в состоянии самостоятельно принимать решения, когда заболеет, что для него является важным, а также может назначить доверенное лицо, которое будет принимать медицинские решения. Если человек в любом возрасте серьезно болеет, его состояние ухудшается, он оказывается в больнице, необходимо заполнить форму POLST. Форма POLST является *медицинским документом*, заполняется медицинским работником после беседы с пациентом, подписывается медицинским работником и пациентом или его доверенным лицом. Форма является медицинским распоряжением, регламентирующим выполнение или отказ от выполнения лечебных мероприятий, поддерживающих жизнь в неотложной ситуации. В разделе «А» указывается, проводить или нет СЛР, в разделе «В» – проводить лечение в полном объеме или выборочно (например, отказаться от интубации трахеи), или ограничиться паллиативным уходом. В разделе «С» отдельно указывается, как кормить пациента (кормить ли через зонд, как долго). В форму можно вписать дополнительные пункты. Заполнение формы является добровольным, документ пересматривается при изменении состояния пациента, переводе в другое лечебное учреждение, изменении предпочтений пациента и в любой момент может быть отменен. Документ распечатан на бумаге розового цвета, копии имеют законную силу, хранятся в том числе у медицинского провайдера и могут быть внесены в Регистр. Распоряжения действительны и на догоспитальном этапе и являются руководством для сотрудников скорой помощи. Систематический обзор 10 обсервационных исследований, выяснявших соответствие между предпочтениями пациента в форме POLST и полученной медицинской помощью, показал высокую эффективность этого инструмента заблаговременного планирования медицинской помощи: по пункту «проводить или не проводить СЛР» конкордантность составила 97,5% и более 90% – при решениях об искусственном кормлении и назначении антибиотиков [33].

Эффективность заблаговременного планирования медицинской помощи

Оценка эффективности заблаговременного планирования медицинской помощи затруднительна. Стандартизованная оценка необходима для сравнения при проведении научных клинических исследований. Различные инициативы, направленные на поощрение участия в заблаговременном планировании, такие как финансовая компенсация затрат и оценка качества, также делают это проблему актуальной. Та же группа экспертов, что разработала

консенсусное определение заблаговременного планирования [32], сформировала базовую структуру оценки его результатов [31]. Сначала на основании обзора литературы был составлен всеобъемлющий перечень из 60 формулировок, характеризующих результаты различных разделов заблаговременного планирования. Затем, используя метод Дельфи, эксперты оценили значимость для пациента этих характеристик результатов планирования (пациент-ориентированный результат). На основании 7-балльной шкалы (от «ничего не значащий» до «чрезвычайно важный») был определен рейтинг оценочных формулировок. В топ-10 вошли следующие (в порядке убывания значимости): 1) «Оказанная медицинская помощь соответствует целям»; 2) «Пациент выбрал доверенное лицо»; 3) «Выбор доверенного лица оформлен документом»; 4) «Ценности и предпочтения помощи обсуждены с доверенным лицом»; 5) «Документы и оформленные желания доступны при необходимости»; 6) «Установлено, что значимо в жизни пациента»; 7) «Медицинская карта содержит лечебные предписания врачу (например, POLST), когда клинически это необходимо»; 8) «Ценности и предпочтения помощи обсуждены с врачом»; 9) «Ценности и предпочтения оформлены документом»; 10) «Медицинская карта содержит заблаговременные распоряжения». Как отмечают эксперты, точная оценка некоторых конструкций (например, «медицинская помощь соответствует целям») проблематична, и необходимы дальнейшие исследования для совершенствования системы оценки эффективности заблаговременного планирования медицинской помощи. Исследования демонстрируют положительное влияние на пациентов, медицинских работников, снижение частоты госпитализаций и проведения жизнеподдерживающего лечения, более активное использование паллиативной помощи и хосписов. Несмотря на позитивные идеи концепции планирования и длительную историю практической реализации, эффективность ее подвергается сомнениям [19]. Большой обзор 80 систематических обзоров, включивших 1660 оригинальных исследований по апрель 2017 г., показал плохое качество этих исследований с «разрозненными и ограниченными» доказательствами преимуществ заблаговременного планирования [16].

Заключение

Наблюдаемый во всем мире рост хронических заболеваний, увеличение продолжительности жизни, возможности медицины, позволяющие долго поддерживать жизнь человека независимо от ее качества, важность персонализации медицинской помощи объясняют огромный интерес и многочисленные дискуссии вокруг заблаговременного планирования медицинской помощи. В последние годы во многих странах были разработаны специальные правовые акты, законы, чтобы урегулировать и улучшить качество помощи, предоставляемой

умирающим пациентам. В концепции заблаговременного планирования остаются слабые места и нерешенные моменты, что неудивительно, принимая во внимание деликатность этических аспектов проблемы. Количество образовательной и научной литературы на самых разных языках, исследований, интернет-ресурсов, посвященных уходу из жизни, поражает. Российская медицина и общественность, сталкиваясь с теми же проблемами умирающих пациентов, совершенно не участвует в дискуссии. Целый раздел интенсивной терапии, посвященный комфортному и достойному уходу из жизни пациентов, которым уже нельзя помочь, у нас отсутствует. Заявив о необходимости информированного согласия на медицинскую помощь или отказа от нее, мы тем самым признали право на автономию и самоопределение пациента. Но информированное согласие/отказ – лишь один из инструментов реализации этого права, и его возможности ограничены. Положения статей 19, 20 Федерального закона, регламентирующие информированное согласие/отказ, нуждаются в изменениях и дополнениях, т. к. не

гарантируют исполнение волеизъявления пациента с утраченным сознанием, не определен статус законных представителей совершеннолетнего пациента, нет ясности с документами, удостоверяющими их полномочия, нет единых форм информированного согласия/отказа. На сегодняшний день заполнение информированного согласия/отказа носит либо формальный характер, либо рассматривается как форма передачи информации о медицинской услуге. Внимание, уделяемое в последние годы паллиативной медицинской помощи, внушает оптимизм. Внедрение ее принципов в повседневную практику интенсивной терапии невозможно без обсуждения проблем умирающих пациентов, ограничения интенсивной терапии, отказа от СЛР, заблаговременных распоряжений, необходимой документации и соответствующих правовых актов. В мире накоплен колоссальный опыт, предложены разные решения – необходимо изучить этот материал и адаптировать к национальным особенностям или предложить нечто новое. Чтобы направить дискуссию в нужное русло, ее должны начать медики.

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

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ, проект № 23-18-00400.

Funding. The study was supported by grant RSE, project No 23-18-00400.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заявление. Российский комитет по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО. URL: <http://www.bioethics.ru/rus/rucommittee/> (дата обращения: 23.08.23).
2. Справочная информация: «Законные представители физических лиц». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99661/dc0b9959ca27fba1add9a97f0ae4a81af29efc9d/ (дата обращения: 09.09.2023).
3. Мустафина-Бредихина Д. М. Соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья – ключевая обязанность медицинских организаций. Часть 1 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 40–44. DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-1-40-44.
4. Основы социальной концепции Русской Православной Церкви. URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html> (дата обращения: 21.08.23)
5. Останина Е. А. О природе и содержании информированного согласия на медицинскую помощь // Вестник Челябинского государственного университета. Серия: Право [S.I.] – 2022 – Т. 7, № 1. – С. 29–37. DOI: 10.47475/2618-8236-2022-17105.
6. Попеску С. С. Отказ от медицинской помощи как обстоятельство, исключающее преступность деяния // Актуальные вопросы современной науки. – 2009. – № 9–1 – С. 145–150.
7. Сковцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П. и др. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 5–12. DOI: 10.17116/jnevro2018118415-12.
8. Щепельков В. Ф. Всегда ли отказ больного от медицинской помощи исключает уголовную ответственность врача? // Уголовное право. – 2016. – № 3. – С. 99–102.
9. Avidan A., Sprung C. L., Scheffold J. C. et al. Variations in end-of-life practices in intensive care units worldwide (Ethicus-2): a prospective observational study // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 1101–1110. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00261-7.
10. Clements J. M. Patient perceptions on the use of advance directives and life prolonging technology // *Am J Hosp Palliat Care.* – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. 270–276. DOI: 10.1177/1049909109331886.

REFERENCES

1. Statement. Russian Committee for Bioethics. URL: <http://www.bioethics.ru/rus/rucommittee/> (accessed: 23.08.23). (In Russ.)
2. Reference: “Legal Representatives of Physical Persons”. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99661/dc0b9959ca27fba1add9a97f0ae4a81af29efc9d (accessed: 09.09.2023). (In Russ.)
3. Mustafina-Bredikhina D.M. Respecting citizens' rights in the field of health protection as a key responsibility of medical organizations. Part 1. *Neonatology: News, Opinions, Training*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 40–44. (In Russ.) DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-1-40-44.
4. Bases of the social concept of the Russian Orthodox Church. URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html> (accessed: 21.08.23). (In Russ.)
5. Ostanina E.A. About the nature and content of informed consent to medical care. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Series: Law*, 2022, vol. 7, no. 1, pp. 29–37. (In Russ.) DOI: 10.47475/2618-8236-2022-17105.
6. Popescu S.S. Refusal of medical assistance as a circumstance precluding the criminality of the act. *Actual issues of modern science*, 2009, vol. 9–1, pp. 145–150. (In Russ.)
7. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Results of implementation of a «Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation». *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2018, vol. 118, no. 4, pp. 5–12. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2018118415-12.
8. Shchepelkov V.F. Does refusal of medical care by a patient always exclude criminal liability of a doctor? *Ugolovnoe pravo*, 2016, vol. 3, pp. 99–102. (In Russ.)
9. Avidan A., Sprung C.L., Scheffold J.C. et al. Variations in end-of-life practices in intensive care units worldwide (Ethicus-2): a prospective observational study. *Lancet Respir Med*, 2021, vol. 9, no. 10, pp. 1101–1110. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00261-7.
10. Clements J.M. Patient perceptions on the use of advance directives and life prolonging technology. *Am J Hosp Palliat Care*, 2009, vol. 26, no. 4, pp. 270–276. DOI: 10.1177/1049909109331886.

11. Committee on approaching death: addressing key end of life issues; institute of medicine. dying in america: improving quality and honoring individual preferences near the end of life. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285681/> (accessed: 09.09.2023).
12. Creutzfeldt C. J., Wunsch H., Curtis J. R. et al. Prevalence and outcomes of patients meeting palliative care consultation triggers in neurological intensive care units // *Neurocrit Care*. – 2015. – Vol. 23. – P. 14–21. DOI: 10.1007/s12028-015-0143-8.
13. Edwards J. D., Voigt L. P., Nelson J. E. Ten key points about ICU palliative care // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 83–85. DOI: 10.1007/s00134-016-4481-6.
14. Enguidanos S., Ailshire J. Timing of advance directive completion and relationship to care preferences // *J Pain Symptom Manage*. – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 49–56. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.08.008.
15. Gao L., Zhao C. W., Hwang D. Y. End-of-life care decision-making in stroke // *Front Neurol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 702833. DOI: 10.3389/fneur.2021.702833.
16. Jimenez G., Tan W. S., Virk A. K. et al. Overview of systematic reviews of advance care planning: summary of evidence and global lessons // *J Pain Symptom Manage*. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 436–459. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.05.016.
17. Khan M. W., Muehlschlegel S. Shared decision making in neurocritical care // *Neurosurg Clin N Am*. – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 315–321. DOI: 10.1016/j.nec.2017.11.009.
18. Meehan E., Foley T., Kelly C. et al. Advance care planning for individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review of the literature // *J Pain Symptom Manage*. – 2020. – Vol. 59, № 6. – P. 1344–1361. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.12.010.
19. Morrison R. S., Meier D. E., Arnold R. M. What's wrong with advance care planning? // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326, № 16. – P. 1575–1576. DOI: 10.1001/jama.2021.16430.
20. National POLST. URL: <https://polst.org/> (accessed: 02.09.23).
21. Pan H., Shi W., Zhou Q. et al. Palliative care in the intensive care unit: not just end-of-life care // *Intensive Care Res*. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 77–82. DOI: 10.1007/s44231-022-00009-0.
22. Pope T. M., Bennett J., Carson S. S. et al. Making medical treatment decisions for unrepresented patients in the ICU. An official American Thoracic Society / American Geriatrics Society policy statement // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 201, № 10. – P. 1182–1192. DOI: 10.1164/rccm.202003-0512ST.
23. Rosa W. E., Izumi S., Sullivan D. R. et al. Advance care planning in serious illness: a narrative review // *J. Pain Symptom Manage*. – 2023. – Vol. 65, № 1. – P. e63–e78. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2022.08.012.
24. Sabatino C. P. The evolution of health care advance planning law and policy // *Milbank Q*. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 211–239. DOI: 10.1111/j.1468-0009.2010.00596.x.
25. Schweikart S. J. Who makes decisions for incapacitated patients who have no surrogate or advance directive? // *AMA J Ethics*. – 2019. – Vol. 21, № 7. – P. E587–E593. DOI: 10.1001/amajethics.2019.587.
26. Sedini C., Biotto M., Crespi Bel'skij L. M. et al. Advance care planning and advance directives: an overview of the main critical issues // *Aging Clin Exp Res*. – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 325–330. DOI: 10.1007/s40520-021-02001-y.
27. Silveira M. J., Kim S. Y., Langa K. M. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362, № 13. – P. 1211–1218. DOI: 10.1056/NEJMsa0907901.
28. Sprung C. L., Cohen S. L., Sjøkvist P. et al. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 6. – P. 790–797. DOI: 10.1001/jama.290.6.790.
29. Sprung C. L., Ricou B., Hartog C. S. et al. Changes in end-of-life practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016 // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, № 17. – P. 1692–1704. DOI: 10.1001/jama.2019.14608.
30. Sprung C. L., Truog R. D., Curtis J. R. et al. Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 190, № 8. – P. 855–866. DOI: 10.1164/rccm.201403-0593CC.
31. Sudore R. L., Heyland D. K., Lum H. D. et al. Outcomes that define successful advance care planning: a delphi panel consensus // *J Pain Symptom Manage*. – 2018. – Vol. 55, № 2. – P. 245–255. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.08.025.
32. Sudore R. L., Lum H. D., You J. J. et al. Defining advance care planning for adults: a consensus definition from a multidisciplinary delphi panel // *J Pain Symptom Manage*. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 821–832. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.331.
11. Committee on approaching death: addressing key end of life issues; institute of medicine. dying in america: improving quality and honoring individual preferences near the end of life. Washington (DC): National Academies Press (US), 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285681/> (accessed: 09.09.2023).
12. Creutzfeldt C.J., Wunsch H., Curtis J.R. et al. Prevalence and outcomes of patients meeting palliative care consultation triggers in neurological intensive care units. *Neurocrit Care*, 2015, vol. 23, pp. 14–21. DOI: 10.1007/s12028-015-0143-8.
13. Edwards J.D., Voigt L.P., Nelson J.E. Ten key points about ICU palliative care. *Intensive Care Med*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 83–85. DOI: 10.1007/s00134-016-4481-6.
14. Enguidanos S., Ailshire J. Timing of advance directive completion and relationship to care preferences. *J Pain Symptom Manage*, 2017, vol. 53, no. 1, pp. 49–56. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.08.008.
15. Gao L., Zhao C.W., Hwang D.Y. End-of-life care decision-making in stroke. *Front Neurol*, 2021, vol. 12, pp. 702833. DOI: 10.3389/fneur.2021.702833.
16. Jimenez G., Tan W.S., Virk A.K. et al. Overview of systematic reviews of advance care planning: summary of evidence and global lessons. *J Pain Symptom Manage*, 2018, vol. 56, no. 3, pp. 436–459. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.05.016.
17. Khan M.W., Muehlschlegel S. Shared decision making in neurocritical care. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, vol. 29, no. 2, pp. 315–321. DOI: 10.1016/j.nec.2017.11.009.
18. Meehan E., Foley T., Kelly C. et al. Advance care planning for individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review of the literature. *J Pain Symptom Manage*, 2020, vol. 59, no. 6, pp. 1344–1361. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.12.010.
19. Morrison R.S., Meier D.E., Arnold R.M. What's wrong with advance care planning? *JAMA*, 2021, vol. 326, no. 16, pp. 1575–1576. DOI: 10.1001/jama.2021.16430.
20. National POLST. URL: <https://polst.org/> (accessed: 02.09.23).
21. Pan H., Shi W., Zhou Q. et al. Palliative care in the intensive care unit: not just end-of-life care. *Intensive Care Res*, 2023, vol. 3, no. 1, pp. 77–82. DOI: 10.1007/s44231-022-00009-0.
22. Pope T.M., Bennett J., Carson S.S. et al. Making medical treatment decisions for unrepresented patients in the ICU. An official American Thoracic Society / American Geriatrics Society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, vol. 201, no. 10, pp. 1182–1192. DOI: 10.1164/rccm.202003-0512ST.
23. Rosa W.E., Izumi S., Sullivan D.R. et al. Advance care planning in serious illness: a narrative review. *J. Pain Symptom Manage*, 2023, vol. 65, no. 1, pp. e63–e78. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2022.08.012.
24. Sabatino C.P. The evolution of health care advance planning law and policy. *Milbank Q*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 211–239. DOI: 10.1111/j.1468-0009.2010.00596.x.
25. Schweikart S.J. Who makes decisions for incapacitated patients who have no surrogate or advance directive? *AMA J Ethics*, 2019, vol. 21, no. 7, pp. E587–E593. DOI: 10.1001/amajethics.2019.587.
26. Sedini C., Biotto M., Crespi Bel'skij L.M. et al. Advance care planning and advance directives: an overview of the main critical issues. *Aging Clin Exp Res*, 2022, vol. 34, no. 2, pp. 325–330. DOI: 10.1007/s40520-021-02001-y.
27. Silveira M.J., Kim S.Y., Langa K.M. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med*, 2010, vol. 362, no. 13, pp. 1211–1218. DOI: 10.1056/NEJMsa0907901.
28. Sprung C.L., Cohen S.L., Sjøkvist P. et al. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. *JAMA*, 2003, vol. 290, no. 6, pp. 790–797. DOI: 10.1001/jama.290.6.790.
29. Sprung C.L., Ricou B., Hartog C.S. et al. Changes in end-of-life practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. *JAMA*, 2019, vol. 322, no. 17, pp. 1692–1704. DOI: 10.1001/jama.2019.14608.
30. Sprung C.L., Truog R.D., Curtis J.R. et al. Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, vol. 190, no. 8, pp. 855–866. DOI: 10.1164/rccm.201403-0593CC.
31. Sudore R.L., Heyland D.K., Lum H.D. et al. Outcomes that define successful advance care planning: a delphi panel consensus. *J Pain Symptom Manage*, 2018, vol. 55, no. 2, pp. 245–255. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.08.025.
32. Sudore R.L., Lum H.D., You J.J. et al. Defining advance care planning for adults: a consensus definition from a multidisciplinary delphi panel. *J Pain Symptom Manage*, 2017, vol. 53, no. 5, pp. 821–832. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.331.

33. Tark A., Song J., Parajuli J. et al. Are we getting what we really want? A systematic review of concordance between physician orders for life-sustaining treatment (POLST) Documentation and subsequent care delivered at end-of-life // American Journal of Hospice and Palliative Medicine. – 2021. – Vol. 38, № 9. – P. 1142–1158. DOI: 10.1177/1049909120976319.
34. White D. B., Curtis J. R., Wolf L. E. et al. Life support for patients without a surrogate decision maker: who decides? // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 147, № 1. – P. 34–40. DOI: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00006.
33. Tark A., Song J., Parajuli J. et al. Are we getting what we really want? A systematic review of concordance between physician orders for life-sustaining treatment (POLST) Documentation and subsequent care delivered at end-of-life. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 2021, vol. 38, no. 9, pp. 1142–1158. DOI: 10.1177/1049909120976319.
34. White D.B., Curtis J.R., Wolf L.E. et al. Life support for patients without a surrogate decision maker: who decides? *Ann Intern Med*, 2007, vol. 147, no. 1, pp. 34–40. DOI: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00006.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул.,
д. 3, лит. А.

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. И. П. Павлова,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт философии Российской академии наук,
109240, Москва, Россия, ул. Гончарная, д. 12, стр.1

Сергиенко Сергей Константинович

зав. отделением реанимации и интенсивной терапии
№ 1, Городская Мариинская больница; старший научный
сотрудник сектора гуманитарных экспертиз и биоэтики,
Институт философии Российской академии наук.
E-mail: serserko58@mail.ru, ORCID: 0009-0009-8382-0912

Резник Олег Николаевич

д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела
трансплантологии и органного донорства,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;
руководитель отдела трансплантологии и органного
донорства НИИ хирургии и неотложной медицины,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова;
главный научный сотрудник сектора гуманитарных
экспертиз и биоэтики, Институт философии Российской
академии наук.
E-mail: onreznik@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2770-1432

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Mariinsky Hospital,
56, Liteyniy ave., Saint Petersburg, 191014, Russia.

St. Petersburg Research Institute for Emergency named
after I. I. Dzhanelidze,
3, lit. A, Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, 192242, Russia.

Pavlov University,
6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences.
12, build.1, Goncharnaya str., 12, Moscow, 109240, Russia.

Sergienko Sergei K.

Head of Intensive Care Department № 1, City Mariinsky
Hospital; Senior Research Fellow of Sector for Humanitarian
Expertise and Bioethics, Institute of Philosophy of the Russian
Academy of Sciences.
E-mail: serserko58@mail.ru, ORCID: 0009-0009-8382-0912.

Reznik Oleg N.

Dr. of Sci (Med), Professor, Chief of the Department
of Transplantation and Organ Donation, St. Petersburg
Research Institute for Emergency named after I. I. Dzhanelidze;
Chief of the Department of Transplantation and Organ
Donation at the Research Institute for Surgery and Emergency
Medicine, Pavlov University; Chief Research Fellow of Sector
for Humanitarian Expertise and Bioethics, Institute
of Philosophy of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: onreznik@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2770-1432



Организационные аспекты нутриционной поддержки больных в многопрофильном стационаре скорой помощи

В. М. ЛУФТ, А. В. ЛАПИЦКИЙ, А. М. СЕРГЕЕВА

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Нутриционная поддержка, представляющая собой процесс субстратного обеспечения всеми необходимыми для жизни питательными веществами различных категорий пациентов, не имеющих возможности должного естественного питания, является обязательной базисной составляющей их интенсивного лечения. Практическая реализация нутриционной поддержки имеет 2 аспекта: клинический и организационный. В настоящее время все составляющие клинического аспекта достаточно хорошо разработаны и апробированы, и нет никаких разумных причин не использовать их в повседневной клинической практике. Наименее решенным и отработанным в подавляющем большинстве наших лечебных учреждений остается организационный аспект, что зачастую не позволяет осуществлять должную реализацию данного вида медицинского пособия. В статье излагаются основные организационные варианты решения имеющейся проблемы и многолетний практический опыт реализации нутриционной поддержки в условиях многопрофильного стационара скорой медицинской помощи.

Ключевые слова: нутриционная поддержка, нутритивно-метаболическая терапия, нормативно-правовая база, неотложная помощь, бригада нутриционной поддержки

Для цитирования: Луфт В. М., Лапичский А. В., Сергеева А. М. Организационные аспекты нутриционной поддержки больных в многопрофильном стационаре скорой помощи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 88–94. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-88-94.

Organizational aspects of nutritional support for patients in a multidisciplinary emergency hospital

V. M. LUFT, A. V. LAPITSKY, A. M. SERGEEVA

Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Nutritional support, which is a process of substrate provision with all the nutrients necessary for life for various categories of patients who do not have the opportunity for proper natural nutrition, is a mandatory basic component of their intensive treatment. The practical implementation of nutritional support has two aspects: clinical and organizational. Currently, all components of the clinical aspect are well developed and tested and there are no reasons not to use them in everyday clinical practice. The least resolved and worked out in the majority of our medical institutions remains the organizational aspect, which often does not allow for the proper realization of this type of medical treatment. The article contains the main organizational options for decision the existing problem and many years of practical experience in implementing nutritional support in a multidisciplinary emergency hospital.

Key words: nutritional support, nutritional-metabolic therapy, legal basis, emergency medicine, nutritional support team

For citation: Luft V. M., Lapitsky A. V., Sergeeva A. M. Organizational aspects of nutritional support for patients in a multidisciplinary emergency hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 88–94. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-88-94.

Для корреспонденции:

Валерий Матвеевич Луфт
E-mail: lvm_aspep@mail.ru

Correspondence:

Valerii M. Luft
E-mail: lvm_aspep@mail.ru

В клинической практике нередко возникают ситуации, когда пациенты, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, по тем или иным причинам относительно длительное время не могут, не хотят или не должны принимать пищу естественным пероральным путем. В то же время хорошо известно, что питание, поддерживающее оптимальный трофический гомеостаз, оказывает прямое воздействие на структурно-функциональные и метаболические процессы организма, предопределяя тем самым его адаптационные возможности, что способствует более быстрому выздоровлению и реабилитации любой категории пациентов [7–9, 11]. Именно трофический гомеостаз вместе с оптимальным кислородным обеспечением составляют основу жизнедеятельности организма человека и кардинальное условие преодоления многих патологических состояний [3]. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между трофической обеспеченностью тяжелобольных (пострадавших)

пациентов и их летальностью: чем выше энергетический и белковый дефицит, тем чаще у них наблюдается тяжелая полиорганная недостаточность и летальный исход [6].

Именно в этой связи базисным компонентом интенсивного лечения любой категории пациентов является своевременно назначенная нутриционная поддержка (НП), представляющая собой процесс оптимального субстратного обеспечения больных (пострадавших) всеми необходимыми для жизнедеятельности организма нутриентами с помощью специальных методов и искусственно созданных питательных смесей (ПС) различной направленности [2, 4, 5]. Последние могут потребляться пациентами естественным путем (частичный, а при необходимости и полный сипинг), вводиться через зонд (стому) и (или) внутривенно. Обеспечение больных (пострадавших) необходимыми питательными субстратами путем указанных выше методов по сути своей является клиническим лечебным питанием,

Таблица 1. Клинические и организационные аспекты НП

Table 1. Clinical and organizational aspects of nutritional support

Нутриционная поддержка	
Клинические аспекты	Организационные аспекты
• Ранняя диагностика нарушений питания и активное выявление больных, нуждающихся в раннем назначении НП • Определение индивидуальных потребностей пациентов в субстратном обеспечении • Выбор оптимального питательного доступа и вида НП, соответствующего клинической ситуации • Формирование программы (протокола) НП и выбор необходимых питательных смесей • Проведение должного мониторинга за ее качеством и эффективностью • Профилактика и лечение возможных осложнений	• Наличие соответствующей нормативно-правовой базы • Выделение подготовленных по данной проблеме медицинских кадров, на которых можно возложить ответственность за качественную реализацию НП • Знание реальных потребностей ЛПУ в различных современных питательных смесях • Формирование необходимого запаса (линейки) различных питательных смесей • Контроль обоснованности применения различных видов НП и ее качества

Таблица 2. Количество стационаров, имеющих бригады НП в некоторых европейских странах [10]

Table 2. Number of hospitals with nutritional support teams in some European countries [10]

Страна	Количество обследованных стационаров	Имеются бригады нутриционной поддержки	%
Англия	42	34	81
Польша	30	9	30
Италия	29	18	62
Чехия	24	16	67
Испания	21	18	86
Голландия	15	8	53
Франция	10	5	50

которое в настоящее время рассматривается как фармаконутриентный комплекс, позволяющий целенаправленно воздействовать на нарушенные структурно-функциональные и метаболические процессы организма, получивший название нутритивно-метаболическая терапия (НМТ).

НП больных (пострадавших) как обязательный базисный компонент их интенсивного лечения имеет 2 аспекта – клинический и организационный, каждый из которых, в свою очередь, включает несколько составляющих (табл. 1).

Необходимо отметить, что в настоящее время все составляющие клинического аспекта НП достаточно хорошо разработаны и апробированы, и нет никаких разумных причин не использовать их в повседневной клинической практике. Наименее решенным и отработанным в подавляющем большинстве наших лечебных учреждений является организационный аспект данного вида медицинского пособия, требующего определенных междисциплинарных знаний и соответствующих навыков.

Придавая большое значение НП пациентов, в конце 1970-х – середине 1980-х гг. в крупных многопрофильных стационарах США и западноевропейских стран стали создаваться штатные и нештатные бригады НП больных (*nutritional support team*). В состав этих бригад в зависимости от профилизации лечебных учреждений входили различные специалисты – реаниматологи, хирурги, диетологи, терапевты, клинические фармакологи и обязательно медицинские сестры. Количество стационаров, имеющих бригады НП, в некоторых европейских странах в конце XX столетия, представлено в табл. 2.

Основная задача создаваемых бригад – ранняя диагностика недостаточности питания у различных категорий больных с целью своевременного назначения им активной НП с использованием энтерального и парентерального питания [1].

Проведенный анализ эффективности деятельности указанных бригад убедительно показал, что своевременно назначенная и адекватная НП больных способствует снижению частоты послеоперационных инфекционных осложнений в 2–5, а послеоперационной летальности – в 5–7 раз [6]. В 1996 г. в Военно-медицинской академии была создана первая в России нештатная научно-практическая группа НП пациентов (руководитель – проф. В. М. Луфт), основными задачами которой являлись:

- оказание консультативной, методической и практической помощи клиникам академии по вопросам НП тяжелобольных;
- повышение квалификации врачей по вопросам клинического питания;
- контроль за качеством проводимой НП в академии.

Опыт группы, основанный на курировании более 800 больных и раненых с различными видами патологии, показал высокую клиническую и экономическую эффективность своевременно назначенной адекватной НП. Это проявилось уменьшением числа случаев необоснованного применения инфузионных препаратов крови и ее заменителей, а также аминокислотных смесей и жировых эмульсий, что достигалось за счет более раннего применения ЭП. Так, например, по данным входящего в состав указанной бригады И. Е. Хорошилова (1998), назначение адекватной НП в раннем послеоперационном

периоде больным, оперированным на открытом сердце, способствовало снижению частоты осложнений (пневмония, медиастинит) в 5,2 раза, а средних сроков госпитализации – в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой [6].

Таким образом, анализируя зарубежный и собственный опыт и оценивая эффективность ранней НП тяжелобольных, можно с уверенностью констатировать несомненную клиническую и экономическую целесообразность широкого ее применения в качестве обязательной составляющей их интенсивного лечения. Однако активное и оптимальное внедрение клинического питания в повседневную клиническую практику, на наш взгляд, не может состояться без должной ее организации с созданием соответствующей штатной или нештатной службы (бригады) НП больных, в которую будут включены профессионально подготовленные по данной проблеме специалисты. Количественный и качественный состав бригады, по-видимому, должен определяться профилизацией и коечной емкостью конкретного лечебного учреждения.

Нормативно-правовая база лечебного питания

Перечень документов, регламентирующих организацию и содержание лечебного питания в МО РФ, представлен в табл. 3.

Приложение 5 приказа Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330 содержит «Инструкцию по организации энтерального питания в лечебно-профилактических учреждениях», в которой отражена важная роль энтерального питания (ЭП) больных и впервые в РФ обоснована необходимость создания в медицинских организациях (МО) бригад НП. В состав последних рекомендовалось включать анестезиологов-реаниматологов, гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов и даже фтизиатров, прошедших специальную подготовку по ЭП. При этом остается непонятным, почему в «диетологическом» приказе, декларирующем важность ЭП и необходимость создания в МО бригад НП, в составе последних не нашлось места самим диетологам. Наряду с этим данное приложение содержит перечень показаний и противопоказаний для назначения ЭП, критерии оценки нарушений питания, специально разработанную карту наблюдения больных, получающих ЭП, а также характеристику некоторых зарегистрированных в РФ на тот период времени питательных смесей.

Следует признать, что трактовка и реализация данного приказа вызвала определенные трудности. В последующие годы были приняты еще 4 приказа Минздравсоцразвития России, различные методические рекомендации и письма (см. табл. 3), в которых давались разъяснения изложенных положений, а также вносились различные изменения и дополнения в ранее принятую инструкцию по организации лечебного питания в МО, утвержденную приказом Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330. Рас-

сматривались также статьи, по которым следует приобретать энтеральные ПС.

Согласно приказам Минздравсоцразвития России от 10 января 2006 г. № 2 и от 26 апреля 2006 г. № 316 и в соответствии с Указаниями о порядке применения бюджетной классификации РФ, утвержденными Приказом Министерства финансов РФ от 21 декабря 2005 г. № 152н (в соответствии с письмом Министерства юстиции РФ от 10 января 2006 г. № 01/32-ЕЗ), приобретение энтеральных ПС для лечебного питания может осуществляться по статье 340 экономической классификации расходов бюджетов РФ «Увеличение стоимости материальных запасов» с отнесением готовых сухих специализированных смесей для лечебного питания к разделам как «продукты питания» (оплата продовольствия), так и «медикаменты и перевязочные материалы». Все жидкие готовые к употреблению ПС должны приобретаться с отнесением их только к разделу «медикаменты и перевязочные материалы».

В соответствии с приказом Минздрава РФ от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» разрешается закупать по медицинским показаниям как порошкообразные, так и жидкие энтеральные питательные смеси (ЭПС), относя их категории «продукты питания».

Не излагая подробности вносимых изменений по каждому из нормативных документов, следует только отметить, что имеющиеся правовые документы, разъясняя важность для клинической медицины ЭП и декларируя необходимость создания в стационарах бригад НП тяжелобольных и пострадавших, не регламентируют их штатное расписание и их правовой статус.

Вместе с тем необходимо отметить, что если мы говорим о клиническом питании, то нельзя разделять тесно взаимосвязанные между собой такие его виды, как энтеральное и парентеральное питание. НП больных – это динамический процесс, часто требующий применения не только энтерального, но и по показаниям парентерального питания. В связи с этим совершенно очевидно, что специалисты, входящие в состав соответствующих бригад, должны владеть необходимыми профессиональными знаниями и навыками в области обоих его видов. В настоящее время совершенно очевидно, что необходим единый правовой документ, четко регламентирующий деятельность и состав бригады (службы) НП.

Представляется, что реализация НМТ тяжелобольных пациентов в ЛПУ в зависимости от их коечной емкости и профилизации может осуществляться по нескольким направлениям.

1. Выделение отдельного врача, прошедшего специальное тематическое усовершенствование по клиническому питанию (по образцу клинического фармаколога или трансфузиолога), который будет осуществлять консультативную деятельность по вопросам НМТ больных, контролировать обоснованность и правильность ее проведения, а также

Таблица 3. Перечень документов, регламентирующих организацию и содержание лечебного питания в медицинских организациях РФ

Table 3. List of documents regulating the organization and content of medical nutrition in medical institutions of the Russian Federation

Тип документа	Наименование
Приказы	• Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» • Приказ Минздравсоцразвития РФ от 7 октября 2005 г. № 624 «О внесении изменения в Инструкцию по организации лечебного питания в ЛПУ, утвержденную приказом Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330» • Приказ Министерства финансов РФ от 21 декабря 2005 г. № 152н «Об утверждении указаний о порядке применения бюджетной классификации РФ» • Приказ Минздравсоцразвития РФ от 10 января 2006 г. № 2 «О внесении изменений в Инструкцию по организации лечебного питания в ЛПУ, утвержденную приказом Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330» • Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26 апреля 2006 г. № 316 «О внесении изменений в приказ Минздравсоцразвития РФ от 5 августа 2003 г. № 330» • Приказ Минздравсоцразвития РФ от 24 июня 2010 г. № 474н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю „диетология”» • Приказ МЗ РФ от 21 июня 2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» • Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием»
Методические рекомендации	• Методическое письмо Минздравсоцразвития России от 23 декабря 2004 г. «Способ определения пищевого статуса больных и методы его коррекции специализированными продуктами лечебного питания в условиях стационарного и санаторно-курортного лечения» • Методические рекомендации Минздравсоцразвития России от 3 февраля 2005 г. «Организация лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях» • Методические рекомендации Минздравсоцразвития России от 25 июля 2005 г. «Специализированное лечебное питание в лечебно-профилактических учреждениях»
Письма	• Письмо Минздравсоцразвития России от 7 июля 2004 г. № 2510/2877-04-32 «О применении приказа Минздрава России от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»» • Письмо Минздравсоцразвития России от 11 июля 2005 г. № 3237-ВС «О применении приказа Минздрава России от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»» • Письмо ФФОМС от 31 августа 2005 г. № 4186/13-и «Об организации лечебного питания»
Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статьи 37 и 39)	

владеть информацией о потребностях стационара в питательных смесях и расходных материалах, необходимых для обеспечения качественной реализации данного вида медицинского пособия. Подобный вариант, на наш взгляд, может быть вполне приемлем для относительно небольших по коечной емкости ЛПУ (до 400–500 коек).

2. Формирование нештатных бригад НП, что может быть реализовано путем расширения перечня должностных инструкций и обязанностей определенных категорий специалистов (анестезиолог-реаниматолог, гастроэнтеролог, диетолог, клинический фармаколог и т.д.), что явно не вызывает у них должного понимания. Вероятно, это обусловлено, с одной стороны, уже имеющейся высокой интенсивностью труда, а с другой – недостаточными профессиональными знаниями в области клинического питания. В связи с этим, на наш взгляд, качественная реализация НМТ больных в МО нештатными бригадами НП достаточно проблематична и при отсутствии необходимой мотивации, как правило, имеет больше формальный характер. По-видимому, это одна из основных причин отсутствия в большинстве МО соответствующих предписанных нормативными документами нештатных бригад НП, так как расширение должностных обязанностей среди указанных выше специалистов имеет определенный предел.

3. Создание штатных бригад НП за счет выделения дополнительных врачебных и сестринских

ставок и расширения штатного расписания. Многолетний опыт, накопленный в СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, показал, что эффективная реализация нутритивно-метаболической терапии тяжелообольных (пострадавших) пациентов в многопрофильном ЛПУ возможна только при создании штатной бригады (службы) НП.

1 декабря 2005 г. приказом директора СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе № 231 была создана штатная лаборатория (служба) клинического питания (ЛКП), на которую были возложены следующие задачи:

- оказание специализированной методической, консультативной и практической помощи врачам НИИ СП по вопросам НП и метаболической терапии тяжелообольных (пострадавших) пациентов;
- координация усилий различных специалистов в области научных исследований по проблемам клинического питания;
- разработка, апробация и внедрение современных протоколов НП больных при различных неотложных состояниях;
- создание современной учебно-методической базы и преподавание различных аспектов клинического питания;
- формирование соответствующего формуляра и необходимого банка различных питательных смесей, а также средств технического обеспечения клинического питания с учетом реальных потребностей клинических подразделений института;

- мониторинг правильности и качества проведения НМТ больных;

- анализ и обобщение практического опыта и научных исследований в области НМТ различных категорий пациентов.

Руководителю лаборатории наряду с научным и 2 младшими научными сотрудниками был выделен штат одного из ОРИТ (2,5 врачебные ставки, 4 ставки медицинских сестер и 1 ставка младшей медицинской сестры). Для обеспечения НП тяжелобольных (пострадавших) пациентов, находящихся на всех отделениях института, были сформированы 4 врачебно-сестринские бригады, за которыми были закреплены соответствующие лечебные отделения. Профессиональный врачебный состав бригад представлен 2 анестезиологами-реаниматологами, хирургом и гастроэнтерологом.

Врач и сестра ежедневно принимают участие в утренних обходах больных, находящихся в реанимационных отделениях. В процессе обхода выявляются пациенты, нуждающиеся в проведении ранней энтеральной терапии и НП. После оценки руководителем бригады текущего состояния больных (прежде всего выраженности органной и метаболической дисфункции), изучения истории болезни, получения информации о дальнейшей лечебной тактике, принимается решение о необходимости назначения НП, выбирается основной питательный доступ и составляется программа (протокол) НП пациента на ближайшие 3–4 дня с указанием необходимых для этого питательных смесей и планируемого объема постепенно возрастающего энергетического и белкового обеспечения. Наряду с этим определяется необходимый лабораторный мониторинг за метаболическим ответом организма на субстратную нагрузку.

Далее медицинская сестра по указанию врача осуществляет антропометрические измерения исходных показателей трофологического статуса (ТС) отобранных больных (пострадавших) и вносит все данные, включая необходимые лабораторные показатели, в электронную базу данных, которая позволяет быстро вынести заключение о трофологическом статусе больного, определить необходимое для него энергетическое и белковое обеспечение с учетом его состояния, а также выбрать необходимые питательные смеси.

Программа позволяет автоматически контролировать правильность оптимального выбора объема энергетического обеспечения (диапазон 80–100% от потребности) и позволяет осуществлять текущий ежедневный контроль реализуемого протокола НП, а также адекватности метаболического ответа организма на субстратное обеспечение. Медицинская сестра не реже 2 раз в неделю осуществляет антропометрический мониторинг за курируемыми пациентами и вносит полученные показатели, в том числе и лабораторные в электронную базу данных. Правильность и полноту заполнения электронной карты контролирует руководитель бригады. Тактика и объем пла-

нируемой НМТ больных обязательно согласуются с лечащим врачом и общей программой их лечения.

Реализация протокола субстратного обеспечения больных в дневное время возлагается на нутриционную медсестру, а в вечернее – на дежурную службу. Все пациенты, получающие НП, ежедневно осматриваются врачом-специалистом лаборатории, который вносит свои коррективы в протокол с учетом особенностей клинических течения патологического процесса и переносимости субстратной нагрузки.

При переводе больных в профильные отделения и сохраняющейся необходимости продолжения НП они передаются другой бригаде, курирующей эти отделения. При этом врач-специалист лаборатории обеспечивает консультативную деятельность во всех отделениях стационара, а нутриционная медицинская сестра в дневное время осуществляет реализацию его предписаний. По окончании НП распечатывается карта-протокол (вклеивается в историю болезни), где отражается ежедневная динамика объема субстратного обеспечения пациента в перерасчете на 1 кг его фактической массы тела с указанием перечня используемых ПС.

Назначение НМТ всем категориям тяжелобольных (пострадавших) пациентов осуществляется после обязательной консультации специалистов лаборатории, которые прошли тематическое усовершенствование по энтеральному и парентеральному питанию в объеме 36 часов.

Выдача необходимых ПС как для энтерального, так и парентерального питания, а также необходимых расходных средств технического обеспечения НП в большинстве подразделений осуществляется через ЛКП. В некоторых ОРИТ, деятельность которых осуществляется в соответствии с принятыми медико-экономическими стандартами (сепсис, ожоги и токсикология), выдача ПС происходит напрямую через аптеку, но протокол планируемой НП составляется специалистом ЛКП.

На протяжении последних 5 лет ежегодно НП получали более 1600 человек (1636–1672 человек). Так, например, в 2022 г. под наблюдением специалистов лаборатории ежедневно в среднем находилось $58,3 \pm 5,2$ больных (пострадавших), что составило 6,9% от штатной коечной емкости клинических подразделений института. Средняя продолжительность НП – $12,8 \pm 5,1$ суток. При этом в общей структуре используемых видов НП подавляющее большинство пациентов (78,3%) получали энтеральное питание (включая сипинг), у 15,4% больных применялось смешанное, а в 6,3% случаев – полное парентеральное питание. Наибольшее количество больных (73,5%) получали активную НП в ОРИТ, а 26,5% пациентов – в других лечебных отделениях, из них 24,2% – в хирургических отделениях и 5,1% – в отделениях терапевтического профиля (как правило, неврология). Наиболее часто НП получали больные (пострадавшие) с тяжелой сочетанной травмой (включая ЧМТ), ожогами, острым деструктивным панкреатитом, сепсисом и ОНМК.

Таблица 4. Перечень применяемых питательных смесей
Table 4. List of applied nutrition formulas

Энтеральные питательные смеси	Препараты для парентерального питания
1. Полимерные ЭПС*: • изокалорические изонитрогенные ЭПС без и с ПВ; • гиперкалорические гипернитрогенные ЭПС без и с ПВ. 2. Олигомерные ЭПС. 3. Метаболически направленные ЭПС: • типа «Диабет»*; • типа «Иммун»; • типа «Гепат»; • типа «Пулмо»*. 4. Фармаконутриенты: • Дипептид глицин-глутамин для зондового применения; • Глутамин для перорального применения	1. Контейнеры «три в одном» для центрального и периферического введения. 2. Аминокислотные растворы 10 и 15%. 3. Дипептид глутамин 20%. 4. Глюкоза 10, 20 и 40%. 5. Жировые эмульсии на основе смеси ДЦТ/СЦТ 10 и 20%. 6. Жировые эмульсии на основе соевого и оливкового масла, СЦТ и рыбьего жира. 7. Жировые эмульсии на основе только рыбьего жира. 8. Поливитаминный комплекс водорастворимых витаминов. 9. Поливитаминный комплекс жирорастворимых витаминов. 10. Микроэлементный комплекс.
Структура используемых ЭПС	Структура используемых ПС для ПП
Полимерные ЭПС – 82% (60% из них содержащие ПВ) Олигомерные ЭПС – 3% ЭПС типа «Диабет» – 8% Другие метаболически направленные ЭПС – 7%	Контейнеры «три в одном» – 72% Растворы синтетических аминокислот – 15% Жировые эмульсии – 13% Глюкоза 10–20%
Жидкие ЭПС составляют более 90%	У 80% больных ПП реализуется с применением контейнеров «три в одном»

Примечание: Перечень ПС для ЭП и ПП больных формируется согласно заявке лаборатории; * – представлены ЭПС как для зондового питания, так и в миниупаковках для перорального применения методом сипинга.

Существующая точка зрения, что все больные, находящиеся в реанимационных отделениях, нуждаются в назначении НП, не соответствует действительности. Как известно, средние сроки лечения больных (пострадавших) в зависимости от профилактики ОРИТ могут существенно отличаться. Так, например, в общехирургических ОРИТ института средняя продолжительность пребывания больных составляет менее 3 суток. При этом количество пациентов, которые задерживаются в этих ОРИТ более 3 суток и реально могут нуждаться в назначении НП, по нашим данным, составляет не более 25–30%. В то же время, например, в ожоговой реанимации, где средние сроки интенсивного лечения пострадавших составляют около 18 дней, потребность в назначении и проведении НП имеется у 90–95% пострадавших.

Обеспечение питательными смесями и расходными материалами

Приобретение ПС и расходных материалов, необходимых для обеспечения искусственного лечебного питания осуществляется согласно ежегодно

подаваемой ЛКП заявке. Перечень применяемых нами питательных смесей и фармаконутриентов представлен в табл. 4.

Таким образом, многочисленные публикации и накопленный опыт свидетельствуют о том, что своевременно назначенная тяжелообольным (пострадавшим) пациентам нутритивно-метаболическая терапия способствует улучшению качества и результатов их лечения, снижению риска хирургического вмешательства и частоты инфекционных осложнений, уменьшению расходов на дорогостоящие препараты крови и кровезаменителей, сокращению сроков госпитализации и реабилитации больных.

Заключение

Можно констатировать, что клиническое питание больных достаточно хорошо разработано и апробировано, и нет никаких разумных причин не использовать его в повседневной клинической практике. Отсутствие своевременно назначенной оптимальной НП обуславливает высокую вероятность отсроченных проблем при лечении любой категории тяжелообольных (пострадавших) пациентов.

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

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

Исследование выполнено при поддержке Российского и Санкт-Петербургского научных фондов.

The research was carried out with the support of the Russian and Saint Petersburg Scientific Funds.

ЛИТЕРАТУРА

- Багненко С. Ф., Луфт В. М., Лапичкий А. В., Захарова Е. В. Организационные аспекты нутритивной поддержки в интенсивной медицине: реалии, возможности и стандарты // Скорая медицинская помощь. – 2007. – № 3. – С. 37–43.
- Бояринцев В. В., Евсеев М. А. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: руководство для врачей. – СПб.: Онли-Пресс, 2017. – 260 с.

REFERENCES

- Bagenko S.F., Luft V.M., Lapickij A.V., Zaharova E.V. Organizational aspects of nutritional support in intensive care medicine: realities, possibilities and standards. *Skoraya medicinskaya pomoshch'*, 2007, no. 3, pp. 37–43.
- Boyarincev V.V., Evseev M.A. Metabolism and nutritional support for the surgical patient: a guide for clinicians. SPb, Onli-Press, 2017, pp. 260.

3. Костюченко А. Л., Курыгин А. А., Костин Э. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: СпецЛитература. – 1996. – 304 с.
4. Луфт В. М., Луфт А. В. Клинические аспекты нутриционной поддержки больных в интенсивной медицине: идеология, возможности, стандарты // РМЖ. – 2009. – № 5. – С. 8–14.
5. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. С. С. Петрикова, М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1166 с.
6. Луфт В. М., Афончиков В. С., Беликов В. Л. и др. Руководство по клиническому питанию. – СПб.: «Арт-Экспресс», 2023. – 555 с.
7. Basics in Clinical Nutrition. Fifth edition / eds by L. Sobotka. – Galen: Publishing House Galen, 2019. – 676 p.
8. Bear D. E., Wandrag L., Judith L. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review // Critical Care. – 2017. – № 21. – P. 226. DOI: 10.1186/s13054-017-1810-2.
9. Havens J. M., Olufajo O., Mogensen K. M. et al. Emergency general surgery, malnutrition and outcomes in critical illness // Intensive Care Medicine Experimental. – 2015. – № 3, Suppl 1. – P. 447. DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A447.
10. Howard J. P., Jonkers-Schuitema C. F., Kyle U. The role of the nutritional support dietitian in Europe // Clinical Nutrition. – 1999. – Vol. 18, № 6. – P. 379–83. DOI: 10.1016/s0261-5614(99)80020-x. PMID: 10634925.
11. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // Clinical Nutrition. – 2017. – № 36. – P. 623–650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
3. Kostyuchenko A.L., Kurygin A.A., Kostin E. Enteral artificial nutrition in intensive care medicine. SPb., SpecLitteratura, 1996, pp. 304.
4. Luft V.M., Luft A.V. Clinical aspects of nutritional support for patients in intensive care medicine: ideology, possibilities, standards. RMZH, 2009, no. 5, pp. 8–14.
5. Parenteral and enteral nutrition: national guidelines / eds by S.S. Petrikova, M.Sh. Hubutiya, T.S. Popova. M., GEOTAR-Media, 2023, pp. 1166.
6. Luft V.M., Afonchikov V.S., Belikov V.L. Clinical Nutrition Guide / eds by V.M. Luft. S-Pb., Art-Ekspress, 2023, pp. 555.
7. Basics in Clinical Nutrition. Fifth edition / eds by L. Sobotka. Galen, Publishing House Galen, 2019, pp. 676.
8. Bear D.E., Wandrag L., Judith L. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. Critical Care, 2017, no. 21, pp. 226. DOI: 10.1186/s13054-017-1810-2.
9. Havens J.M., Olufajo O., Mogensen K.M. et al. Emergency general surgery, malnutrition and outcomes in critical illness. Intensive Care Medicine Experimental, 2015, no. 3, suppl 1, pp. 447. DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A447.
10. Howard J.P., Jonkers-Schuitema C.F., Kyle U. The role of the nutritional support dietitian in Europe. Clinical Nutrition. – 1999, vol. 18, no. 6. – P. 379–83. DOI: 10.1016/s0261-5614(99)80020-x. PMID: 10634925.
11. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clinical Nutrition, 2017, no. 36, pp. 623–650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» МЗ РФ, 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3/5, лит. А.

Луфт Валерий Матвеевич

д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинического питания.

E-mail: lvm_aspep@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5996-825X

Лапицкий Алексей Викторович

канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинического питания.

E-mail: alexlap777@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8284-8328

Сергеева Анастасия Михайловна

канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинического питания.

E-mail: spb_as@bk.ru, ORCID: 0000-0001-9355-0498

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3/5, lit. A, Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, 192242, Russia

Luft Valerii M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Nutrition.

E-mail: lvm_aspep@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5996-825X

Lapitsky Aleksei V.

Dr. of Sci. (Med.), Research Fellow of the Department of Clinical Nutrition.

E-mail: alexlap777@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8284-8328

Sergeeva Anastasiia M.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the Department of Clinical Nutrition.

E-mail: spb_as@bk.ru, ORCID: 0000-0001-9355-0498



Метгемоглобинемия у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом

Я. А. ЛЕЖЕПЁКОВА¹, К. В. ПШЕНИСНОВ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ²

¹ Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой, г. Орел, РФ

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Метгемоглобинемия является достаточно редкой причиной гипоксемии и гипоксии, однако при тяжелом течении заболевания и увеличении концентрации метгемоглобина в крови более 20 % это может стать причиной развития полиорганной дисфункции и летального исхода.

Цель – описать случай метгемоглобинемии у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом на фоне применения комбинированного препарата, содержащего бензокаин.

Материалы и методы. Новорожденный недоношенный мальчик, от первой беременности, срок гестации 36 недель, страдающий врожденным эпидермолизом. Масса тела при рождении 2850 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7, на 5-й – 8 баллов. В качестве местного лечения назначен аэрозоль для наружного применения «Олазол». В возрасте 56 часов от момента рождения отмечено резкое ухудшение состояния ребенка в виде снижения SpO₂ до 72–76 %, выраженной тахикардии, увеличение концентрации метгемоглобина в крови (53,7 %).

Результаты. Отличительной особенностью данного случая явилось наличие метгемоглобинемии тяжелой степени, что привело к тяжелому метаболическому ацидозу, венозной гипоксемии и тканевой гипоксии. Своевременная диагностика и адекватная терапия на ранних стадиях патологического процесса способствовали полной стабилизации состояния ребенка и нормализации газового состава крови спустя 15 часов от начала терапии.

Заключение. Применение лекарственных препаратов, содержащих бензокаин, в раннем неонатальном периоде является фактором риска развития метгемоглобинемии, что требует динамической оценки уровня метгемоглобина в крови с целью предотвращения тканевой гипоксии.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, новорожденный, врожденный эпидермолиз, интенсивная терапия, местный анестетик, бензокаин

Для цитирования: Лежепёкова Я. А., Пшенисн К. В., Александрович Ю. С. Метгемоглобинемия у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 95–99. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-95-99.

Methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa

Ya. A. LEZHEPEKOVA¹, K. V. PSHENISNOV², Y. S. ALEKSANDROVICH²

¹ Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Care for Mothers and Children named after Z. I. Kruglova, Orel, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Methemoglobinemia is a rather rare cause of hypoxemia and hypoxia, however, with a severe course of the disease and an increase in the concentration of methemoglobin in the blood of more than 20 %, this can cause the development of multi-organ dysfunction and death.

The objective was to describe the case of methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa with the use of a combined drug containing benzocaine.

Materials and methods. Newborn premature baby boy, from the first pregnancy, gestation period 36 weeks, suffering from congenital epidermolysis. Birth weight 2850 g, height 47 cm. Apgar score in the first minute – seven, on the fifth – eight points. As a local treatment, an aerosol for external use «Olazol» was prescribed. At the age of 56 hours from the moment of birth, a sharp deterioration in the child's condition was noted in the form of a decrease in SpO₂ to 72–76 %, pronounced tachycardia, an increase in methemoglobin concentration in the blood (53.7 %).

Results. A distinctive feature of this case was the presence of severe methemoglobinemia, which led to severe metabolic acidosis, venous hypoxemia and tissue hypoxia. Timely diagnosis and adequate therapy in the early stages of the pathological process contributed to the complete stabilization of the child's condition and the normalization of the blood gas composition fifteen hours after the start of therapy.

Conclusion. The use of drugs containing benzocaine in the early neonatal period is a risk factor for the development of methemoglobinemia, which requires a dynamic assessment of the level of methemoglobin in the blood in order to prevent tissue hypoxia.

Key words: methemoglobinemia, newborn, congenital epidermolysis, intensive care, local anesthetic, benzocaine

For citation: Lezhepekova Ya. A., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Y. S. Methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 95–99. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-95-99.

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

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

Метгемоглобинемия является одной из наиболее редких причин цианоза у детей раннего возраста, хотя в последние годы число подобных случаев значительно увеличилось, что обусловлено улучшением качества диагностики и наличием у врачей-анестезиологов-реаниматологов соответствующих знаний и настороженности, что способствует улучшению результатов лечения [3].

Патофизиологической основой развития метгемоглобинемии является трансформация двухвалентного железа гемоглобина А в трехвалентный катион метгемоглобина. Согласно современной классификации выделяют врожденные и приобретенные формы метгемоглобинемии. Если о врожденных метгемоглобинемиях говорят при наличии генетических дефектов гемоглобина, то приобретенные возникают

Таблица 1. Симптомы метгемоглобинемии в зависимости от степени тяжести

Table 1. Symptoms of methemoglobinemia depending on the severity

Концентрация метгемоглобина в крови, %	Клинические проявления
< 10	Низкие показатели SpO ₂ , изменение цвета кожи (бледный, серый, цианоз)
10	Цианоз
30	Темно-коричневая кровь
30–50	Одышка, головокружение, головная боль, обморок, угнетение сознания, боль в груди, тахикардия
50–70	Головная боль, боль в груди, тахипноэ, метаболический ацидоз, нарушения ритма сердца, судороги
> 70	Гипоксемия тяжелой степени, тканевая гипоксия, смерть

при воздействии на организм человека самых различных лекарственных препаратов и токсических субстанций. Наиболее распространенными из медикаментов, вызывающих метгемоглобинемию, являются нитропрепараты (нитроглицерин, нитропруссид натрия), местные анестетики (бензокаин, прилокаин), метиленовый синий и хлорамин [5].

Клинические проявления метгемоглобинемии весьма разнообразны и могут варьировать от легкого недомогания и головной боли при минимальных концентрациях метгемоглобина до тяжелой гипоксемии и смертельной тканевой гипоксии при значительном увеличении содержания этой аномальной формы гемоглобина в крови (табл. 1).

Цель демонстрации – описание случая метгемоглобинемии у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом на фоне применения комбинированного препарата, содержащего бензокаин.

Клинический случай

Новорожденный недоношенный мальчик, от первой беременности, первых родов, срок гестации 36 недель. Масса тела при рождении 2850 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7, на 5-й – 8 баллов.

При рождении обращало на себя внимание пластинчатое шелушение в области стоп, кистей, живота с трофическими изменениями (мацерации ярко-розового цвета) в подмышечной впадине справа, в затылочной области справа, на правой стопе размером 3×4 см с неровными краями, разнокалиберные пузыри от 0,5 до 4 см, заполненные прозрачной жидкостью. Диагностирован врожденный буллезный эпидермолиз, ребенок доставлен в отделение патологии новорожденных, где проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. По данным нейросонографии и кардиосонографии выявлены кисты сосудистого сплетения, открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение, мембрана в стволе легочной артерии, дилатация правого предсердия и желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки пиелоэктазии слева.

В отделении патологии новорожденных назначена инфузионная, антибактериальная и симптоматическая (обезболивание, местное лечение) терапия. Участки пораженной кожи обрабатывались водным

раствором хлоргексидина. На 2-е сутки жизни врачом-хирургом назначены перевязки с аэрозолем для наружного применения «Олазол» (бензокаин, борная кислота, облепиховое масло, хлорамфеникол) 1 раз в день.

В возрасте 56 часов от момента рождения отмечено резкое ухудшение состояния ребенка в виде снижения SpO₂ до 72–76%, выраженной тахикардии (ЧСС = 175 ударов в мин). Незамедлительно начата оксигенотерапия через лицевую маску со скоростью потока 5 л в мин. Показатели частоты дыхания и артериального давления в пределах нормы. При осмотре отмечается гипертонус, болезненный крик. Кожа бледно-розовая, цианотичная с «шоколадным, серым колоритом», акроцианоз, по всему телу обширные участки эрозий на месте вскрывшихся пузырей. Очаги эрозии без признаков воспаления. Время наполнения капилляров около 3 с. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, признаков дыхательной недостаточности нет. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, отмечается короткий систолический в III–IV межреберье слева. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, доступен глубокой пальпации, печень + 0,5 мм, селезенка не пальпируется. Энтеральную смесь для недоношенных усваивает полностью. Почасовой темп диуреза 4,1 мл·кг⁻¹·ч⁻¹.

Показатели клинического анализа крови представлены в табл. 2.

В биохимическом анализе крови концентрация С-реактивного белка – 0 г/л, прокальцитонинотест отрицательный. По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови диагностирован компенсированный метаболический ацидоз: pH = 7,35, pCO₂ = 25,6 мм рт. ст., pO₂ = 50,1 мм рт. ст., BE = –9,5 ммоль/л. Обратило на себя внимание резкое увеличение концентрации метгемоглобина, которая составила 54,3%. На пренатальном этапе отмечено характерное изменение цвета крови, которая приобрела шоколадно-коричневый цвет. По экстренным показаниям ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ). Внешний вид ребенка при поступлении в ОРИТ представлен на рис. 1.

В ОРИТ ребенок помещен в кувез, в связи с отсутствием возможности обеспечить надежный венозный доступ выполнена катетеризация пупочной

Таблица 2. Клинический анализ крови

Table 2. Clinical blood test

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л	142
Гематокрит, л/л	42,3
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,26
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	5,0
Лимфоциты, %	45,1
Моноциты, %	7,8
Гранулоциты, %	47,1
Тромбоциты, $10^9/л$	149



Рис. 1. Внешний вид ребенка при поступлении в ОРИТ новорожденных

Fig. 1. The appearance of the child upon admission to the ICU for newborns

вены, продолжена инфузионная и антибактериальная терапия, энтеральное питание (смесь для недоношенных + грудное молоко), оксигенотерапия через лицевую маску.

Заподозрено развитие метгемоглобинемии на фоне обработки пораженных участков кожи спреем «Олазол», одним из действующих веществ которого является бензокаин, который и стал причиной нарушений оксигенации, обусловленной трансформацией гемоглобина А в метгемоглобин. Остатки спрея с кожи удалены.

С целью купирования метгемоглобинемии внутривенно болюсно введен 5% раствор аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг (105 мг/кг), начата постоянная инфузия из расчета 250 мг/кг в сутки. Кожа обработана водным раствором хлоргексидина.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии достигнута стабилизация состояния, явления тяжелой гипоксемии и тканевой гипоксии регрессировали. Показатели кардиореспираторного статуса оставались в пределах возрастных референсных значений, чрез 15 часов от начала терапии потребность в дотации кислорода снизилась до 1,5 л в мин, $SpO_2 = 92\%$.

Показатели газового состава, кислотно-основного состояния крови и концентрации метгемоглобина в динамике представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Спустя 18 часов после поступления в ОРИТ ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. Концентрация метгемоглобина на момент перевода составила 1,9%.

Обсуждение

Не вызывает сомнений, что у данного пациента метгемоглобинемия носила вторичный (приобретенный) характер и была обусловлена применением спрея «Олазол», содержащего местный анестетик бензокаин, который имеет в своей структуре амидную группу. Это стало причиной трансформации гемоглобина А в метгемоглобин и развития гипоксемии и гипоксии тяжелой степени, что подтверждается результатами анализа газового состава венозной крови, в которой напряжение кислорода на момент поступления составило всего лишь 22,9 мм рт. ст. Обращает на себя внимание наличие тяжелой гипоксии, которую уже можно расценивать как критическую, поскольку при напряжении углекислого газа в крови менее 25 мм рт. ст. отмечаются значительные нарушения церебральной перфузии, что существенно увеличивает вероятность развития церебральной ишемии.

При снижении концентрации гемоглобина А общее содержание кислорода в крови также

Таблица 3. Анализ газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови

Table 3. Analysis of the gas composition and acid-base state of venous blood

Показатель	Поступление в ОРИТ	Через 1 ч 10 мин	Через 3 ч 18 мин	Через 6 ч 17 мин	Через 6 ч 47 мин	Через 15 ч 8 мин
pH	7,35	7,36	7,41	7,37	7,42	7,42
pCO ₂ , мм рт. ст.	21,9	24,8	32,8	32,7	32,0	34,2
pO ₂ , мм рт. ст.	22,9	56,2	71,9	116	79,4	51,3
HCO ₃ , ммоль/л	14,7	16,8	21,9	20,1	22,0	23,0
BE, ммоль/л	-12,1	-10,0	-3,7	-5,4	-2,9	-1,5
Лактат, ммоль/л	5,6	3,8	2,0	1,7	1,2	1,2
Содержание кислорода в крови, об. %	5,7	11,2	14,6	20,2	20,2	18,1
p50, мм рт. ст.	14,82	17,4	20,2	19,4	22,0	21,8
Гемоглобин, г/л	130	156	148	164	157	146

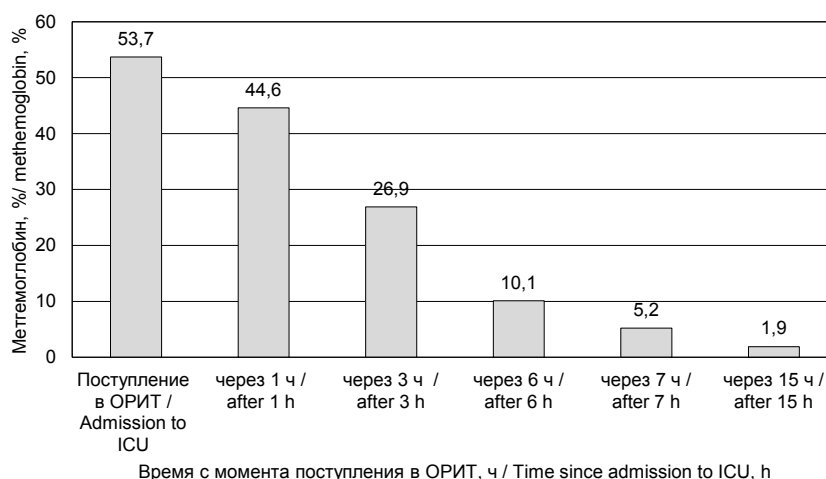


Рис. 2. Концентрация метгемоглобина в динамике

Fig. 2. Methemoglobin concentration in dynamics

значительно снижается, о чем свидетельствует низкий показатель stO_2 , который на момент поступления в ОРИТ составил всего лишь 5,7 об%. Наличие тканевой гипоксии подтверждается низкими показателями $p50$ (14,82 мм рт. ст.), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина влево, увеличением аффинности гемоглобина и расстройствах оксигенации на тканевом уровне.

Несомненно, что с целью достоверной оценки показателей оксигенации целесообразно и более информативно исследование пробы артериальной крови. В то же время, в рутинной практике, особенно при соматических заболеваниях неонатального периода, пункция артерий используется достаточ-

но редко в связи с потенциальными техническими сложностями и рисками.

Своевременная патогенетически обоснованная терапия с использованием антидота метгемоглобина способствовала максимально быстрому регрессированию гипоксемии и тканевой гипоксии. Через 3 часа от начала лечения концентрация метгемоглобина снизилась практически в 2 раза, а через 15 часов достигнута полная стабилизация состояния ребенка и нормализация всех показателей газового состава крови. В качестве антидота в данной ситуации был выбран 5% раствор аскорбиновой кислоты, который является легко доступным и широко используется в клинической практике, поскольку раствор метиленового синего, который рекомендуется в качестве препарата выбора в большинстве руководств и клинических рекомендаций, в Российской Федерации не зарегистрирован [3–5]. Хотя аскорбиновая кислота не является специфическим антидотом метгемоглобина и скорость его восстановления в гемоглобин А крайне низка, ее использование в данной ситуации было обосновано в связи с недостаточной активностью метгемоглобинредуктазы в неонатальном периоде [4].

Механизм действия аскорбиновой кислоты при метгемоглобинемии представлен на рис. 3.

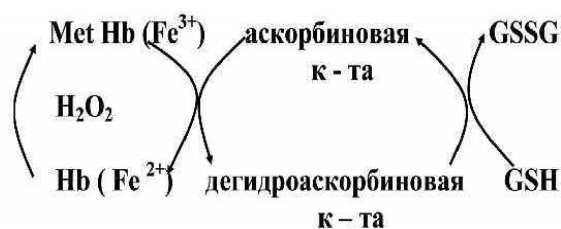


Рис. 3. Механизм действия аскорбиновой кислоты

Fig. 3. Mechanism of action of ascorbic acid

Обсуждая проблему приобретенных метгемоглобинемий у детей раннего возраста, следует отметить, что этиология их может быть весьма разнообразной, начиная от употребления лекарственных веществ и заканчивая использованием питьевой воды из колодцев, уровень нитратов в которой превышает предельно допустимые концентрации и является токсическим [2].

Заключение

Применение лекарственных препаратов, содержащих бензокаин, в раннем неонатальном периоде является фактором риска развития метгемоглобинемии, что требует динамической оценки уровня метгемоглобина в крови с целью предотвращения тканевой гипоксии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснор К. В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с.
2. Биктимирова А. А., Камалова А. А., Сабирова Д. Р. и др. Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 111–116. DOI: 10.17816/PED104111-116.
3. Казанец Е. Г. Метгемоглобинемии. В помощь практикующему врачу. М.: Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии: лекции, обзоры, 2009. – С. 38–42.
4. Тепаев Р. Ф., Вишневикий В. А., Кузин С. А. и др. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 396–401. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1962.
5. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I. et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96, № 12. – P. 1666–1678. DOI: 10.1002/ajh.26340.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой»,
302028, Россия, г. Орёл, Октябрьская ул., д. 4.

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

Лежепекова Яна Анатольевна

врач-анестезиолог-реаниматолог, Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой.

E-mail: Iamyanaa@mail.ru, ORCID: 009-0004-1323-4137

Пшениснор Константин Викторович

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

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Александрович Юрий Станиславович

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

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratornaya podderzhka pri kriticheskikh sostojaniyakh v pediatrii i neonatologii M.: GJeOTAR-Media, 2020, pp. 272. (In Russ.).
2. Biktimirova A.A., Kamalova A.A., Sabirova D.R. et al. Case of methemoglobinemia in an infant with cyanosis. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2019; 10(4): 111-116. Doi: 10.17816/PED104111-116 (In Russ.).
3. Kazanec EG Metgemoglobinemii. V pomoshh' praktikujushhemu vrachu. Moskva: Federal'nyj nauchno klinicheskij centr detskoj gematologii, onkologii, immunologii: lekcii, obzory, 2009. – S. 38-42. (In Russ.).
4. Tepaev RF, Vishnevskiy VA, Kuzin SA, Savluk IV, Gordeeva OB, Pytal AV, Murashkin NN. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia. A Clinical Case. *Pediatriche-kaya farmakologiya* 2018; 15(5): 396-401. Doi: 10.15690/pf.v15i5.1962 (In Russ.).
5. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I. et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96 (12). – P. 1666-1678. Doi: 10.1002/ajh.26340.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Care for Mothers and Children named after Z. I. Kruglova,
4, Oktyabrskaya str., Orel, 302028, Russia

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

Lezhepeкова Яна А.

Anesthesiologist and Intensivist, Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Care for Mothers and Children named after Z. I. Kruglova.

E-mail: Iamyanaa@mail.ru, ORCID: 009-0004-1323-4137

Pshenisnov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Healthcare Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813



Массивная кровопотеря при высокотравматичном оперативном вмешательстве в детской онкологии (клинический случай)

Н. В. МАТИНЯН^{1,2}, Е. И. БЕЛОУСОВА¹, А. А. ЦИНЦАДЗЕ¹, Д. А. КУЗНЕЦОВ¹, Е. А. КОВАЛЕВА¹, А. П. КАЗАНЦЕВ¹, Г. Б. САГОЯН¹, А. М. СУЛЕЙМАНОВА¹, М. В. РУБАНСКАЯ¹, С. Р. ВАРФОЛОМЕЕВА¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, РФ

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

Введение. Массивная периоперационная кровопотеря, сопровождающая обширные хирургические вмешательства, представляет собой специфическое критическое состояние, в патогенезе которого доминируют тяжелая гиповолемия, анемия и угрожающая коагулопатия в сочетании с мощным шокогенным симпатoadреналовым стрессом. Как сама массивная кровопотеря, так и массивная трансфузия, связаны со значительным риском серьезных осложнений вплоть до летального исхода. Стоит отметить, что информация о выживаемости пациентов после замещения нескольких объемов циркулирующей крови (ОЦК) ограничена, и большинство статей посвящено взрослым пациентам с высокотравматичными оперативными вмешательствами.

Цель – представить опыт ведения пациента с кровопотерей в объеме более 5,5 ОЦК по протоколу массивной трансфузии, принятому в НИИ детской онкологии и гематологии. У пациента 3 лет было проведено оперативное вмешательство в объеме: срединная лапаротомия, нефрадrenaлэктомия справа (образование размерами 10–15–20 см), паракавальная и аортокавальная лимфодиссекция (конгломерат размерами 7–8 см), резекция S5–S6–S7 сегментов печени, резекция правого купола диафрагмы. За время оперативного вмешательства 440 мин (7,3 часа) суммарная кровопотеря составила 5,5 ОЦК (5 л 500 мл).

Результаты. После хирургического вмешательства ребенок переведен на продленную вспомогательную вентиляцию легких, длительность которой составила 2 суток. На 3-и сутки после операции начата адъювантная полихимиотерапия (ПХТ). Через 17 дней после операции пациент переведен в профильное отделение для дальнейшего лечения. В течение года после оперативного вмешательства пациент жив.

Заключение. Поддержание гомеостаза, нормотермии, нормокоагуляции путем проведения базовой инфузионной терапии сбалансированными кристаллоидными растворами, целенаправленной трансфузионной терапией с введением свежзамороженной плазмы, трансфузии донорских тромбоцитов и донорских эритроцитов/аутоэритроцитов при проведении анестезии у ребенка с экстремально массивной кровопотерей, способствовало ранней посленаркозной реабилитации, обеспечило возможность продолжения ПХТ в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: детская онкология, инфузионно-трансфузионная терапия, массивная кровопотеря, протокол массивной трансфузии, детская анестезиология, кровесберегающие технологии

Для цитирования: Матинян Н. В., Белоусова Е. И., Цинцадзе А. А., Кузнецов Д. А., Ковалева Е. А., Казанцев А. П., Сагоян Г. Б., Сулейманова А. М., Рубанская М. В., Варфоломеева С. Р. Массивная кровопотеря при высокотравматичном оперативном вмешательстве в детской онкологии (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 100–109. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-100-109.

Massive blood loss during highly traumatic surgical intervention in pediatric oncology (clinical case)

N. V. MATINYAN^{1,2}, E. I. BELOUSOVA¹, A. A. TSINTSADZE¹, D. A. KUZNETSOV¹, E. A. KOVALEVA¹, A. P. KAZANTSEV¹, G. B. SAGOYAN¹, A. M. SULEYMANOVA¹, M. V. RUBANSKAYA¹, S. R. VARFOLOMEEVA¹

¹ Blokhin Russian Cancer Research Center of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Massive perioperative blood loss that accompanies major surgical interventions is a specific critical condition, the pathogenesis of which is dominated by severe hypovolemia, anemia, and threatening coagulopathy in combination with powerful shockogenic sympathoadrenal stress. Both massive blood loss itself and massive transfusion are associated with a significant risk of serious complications, including death. It is worth noting that information on the survival of patients after replacement of several circulating blood volume (CBV) is limited, and most of the articles are devoted to adult patients with highly traumatic surgical interventions.

The objective was to present the experience in managing the patient with blood loss of more than 5.5 CBV according to the MT protocol adopted at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. The 3-year-old patient underwent surgical intervention in the following volume: median laparotomy, nephradrenalectomy on the right (lesion 10–15–20 cm in size), paracaval and aortocaval lymph node dissection (conglomerate 7–8 cm in size), resection of S5–S6–S7 liver segments, resection of the right domes of the diaphragm. During the surgical intervention of 440 minutes (7.3 hours), the total blood loss was 5.5 CBV (5.500 ml).

Results. After surgery, he was transferred to prolonged assisted ventilation of the lungs, the duration of which was 2 days. On the 3rd day after the operation, adjuvant polychemotherapy was started. 17 days after the operation, the patient was transferred to the specialized department for further treatment. The patient was alive for a year after surgery.

Conclusion. Maintenance of homeostasis, normothermia, normocoagulation through basic infusion therapy with balanced crystalloid solutions, targeted transfusion therapy with the introduction of fresh frozen plasma, transfusion of donor platelets and donor erythrocytes/autoerythrocytes during anesthesia in the child with extremely massive blood loss, contributed to early post-anesthetic rehabilitation, provided the opportunity to continue special treatment in the intensive care unit.

Key words: pediatric oncology, infusion-transfusion therapy, massive blood loss, massive transfusion protocol, pediatric anesthesiology, blood-saving technologies

For citation: Matinyan N. V., Belousova E. I., Tsintsadze A. A., Kuznetsov D. A., Kovaleva E. A., Kazantsev A. P., Sagoyan G. B., Suleymanova A. M., Rubanskaya M. V., Varfolomeeva S. R. Massive blood loss during highly traumatic surgical intervention in pediatric oncology (clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 100–109. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-100-109.

Для корреспонденции:
Нуне Вануниевна Матинян
E-mail: n9031990633@yandex.ru

Correspondence:
Nune V. Matinyan
E-mail: n9031990633@yandex.ru

Введение

У детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) радикальные хирургические вмешательства проводятся в соответствии с принципами абластики, достигающимися путем удаления опухоли единым блоком в пределах здоровых тканей с обширной лимфодиссекцией, и зачастую сопровождаются массивной кровопотерей (МК) [14]. МК является серьезной проблемой при ведении хирургических пациентов в связи с развитием геморрагического шока и метаболического ацидоза, провоцирующих повреждение эндотелия сосудов, активацию воспалительного каскада и нарушения коагуляционного баланса [14]. Известно, что как сама массивная кровопотеря, так и массивная трансфузия связаны со значительным риском летального исхода у 17% пациентов (95% доверительный интервал [ДИ] от 16% до 18%) в течение 30 дней после операции, в то время как у 54% (95% ДИ от 53% до 56%) встречается как минимум 1 серьезное осложнение (респираторное и/или инфекционное) [24]. По другим данным, у 15% пациентов с интраоперационной МК в течение 72 часов после операции развивается послеоперационный отек легких с гипоксемией [13].

В литературе, посвященной МК, основной акцент в проводимых исследовательских работах приходится на диагностику и лечение коагулопатии, в том числе с использованием метода тромбоэластографии (ТЭГ) [7, 12]. Исследования, проведенные L. K. Jennings et al. (2022) и J. D. Dias et al. (2019), отражают тенденции, направленные на улучшение понимания и повышения эффективности лечения МК. Стоит отметить, что информация о выживаемости пациентов после замещения нескольких объемов циркулирующей крови (ОЦК) ограничена, и большинство статей посвящено взрослым пациентам с травмами и периоперационными желудочно-кишечными кровотечениями. Так, нами в PubMed, Google Scholar, Research Gate, Scopus были проана-

лизированы 233 статьи за 10 лет, соответствующие критериям поиска: массивные гемотрансфузии и массивная кровопотеря, из них всего 25 было посвящено педиатрическим пациентам. Из них всего в 45% сообщается об официальном протоколе массивной трансфузии (МТ). Современные тактики МТ при массивной кровопотере у детей демонстрируют неизменно высокий уровень смертности (в среднем 27%, от 14,7% до 51,2%), а разнородность данных, представленных в публикациях за последние 10 лет, не позволяет провести их метаанализ. На данный момент нет единых рекомендаций по проведению массивной инфузионно-трансфузионной терапии у детей при острой МК при проведении высокотравматичных операций в детской онкологии.

Цель – представить опыт ведения пациента с кровопотерей в объеме более 5,5 ОЦК по протоколу МТ, принятому в НИИ детской онкологии и гематологии.

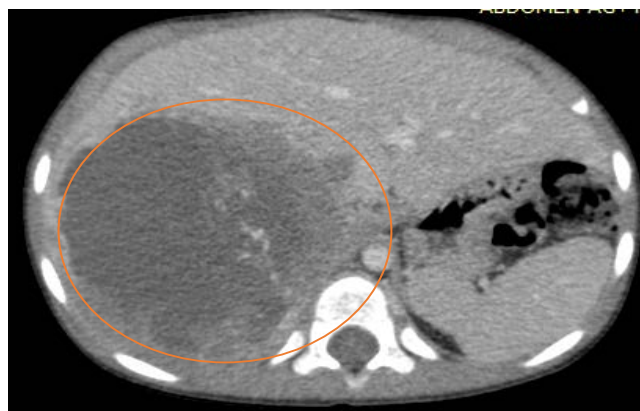
Материалы и методы

Было получено информированное согласие от законных представителей на использование информации о ребенке в статье. Пациент 3 лет поступил в стационар с диагнозом: объемное новообразование правой почки с метастатическим поражением легких (рис. 1).

По данным комплексного обследования, включающего ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП), компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП с внутривенным контрастным усилением, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ, пункцию костного мозга, проводили дифференциальный диагноз между нейробластомой и нефробластомой. Пациенту была проведена Tru-cut биопсия ЗНО правой почки согласно рекомендациям SIOP RTSG Umbrella 2016. По данным цитологического исследования – картина, вероятнее всего,



а



б

Рис. 1. Компьютерная томография: а – легких; б – органов брюшной полости

Fig. 1. Computed tomography: a – lungs; б – abdominal organs

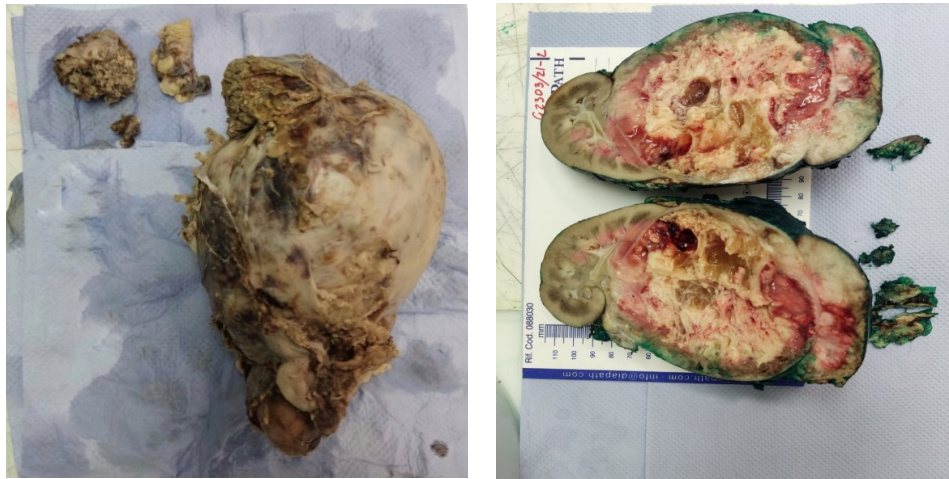


Рис. 2. Макропрепарат ЗНО с почкой
Fig. 2. Macroreparation of malignant neoplasm

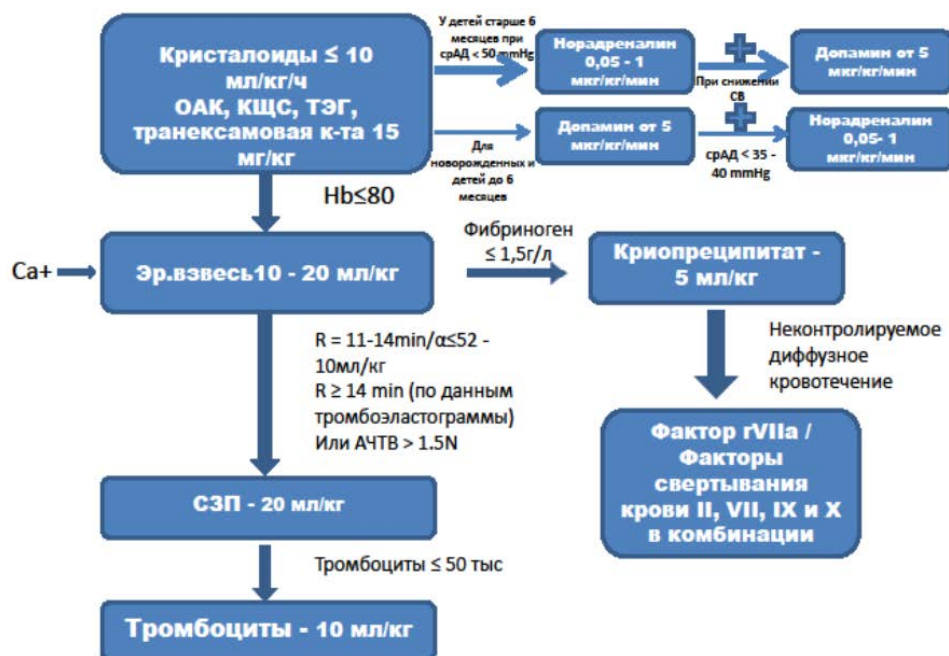


Рис. 3. Протокол массивной трансфузии, принятый в НИИ детской онкологии и гематологии

Fig. 3. MT protocol adopted at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

соответствует нефробластому. Принимая во внимание тот факт, что по данным визуализации из-за объема опухоли (1569 см³), достоверно установить локализацию опухолевого процесса между верхним полюсом правой почки и правого надпочечника не представлялось возможным, а также учитывая возраст, метастатическое поражение легких, данные цитологического исследования, пациенту была назначена неoadъювантная ПХТ по протоколу SIOP RTSG Umbrella 2016 в режиме AVD (актиномицин/винкристин/доксорубицин) в течение 6 недель.

После 6 недель ПХТ у ребенка развился сепсис на фоне аплазии кроветворения и острое почечное повреждение (ОПП). После купирования инфекционных осложнений, ОПП и восстановления показателей гемопоэза проведено оперативное вмешательство в объеме: срединная лапаротомия,

туморэктомия, нефрадреналэктомия справа (образование размерами 10–15–20 см), паракавальная и аортокавальная лимфодиссекция (конгломерат размерами 7–8 см), резекция S5-S6-S7 сегментов печени, резекция правого купола диафрагмы.

Анестезиологическое обеспечение оперативного вмешательства. При назначении периоперационной антибактериальной терапии (линезолид и завицеф) учитывали состояние после сепсиса на фоне фебрильной нейтропении. В ходе оперативного вмешательства использовали расширенный мониторинг (дополнительно к Гарвардскому стандарту – инвазивное измерение артериального давления, мониторинг глубины анестезии, акселерометрия).

Индукцию анестезии проводили ингаляционным анестетиком севофлураном, после введения опиоидного анальгетика фентанила в дозе 50 мкг в/в,

миорелаксанта (раствор рокурония бромида 0,6 мг/кг) и интубации трахеи проводили пневмопротективную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (концентрация кислорода 45–65% в воздухе, режим ИВЛ – Pressure Control с дыхательным объемом 6–8 мл/кг для поддержания $SpO_2 > 92\%$ и $EtCO_2$ 32–45 мм рт. ст.). Поддержание анестезии осуществляли севофлураном (1 МАК). Миоплегию поддерживали постоянной инфузией раствора рокурония бромида 0,2 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ постоянной инфузией под контролем мониторинга нейромышечной проводимости TOF Watch SX (Organon, Ирландия). Анальгетический компонент реализовали путем проведения эпидуральной блокады (ЭБ) на уровне Th11-Th12 с последующей инфузией ропивакаина 0,2% – 0,2 мл·кг⁻¹·ч⁻¹.

Учитывая прогнозируемую интраоперационную массивную кровопотерю, в рамках предоперационной подготовки проведена катетеризация верхней полой вены подключичным и яремным доступами катетерами калибра 18/20 G. Катетеры были расположены в венах, которые находились в функционирующем сосудистом русле, не блокированном патологическим образованием и не подлежащем перевязке в процессе хирургических манипуляций. Налажен инвазивный мониторинг артериального давления (катетеризация лучевой артерии). Перед началом оперативного вмешательства подготовлено оборудование для реинфузии крови.

Перед разрезом кожи введена транексамовая кислота 15 мг/кг в соответствии с протоколом МТ (рис. 3).

Инфузию норадреналина в дозировке 0,05 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ инициировали через 40 мин после начала оперативного вмешательства с последующим увеличением дозы до 0,8 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ на фоне профузной кровопотери из нижней полой вены и крупных сосудов, питающих опухоль. При снижении $EtCO_2$ (с 38 до 25 мм вод. ст. на мониторе наркозно-дыхательного аппарата), что косвенно свидетельствовало о падении сердечного выброса (низкий уровень $EtCO_2$ имеет сильную связь со стандартными показателями шока [7]), артериальное давление поддерживали дополнительно инфузией добутамина со скоростью 5–7–15–10 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹.

В момент удаления большого опухолевого конгломерата, ранении нижней полой вены и продолжающейся кровопотере из крупных сосудов на фоне инфузионно-трансфузионной терапии, вазопрессорной и инотропной поддержки, отмечена жизнеугрожающая брадикардия до 42 уд/мин (через 4 часа после начала операции, на этапе выделения опухоли). Это потребовало струйного введения адреналина (1:200 000) дробно трехкратно по 0,1 мкг/кг и раствора атропина сульфата. После хирургического гемостаза отмечена стабилизация артериального давления, снижение скорости кардиовазотонической поддержки и уменьшение объемов инфузионно-трансфузионной терапии. Состав и

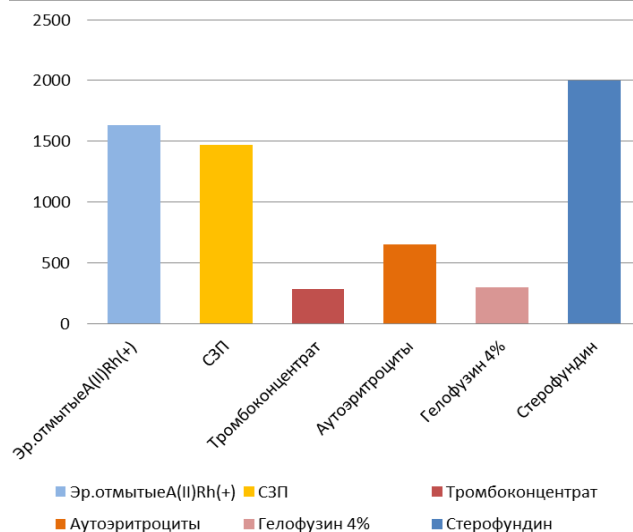


Рис. 4. Распределение препаратов инфузионно-трансфузионной терапии. По оси ОУ – объем растворов в мл; по оси ОХ – наименование препаратов инфузионно-трансфузионной терапии

Fig. 4. Distribution of drugs for infusion-transfusion therapy. Along the OY axis – the volume of solutions in ml; along the OX axis – infusion-transfusion therapy drugs

соотношение препаратов инфузионно-трансфузионной терапии представлен на рисунке.

При артериальной гипотензии менее 20% от возрастной нормы с кардио-вазотонической поддержкой была прекращена подача ингаляционного анестетика севофлурана и осуществлен переход на введение раствора кетамина в дозе 2 мг/кг каждые 20 мин внутривенно. При критическом снижении артериального давления останавливали эпидуральное введение ропивакаина во избежание дополнительных факторов снижения АД.

При профузной кровопотере также двукратно введен эптаког альфа [активированный] (Коагил VII – 90 мг/кг), ориентируясь на данные тромбоэластографии (ТЭГ). Тесты коагуляции оценивали каждые 60 мин в зависимости от темпа кровопотери, до остановки кровотечения. При показателях ТЭГ (РОТЭМ), свидетельствующих о высокой вероятности развития избыточного фибринолиза (ТЭГ – LY30 > 8%, РОТЭМ – EXTEM ML ≥ 15% и/или EXTEM A5 ≤ 35 мм), вводили транексамовую кислоту – 15 мг/кг (табл. 1).

С целью купирования декомпенсированного метаболического ацидоза при снижении pH крови ниже 7,2 вводили натрия гидрокарбонат 2–5 мЭкв/кг (по данным КОС).

За время оперативного вмешательства 440 мин (7,3 часа) суммарная кровопотеря составила 5,5 ОЦК (5 л 500 мл). Длительность анестезии составила 440 мин. После окончания оперативного вмешательства пациент в состоянии медикаментозной седации на транспортном аппарате ИВЛ переведен на продленную вентиляцию в ОРИТ в режиме ВІРАР, длительность которой составила 2 суток. В ОРИТ пациент получал инфузионную и нутритивную (смешанное питание: парентераль-

Таблица 1. Показатели тромбоэластометрии при проведении оперативного вмешательства**Table 1. Thromboelastometry indicators during surgery**

Через 2 часа от начала оперативного вмешательства	CT(extem) Время начала образования сгустка	74,0	38–79	с
> > >	CFT(extem) Время формирования сгустка	844,0	34–159	с
< < *	a(extem) Угол альфа	27,0	63–83	°
< < *	A10(extem) Плотность сгустка, 10 мин	17,0	43–65	мм
< < *	A20(extem) Плотность сгустка, 20 мин	23,0	50–71	мм
< < *	MCF(extem) Максимальная плотность сгустка	27,0	50–72	мм
	ML(extem) Максимальный лизис	0	0–15	%
Через 4 часа от начала оперативного вмешательства	CT(intem) Время начала образования сгустка	1389,0	100–240	с
< < < <	a(intem) Угол альфа	8,0	70–83	°
< < *	A10(intem) Плотность сгустка, 10 мин	7,0	44–66	мм
< < *	A20(intem) Плотность сгустка, 20 мин	10,0	50–71	мм
< < *	MCF(intem) Максимальная плотность сгустка	10,0	50–72	мм
	ML(intem) Максимальный лизис	0	0–15	%

Таблица 2. Динамика периперационных лабораторных показателей**Table 2. Dynamics of perioperative laboratory parameters**

Показатель	Интраоперационный период			Послеоперационный период		
	I этап	II этап	III этап	1 сутки	2 сутки	3 сутки
РН	7,390	7,300	7,220	7,41	7,37	7,350
pO ₂ , мм рт. ст.	44,0	284,0	52	33,0	43	53,0
pCO ₂ , мм рт. ст.	44,0	39,0	58,0	57,0	62,0	71,0
HCO ₃ ⁻ (P)	26,6	19,2	21,20	34,5	35,8	39,2
BE, ммоль/л	1,90	–5,80	–3,10	8,60	10,20	13,40
Hb, г/л	77,00	77,00	99,00	118,00	109,00	112,00
Ht	24,0	24,0	31,0	37,0	34,0	35,0
Глюкоза, ммоль/л	3,60	15,50	12,00	8,10	5,9	4,50
Лактат, ммоль/л	1,5	3,8	5,2	3,1	1,9	1,6

Примечание: этапы оперативного вмешательства: I – после поступления в операционную, II – удаление новообразования, III – после удаления опухоли.

ное и энтеральное), антимикробную терапию (завицефт, линезолид, полимиксин В, флуконазол) и симптоматическое лечение, при необходимости осуществлялась кардио-вазотоническая поддержка. На этом фоне прокальцитонин в динамике уменьшился с 6,8 нг/мл до 2,8 нг/мл в течение 2 суток. На 3-и сутки в послеоперационном периоде отмечался парез кишечника и фебрильная лихорадка, к антибактериальной терапии добавлен метронидазол в возрастной дозе. В табл. 2 представлена динамика периперационных лабораторных показателей КОС крови на этапах наблюдений.

В отделении реанимации и интенсивной терапии на 7 сутки в связи с отрицательной динамикой (отмечалась дыхательная недостаточность 2 степени) выполнено КТ ОГК, по данным которой отмечено резкое увеличение размеров метастатических узлов в легких (рис. 5).

В экстренном порядке ввиду прогрессирования основного процесса на 7 сутки после операции начата ХТ по схеме иринотекан/темозоламид. Учитывая тяжесть общего состояния, обусловленного дыхательной недостаточностью, повреждением почек, принято решение о проведении адъювантной химиотерапии по жизненным показаниям.

На фоне проводимой терапии на 2-е сутки отмечалась положительная динамика по дыхательной недостаточности, на 17-е сутки после операции пациент переведен в профильное отделение.

По данным гистологического заключения, у пациента диагностирована низкодифференцированная нейробластома и выставлен окончательный диагноз: низкодифференцированная нейробластома правой почки, 4 стадия по INSS (метастатическое поражение легких, забрюшинных лимфатических узлов, л/у ворот почки, печени), М стадия по INRGSS. MYCN – амплификация, 11q23 – делеция, 1p36-отрицательно. Группа высокого риска.

Обсуждение

Массивная операционная кровопотеря, сопровождающая обширные хирургические вмешательства, представляет собой специфическое критическое состояние, в патогенезе которого доминируют тяжелая персистирующая гиповолемия, анемия и угрожающая коагулопатия в сочетании с мощным шокогенным симпатoadренальным стрессом. Массивная кровопотеря с позиции патофизиологии мо-

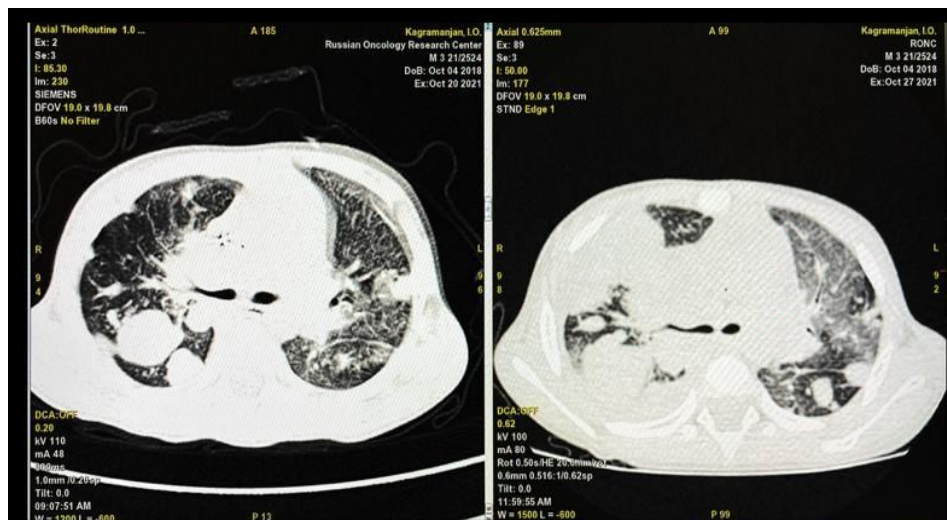


Рис. 5. Сравнительное КТ-изображение среза легких пациента до и после оперативного вмешательства

Fig. 5. Comparative CT image of a section of the patient's lungs before and after surgery

жет быть рассмотрена как совокупность шокового состояния, острой коагулопатии и синдрома массивных трансфузий, что в окончательном варианте приводит к формированию полиорганной недостаточности у пациента [1].

В основе неблагоприятных последствий МК лежит ряд патофизиологических механизмов, основным из которых является геморрагический шок, который связан с недостаточной доставкой кислорода. Известно, что независимыми предикторами летального исхода являются острая гиповолемия, гипофибриногенемия, ацидоз и гипотермия [5]. Массивная кровопотеря является неотложным клиническим состоянием, которое приводит к увеличению летальности: для снижения этих рисков важно соблюдение современных практических рекомендаций и протоколов. Как описано в литературе, несвоевременное распознавание последствий кровотечения продолжает оставаться одним из факторов неблагоприятных исходов. Современные тенденции заключаются в использовании упреждающего или динамического определения массивного кровотечения, основанного на клиническом статусе пациентов, шокового индекса, физиологии и реакции на проводимую терапию [16], поскольку в некоторых публикациях есть сведения о том, что повторное измерение гемоглобина в лаборатории у пациента, получающего кристаллоиды, может быть несвоевременно в условиях сильного, продолжающегося кровотечения [19]. Первой задачей интенсивной терапии острой массивной кровопотери наряду с хирургическим устранением причины кровотечения является восполнение ОЦК и стабилизация гемодинамики. Максимально быстрое подключение инфузии коллоидов удерживает жидкость в сосудистом русле. Кратность повторного введения коллоидов определяется временем их циркуляции в сосудистом русле. Кристаллоиды покидают сосудистое русло через 15–20 мин, в течение это-

го времени нужно ввести коллоидные препараты с волеическим коэффициентом более 1,0. Коллоиды циркулируют в сосудистом русле от 2–3 до 6–8 часов [1].

Переливание донорских эритроцитов обычно требуется при потере 30–40% объема крови. Потеря более 40% объема крови опасна для жизни и требует немедленного переливания компонентов крови [20]. Частота переливания донорских эритроцитов (и плазмы) зависит от скорости кровопотери и степени гемодинамических нарушений с целью поддержания адекватной перфузии и оксигенации тканей [25].

Кровь детям следует переливать через согревающее устройство, чтобы свести к минимуму развитие гипотермии. Может потребоваться быстрая инфузия и трансфузия в течение 5–10 мин, что может быть облегчено при проведении катетеризации 2–3 крупных вен (центральные и/или периферические) подходящего диаметра, катетерами калибра 16–18 G или двухпросветными катетерами. Катетеры должны быть расположены в венах, которые находятся в функционирующем сосудистом русле, не заблокированном патологическим образованием, не подлежащем перевязке в процессе хирургических манипуляций, и обеспечивать необходимую скорость трансфузии. Стоит отметить, что препараты крови должны быть легкодоступны. В исследованиях отмечается, что повышение потребности в эритроцитах было в значительной степени связано со снижением выживаемости [8]. Аутокровь может обеспечить быстрое пополнение запасов эритроцитов, при этом 250 мл промытых спасенных эритроцитов считается эквивалентным 1 единице донорских эритроцитов [17]. У описываемого пациента, как видно из рис. 3, практически треть трансфузии компонентов крови составили аутоэритроциты высокой степени очистки. По опубликованным данным, переливание аутоэритроцитов,

Таблица 3. Тактика инфузионно-трансфузионной терапии**Table 3. Tactics of infusion-transfusion therapy**

Кровопотеря		Раствор	Стартовая (базовая)/ поддерживающая доза
Меньше 20% ОЦК I	Фоновая инфузия	I. Сбалансированный раствор	10 мл·кг·ч ⁻¹
	Инфузионная терапия	I. Сбалансированный раствор (стерофундин)	+10–20 мл·кг·ч ⁻¹
20–40% ОЦК I + II	Объемное замещение	II. Гелофузин	+5–10 мл·кг·ч ⁻¹
40–100% ОЦК I + II + III + IV или V + VI	Трансфузия + 10 мл·кг·ч ⁻¹	III. Эр. взвесь	Hb ≤ 80 10 мл/кг
		IV. СЗП	R = 11–14 min/α ≤ 52 – 10 мл/кг R ≥ 14 min – 20 мл/кг (по данным тромбоэластограммы)
		V. Криопреципитат	Фибриноген ≤ 1,5 г/л Количество единиц криопреципитата = = м/5*или 4–6 мл/кг
		VI. Тромбоконцентрат	Тромбоциты ≤ 50 тыс.

Примечание: по данным ТЭГ Целевой FIBTEM MCF – имеющийся FIBTEM MCF/24×MT.

полученных с помощью аппарата для реинфузии во время операции, стабилизирует показатели эритроцитов в раннем посттрансфузионном периоде и снижает выраженность синдрома массивной гемотрансфузии [3]. По другим данным, также рекомендуется применение аутокрови, так как результаты у пациентов после переливания аутоэритроцитов во время операции по поводу рака были лучше по сравнению с пациентами с аллогенной трансфузией крови [9].

Способом уменьшить объем переливания эритроцитарной массы за счет улучшения коагуляционного статуса, является, по последним данным, использование эптакога альфа [активированного] (Коагил VII – 90 мкг/кг), введение которого при массивном кровотечении (с эффективной частотой 74,55%) имеет относительно низкий риск тромбоэмболических осложнений (3,6%) [6]. Действительно, в послеоперационном периоде мы не отмечали у данного пациента тромбообразования, несмотря на двукратное введение препарата.

Свежезамороженная плазма является сбалансированным источником всех факторов свертывания крови и может оказывать защитные эффекты на эндотелий капилляров [11]. У нашего пациента, как видно из рис. 3, принцип соотношения донорских эритроцитов к СЗП практически 1:1. У пациентов с высоким соотношением объема СЗП к донорским эритроцитам (> 1:1) была выше 30-дневная выживаемость и отмечалось меньшее количество осложнений по сравнению с пациентами с низким соотношением (< 1:2) [15, 18, 23]. Зачастую массивная кровопотеря сопровождается гипофибриногенемией. При гипофибриногенемии (< 1 г/л) для быстрого повышения уровня фибриногена, необходимого для поддержания гемостаза, следует добавлять в инфузионно-трансфузионную

терапию криопреципитат или концентрат фибриногена [10].

Значительная тромбоцитопения считается поздним событием при массивной кровопотере. Измерение количества тромбоцитов не позволяет оценить дисфункцию тромбоцитов, наблюдаемую у пациентов с шоком и гипотонией. В табл. 3 представлены рекомендуемые дозы компонентов крови, требуемые для переливания.

Введение антифибринолитиков было обусловлено тем, что при травме индуцируется массивная фибринолитическая активация, степень которой зависит от степени травмы. Особенно важно, что преимущества транексамовой кислоты не ограничиваются только пациентами с тяжелыми травмами, она эффективна и при незначительных кровотечениях в любом возрасте [4]. Метаанализ 216 исследований (125 550 пациентов) не обнаружил доказательств, подтверждающих общий повышенный риск тромбоэмболических осложнений при использовании транексамовой кислоты, что подтверждает безопасность этого препарата [22].

Заключение

Поддержание гомеостаза, нормотермии, нормокоагуляции путем проведения базовой инфузионной терапии сбалансированными кристаллоидными растворами, целенаправленной трансфузионной терапии с введением свежезамороженной плазмы, трансфузии донорских тромбоцитов, замещением кровопотери донорскими эритроцитами и аутоэритроцитами при проведении анестезии у ребенка с экстремально массивной кровопотерей, способствовало ранней посленаркозной реабилитации и обеспечило возможность продолжения специального лечения (ПХТ) в палате интенсивной терапии в детской онкологии.

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. Григорьев Е. В., Лебединский К. М., Щеголев А. В. и др. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – Т. 1. – С. 5–24. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200115.
2. Кострыгин А. К., Рябов А. Б., Хомяков В. М. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации // *Онкология*. – Журнал им. П. А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 4–15. DOI: 10.17116/onkolog2018724-15.
3. Пимахина Е. В., Пимахин А. А., Вишников Н. В. и др. Сравнение эффективности переливания и реинфузии крови // *Журнал физики*. – 2021. – Т. 2086, № 1. – DOI: 10.1088/17426596/2086/1/012119.
4. Ageron F. X., Gayet-Ageron A., Ker K. et al. Antifibrinolytics trials collaboration. effect of tranexamic acid by baseline risk of death in acute bleeding patients: a meta-analysis of individual patient-level data from 28333 patients // *Br J Anaesth*. – 2020. – Vol. 124, № 6. – P. 676–683. DOI: 10.1016/j.bja.2020.01.020.
5. Cannon J. W. Hemorrhagic shock // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378. – P. 370–379.
6. Chang Z. G., Chu X., Chen W. et al. Use of low-dose recombinant factor VIIa for uncontrolled perioperative bleeding // *Dose Response*. – 2020. – Vol. 18, № 4. – 1559325820969569. DOI: 10.1177/1559325820969569.
7. Dias J. D., Sauaia A., Achneck H. E. et al. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis // *J Thromb Haemost*. – 2019. – Vol. 17, № 6. – P. 984–994. DOI: 10.1111/jth.14447
8. Dzik W. S., Ziman A., Cohn C. et al. Biomedical excellence for safer transfusion collaborative. Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56, № 3. – P. 558–563. DOI: 10.1111/trf.13370.
9. Frietsch T., Steinbicker A. U., Horn A. et al. Safety of intraoperative cell salvage in cancer surgery: an updated meta-analysis of the current literature // *Transfus Med Hemother*. – 2022. – Vol. 49, № 3. – P. 143–157. DOI: 10.1159/000524538.
10. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C. et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding // *Br J Haematol*. – 2018. – Vol. 181. – P. 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167.
11. Gruen D. S., Brown J. B., Guyette F. X. et al. Prehospital plasma is associated with distinct biomarker expression following injury // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5, № 8. – P. e135350.
12. Jennings L. K., Watson S. Massive transfusion // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 29763104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763104/> (accessed: 20.12.23).
13. Kwon Y. S., Kim H., Lee H. et al. Effect of intra- and post-operative fluid and blood volume on postoperative pulmonary edema in patients with intraoperative massive bleeding // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, № 18. – P. 4224. DOI: 10.3390/jcm10184224.
14. Lier H., Fries D. Emergency blood transfusion for trauma and perioperative resuscitation: standard of care // *Transfus Med Hemother*. – 2021. – Vol. 48, № 6. – P. 366–376. DOI: 10.1159/000519696.
15. Mazzeffi M. A., Chriss E., Davis K. et al. Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion // *Ann Thorac Surg*. – 2017. – Vol. 104, № 1. – P. 153–160. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.071.
16. Narayan S., Poles D. On behalf of the serious hazards of transfusion (SHOT) Steering Group. The 2020 Annual SHOT Report (2021). 2021. ISBN978-1-9995968-3-5.
17. NICE guidance. Intraoperative blood cell salvage in obstetrics. Interventional procedures guidance [IPG144]. 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg144> (accessed: 20.12.23).
18. Rajasekhar A., Gowing R., Zarychanski R. et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1507–1513. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820eb517.
19. Spahn D. R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.

REFERENCES

1. Grigoriev E.V., Lebedinsky K.M., Shchegolev A.V. et al. Resuscitation and Intensive care for acute massive blood loss in adult patients. *Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 1, pp. 5–24. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200115.
2. Kostrygin A.K., Ryabov A.B., Khomyakov V.M. et al. Results of surgical treatment in patients with abdominal desmoid fibromas. *P. A. Herzen Journal of Oncology*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 4–15. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog2018724-15.
3. Pimakhina E.V., Pimakhin A.A., Vishnykov N.V. et al. Comparison of the effectiveness of blood transfusion and reinfusion. *Journal of Physics*, 2021, vol. 2086, no. 1, pp. 012119. DOI: 10.1088/17426596/2086/1/012119.
4. Ageron F.X., Gayet-Ageron A., Ker K. et al. Antifibrinolytics trials collaboration. Effect of tranexamic acid by baseline risk of death in acute bleeding patients: a meta-analysis of individual patient-level data from 28333 patients. *Br J Anaesth*, 2020, vol. 124, no. 6, pp. 676–683. DOI: 10.1016/j.bja.2020.01.020.
5. Cannon J.W. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med*, 2018, vol. 378, pp. 370–379.
6. Chang Z.G., Chu X., Chen W. et al. Use of low-dose recombinant factor VIIa for uncontrolled perioperative bleeding. *Dose Response*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 1559325820969569. DOI: 10.1177/1559325820969569.
7. Dias J.D., Sauaia A., Achneck H.E. et al. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. *J Thromb Haemost*, 2019, vol. 17, no. 6, pp. 984–994. DOI: 10.1111/jth.14447.
8. Dzik W.S., Ziman A., Cohn C. et al. Biomedical excellence for safer transfusion collaborative. Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. *Transfusion*, 2016, vol. 56 (3), pp. 558–563. DOI: 10.1111/trf.13370.
9. Frietsch T., Steinbicker A.U., Horn A. et al. Safety of intraoperative cell salvage in cancer surgery: an updated meta-analysis of the current literature. *Transfus Med Hemother*, 2022, vol. 49, no. 3, pp. 143–157. DOI: 10.1159/000524538.
10. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C. et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol*, 2018, vol. 181, pp. 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167.
11. Gruen D.S., Brown J.B., Guyette F.X. et al. Prehospital plasma is associated with distinct biomarker expression following injury. *JCI Insight*, 2020, vol. 5, no. 8, pp. e135350.
12. Jennings L.K., Watson S. Massive transfusion. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 29763104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763104/> (accessed: 20.12.23).
13. Kwon Y.S., Kim H., Lee H. et al. Effect of intra- and post-operative fluid and blood volume on postoperative pulmonary edema in patients with intraoperative massive bleeding. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 18, pp. 4224. DOI: 10.3390/jcm10184224.
14. Lier H., Fries D. Emergency blood transfusion for trauma and perioperative resuscitation: standard of care. *Transfus Med Hemother*, 2021, vol. 48, no. 6, pp. 366–376. DOI: 10.1159/000519696.
15. Mazzeffi M.A., Chriss E., Davis K. et al. Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. *Ann Thorac Surg*, 2017, vol. 104, no. 1, pp. 153–160. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.071.
16. Narayan S., Poles D. On behalf of the serious hazards of transfusion (SHOT) Steering Group. The 2020 Annual SHOT Report (2021), 2021. ISBN978-1-9995968-3-5.
17. NICE guidance. Intraoperative blood cell salvage in obstetrics. Interventional procedures guidance [IPG144]. 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg144> (accessed: 20.12.23).
18. Rajasekhar A., Gowing R., Zarychanski R. et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Critical Care Medicine*, 2011, vol. 39, no. 6, pp. 1507–1513. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820eb517.
19. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.

20. Spahn D. R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
21. Stone M. E. Jr., Kalata S., Liveris A. et al. End-tidal CO₂ on admission is associated with hemorrhagic shock and predicts the need for massive transfusion as defined by the critical administration threshold: A pilot study // *Injury*. – 2017. – Vol. 48, № 1. – P. 51–57. DOI: 10.1016/j.injury.2016.07.007.
22. Taeuber I., Weibel S., Herrmann E. et al. Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA Surg*. – 2021. – Vol. 156, № 6. – P. e210884. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0884.
23. Tanaka H., Matsunaga S., Yamashita T. et al. A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 56, № 6. – P. 715–718. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.001.
24. Turan A., Yang D., Bonilla A. et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery // *Can J Anaesth*. – 2013. – Vol. 60, № 8. – P. 761–770. DOI: 10.1007/s12630-013-9937-3.
25. Woolley T., Thompson P., Kirkman E. et al. Trauma hemostasis and oxygenation research (THOR) network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2018. – Vol. 84, № 6S. – S3–S13. DOI: 10.1097/TA.0000000000001856.
20. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
21. Stone M.E.Jr., Kalata S., Liveris A. et al. End-tidal CO₂ on admission is associated with hemorrhagic shock and predicts the need for massive transfusion as defined by the critical administration threshold: A pilot study. *Injury*, 2017, vol. 48, no. 1, pp. 51–57. DOI: 10.1016/j.injury.2016.07.007.
22. Taeuber I., Weibel S., Herrmann E. et al. Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Surg*, 2021, vol. 156, no. 6, pp. e210884. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0884.
23. Tanaka H., Matsunaga S., Yamashita T. et al. A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, vol. 56, no. 6, pp. 715–718. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.001.
24. Turan A., Yang D., Bonilla A. et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 2013, vol. 60, no. 8, pp. 761–770. DOI: 10.1007/s12630-013-9937-3.
25. Woolley T., Thompson P., Kirkman E. et al. Trauma hemostasis and oxygenation research (THOR) network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, vol. 84, no. 6S, pp. S3–S13. DOI: 10.1097/TA.0000000000001856.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Матинян Нуне Вануниевна

д-р мед. наук, профессор, зав. отделом анестезиологии и реанимации НИИ Детской онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»; профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

E-mail: n9031990633@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7805-5616, SPIN: 9829-6657.

Белюсова Екатерина Игоревна

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения Анестезиологии и реанимации, НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: moyra_526@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9602-3052, SPIN: 8936-8053

Цинцадзе Анастасия Александровна

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: anesthesia228@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1897-0331, SPIN: 6513-9338

Кузнецов Дмитрий Александрович

врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: cbric89@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3569-5255, SPIN: 3140-2275

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Blokhin Russian Cancer Research Center of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia.

Matinyan Nune V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center; Professor of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: n9031990633@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7805-5616, SPIN: 9829-6657

Belousova Ekaterina I.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: moyra_526@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9602-3052, SPIN: 8936-8053

Tsintsadze Anastasia A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: anesthesia228@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1897-0331, SPIN: 6513-9338

Kuznetsov Dmitry A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: cbric89@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3569-5255, SPIN: 3140-2275

Ковалева Екатерина Анатольевна

врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: Mel_amory@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9492-034, SPIN: 7122-7508

Казанцев Анатолий Петрович

зав. хирургическим отделением № 4 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: oncoanat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7309-1650

Сагоян Гарик Барисович

старший научный сотрудник, врач детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: sagoyan-garik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7846-3473, SPIN: 6304-0159

Сулейманова Амина Магомедовна

старший научный сотрудник, врач детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: aminasuleymanova313@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5489-1879

Рубанская Марина Владимировна

канд. мед. наук, зав. детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапия опухолей торакоабдоминальной локализации), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: marishvecova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1016-539X

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

д-р мед. наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина».

E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru, ORCID: 0000-0001-6131-1783

Kovaleva Ekaterina A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: Mel_amory@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9492-034, SPIN: 7122-7508

Kazantsev Anatoly P.

Head of Surgical Department № 4, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: oncoanat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7309-1650

Sagoyan Garik B.

Senior Research Fellow, Pediatric Oncologist, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: sagoyan-garik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7846-3473, SPIN: 6304-0159

Suleymanova Amina M.

Senior Research Fellow, Pediatric Oncologist, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: aminasuleymanova313@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5489-1879

Rubanskaya Marina V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Thoracoabdominal Tumors), Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: marishvecova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1016-539X

Varfolomeeva Svetlana R.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin Russian Cancer Research Center.

E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru, ORCID: 0000-0001-6131-1783



Методики регионарной анальгезии при абдоминальных вмешательствах в педиатрии

А. В. БАРМИНСКИЙ^{1,2}, А. Н. ЕГОРОВ², М. Ю. КИРОВ¹

¹ Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, РФ

² Архангельская областная детская клиническая больница имени П. Г. Выжлецова, г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Адекватность периоперационной анальгезии – один из основных вопросов хирургической помощи. Анатомо-физиологические и психологические особенности детского возраста обуславливают необходимость более тщательного подхода в этой проблеме в педиатрической анестезиологии, так как обеспечение оптимальной анальгезии не только создает условия для профилактики соматических периоперационных осложнений, но и влияет на дальнейшее физиологическое нервно-психическое развитие ребенка.

Цель – сравнение регионарных методик периоперационной анальгезии при абдоминальных вмешательствах у детей и обсуждение условий их применения и эффективности.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы с использованием баз данных PubMed, Medline, Embase и Google Scholar. В поиск включены как англоязычные, так и русскоязычные публикации, индексируемые в Scopus и РИНЦ.

Результаты. Среди методов регионарного обезболивания наиболее популярными методиками остаются варианты нейроаксиальных блокад, обладающие как высокой доказанной эффективностью, так и рядом недостатков и осложнений. В настоящее время существует достаточное количество альтернативных методик, представленных в виде межфасциальных блокад, с эффективностью, сопоставимой с нейроаксиальными методиками и широким профилем безопасности. Среди них можно выделить блокады влагалища прямой мышцы живота, поперечного пространства живота, межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и другие методы.

Заключение. Несмотря на прогресс в лечении боли, неадекватная послеоперационная анальгезия в педиатрии остается серьезной проблемой. В связи с этим важно оптимизировать лечение послеоперационной боли у детей путем применения мультимодальной анальгезии с использованием современных регионарных блокад.

Ключевые слова: регионарная анестезия, педиатрия, эпидуральная анестезия, нейроаксиальная блокада, межфасциальные блокады

Для цитирования: Барминский А. В., Егоров А. Н., Киров М. Ю. Методики регионарной анальгезии при абдоминальных вмешательствах в педиатрии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 110–117. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-110-117.

Methods of regional analgesia in abdominal surgery in pediatrics

A. V. BARMINSKIY^{1,2}, A. N. EGOROV², M. YU. KIROV¹

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Arkhangelsk regional children's hospital, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Adequacy of perioperative analgesia is one of the main issues of surgical care. Anatomic-physiological and psychological characteristics of childhood necessitate more thorough approach to this problem in pediatric anesthesiology, since ensuring optimal analgesia provides prevention of somatic perioperative complications and influences further physiological neuropsychiatric development of a child.

The objective was to compare regional techniques of perioperative analgesia during abdominal interventions in children and to discuss the conditions of their application and effectiveness.

Materials and Methods. A literature search was conducted using PubMed, Medline, Embase, and Google Scholar databases. Both English – and Russian-language publications indexed in Scopus and RSCI were included in the search.

Results. Among methods of regional anesthesia, neuroaxial blockade options, which have both high proven efficacy and several disadvantages and complications, remain the most popular techniques. Currently, the alternative methods are available, presented as interfascial blockades with an efficacy comparable to neuroaxial techniques and a wide safety profile. Among these techniques, we can distinguish rectus sheath block, transversus abdominis plane block, erector spinae plane block and other methods.

Conclusion. Despite advances in pain management, inadequate postoperative analgesia in pediatric practice remains a serious problem. Therefore, it is important to optimize the treatment of postoperative pain in children by applying multimodal analgesia using modern regional blockades.

Key words: regional anesthesia, pediatrics, epidural anesthesia, neuraxial blockade, interfascial blockades

For citation: Barminskiy A. V., Egorov A. N., Kirov M. Yu. Methods of regional analgesia in abdominal surgery in pediatrics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 110–117. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-110-117.

Для корреспонденции:

Алексей Владимирович Барминский
E-mail: barminskijav@gmail.com

Correspondence:

Alexey V. Barminskiy
E-mail: barminskijav@gmail.com

Введение

Неадекватная периоперационная анальгезия может приводить к развитию послеоперационных осложнений, тормозить физиологическое развитие нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и способствовать формированию психических расстройств. В связи с этим, для

оптимальной периоперационной анальгезии рекомендован мультимодальный подход к купированию болевого синдрома.

Анатомо-физиологические особенности организма ребенка, включающие сниженную концентрацию $\alpha 1$ -гликопротеина и альбумина в плазме крови до 9 месяцев, в результате чего возрастает относительная концентрация несвязанных форм всех амидных

местных анестетиков, незаконченную миелинизацию нервных волокон, а также рыхлую структуру жировой ткани эпидурального пространства, predisполагают к ряду особенностей проведения регионарных методов обезболивания в педиатрии [2].

За последнее десятилетие регионарная анестезия у детей быстро развивалась и, помимо нейроаксиальных методов сейчас включает в себя сложные блокады периферических нервов, которые лишь недавно были описаны у взрослых [1]. Это открывает новые возможности для обеспечения опиоидсберегающей аналгезии, одновременно сводя к минимуму инвазивность и, возможно, риск, связанный с ранее использованными методиками. Результаты работ последних лет показывают, что регионарная анестезия является безопасным и эффективным вариантом периперационной аналгезии у детей, включая недоношенных новорожденных, и позволяет избежать побочных эффектов, связанных с опиоидами, а также способствует более ранней экстубации трахеи [14]. Основная цель при проведении регионарных методик аналгезии — блокада 6 нижних грудных нервов (Th6–Th12) и 1-го поясничного нерва L1. Среди вариантов проведения аналгезии имеются нейроаксиальные и инфильтрационные регионарные методики. В связи с все более широким внедрением ультразвуковой аппаратуры в анестезиологическую практику частота успешных блокад увеличивается по сравнению с методиками их проведения по анатомическим ориентирам [3, 26]. При этом регионарные блокады у детей с использованием ультразвука выполняются легче, чем у взрослых, а большинство анатомических структур расположено более поверхностно и легче визуализируется при ультразвуковом сканировании [2]. Цель нашего обзора — сравнение вариантов регионарных методик периперационной аналгезии при абдоминальных вмешательствах у детей и обсуждение условий их применения и эффективности.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы с использованием баз данных PubMed, Medline, Embase и Google Scholar. Поисковые запросы включали: «местная инфузия анестетика», «регионарная анестезия у детей», «эпидуральная анестезия», «спинальная анестезия», «ESP block», «TAP block», «QL block», «паравертебральная анестезия», «блокада влагалища прямых мышц живота», «межфасциальные блокады». В поиск включены как англоязычные, так и русскоязычные публикации, индексируемые в Scopus и РИНЦ. Включение публикаций в обзор и их оценка основаны на согласованном мнении авторов.

Методики периперационного обезболивания

Катетеризация раны. Одной из наиболее простых методик периперационного обезболивания является блокада ноцицепции с помощью уста-

новки катетера непосредственно в хирургическую рану. Данная методика проста в проведении, так как может выполняться оперирующим хирургом в стерильных условиях и не требует дополнительного оснащения. Однако эффективность данной методики у детей достоверно не установлена, и в ряде клинических исследований у данного метода аналгезии не было обнаружено значимых преимуществ в сравнении с плацебо [17, 23].

Эпидуральная анестезия. Эпидуральная блокада является самой популярной методикой аналгезии в абдоминальной хирургии среди регионарных методов. Эффективное послеоперационное обезболивание с помощью эпидуральной аналгезии (ЭА) имеет многочисленные преимущества, включая уменьшение выраженности операционного стресса и гиперкатаболизма, более раннюю способность пациента передвигаться, уменьшение выраженности пареза ЖКТ и целый ряд других положительных факторов. Точное размещение эпидурального катетера гарантирует избирательную блокаду вовлеченных дерматомов, позволяет использовать более низкие дозы местных анестетиков и избавляет от ненужной блокады в нежелательных областях. Анальгетический эффект ЭА обусловлен блокадой афферентных нервных волокон задних корешков спинного мозга. Также при ЭА происходит блокада симпатических нервов, что приводит к доминированию парасимпатической иннервации и стимуляции перистальтики ЖКТ. Тем не менее, у ЭА имеется риск осложнений, в том числе серьезных, включая инфекцию и эпидуральную гематому, а также существует ряд технических проблем, связанных с возможностью миграции или латерализации катетера с формированием неэффективного блока [4]. Вследствие того, что примерно до 8-летнего возраста крестцовая пластина не оксифицирована, а крестцовая щель не фибрирована, эпидуральное пространство на крестцовом уровне легкодоступно для проведения сакрального блока как варианта ЭА. Однако у маленьких детей крестцовая щель расположена краниальнее, чем у детей старшего возраста, а дуральный мешок может заканчиваться более каудально: на уровне S4 у детей младше 1 года и S2 — у детей старшего возраста; при этом увеличивается риск непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки. Кроме того, необходимо помнить, что рыхлая структура жировой ткани эпидурального пространства способствует сокращению времени начала действия, большему распространению и сокращению продолжительности действия местных анестетиков [2, 6].

Спинальная анестезия. Спинальная анестезия у детей отличается более редкой по сравнению со взрослыми частотой развития побочных эффектов, таких как гипотония, брадикардия, постпункционная головная боль и преходящие корешковые симптомы. Тем не менее, спинальная анестезия имеет достаточно ограниченное применение в абдоминальной хирургии. Одно из показаний к ней — паховое грыжесечение, особенно у недоношенных

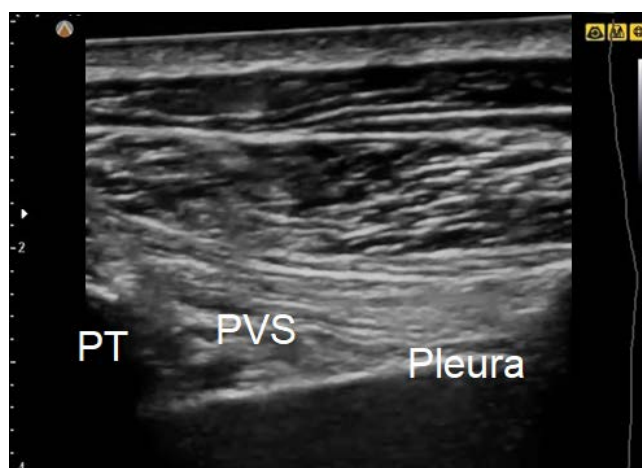


Рис. 1. Паравертебральная блокада: TP – поперечный отросток, PVS – паравертебральное пространство

Fig. 1. Paravertebral block: TP – transverse process, PVS – paravertebral space



Рис. 2. Поперечно-плоскостная блокада живота (TAP-блок): TAP – поперечное пространство живота, TAM – поперечная мышца живота, IO – внутренняя косая мышца, EO – наружная косая мышца

Fig. 2. Transversus Abdominis Plane block (TAP-block): TAP – transversus abdominis plane, TAM – transversus abdominis muscle, IO – internal oblique muscle, EO – external oblique muscle

новорожденных, так как общая анестезия увеличивает риск развития апноэ и брадикардии, который сохраняется до 60 недель жизни. Снижение кортикального возбуждения в результате деафферентации после спинальной анестезии позволяет большинству младенцев спать во время хирургических процедур без введения системных седативных препаратов, что еще больше повышает безопасность метода. Сообщается, что частота необходимости дополнительной седации при проведении спинальной анестезии составляет 15–24%, при этом у большинства детей седативный эффект легко достигается с помощью непрерывной инфузии низких доз дексметомидина или периодического введения мидазолама и/или фентанила [14]. Однако спинальной анестезии следует избегать у новорожденных и у детей с повышенным внутричерепным давлением. У детей с нервно-мышечными заболеваниями, желудочковыми шунтами (предсердными или перитонеальными) и плохо контролируемые судорогами использование спинальной анестезии является спорным. Геморрагические осложнения при спинальной анестезии встречаются реже по сравнению с ЭА, однако на фоне ее выполнения выше риск непосредственного повреждения спинного мозга, так как к моменту рождения конус спинного мозга заканчивается на уровне L3–L4, а твердая мозговая оболочка – на уровне S3–S4. С возрастом рост позвоночника опережает рост спинного мозга, и к 1-му году конус спинного будет соответствовать уровню L1, а твердая мозговая оболочка – S1; при этом линия, соединяющая подвздошные ости у младенцев, пересекает позвоночник на уровне L5 и ниже [2].

Паравертебральная блокада. Паравертебральная блокада (ПВБ) является популярной альтернативой ЭА. Грудное паравертебральное пространство представляет собой пространство треугольной формы, ограниченное поперечным отростком и верхней

реберно-поперечной связкой сзади, париетальной плеврой спереди, латеральным краем тела позвонка и межпозвоночным диском медиально (рис. 1). Пространства сообщаются, позволяя местному анестетику распространяться краниально и каудально, охватывая несколько дерматомов и создавая многоуровневую блокаду даже в результате однократной инъекции. Местный анестетик может также распространяться латерально в межреберье и медиально к эпидуральному пространству.

Блокада проста в выполнении, а использование ультразвуковой навигации сводит к минимуму вероятность неэффективного блока и осложнений; по эффективности ПВБ сопоставима с ЭА [20, 21]. Преимуществами ПВБ являются также снижение реакции на стресс и уменьшение риска нежелательных гемодинамических эффектов, возникающих в результате двусторонней симпатической блокады. ПВБ обеспечивает более полную соматосенсорную блокаду, чем ЭА, без риска непреднамеренного повреждения спинного мозга. В ряде исследований отмечается возможность использовать более высокие дозы местного анестетика с меньшим риском системной токсичности [25].

TAP-блок (transversus abdominis plane block, ТАП-блок, поперечно-плоскостная блокада живота). Кожа передней брюшной стенки иннервируется вентральными ветвями 6 нижних грудных спинномозговых нервов (Th7–Th12). Латеральная часть передней брюшной стенки состоит из 3 мышечных слоев. Поперечная мышца живота является внутренним слоем, внутренняя косая мышца – средний слой, который залегает между поперечной мышцей и наружной косой мышцей живота, самой большой из 3, являющейся поверхностным мышечным слоем. Между поперечной мышцей живота и внутренней косой мышцей живота образуется потенциальное пространство, обозначаемое как поперечное, в ко-

тором и проходят вентральные ветви Th7–Th12 (рис. 2). Нервно-сосудистое сплетение прикреплено к наружной поверхности поперечной мышцы живота толстым фасциальным листком. Местный анестетик, вводимый в поперечное пространство, обычно покрывает сегментарные нервы Th10–L1 при классическом варианте проведения блокады и Th7–Th10 – при подреберном варианте блокады. Блокада эффективна в сравнении с плацебо и методикой анальгезии с установкой катетера в рану, однако в связи с отсутствием висцерального компонента анальгезии обеспечивает меньший уровень обезболивания, чем блокада квадратной мышцы или блокада мышц, разгибающих позвоночник [9, 14, 24, 27]. Основным осложнением проведения блокады будет являться перфорация брюшины и органов брюшной полости (у новорожденных – печени и селезенки). В целом, блокада поперечного пространства живота имеет более высокую частоту осложнений, чем любые другие плоскостные блокады у детей.

Блокада подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов. Подвздошно-паховый и подвздошно-подчревный нервы берут начало от T12 и L1 корешков поясничного сплетения, проходят через поперечную мышцу живота и, располагаясь между нею и внутренней косой мышцей живота, следуют к поверхностному паховому кольцу. Их блокада обеспечивает отличную анальгезию после операций по поводу паховой грыжи, гидроцеле и крипторхизма [7, 12]. Среди специфических осложнений блокады этих нервов можно выделить перфорацию стенки кишечника и блокаду бедренного нерва (до 11% случаев), однако в целом методика является достаточно безопасной, особенно при ее проведении под ультразвуковым контролем. Недостатком данного метода служит отсутствие блокады висцерального компонента боли, который может появляться при тракции брюшины или манипуляциях на семенном канатике.

Блокада влагалища прямой мышцы живота (RS-блок). Пупочная область иннервируется ветками Th10. Данный нерв проходит между влагалищем и задней стенкой прямой мышцы живота и заканчивается передней кожной ветвью, иннервирующей кожу пупочной области. Прямая мышца прикрепляется к влагалищу спереди в межсухожильных перемычках, однако сзади этих прикреплений нет, что позволяет местному анестетику распространяться дальше (рис. 3). Блокада влагалища прямой мышцы живота обеспечивает периоперационную анальгезию при операциях по иссечению пупочной, околопупочной и эпигастральной грыж, однако по данным метаанализов последних лет эффективность этой блокады сопоставима с инфильтрационной анальгезией, проводимой хирургами непосредственно в месте вмешательства [13, 28]. В связи с тем, что для проведения блокады необходимо больше времени и дополнительное оснащение, в том числе ультразвуковая аппаратура, ее рутинное использование является спорным. Выполнение данной блокады у новорожденных без ультразвуковой навигации



Рис. 3. Блокада влагалища прямой мышцы живота (RS-блок): RM – прямая мышца живота, LA – белая линия, TF – поперечная фасция

Fig. 3. Rectus Sheath block (RS-block): RM – rectus muscle, LA – linea alba, TF – transversalis fascia

опасно, поскольку мышца очень тонкая и высок риск повреждения внутренних органов (особенно печени и селезенки).

QL – блок (quadratus lumborum block, блокада квадратной мышцы поясницы). Первоначально блокада квадратной мышцы поясницы была опубликована как один из вариантов блокады поперечного пространства живота, однако, в отличие от классической TAP-блокады, этот блок затрагивает как соматический, так и висцеральный компоненты боли. Суть блокады заключается в инъекции местного анестетика в грудопоясничную фасцию, которая является задним продолжением мышечной фасции брюшной стенки (рис. 4).

Грудопоясничная фасция содержит механорецепторы, ноцицепторы и симпатические волокна; в результате распространения местного анестетика в паравертебральное пространство и ингибирования этих симпатических волокон осуществляется блокада висцеральной боли. Паравертебральное распространение местного анестетика с вовлечением соматических нервов и грудного симпатического ствола прослеживается до уровня T7–L2 [8, 11]. В настоящее время для проведения QL-блока описаны 4 доступа: латеральный, задний, передний и внутримышечный [27]. Значимых отличий в механизме действия, распространении местного анестетика и эффективности различных вариантов выполнения методики не отмечается, по большей части это лишь разные варианты подхода к квадратной мышце поясницы и конечного расположения кончика иглы. По данным современных исследований и метаанализов блокада квадратной мышцы поясницы является эффективной методикой обезболивания при хирургических вмешательствах на нижних этажах брюшной полости в педиатрической практике, обладает лучшим анальгетическим эффектом по сравнению с блокадой поперечного пространства живота, а также подвздошно-паховой, подвздошно-подчревной и каудальной

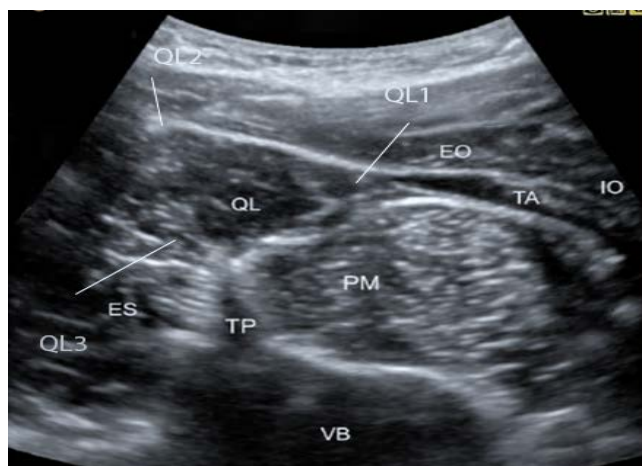


Рис. 4. Блокада квадратной мышцы поясницы (QL-блок): QL – квадратная мышца поясницы, PM – большая поясничная мышца, ES – мышцы выпрямляющие позвоночник, TP – поперечный отросток, VB – тело позвонка, TA – поперечное пространство живота, IO – внутренняя косая мышца, EO – наружная косая мышца

Fig. 4. Quadratus Lumborum muscle block (QL-block): QL – quadratus lumborum muscle, PM – psoas major muscle, ES – erector spinae muscle, TP – transverse process; VB – vertebral body, TA – transverse abdominis, IO – internal oblique muscle, EO – external oblique muscle



Рис. 5. Блокада межфасциального пространства мышц, разгибающих позвоночник (ESP-блок): ESP – пространство мышц, разгибающих позвоночник, TP – поперечный отросток, ES – мышцы, разгибающие позвоночник

Fig. 5. Erector spinae plane block (ESP-block): ESP – erector spinae plane, TP – transverse process, ES – erector spinae muscle

Сравнительная характеристика межфасциальных блокад Comparative characteristics of interfascial blocks

Блокада	Зона иннервации	Объем МА на одну сторону	Область применения
Блокада влагалища прямой мышцы живота	Th7–Th12	0,1–0,2 мл/кг	Операции по поводу пупочной, околопупочной и эпигастральной грыж
Подреберная блокада поперечного пространства живота	Th7–Th10	0,2–0,5 мл/кг	Операции на верхнем этаже брюшной полости (пилоромиотомия, холецистэктомия и др.)
Латеральная блокада поперечного пространства живота	Th10–L1	0,2–0,5 мл/кг	Операции на нижнем этаже брюшной полости (аппендэктомия, герниопластика и др.)
Блокада подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов	Th12–L1	0,1–0,2 мл/кг	Операции в зоне паховой связки (пластика паховых грыж, варикоцеле)
Блокада квадратной мышцы поясницы	Th7–L1	0,2–0,5 мл/кг	Верхне-срединная и срединная лапаротомии, лапароскопия
Блокада мышц, разгибающих позвоночник	В зависимости от уровня выполнения	0,2–0,5 мл/кг	Лапароскопические и открытые операции на верхнем и нижнем этаже брюшной полости

блокадами и сопоставимым эффектом – с блокадой мышц, разгибающих позвоночник [27]. Тем не менее, QL-блок более сложен в выполнении в сравнении с другими инфильтрационными блокадами. Основные осложнения связаны с повреждением почки, печени и селезенки.

ESP-блок (Erector spinae plane block, блокада межфасциального пространства мышц, разгибающих позвоночник). ESP-блок подразумевает введение местного анестетика в фасциальную плоскость мышц, выпрямляющей позвоночник (рис. 5).

Таким образом, раствор местного анестетика попадает в пространство под мышцами, выпрямляющими позвоночник, которое сообщается с паравертебральным пространством, где расположены дорсальные ветви спинного мозга. ESP-блок может выполняться на всех уровнях и обеспечивает обезболивание большинства областей тела. При введе-

нии местного анестетика он распространяется к паравертебральному и эпидуральному пространствам, а также к дорсальным ветвям спинномозговых нервов [5, 18, 22]. Кроме того, отмечается краниокаудальное распространение анестетика по грудопоясничной фасции [16]. Большое внимание к ESP-блоку обусловлено высоким профилем безопасности и простотой блока. Соноанатомия легко понятна, для его проведения нужно идентифицировать небольшое количество структур, особенно по сравнению с некоторыми другими блокадами [16]. Осложнения возникают очень редко, поскольку место инъекции находится далеко от плевры, крупных кровеносных сосудов и спинного мозга. Основными осложнениями являются инфекция в месте введения иглы, токсичность/аллергия на местный анестетик, сосудистая пункция, плевральная пункция, пневмоторакс и неудавшаяся блокада [16].

Высокий профиль безопасности ESP-блока с точки зрения гемодинамического воздействия привел к его внедрению у пациентов с пороками сердца, при экстренной лапаротомии, а также у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении и у пациентов с коагулопатией [18]. По эффективности анальгезии ESP-блок превосходит блокады подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нерва и сопоставим с QL-блоком [10, 18, 19].

Заключение

Несмотря на прогресс в лечении боли, неадекватная послеоперационная анальгезия у

детей остается серьезной проблемой. Послеоперационная боль у детей ассоциируется с негативным поведением, увеличением продолжительности пребывания в стационаре и нарушением функционального восстановления. В связи с этим важно оптимизировать лечение послеоперационной боли у детей путем применения мультимодальной анальгезии с использованием современных регионарных блокад. При правильном использовании существующие методики регионарной анестезии позволяют добиться хорошего уровня обезболивания у различных групп педиатрических пациентов, в том числе в абдоминальной хирургии.

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. Беспалов Е. К., Зайцев А. Ю., Новиков Д. И. и др. Использование задней блокады поперечного пространства живота для послеоперационной анальгезии при обширных операциях на печени в педиатрии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 49–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-49-54.
2. Заболотский Д. В., Корячкин В. А. Ребенок и регионарная анестезия – зачем? Куда? И как? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 243–253. DOI: 10.17816/RA42815.
3. Заболотский Д. В., Ульрих Г. Э., Малащенко Н. С., Кулев А. Г. Ультразвук в руках анестезиолога – эксклюзив или рутина? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 5–10.
4. Овечкин А. М., Политов М. Е. Проблемы безопасности регионарной анестезии на современном этапе // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 9–16. DOI: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-9-16.
5. Свирский Д. А., Антипин Э. Э., Паромов К. В. и др. Парааксиальная футлярная блокада спинномозговых нервов // Анестезиология и реаниматология. – 2021. № 4. – С. 128–135. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021041128.
6. Фелькер Е. Ю., Малащенко Н. С. Физиологические особенности ребенка с позиций регионарной анестезии // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 213–216.
7. Chen J., Song D., Zheng G. et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of nerve block under ultrasound in ilioinguinal/iliohypogastric in children // *Transl Pediatr.* – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1604–1614. DOI: 10.21037/tp-22-308.
8. Dhanjal S., Tonder S. Quadratus lumborum block // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. PMID: 30725897.
9. Duran E., Pehlivan B., Pehlivan V. F. et al. The effects of transversus abdominis plane (tap) block on hemodynamic parameters, postoperative analgesia, and parental satisfaction in children // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2023. – Vol. 33, № 6. – P. 603–608. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.06.603.
10. El-Emam E. M., El Motlb E. A. A. Ultrasound-guided erector spinae versus ilioinguinal/iliohypogastric block for postoperative analgesia in children undergoing inguinal surgeries // *Anesth Essays Res.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 274–279. DOI: 10.4103/aer.AER_81_19.
11. Elsharkawy H., El-Boghdady K., Barrington M. Quadratus lumborum block: anatomical concepts, mechanisms, and techniques // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol. 130. P. 322–335. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002524.
12. Grosse B., Eberbach S., Pinnschmidt H. O. et al. Ultrasound-guided ilioinguinal-iliohypogastric block (ILIH) or perifocal wound infiltration (PWI) in children: a prospective randomized comparison of analgesia quality, a pilot study // *BMC Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 256. DOI: 10.1186/s12871-020-01170-z.

REFERENCES

1. Bespalov E.K., Zaitsev A.Yu., Novikov D.I. et al. The use of posterior blockade of the transverse abdominal space for postoperative analgesia during extensive liver surgery in pediatrics. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 49–54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-49-54.
2. Zabolotskiy D.V., Koryachkin V.A. Child and regional anesthesia – what for? Where? And how? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2016, vol. 10, no. 4, pp. 243–253. (In Russ.) DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-4-243-253.
3. Zabolotskiy D.V., Ulrikh G.E., Malashenko N.S., Kulev A.G. Ultrasound in anesthesiological practice – exclusive or routine? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 5–10. (In Russ.) DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-4-243-253.
4. Ovechkin A.M., Politov M.E. Problems of regional anesthesia in the modern period. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2018, vol. 63, no. 1, pp. 9–16. (In Russ.) DOI: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-9-16.
5. Svirskiy D.A., Antipin E.E., Paromov K.V. et al. Paraxial spinal nerve block. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, vol. 4, pp. 128–135. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology2021041128.
6. Felker E.Y., Malashenko N.S. Physiological characteristics of the child from the position of regional anesthesia. *Medicine: theory and practice*, 2018, vol. 3, no. 4, pp. 213–216. (In Russ.)
7. Chen J., Song D., Zheng G. et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of nerve block under ultrasound in ilioinguinal/iliohypogastric in children. *Transl Pediatr*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1604–1614. DOI: 10.21037/tp-22-308.
8. Dhanjal S., Tonder S. Quadratus lumborum block. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. PMID: 30725897.
9. Duran E., Pehlivan B., Pehlivan V.F. et al. The effects of transversus abdominis plane (tap) block on hemodynamic parameters, postoperative analgesia, and parental satisfaction in children. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, vol. 33, no. 6, pp. 603–608. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.06.603.
10. El-Emam E.M., El Motlb E.A.A. Ultrasound-guided erector spinae versus ilioinguinal/iliohypogastric block for postoperative analgesia in children undergoing inguinal surgeries. *Anesth Essays Res*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 274–279. DOI: 10.4103/aer.AER_81_19.
11. Grosse B., Eberbach S., Pinnschmidt H.O. et al. Ultrasound-guided ilioinguinal-iliohypogastric block (ILIH) or perifocal wound infiltration (PWI) in children: a prospective randomized comparison of analgesia quality, a pilot study. *BMC Anesthesiol*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 256. DOI: 10.1186/s12871-020-01170-z.
12. Hamill J.K., Rahiri J.L., Liley A. et al. Rectus sheath and transversus abdominis plane blocks in children: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Paediatr Anaesth*, 2016, vol. 26, no. 4, pp. 363–371. DOI: 10.1111/pan.12855.

13. Hamill J. K., Rahiri J. L., Liley A. et al. Rectus sheath and transversus abdominis plane blocks in children: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Paediatr Anaesth.* – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 363–371. DOI: 10.1111/pan.12855.
14. Heydinger G., Tobias J., Veneziano G. Fundamentals and innovations in regional anaesthesia for infants and children // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, Suppl 1. – P. 74–88. DOI: 10.1111/anae.15283.
15. Ipek C. B., Kara D., Yilmaz S. et al. Comparison of ultrasound-guided transversus abdominis plane block, quadratus lumborum block, and caudal epidural block for perioperative analgesia in pediatric lower abdominal surgery // *Turk J Med Sci.* – 2019. – Vol. 49, № 5. – P. 1395–1402. DOI: 10.3906/sag-1812-59.
16. Krishnan S., Cascella M. Erector spinae plane block // *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 31424889.
17. Leelanukrom R., Suraseranivongse S., Boonrukwanich V. et al. Effect of wound infiltration with bupivacaine on postoperative analgesia in neonates and infants undergoing major abdominal surgery: a pilot randomized controlled trial // *J Anesth.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 541–544. DOI: 10.1007/s00540-012-1355-0.
18. Lucente M., Ragonesi G., Sanguigni M. et al. Erector spinae plane block in children: a narrative review // *Korean J Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 75, № 6. – P. 473–486. DOI: 10.4097/kja.22279.
19. Luo R., Tong X., Yan W. et al. Effects of erector spinae plane block on postoperative pain in children undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Paediatr Anaesth.* – 2021. – Vol. 31, № 10. – P. 1046–1055. DOI: 10.1111/pan.14255.
20. Naja Z., Lönnqvist P.A. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications // *Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1184–1188. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2001.02084-2.x.
21. Page E. A., Taylor K. L. Paravertebral block in paediatric abdominal surgery—a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 118, № 2. – P. 159–166. DOI: 10.1093/bja/aew387.
22. Pawa A., King C., Thang C. et al. Erector spinae plane block: the ultimate 'plan A' block? // *Br J Anaesth.* – 2023. – Vol. 130, № 5. – P. 497–502. DOI: 10.1016/j.bja.2023.01.012.
23. Popat H., Angiti R., Jyoti J. et al. Continuous local anaesthetic wound infusion of bupivacaine for postoperative analgesia in neonates: a randomised control trial (CANWIN Study) // *BMJ Paediatr Open.* – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. e001586. DOI: 10.1136/bmjpo-2022-001586.
24. Priyadarshini K., Behera B. K., Tripathy B. B. et al. Ultrasound-guided transverse abdominis plane block, ilioinguinal/iliohypogastric nerve block, and quadratus lumborum block for elective open inguinal hernia repair in children: a randomized controlled trial // *Reg Anesth Pain Med.* – 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 217–221. DOI: 10.1136/rapm-2021-103201.
25. Richardson J., Lönnqvist P. A., Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 2. – Vol. 164–171. DOI: 10.1093/bja/aeq378.
26. Willschke H., Marhofer P., Bösenberg A. et al. Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children // *Br J Anaesth.* – 2005. – Vol. 95, № 2. – Vol. 226–230. DOI: 10.1093/bja/aei157. PMID: 15923270.
27. Zhao W. L., Li S. D., Wu B. et al. Quadratus lumborum block is an effective postoperative analgesic technique in pediatric patients undergoing lower abdominal surgery: a meta-analysis // *Pain Physician.* – 2021. – Vol. 24, № 5. – P. E555–E563. PMID: 34323442.
28. Zhen L. H., Wang H. B., Zhou Y. Comparison of rectus sheath block and local anesthetic for analgesia in pediatric umbilical hernia repair: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, № 36. – P. e30391. DOI: 10.1097/MD.00000000000030391.
13. Hamill J. K., Rahiri J. L., Liley A. et al. Quadratus lumborum block: anatomical concepts, mechanisms, and techniques. *Anesthesiology*, 2019, vol. 130, pp. 322–335. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002524.
14. Heydinger G., Tobias J., Veneziano G. Fundamentals and innovations in regional anaesthesia for infants and children. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, suppl 1, pp. 74–88. DOI: 10.1111/anae.15283.
15. Ipek C.B., Kara D., Yilmaz S. et al. Comparison of ultrasound-guided transversus abdominis plane block, quadratus lumborum block, and caudal epidural block for perioperative analgesia in pediatric lower abdominal surgery. *Turk J Med Sci*, 2019, vol. 49, no. 5, pp. 1395–1402. DOI: 10.3906/sag-1812-59.
16. Krishnan S., Cascella M. Erector spinae plane block. *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 31424889.
17. Leelanukrom R., Suraseranivongse S., Boonrukwanich V. et al. Effect of wound infiltration with bupivacaine on postoperative analgesia in neonates and infants undergoing major abdominal surgery: a pilot randomized controlled trial. *J Anesth*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 541–544. DOI: 10.1007/s00540-012-1355-0.
18. Lucente M., Ragonesi G., Sanguigni M. et al. Erector spinae plane block in children: a narrative review. *Korean J Anesthesiol*, 2022, vol. 75, no. 6, pp. 473–486. DOI: 10.4097/kja.22279.
19. Luo R., Tong X., Yan W. et al. Effects of erector spinae plane block on postoperative pain in children undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth*, 2021, vol. 31, no. 10, pp. 1046–1055. DOI: 10.1111/pan.14255.
20. Naja Z., Lönnqvist P.A. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia*, 2001, vol. 56, no. 12, pp. 1184–1188. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2001.02084-2.x.
21. Page E.A., Taylor K.L. Paravertebral block in paediatric abdominal surgery—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 2017, vol. 118, no. 2, pp. 159–166. DOI: 10.1093/bja/aew387.
22. Pawa A., King C., Thang C. et al. Erector spinae plane block: the ultimate 'plan A' block? *Br J Anaesth*, 2023, vol. 130, no. 5, pp. 497–502. DOI: 10.1016/j.bja.2023.01.012.
23. Popat H., Angiti R., Jyoti J. et al. Continuous local anaesthetic wound infusion of bupivacaine for postoperative analgesia in neonates: a randomised control trial (CANWIN Study). *BMJ Paediatr Open*, 2022, vol. 6, no. 1, pp. e001586. DOI: 10.1136/bmjpo-2022-001586.
24. Priyadarshini K., Behera B.K., Tripathy B.B. et al. Ultrasound-guided transverse abdominis plane block, ilioinguinal/iliohypogastric nerve block, and quadratus lumborum block for elective open inguinal hernia repair in children: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2022, vol. 47, no. 4, pp. 217–221. DOI: 10.1136/rapm-2021-103201.
25. Richardson J., Lönnqvist P.A., Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br J Anaesth*, 2011, vol. 106, no. 2, vol. 164–171. DOI: 10.1093/bja/aeq378.
26. Willschke H., Marhofer P., Bösenberg A. et al. Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children. *Br J Anaesth*, 2005, vol. 95, no. 2, pp. 226–230. DOI: 10.1093/bja/aei157. PMID: 15923270.
27. Zhao W.L., Li S.D., Wu B. et al. Quadratus lumborum block is an effective postoperative analgesic technique in pediatric patients undergoing lower abdominal surgery: a meta-analysis. *Pain Physician*, 2021, vol. 24, no. 5, pp. E555–E563. PMID: 34323442.
28. Zhen L.H., Wang H.B., Zhou Y. Comparison of rectus sheath block and local anesthetic for analgesia in pediatric umbilical hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2022, vol. 101, no. 36, pp. e30391. DOI: 10.1097/MD.00000000000030391.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,
163000, Россия, г. Архангельск, Троицкий пр., д. 51.

ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная детская клиническая больница имени П. Г. Выжлецова»,
163002, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Northern State Medical University,
51, Troitskiy ave., Arkhangelsk, 163000, Russia.

Arkhangelsk regional children's hospital,
7, Obvodnyy Kanal ave., Arkhangelsk, 163002, Russia.

Барминский Алексей Владимирович

врач-анестезиолог-реаниматолог, Архангельская
областная детская клиническая больница имени
П. Г. Выжлецова.

E-mail: barminskijav@gmail.com,

ORCID: 0009-0001-7890-8639

Егоров Алексей Николаевич

зав. отделением анестезиологии и реанимации,
Архангельская областная детская клиническая больница
имени П. Г. Выжлецова.

E-mail: eoarit@mail.ru, ORCID: 0009-0009-2111-5951

Киров Михаил Юрьевич

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент
Российской академии наук, заслуженный врач РФ,
зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
Северный государственный медицинский университет.

E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com,

ORCID: 0000-0002-4375-3374

Barminskiy Alexey V.

Anesthesiologist and Intensivist, Arkhangelsk regional
children's hospital.

E-mail: barminskijav@gmail.com,

ORCID: 0009-0001-7890-8639

Egorov Alexey N.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Arkhangelsk regional children's hospital.

E-mail: eoarit@mail.ru, ORCID: 0009-0009-2111-5951

Kirov Mikhail Y.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian
Federation, Head of the Department of Anesthesiology and
Intensive Care Medicine, Northern State Medical University.

E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com, ORCID:

0000-0002-4375-3374



Аспекты интенсивной терапии диабетического кетоацидоза в педиатрической практике (обзор литературы)

Ю. В. БЫКОВ^{1,2}, А. А. МУРАВЬЕВА¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, РФ

² Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г. Н. Филиппского, г. Ставрополь, РФ

РЕЗЮМЕ

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое и тяжелое осложнение сахарного диабета 1 типа, с высоким риском отека головного мозга (ОГМ) и возможным летальным исходом. ДКА характеризуется острой гипергликемией, кетонемией и метаболическим ацидозом на фоне дефицита инсулина и избытка контррегуляторных гормонов. Алгоритмы интенсивной терапии при ДКА включают инфузионную терапию, коррекцию электролитных нарушений и внутривенное введение инсулина с целью купирования метаболического ацидоза и гипергликемии, а также предотвращение осложнений (ОГМ и гипокалиемия). Анализ литературы показал, что при проведении инфузионной терапии предпочтение отдается сбалансированным кристаллоидным растворам (раствор Хартмана и «Плазма-лит»). Инфузионная терапия подразделяется на болюсную (введение кристаллоидных растворов из расчета 10 мл/кг в течение 30–60 мин) и поддерживающую (введение растворов в течение 24–48 часов). Растворы глюкозы (5–10 %) начинают вводить при гликемии менее 14–15 ммоль/л. Электролитные нарушения (гипокалиемия и гипонатриемия) купируются на счет максимально раннего внутривенного введения электролитов калия и натрия. Внутривенное введение инсулина начинают со скоростью 0,05–0,1 ЕД·кг·ч⁻¹ не раньше чем через 1 час после начала инфузионной терапии. Для успешного купирования ДКА в педиатрической практике необходимо четкое понимание патофизиологических механизмов данного осложнения, знания доз фармакологических препаратов и объема инфузионной терапии.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, дети и подростки, интенсивная терапия, инсулин, электролитные нарушения

Для цитирования: Быков Ю. В., Муравьева А. А. Аспекты интенсивной терапии диабетического кетоацидоза в педиатрической практике (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 118–124. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-118-124.

Aspects of intensive therapy of diabetic ketoacidosis in pediatric practice (literature review)

YU. V. BYKOV^{1,2}, A. A. MURAVYEVA¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Stavropol Children's City Clinical Hospital named after G. K. Filippovsky, Stavropol, Russia

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute and severe complication of type 1 diabetes mellitus that is associated with a high risk of cerebral edema (CE) and may result in death. DKA is characterized by acute hyperglycemia, ketonemia and metabolic acidosis in the setting of decreased levels of insulin and excessive levels of the counterregulatory hormones. Algorithms of intensive treatment of DKA include such steps as fluid replacement therapy, correction of electrolyte imbalances, and intravenous infusion of insulin, performed in order to resolve metabolic acidosis and hyperglycemia as well as to prevent the development of complications (CE and hypokalemia). The analysis of literature has shown that during fluid replacement the most preferred options are balanced crystalloid solutions (Hartman's solution and Plasma-Lyte). Infusion therapy is divided into bolus (administration of crystalloid solutions at the rate of 10 ml / kg for 30-60 minutes) and maintenance (administration of solutions for 24-48 hours). Intravenous glucose solutions (5–10 %) are infused when the patient's blood glucose falls below 14–16 mmol/L. Electrolyte disturbances (hypokalemia and hyponatremia) are resolved by prompt intravenous infusion of potassium and sodium solutions. Intravenous infusion of insulin is started at the rate of 0.05–0.1 U/kg/h, not earlier than 1 hour after the initiation of fluid resuscitation. Successful treatment of DKA in pediatric practice relies on clear understanding of the pathophysiological mechanisms of this complication and knowledge of the doses of the pharmaceutical drugs and volumes of infusion solutions to be used.

Key words: diabetic ketoacidosis, children and adolescents, intensive therapy, insulin, electrolyte imbalances

For citation: Bykov Yu. V., Muravyeva A. A. Aspects of intensive therapy of diabetic ketoacidosis in pediatric practice (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 118–124. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-118-124.

Для корреспонденции:
Юрий Витальевич Быков
E-mail: yubykov@gmail.com

Correspondence:
Yuri V. Bykov
E-mail: yubykov@gmail.com

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа является результатом аутоиммунно-опосредованного поражения поджелудочной железы с прогрессирующим разрушением β -клеток, конечным результатом которого является инсулинопения, приводящая к хронической гипергликемии и пожизненной заместительной инсулинотерапии [13]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее частое острое и тяжелое осложнение и ведущая причина летальности у детей и подростков с СД 1 типа [1, 2, 5, 8, 18]. ДКА характеризуется классической триадой: 1) гиперглике-

мия (глюкоза крови > 11 ммоль/л); 2) кетонемия (β -гидроксibuтират $> 3,0$ ммоль/дл) и/или умеренная или выраженная кетонурия и 3) метаболическая ацидемия (венозный pH $< 7,3$ и/или бикарбонат < 18 ммоль/л) [5, 6, 18, 26, 32, 48].

У детей и подростков ДКА наиболее часто диагностируется при впервые выявленном СД 1 типа, с частотой встречаемости от 13% до 80% [1, 12, 15, 24, 25, 26, 30, 35, 44, 48]. Уровень смертности при ДКА составляет 0,15–0,3% в развитых странах и 4–12% в развивающихся [21, 33, 42, 45, 46]. ДКА может возникать и по ходу хронического течения заболевания, что является серьезной рецидивирующей проблемой

у детей и подростков с СД 1 типа [4, 12, 44]. Факторы риска развития ДКА при дебюте СД 1 типа включают: младший детский возраст (< 5 лет), позднюю диагностику заболевания, низкий социально-экономический статус пациентов и их родителей, а также страны с низкой заболеваемостью данной эндокринопатией [12, 38]. Факторами риска развития ДКА при хроническом течении СД 1 типа являются: нарушение режима введения экзогенного инсулина, наличие сопутствующей психической патологии и острые инфекционные заболевания [32, 33, 38, 50]. ДКА также может быть диагностирован в рамках впервые выявленного СД 2 типа, вызванного нарушением секреции или действия инсулина, или у детей и подростков с неконтролируемым СД 2 типа, также известным как «СД 2 типа, склонный к кетозу» [26, 44].

ДКА возникает из-за нарушения взаимодействия между инсулином (дефицит) и контррегуляторных гормонов (избыток) [4, 46, 50]. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии и кетозу, а избыток контррегуляторных гормонов усугубляет острую гипергликемию, блокируя действие инсулина и усиливая гликогенолиз в печени, что приводит к кетонемии и метаболическому ацидозу [4, 25, 28, 30, 33, 44]. Клинические симптомы ДКА у детей и подростков включают: полидипсию, полиурию, потерю веса, тошноту, рвоту, боли в животе и одышку (в тяжелых случаях – дыхание Куссмауля), нарушение уровня сознания вплоть до развития коматозного состояния [32, 38]. Тяжелым осложнением ДКА у детей является отек головного мозга (ОГМ), возникающим примерно в 1% случаев [16, 29, 30, 32, 41].

Общие принципы интенсивной терапии диабетического кетоацидоза в педиатрической практике

Базисные принципы интенсивной терапии при ДКА у детей и подростков включают: раннее назначение инфузионной терапии, коррекцию электролитных нарушений, внутривенное введение инсулина, тщательный мониторинг клинического состояния и лабораторных показателей [12, 42, 48]. Терапевтическими целями ДКА являются: купирование метаболического ацидоза, стабилизация и нормализация уровня глюкозы в крови, предотвращение осложнений (ОГМ и гипокалиемии) [11, 33, 38]. Неотложная помощь при ДКА у детей должна быть индивидуальной, поскольку реакция на интенсивную терапию данного осложнения может различаться [12].

Алгоритмы интенсивной терапии при ДКА у детей отличаются от алгоритмов лечения у взрослых, у которых основное внимание направлено на профилактику и лечение кардиальной и почечной патологии, а не на ОГМ [12]. Витальные функции по ходу интенсивной терапии при ДКА следует контролировать каждый час или даже чаще, по показаниям [12]. Необходимо получить исходный уровень глюкозы в крови, кетонов, газов крови и электролитов (натрий, калий, бикарбонат) [12].

Общий алгоритм купирования ДКА на фоне СД 1 типа у детей и подростков включает [2]:

- 1) установку назогастрального зонда и мочевого катетера у пациентов с нарушенным уровнем сознания;
- 2) обеспечение надежного внутривенного доступа (чаще периферического, реже – центрального);
- 3) проведение полной клинической оценки: тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр, выявление факторов, провоцирующих ДКА.

Инфузионная терапия

Средние потери воды у детей с ДКА составляют около 70 мл/кг (диапазон от 30 до 100 мл/кг) [18]. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вызвано потерями жидкости в результате осмотического диуреза, через желудочно-кишечный тракт из-за рвоты и умеренными потерями из-за одышки [18]. У большинства пациентов с ДКА наблюдается дегидратация от легкой до средней степени тяжести (обезвоживание на 6–10%), а у детей младше 2 лет чаще наблюдается более тяжелое обезвоживание ($> 10\%$) [48].

Целью регидратации при ДКА является восстановление ОЦК и восполнение дефицита электролитов [48]. Кристаллоиды, в основном растворы 0,9% NaCl и полиионные растворы, являются препаратами первого выбора для борьбы с дегидратацией при ДКА [5, 6, 23]. Концентрация хлоридов в растворе 0,9% NaCl (154 ммоль/л) выше, чем в плазме (94–111 ммоль/л), что может вызывать гиперхлоремический метаболический ацидоз и увеличить риск острого повреждения почек [43]. Сбалансированные кристаллоидные растворы содержат концентрации хлоридов, аналогичные таковым в плазме человека, и не вызывают метаболического ацидоза при интенсивной терапии ДКА в детском возрасте. В связи с этим им отдают предпочтение при проведении инфузионной терапии у данного контингента пациентов [43].

Инфузионную терапию при ДКА начинают незамедлительно [38]. Целью начального болюсного введения жидкости является восстановление ОЦК путем возмещения части потерь натрия и воды, а также улучшение скорости клубочковой фильтрации для увеличения клиренса кетонов и глюкозы из крови [18]. Рекомендации ISPAD 2018 г. по ДКА рекомендуют вводить всем детям болюс 0,9% NaCl в объеме 10 мл/кг в течение 30–60 мин для восстановления периферического кровообращения [5, 12, 18, 27, 30, 44]. В случае сохранения признаков гипоперфузии второй болюс жидкости в объеме 10 мл/кг может быть введен в течение следующих 30 мин [30]. Обновленные рекомендации ISPAD, вышедшие в 2022 г., дают такие же рекомендации по болюсному введению жидкости [18]. Ретроспективный анализ 708 случаев ДКА у детей и подростков показал, что при сравнении пациентов, получивших низкие и высокие объемы болюса, доля случаев острого повреждения почек была одинаковой ($p = 0,364$) [10].

После болюсного введения жидкости переходят к поддерживающей инфузионной терапии в течение 24–48 часов, в первую очередь за счет введения изотонических растворов кристаллоидов со скоростью от 4 до 6,5 мл·кг⁻¹ [9, 10, 12, 30]. Поддерживающее замещение жидкости для коррекции дегидратации, метаболического ацидоза и электролитных нарушений в педиатрической практике является краеугольным камнем лечения ДКА [37, 40]. Большинство исследований пришли к выводу, что восполнение жидкости на 6–7% от массы тела надежно купируют обезвоживание независимо от тяжести ДКА у детей и подростков [39].

Некоторые эксперты считают, что быстрое внутривенное введение растворов детям с ДКА нецелесообразно и может привести к ОГМ в результате снижения осмоляльности сыворотки крови [36]. В связи с этим современные протоколы лечения педиатрических пациентов с ДКА рекомендуют использовать относительно небольшие объемы изотонических растворов (10 мл/кг), а не 20 мл/кг, используемые для коррекции эксикозов иного генеза в педиатрии [36]. Однако результаты недавнего рандомизированного контролируемого исследования показывали, что опасения по поводу того, что быстрое введение жидкости может привести к неврологическим нарушениям у детей с ДКА, необоснованны, поскольку ни скорость введения (5% или 10% от массы тела), ни концентрация NaCl в растворе (0,9% или 0,45%) не влияли на неврологические исходы у этих пациентов [27].

Исследование, проведенное V. Williams et al. (2020), сравнивало назначение 0,9% NaCl с раствором «Плазма-лита» у детей с ДКА и не выявило значительной разницы в скорости купирования ДКА [47]. M. Yung et al. (2017) отметили, что раствор Хартмана можно использовать в качестве первоначального выбора у детей с ДКА с дополнительными преимуществами у пациентов в тяжелом состоянии с точки зрения скорости купирования ДКА [49].

Когда концентрация глюкозы в плазме снижается ниже 14–15 ммоль/л, к замещающим растворам следует добавлять растворы глюкозы, чтобы предотвратить гипогликемию, а также обеспечить продолжение внутривенного введения инсулина [5, 18, 26]. Если уровень глюкозы в крови падает быстрее, чем на 5 ммоль/л за час после введения стартового болюса, следует также рассмотреть возможность добавления растворов глюкозы из-за риска резких изменений осмоляльности крови и возможности развития ОГМ [44].

Первоначальная композиция инфузионной терапии при ДКА в педиатрической практике традиционно представляла собой только солевые растворы до тех пор, пока уровень глюкозы в сыворотке не снижался до уровня 15 ммоль/л, после чего добавлялись растворы глюкозы [14]. Поскольку уровень глюкозы в сыворотке крови может колебаться, во время лечения ДКА, часто требовались повторные и множественные смены пакетов с растворами [14]. В 1994 г. в детской больнице Филадельфии

была внедрена новая система, названная «системой 2 пакетов», которая состоит из 2 пакетов растворов с одинаковым содержанием электролита, но с разной концентрацией глюкозы (в одном пакете 0%, а в другом 10%), которая показала практические преимущества при купировании ДКА [18, 22]. Также имеются и исследования, доказывающие эффективность стартового применения растворов 5% глюкозы на фоне инсулинотерапии [17].

Использование инфузии бикарбоната для лечения метаболического ацидоза при ДКА является предметом споров [26]. Употребление бикарбонатов связано с гипокалиемией, чему также способствует инсулинотерапия [34], поэтому лечение бикарбонатами не рекомендуется.

Коррекция электролитных нарушений

ДКА увеличивает риск электролитных нарушений, вызывая гипокалиемию, гипонатриемию, гипофосфатемию и гиперхлоремию (в основном за счет инфузионной терапии) [12]. Во время ДКА калий выходит из внутриклеточного пространства и выводится из организма посредством рвоты и осмотического диуреза [20]. После завершения первоначального внутривенного болюсного введения жидкости, а также после введения инсулина и коррекции ацидоза, калий перемещается внутрь клеток, вызывая еще большую гипокалиемию [20]. В связи с этим почти всегда требуется заместительная терапия калием, которую следует начинать одновременно с внутривенным введением инсулина, даже если уровень калия в сыворотке крови нормальный, чтобы предотвратить гипокалиемию [5, 6, 18, 26]. Если на момент диагностики ДКА уже имеется сывороточная гипокалиемия, следует начать заместительную терапию калием вместе с инфузионной терапией, а начальную инфузию инсулина следует отложить [26]. Большинство экспертов рекомендуют дозу внутривенного калия от 20 мэкв/л до 40 мэкв/л [8, 20].

Гипонатриемия может возникать из-за перехода жидкости во внеклеточное пространство, связанного с повышенной осмоляльностью вследствие гипергликемии [12]. В ранних ретроспективных исследованиях было обнаружено, что отсутствие повышения концентрации натрия в сыворотке во время лечения ДКА было связано с риском ОГМ [18]. Однако последующее крупное рандомизированное контролируемое исследование не обнаружило такой связи среди пациентов со снижением концентрации натрия в сыворотке крови и без него во время лечения [19]. Было показано, что тенденции снижения натрия в сыворотке крови в основном обусловлены содержанием натрия в применяемых растворах для инфузионной терапии, а не скоростью инфузии [7, 19].

Инфузия 0,9% NaCl приводит к относительному избытку хлорида и его выведению в виде хлорида аммония, тем самым вызывая метаболический ацидоз, что может продлить течение ацидемии и задержать время купирования ДКА [12]. При использовании

большого количества гипотонических растворов (0,45% или 0,68% NaCl), поступление хлорида сокращается, в связи с чем некоторые авторы выступают за назначение большого количества гипотонических растворов при ДКА у детей и подростков [12].

ДКА приводит к истощению фосфора [48]. Гипофосфатемия может вызвать сердечную аритмию, а также мышечную гипотонию и астению и, если они сохраняются после купирования ДКА, необходимо дополнительное введение экзогенного фосфата внутривенно или перорально [12]. Следует продолжать мониторинг ЭКГ и тщательно контролировать уровень кальция в сыворотке крови. Оценка уровня витамина D или лежащее в его основе истощение фосфатов имеет важное значение у пациентов с тяжелой гипофосфатемией [31].

Инсулиноterapia

Внутривенное введение инсулина необходимо для снижения гипергликемии (за счет ингибирования глюконеогенеза и увеличения периферического поглощения глюкозы), коррекции ацидоза путем подавления липолиза, кетогенеза и для восстановления нормального клеточного метаболизма [48]. Инсулиноterapia может вызвать гипокалиемию, а быстрое снижение уровня глюкозы в сыворотке крови во время введения инсулина снижает осмоляльность сыворотки, что является возможным механизмом, усугубляющим ОГМ [17].

Применение внутривенной инсулиновой терапии для лечения ДКА в детской практике началось с 70-х годов прошлого века, когда рутинно использовалась скорость инфузии инсулина $1 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ [17]. Последующие исследования показали, что более низкие скорости инфузии инсулина могут снизить частоту гипогликемии и гипокалиемии у детей с ДКА, одновременно корректируя метаболический ацидоз [17]. Согласно современным рекомендациям, внутривенное введение инсулина у детей и подростков следует начинать со скоростью $0,05\text{--}0,1 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$, но не раньше чем через 1 час после начала внутривенного введения жидкости [5, 6, 18, 26, 37]. Время начала инсулинотерапии, однако, остается предметом дискуссии. Если у пациентов наблюдается выраженная чувствительность к инсулину (дети младшего возраста или дети с недостаточностью питания), необходимо снизить скорость инфузии инсулина, чтобы избежать гипогликемии (например, до $0,05 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$) [18].

В рандомизированном контролируемом исследовании дети (возраст < 12 лет, $n = 30$) с ДКА получали инфузию инсулина в дозе $0,05 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ (низкая доза) или $0,1 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$ (стандартная доза) [42]. Было показано, что инфузия инсулина в малых дозах столь же эффективна и безопасна, как и инфузия инсулина в стандартной дозе у детей с ДКА [42]. В другой работе (60 детей и подростков) были проанализированы результаты лечения на основе назначения различных доз инсулина: группа низ-

ких доз инсулина ($0,05 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$, $n = 30$) и группа стандартных доз инсулина ($0,1 \text{ ЕД} \cdot \text{кг} \cdot \text{ч}^{-1}$, $n = 30$) [37]. Среднее время, необходимое для купирования ДКА, было одинаковым в обеих группах ($p = 0,092$), при этом частота осложнений, связанных с терапией, была ниже в группе низких доз инсулина [37]. В случае падения уровня глюкозы в крови ниже 8 ммоль/л необходимо использовать более высокие концентрации глюкозы (10%) [26]. Скорость инфузии инсулина не следует снижать до полного или почти полного купирования ДКА [26].

Лечение и профилактика отека головного мозга при ДКА

ОГМ – одно из частых осложнений ДКА на фоне СД 1 типа и является специфическим осложнением именно для детского возраста [1]. Большинство проявлений ОГМ у детей и подростков имеет бессимптомное течение, поэтому диагностика этого осложнения возможна только при помощи нейровизуализационных методов [2]. Для снижения риска ОГМ следует тщательно контролировать введение жидкости и инсулина; помимо этого, введению инсулина за 30–60 мин должен предшествовать болюс $0,9\% \text{ NaCl}$ [12]. Несколько ретроспективных исследований показали, что болюсное введение инсулина во время лечения ДКА резко повышает вероятность развития ОГМ [12, 26]. Алгоритмы по лечению ДКА у детей рекомендуют использовать небольшие объемы жидкости для внутривенных болюсов (не более 10 мл/кг) [7]. Педиатрические алгоритмы по ДКА также рекомендуют восполнять дефицит жидкости с помощью медленной скорости инфузии и использования изотонических растворов в первые несколько часов или на протяжении всего лечения [7]. При подозрении на ОГМ до или во время интенсивной терапии ДКА следует немедленно начать лечение маннитолом или гипертоническим (3%) раствором [48]. Маннитол в дозе $0,5\text{--}1 \text{ г/кг}$ следует вводить внутривенно в течение 10–15 мин, введение которого в той же дозе можно повторить через 30 мин [12]. Гипертонический раствор вводят в дозе $2,5\text{--}5 \text{ мл/кг}$ в течение 10–15 мин; однако рекомендуется соблюдать осторожность при его применении, поскольку был выявлен повышенный риск летальности при применении гипертонического раствора по сравнению с применением маннита при лечении ОГМ, связанного с ДКА у детей [12].

Заключение

ДКА является распространенным острым осложнением СД 1 типа у детей и подростков. Алгоритмы интенсивной терапии у данного контингента пациентов отличаются от лечебной тактики у взрослых, требуют индивидуального подхода и крайне внимательного отношения. Дети и подростки склонны к развитию ОГМ при проведении интенсивной терапии, в том числе и за счет ошибочного расчета объема

инфузионной терапии, что может привести к летальному исходу. При оказании экстренной помощи детям с ДКА необходимо руководствоваться четкими терапевтическими алгоритмами, адаптированными под анатомо-физиологические особенности детского организма с целью снижения возможных осложнений

в ходе проводимой интенсивной терапии. Четкое понимание патофизиологических механизмов развития ДКА, знание доз необходимых фармакологических препаратов и особенностей инфузионной терапии позволит улучшить качество оказания помощи детям при данном осложнении СД 1 типа.

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. Быков Ю. В., Батурин В. А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике // Медицина. – 2021. – № 1. – С. 116–127. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127.
2. Быков Ю. В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 2. – С. 85–95. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_85.
3. Сахарный диабет 1 типа у детей: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. – 2022. – 89 с.
4. Магомедова К. Ш., Быков Ю. В., Батурин В. А. Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22, № . – С. 132–140. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-132-140.
5. Материалы ежегодной конференции детских эндокринологии ЦФО «Неотложные состояния в детской эндокринологии». Рязань, 2022. – 163 с.
6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 с.
7. Akcan N., Uysalol M., Kandemir I. et al. Evaluation of the efficacy and safety of 3 different management protocols in pediatric diabetic ketoacidosis // *Pediatr Emerg Care*. – 2021. – Vol. 37, № 11. – P. e707–e712. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001770.
8. Basnet S., Musaitif R., Khanal A. et al. Effect of potassium infusions on serum levels in children during treatment of diabetic ketoacidosis // *J Pediatr Intensive Care*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 113–118. DOI: 10.1055/s-0039-1700981.
9. Bergman K. R., Abuzzahab M. J., Nowak J. et al. Resuscitation with Ringer's Lactate compared with normal saline for pediatric diabetic ketoacidosis // *Pediatr Emerg Care*. – 2021. – Vol. 37. – P. 236–242. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001550.
10. Bergman K. R., Boes M., Velden H. V. et al. Intravenous fluid bolus volume and resolution of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis // *Pediatr Emerg Care*. – 2023. – Vol. 39, № 2. – P. 67–73. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002616.
11. Cashen K., Petersen T. Diabetic ketoacidosis // *Pediatr Rev*. – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 412–420. DOI: 10.1542/pir.2018-0231.
12. Castellanos L., Tuffaha M., Koren D. et al. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Pediatric Drugs*. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 357–367. DOI: 10.1007/s40272-020-00397-0.
13. Danne T., Danne T., Garg S. et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – P. 1147–1154. DOI: 10.2337/dc18-2316.
14. Dhochak N., Jayashree M., Singhi S. A randomized controlled trial of one bag vs. two bag system of fluid delivery in children with diabetic ketoacidosis: experience from a developing country // *J Crit Care*. – 2018. – Vol. 43. – P. 340–345. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.175.
15. Duca L. M., Reboussin B. A., Pihoker C. et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study // *Pediatr Diabetes*. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 172–179. DOI: 10.1111/pedi.12809.
16. Forestell B., Battaglia F., Sharif S. et al. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit Care Explor*. – 2023. – Vol. 17, № 5. – P. 0857. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000857.
17. Gershkovich B., English S. W., Doyle M. A. et al. Choice of crystalloid fluid in the treatment of hyperglycemic emergencies: a systematic review protocol // *Syst Rev*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 228. DOI: 10.1186/s13643-019-1130-5.

REFERENCES

1. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children's practice. *Medicine*, 2021, no. 1, pp. 116–127. (In Russ.) DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127.
2. Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaikalsky medical Bulletin*, 2021, no. 2, pp. 85–95. (In Russ.) DOI: 10.52485/19986173_2021_2_85.
3. Type 1 diabetes mellitus in children: Clinical recommendations / Russian Association of Endocrinologists. 2022, pp. 89. (In Russ.)
4. Magomedova K.Sh., Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabetic ketoacidosis and cognitive disorders in children and adolescents. *Bulletin of Siberian medicine*, 2023, vol. 22, no. pp. 132–140. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-132-140.
5. Materials of the annual conference of pediatric endocrinology of the Central Federal District «Urgent conditions in pediatric endocrinology». Ryazan, 2022, 163 p. (In Russ.)
6. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases / eds by I.I. Dedov and V.A. Peterkova. M.: Praktika, 2014, 442 p. (In Russ.)
7. Akcan N., Uysalol M., Kandemir I. et al. Evaluation of the efficacy and safety of 3 different management protocols in pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*, 2021, vol. 37, no. 11, pp. e707–e712. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001770.
8. Basnet S., Musaitif R., Khanal A. et al. Effect of potassium infusions on serum levels in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 113–118. DOI: 10.1055/s-0039-1700981.
9. Bergman K.R., Abuzzahab M.J., Nowak J. et al. Resuscitation with Ringer's Lactate compared with normal saline for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*, 2021, vol. 37, pp. 236–242. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001550.
10. Bergman K.R., Boes M., Velden H.V. et al. Intravenous fluid bolus volume and resolution of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*, 2023, vol. 39, no. 2, pp. 67–73. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002616.
11. Cashen K., Petersen T. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Rev*, 2019, vol. 40, no. 8, pp. 412–420. DOI: 10.1542/pir.2018-0231.
12. Castellanos L., Tuffaha M., Koren D. et al. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Drugs*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 357–367. DOI: 10.1007/s40272-020-00397-0.
13. Danne T., Danne T., Garg S. et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*, 2019, vol. 42, pp. 1147–1154. DOI: 10.2337/dc18-2316.
14. Dhochak N., Jayashree M., Singhi S. A randomized controlled trial of one bag vs. two bag system of fluid delivery in children with diabetic ketoacidosis: experience from a developing country. *J Crit Care*, 2018, vol. 43, pp. 340–345. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.175.
15. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C. et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 172–179. DOI: 10.1111/pedi.12809.
16. Forestell B., Battaglia F., Sharif S. et al. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Explor*, 2023, vol. 17, no. 5, pp. 0857. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000857.
17. Gershkovich B., English S.W., Doyle M.A. et al. Choice of crystalloid fluid in the treatment of hyperglycemic emergencies: a systematic review protocol. *Syst Rev*, 2019, vol. 8, no.1, pp. 228. DOI: 10.1186/s13643-019-1130-5.

18. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state // *Pediatr Diabetes*. – 2022. – Vol. 23. – P. 835–856. DOI: 10.1111/pedi.13406.
19. Glaser N. S., Stoner M. J., Garro A. et al. Serum sodium concentration and mental status in children with diabetic ketoacidosis // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 148, № 3. – P. 2021050243. DOI: 10.1542/2021-050243.
20. Guise R., Ausherman K., Vazifedan T. Potassium-containing fluids for diabetic ketoacidosis // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2021. – Vol. 26, № 6. – P. 592–596. DOI: 10.5863/1551-6776-26.6.592.
21. Hadgu F. B., Sibhat G. G., Gebretsadik L. G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study // *Pediatric Health Med Ther*. – 2019. – Vol. 23. – P. 49–55. DOI: 10.2147/PHMT.S207165.
22. Hasan R. A., Hamid K., Dubre D. et al. The two-bag system for intravenous fluid management of children with diabetic ketoacidosis: experience from a community-based hospital // *Glob Pediatr Health*. – 2021. – Vol. 8. – P. 2333794X21991532. DOI: 10.1177/2333794X21991532.
23. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid therapy for pediatric patients with diabetic ketoacidosis: current perspectives // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2019. – Vol. 12. – P. 2355–2361. DOI: 10.2147/DMSO.S194944.
24. Jensen E. T., Stafford J. M., Saydah S. et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – P. 1573–1578. DOI: 10.2337/dc20-0389.
25. Kangin M., Talay M. N., Yilmaz S. T. et al. retrospective analysis of children and adolescents with diabetic ketoacidosis in the intensive care unit: is it significant that the blood ketone level becomes negative in diabetic ketoacidosis? // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. e10844. DOI: 10.7759/cureus.10844.
26. Kostopoulou E., Sinopidis X., Fouzas S. et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, № 15. – P. 2602. DOI: 10.3390/diagnostics13152602.
27. Kuppermann N., Ghetti S., Schunk J. E. et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378. – P. 2275–2287. DOI: 10.1056/NEJMoa1716816.
28. Lapolla A., Amaro F., Bruttomesso D. et al. Diabetic ketoacidosis: A consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP) // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2020. – Vol. 30. – P. 1633–1644. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.06.006.
29. Long B., Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids // *J. Emerg. Med*. – 2017. – Vol. 53. – P. 212–221. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014.
30. McGregor S., Metzger D. L., Amed S. et al. Fluid management in children with diabetic ketoacidosis // *Can Fam Physician*. – 2020. – Vol. 66, № 11. – P. 817–819.
31. Miszczuk K., Mroczek-Wacinska J., Piekarski R. al. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphataemia during diabetic ketoacidosis treatment: a case report // *Ital J Pediatr*. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 42. DOI: 10.1186/s13052-019-0633-y.
32. Namatame K., Igarashi Y., Nakae R. et al. Cerebral edema associated with diabetic ketoacidosis: Two case reports // *Acute Med Surg*. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. e860. DOI: 10.1002/ams2.860.
33. Passanisi S., Salzano G., Basile P. et al. Prevalence and clinical features of severe diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: a 5-year monocentric experience // *Ital J Pediatr*. – 2023. – Vol. 49, № 1. – P. 58. DOI: 10.1186/s13052-023-01448-1.
34. Patel M. P., Ahmed A., Gunapalan T. et al. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review // *World J. Diabetes*. – 2018. – Vol. 9. – P. 199–205. DOI: 10.4239/wjdv9.i11.199.
35. Peng W., Yuan J., Chiavaroli V. et al. 10-year incidence of diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children aged less than 16 years from a large regional center (Hangzhou, China) // *Front. Endocrinol*. – 2021. – Vol. 27. – P. 653519. DOI: 10.3389/fendo.2021.653519.
36. Pruitt L. G., Jones G., Musso M. et al. Intravenous fluid bolus rates and pediatric diabetic ketoacidosis resolution // *Am J Emerg Med*. – 2019. – Vol. 37, № 12. – P. 2239–2241. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.03.039.
37. Rameshkumar R., Satheesh P., Jain P. et al. Low-dose (0.05 Unit/kg/hour) vs. Standard-dose (0.1 unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized double-blind controlled trial // *Indian Pediatr*. – 2021. – Vol. 58. – P. 617–623. DOI: 10.1007/s13312-021-2255-x.
38. Rami-Merhar B., Fröhlich-Reiterer E., Hofer S. E. et al. Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2023) // *Wien Klin Wochenschr*. – 2023. – Vol. 135, № 1. – P. 106–114. DOI: 10.1007/s00508-023-02169-5.
18. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022, vol. 23, pp. 835–856. DOI: 10.1111/pedi.13406.
19. Glaser N.S., Stoner M.J., Garro A. et al. Serum sodium concentration and mental status in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatrics*, 2021, vol. 148, no. 3, pp. 2021050243. DOI: 10.1542/2021-050243.
20. Guise R., Ausherman K., Vazifedan T. Potassium-containing fluids for diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, vol. 26, no. 6, pp. 592–596. DOI: 10.5863/1551-6776-26.6.592.
21. Hadgu F.B., Sibhat G.G., Gebretsadik L.G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. *Pediatric Health Med Ther*, 2019, vol. 23, pp. 49–55. DOI: 10.2147/PHMT.S207165.
22. Hasan R.A., Hamid K., Dubre D. et al. The two-bag system for intravenous fluid management of children with diabetic ketoacidosis: experience from a community-based hospital. *Glob Pediatr Health*, 2021, vol. 8, pp. 2333794X21991532. DOI: 10.1177/2333794X21991532.
23. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid Therapy for pediatric patients with diabetic ketoacidosis: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, vol. 12, pp. 2355–61. DOI: 10.2147/DMSO.S194944.
24. Jensen E.T., Stafford J.M., Saydah S. et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*, 2021, vol. 44, pp. 1573–1578. DOI: 10.2337/dc20-0389.
25. Kangin M., Talay M.N., Yilmaz S.T. et al. Retrospective analysis of children and adolescents with diabetic ketoacidosis in the intensive care unit: is it significant that the blood ketone level becomes negative in diabetic ketoacidosis? *Cureus*, 2020, vol.12, no. 10, pp. e10844. DOI: 10.7759/cureus.10844.
26. Kostopoulou E., Sinopidis X., Fouzas S. et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics (Basel)*, 2023, vol. 13, no. 15, pp. 2602. DOI: 10.3390/diagnostics13152602.
27. Kuppermann N., Ghetti S., Schunk J.E. et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*, 2018, vol. 378, pp. 2275–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1716816.
28. Lapolla A., Amaro F., Bruttomesso D. et al. Diabetic ketoacidosis: A consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, vol. 30, pp. 1633–1644. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.06.006.
29. Long B., Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J. Emerg. Med*, 2017, vol. 53, pp. 212–221. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014.
30. McGregor S., Metzger D.L., Amed S. et al. Fluid management in children with diabetic ketoacidosis. *Can Fam Physician*, 2020, vol. 66, no. 11, pp. 817–819.
31. Miszczuk K., Mroczek-Wacinska J., Piekarski R. al. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphataemia during diabetic ketoacidosis treatment: a case report. *Ital J Pediatr*, 2019, vol. 45, no.1, pp. 42. DOI: 10.1186/s13052-019-0633-y.
32. Namatame K., Igarashi Y., Nakae R. et al. Cerebral edema associated with diabetic ketoacidosis: Two case reports. *Acute Med Surg*, 2023, vol. 10, no. 1, pp. e860. DOI: 10.1002/ams2.860.
33. Passanisi S., Salzano G., Basile P. et al. Prevalence and clinical features of severe diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: a 5-year monocentric experience. *Ital J Pediatr*, 2023, vol. 49, no. 1, pp. 58. DOI: 10.1186/s13052-023-01448-1.
34. Patel M.P., Ahmed A., Gunapalan T. et al. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review. *World J. Diabetes*, 2018, vol. 9, pp. 199–205. DOI: 10.4239/wjdv9.i11.199.
35. Peng W., Yuan J., Chiavaroli V. et al. 10-year incidence of diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children aged less than 16 years from a large regional center (Hangzhou, China). *Front. Endocrinol*, 2021, vol. 27, pp. 653519. DOI: 10.3389/fendo.2021.653519.
36. Pruitt L.G., Jones G., Musso M. et al. Intravenous fluid bolus rates and pediatric diabetic ketoacidosis resolution. *Am J Emerg Med*, 2019, vol. 37, no. 12, pp. 2239–2241. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.03.039.
37. Rameshkumar R., Satheesh P., Jain P. et al. Low-dose (0.05 Unit/kg/hour) vs. Standard-dose (0.1 unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized double-blind controlled trial. *Indian Pediatr*, 2021, vol. 58, pp. 617–623. DOI: 10.1007/s13312-021-2255-x.
38. Rami-Merhar B., Fröhlich-Reiterer E., Hofer S.E. et al. Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*, 2023, vol. 135, no. 1, pp. 106–114. DOI: 10.1007/s00508-023-02169-5.

39. Ravikumar N., Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children – a narrative review // *Transl Pediatr.* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2792–2798. DOI: 10.21037/tp-21-5.
40. Rewers A., Kuppermann N., Stoner M. J. et al. Effects of fluid rehydration strategy on correction of acidosis and electrolyte abnormalities in children with diabetic ketoacidosis // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. 2061–2068. DOI: 10.2337/dc20-3113.
41. Robinson M. E., Li P., Rahme E. et al. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study // *CMAJ Open.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. E300–305. DOI: 10.9778/cmajo.20190047.
42. Saikia D., Mittal M., Kanakaraju C. et al. Efficacy and safety of low dose insulin infusion against standard dose insulin infusion in children with diabetic ketoacidosis – an open labelled randomized controlled trial // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 173–179. DOI: 10.4103/ijem.ijem_50_22.
43. Self W. H., Christopher S. E., Jenkins C. A. et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3, № 11. – P. e2024596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596.
44. Tomulić K. L., Matko L., Verbić A. et al. Epidemiologic characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in a pediatric intensive care unit in a 10-year-period: single centre experience in Croatia // *Medicina (Kaunas).* – 2022. – Vol. 58, № 5. – P. 638. DOI: 10.3390/medicina58050638.
45. Vellanki P., Umpierrez G. E. Increasing hospitalizations for DKA: a need for prevention programs // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 1839–1841. DOI: 10.2337/dci18-0004.
46. Welter K. J., Marquez J. L., Marshik P. L. et al. Evaluation of early insulin glargine administration in the treatment of pediatric diabetic ketoacidosis // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 28, № 2. – P. 149–155. DOI: 10.5863/1551-6776-28.2.149.
47. Williams V., Jayashree M., Nallasamy K. et al. 0.9 % saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial // *Critical Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 1. DOI: 10.1186/s13054-019-2683-3.
48. Wolfsdorf J. I., Glaser N., Agus M. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state // *Pediatr Diabetes.* – 2018. – Vol. 19, № 27. – P. 155–177. DOI: 10.1111/pedi.12701.
49. Yung M., Letton G., Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9 % saline for diabetic ketoacidosis // *J Paediatr Child Health.* – 2017. – Vol. 53. – P. 12–17. DOI: 10.1111/jpc.13436.
50. Zucchini S., Bonfanti R., Schiaffini R. et al. Editorial: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: From epidemiological data to clinical aspects // *Front Pediatr.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1164946. DOI: 10.3389/fped.2023.1164946.
39. Ravikumar N., Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children – a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021, vol. 10, no.10, pp. 2792–2798. DOI: 10.21037/tp-21-5.
40. Rewers A., Kuppermann N., Stoner M.J. et al. Effects of fluid rehydration strategy on correction of acidosis and electrolyte abnormalities in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2021, vol. 44, no. 9, pp. 2061–2068. DOI: 10.2337/dc20-3113.
41. Robinson M.E., Li P., Rahme E. et al. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2019, vol. 7, no. 2, pp. E300–5. DOI: 10.9778/cmajo.20190047.
42. Saikia D., Mittal M., Kanakaraju C. et al. Efficacy and safety of low dose insulin infusion against standard dose insulin infusion in children with diabetic ketoacidosis – an open labelled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2022, vol. 26, no. 2, pp. 173–179. DOI: 10.4103/ijem.ijem_50_22.
43. Self W.H., Christopher S.E., Jenkins C.A. et al. clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. *JAMA Netw Open.* 2020, vol. 3, no. 11, pp. e2024596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596.
44. Tomulić K.L., Matko L., Verbić A. et al. epidemiologic characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in a pediatric intensive care unit in a 10-year-period: single centre experience in Croatia. *Medicina (Kaunas).* 2022, vol. 58, no. 5, pp. 638. DOI: 10.3390/medicina58050638.
45. Vellanki P., Umpierrez G.E. Increasing hospitalizations for DKA: a need for prevention programs. *Diabetes Care.* 2018, vol. 41, pp. 1839–1841. DOI: 10.2337/dci18-0004.
46. Welter K.J., Marquez J.L., Marshik P.L. et al. evaluation of early insulin glargine administration in the treatment of pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2023, vol. 28, no. 2, pp. 149–155. DOI: 10.5863/1551-6776-28.2.149.
47. Williams V., Jayashree M., Nallasamy K. et al. 0.9 % saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial. *Critical Care.* 2020, vol. 24, pp. 1. DOI: 10.1186/s13054-019-2683-3.
48. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018, vol.19, no. 27, pp. 155–77. DOI:10.1111/pedi.12701.
49. Yung M., Letton G., Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9 % saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health.* 2017, vol. 53, pp. 12–17. DOI: 10.1111/jpc.13436.
50. Zucchini S., Bonfanti R., Schiaffini R. et al. Editorial: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: From epidemiological data to clinical aspects. *Front Pediatr.* 2023, vol. 11, pp. 1164946. DOI: 10.3389/fped.2023.1164946.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

ГБУЗ Детская городская клиническая больница
им. Г. К. Филитского,
355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5.

Быков Юрий Витальевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.
E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

Муравьева Алла Анатольевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.
E-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4460-870X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Stavropol State Medical University,
310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia.

Children's City Clinical Hospital named after G. K. Filippitsky,
5, Ponomareva str., Stavropol, 355002, Russia.

Bykov Yuri V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive care with the course of Postgraduate Professional Education.
E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

Muravyeva Alla A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive care with the course of Postgraduate Professional Education.
E-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4460-870X

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-125-128>

Готовы ли врачи-анестезиологи-реаниматологи полностью перейти на работу аппаратами ИВЛ отечественного производства

И. В. ШЛЫК, К. Г. ШАПОВАЛОВ, Р. С. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н. С. МОЛЧАН

Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить отношение врачей анестезиологов-реаниматологов к возможности полного перехода на использование отечественной аппаратуры для ИВЛ вместо импортной.

Материалы и методы. Анонимное анкетирование членов Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, имеющих опыт работы на аппаратах ИВЛ (код 232870 и 232890), посредством программного сервиса Google Forms. В опросе приняли участие 227 специалистов из разных регионов страны, работающих в стационарах как более, так и менее 1000 коек.

Результаты. На рабочих местах опрошенных преобладает импортное оборудование (91,6%). Большинство специалистов (92,6%) считают, что возможности отечественной аппаратуры относительно импортной ниже, 0,4% – выше, 7% не видят отличий. Основные претензии к современной отечественной аппаратуре: меньше надежность (84,1%), меньше возможностей (71,4%), хуже работа с интерфейсом (60,4%), хуже сервисное обслуживание (25,6%). Не считают целесообразным отказываться от импорта аппаратов 92,1%, хотя 63,9% респондентов вообще не работают с аппаратами ИВЛ отечественного производителя.

Заключение. Отечественные врачи-анестезиологи-реаниматологи не готовы использовать в практической работе исключительно аппараты отечественного производства. Необходимо улучшить взаимодействие профессионального сообщества с производителями отечественной респираторной техники как с целью ее совершенствования, так и распространения имеющейся о ней позитивной информации.

Ключевые слова: аппараты ИВЛ, импорт, замещение

Для цитирования: Шлык И. В., Шаповалов К. Г., Емельянов Р. С., Молчан Н. С. Готовы ли врачи-анестезиологи-реаниматологи полностью перейти на работу аппаратами ИВЛ отечественного производства // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 125–128. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-125-128.

Are anesthesiologists and intensivists ready to fully working with domestically produced ventilators?

I. V. SHLYK, K. G. SHAPOVALOV, R. S. EMELIANOV, N. S. MOLCHAN

Russian Association of anesthesiologists-intensivists, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to determine the attitude of anesthesiologists and intensivists to the possibility of a complete transition to the use of domestic equipment for mechanical ventilation instead of imported ones.

Materials and methods. An anonymous survey of members of the Association of anesthesiologists-intensivists, doctors with experience working on ventilators (code 232870 and 232890), using the Google Forms software service. The survey involved 227 specialists from different regions of the country working in hospitals with both more and less than 1000 beds.

Results. At the workplaces of respondents, imported equipment predominates (91.6 %). The majority of experts (92.6 %) believe that the capabilities of domestic equipment relative to imported ones are lower, 0.4 % – higher, 7 % do not see any differences. The main complaints about modern domestic equipment: less reliability (84.1 %), fewer capabilities (71.4 %), worse interface work (60.4 %), worse service (25.6 %). 92.1 % do not consider it advisable to refuse to import devices, although 63.9 % of respondents do not work with domestically produced ventilators at all.

Conclusion. Domestic anesthesiologists and intensivists are not ready to use exclusively domestically produced devices in their practical work. It is necessary to improve the interaction of the professional community with manufacturers of domestic respiratory equipment in order to disseminate the positive information about it.

Key words: ventilators, import, replacement

For citation: Shlyk I. V., Shapovalov K. G., Emelyanov R. S., Molchan N. S. Are anesthesiologists and intensivists ready to fully working with domestically produced ventilators? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 125–128. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-125-128.

Для корреспонденции:

Руслан Сергеевич Емельянов
E-mail: ruslan.emelyanov.91@mail.ru

Correspondence:

Ruslan S. Emelyanov
E-mail: ruslan.emelyanov.91@mail.ru

В конце августа 2023 г. Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Российской Федерации предложил Ассоциации анестезиологов-реаниматологов сформулировать позицию в отношении Проекта постановления Правительства Российской Федерации «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации», предусматривающего прекращение закупки аппаратов искусственной вентиляции легких зарубежного производства для нужд государственных и муниципальных учреждений,

соответствующих следующим кодам номенклатурной классификации медицинских изделий: 232870 – Аппарат искусственной вентиляции легких для интенсивной терапии неонатальный/для взрослых; 232890 – Аппарат искусственной вентиляции легких общего назначения для интенсивной терапии. Ответ следовало сформулировать в максимально короткий срок. Координационный совет Ассоциации, опираясь на мнение ряда ведущих экспертов из числа анестезиологов-реаниматологов, посчитал, что полное прекращение импорта зарубежных аппаратов на данном этапе может привести к сниже-

Место проживания и коечный фонд клиники

Place of residence and hospital bed capacity

Место проживания		Коечный фонд клиники	
Населенный пункт с населением < 1 млн человек	Город с населением > 1 млн человек	> 1000 коек	< 1000 коек
104 (45,8%)	123 (54,2%)	90 (39,7%)	137 (60,3%)

нию качества интенсивной терапии и к ухудшению состояния в отрасли, предложив продумать меры государственной поддержки отечественных производителей для ускорения процесса совершенствования выпускаемого в стране медицинского оборудования. Однако, учитывая возможность расширения санкций со стороны ряда недружественных РФ государств на респираторную технику, было решено опросить еще и практических врачей-анестезиологов-реаниматологов, чтобы выяснить их готовность к полному переходу на использование отечественной аппаратуры для ИВЛ вместо импортной, а также убедиться в правомочности сделанного Координационным советом заключения.

Материалы и методы

Опрос проводили через сайт Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (<https://association-ar.ru>) посредством программного сервиса Google Forms. Он был ориентирован на врачей, работающих в организациях с коечным фондом стационара более и менее 1000 коек в населенных пунктах с населением как менее, так и более 1 млн человек. Участие в опросе – добровольное. Вопросы были нацелены на выяснение того, какая аппаратура (импортная или отечественная) преобладает в отделении; следует ли отказываться от поставки импортного оборудования в страну и может ли данное решение повлиять на условия оказания медицинской помощи и качество сервисного обслуживания уже имеющихся в учреждении аппаратов; сравнительную оценку надежности отечественных и импортных аппаратов ИВЛ; готовности врачей к отказу от использования импортного оборудования с переходом на применение исключительно отечественных устройств.

Результаты

В исследовании приняли участие 227 специалистов из разных регионов страны. Более половины респондентов на момент опроса работали в крупных городах с числом жителей более 1 млн человек, а также в крупных стационарах более 1000 коек (таблица).

Оказалось, что в настоящее время на рабочих местах опрошенных преобладает импортное оборудование (91,6% ответов), а 63,9% респондентов вообще не работают на аппаратах ИВЛ отечественного производителя. В связи с этим большинство респондентов (92,1%) не считают целесообразным отказываться от импорта аппаратов для ИВЛ. На вопрос о том, смогут ли они в случае необходимости

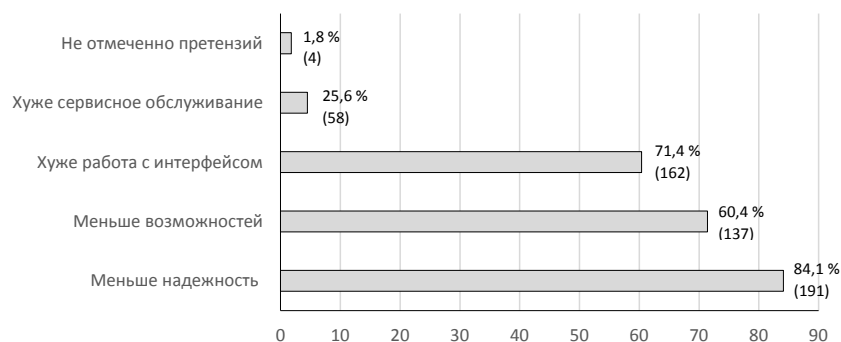
работать только на отечественном оборудовании, 37,4% ответили, что «да», и ровно столько же, что «нет»; 25,2% затруднились с ответом.

Подавляющее большинство опрошенных (92,1%) посчитали, что отказ от импорта аппаратов для ИВЛ ухудшит, 0,2% – улучшит, а 7,7% – никак не повлияет на условия для оказания медицинской помощи. Вероятно, это связано с тем, что, по мнению большей части (93,4%) принявших участие в опросе, отечественное оборудование менее надежно, чем зарубежное. Только 1 человек (0,4%) посчитал, что российские аппараты более качественные, а еще 6,2% убеждены, что надежность тех и других одинакова.

92,6% специалистов считают, что возможности отечественной аппаратуры относительно импортной ниже, 0,4% – выше, 7% не видят отличий. Основные претензии к современной отечественной аппаратуре: меньше надежность (84,1%), меньше возможностей (71,4%), хуже работа с интерфейсом (60,4%), хуже сервисное обслуживание (25,6%). Не отмечено претензий 1,8% специалистами (рисунок). Кроме того, значительная часть (82,8%) участников опроса полагает, что прекращение импорта негативно повлияет на доступность сервисного обслуживания имеющегося парка оборудования зарубежного производства, хотя 15,4% посчитали, что это не окажет никакого влияния, а 1,8% что даже улучшит.

Обсуждение

Как показал анализ ответов на поставленные вопросы в ходе анкетирования, большинство врачей-анестезиологов-реаниматологов в России не работают на аппаратах отечественного производства. Возможно, это связано с тем, что основную часть рынка оборудования в течение многих лет занимали аппараты иностранного производителя. Например, в 2022 г. на долю импортных аппаратов ИВЛ пришлось 66,5% от стоимости всего рынка [3], причем с 2018 г. она сократилась на 3,5%. Во время пандемии SARS-CoV-2 поставки на рынок отечественных аппаратов достигали 45% стоимости рынка. Однако большую часть аппаратов ИВЛ (в стоимостном выражении) в 2022 г. в Россию все же импортировали [4]. Возможно, даже если российские компании могут массово производить аппараты ИВЛ, это не будет гарантировать наличие всех разновидностей моделей, необходимых для пациентов. Кроме того, специалистов смущает меньшая надежность отечественных аппаратов, недостатки интерфейса, беспокоит вероятность снижения качества сервисного обслуживания аппаратов ИВЛ, что может



Основные претензии к аппаратам ИВЛ отечественного производства
Main complaints about domestically produced ventilators

негативно повлиять на безопасность использования оборудования. В конечном счете 86,8% опрошенных посчитали, что в настоящее время они не готовы отказаться от использования импортных аппаратов ИВЛ (4,8% готовы, а 8,4% не смогли четко ответить на данный вопрос). При этом лишь 37,4% посчитали, что они не смогут работать на отечественных аппаратах, если у них не останется другого выбора. Ровно столько же врачей-анестезиологов-реаниматологов, наоборот, не увидели с этим проблем, может быть, потому, что отечественные аппараты активно использовались во время пандемии SARS-CoV-2 или потому, что уровень их квалификации позволяет использовать в практической работе любое оборудование. Затруднившиеся в ответе специалисты, возможно, просто не знакомы с отечественными аппаратами ИВЛ.

Уровень доверия к надежности отечественной аппаратуры показал крайне низкий результат. Очевидно, на это повлияла информация о случае возгорания отечественного аппарата ИВЛ в перепрофилированном отделении реанимации и интенсивной терапии в период пандемии. Однако проведенная специалистами Росздравнадзора проверка качества и безопасности аппаратов данной марки не установила прямой связи между их конструктивными особенностями и возгоранием в больницах [5].

Потенциальная мощность отечественного производства (36000 аппаратов в год) значительно превосходит среднегодовую потребность государствен-

ных и муниципальных стационаров в аппаратах для ИВЛ (объем закупок в 2022 г. составил 2300 единиц, в их числе доля аппаратов ИВЛ российских производителей составила более 35%) [2]. Однако результаты опроса свидетельствуют о неготовности отечественных анестезиологов-реаниматологов полностью отказаться от импортных аппаратов для ИВЛ, в том числе и вследствие распространенного опасения, что при резком уменьшении поступления в страну зарубежной респираторной техники возрастет риск деградации качества оборудования, отказа отечественных производителей от его модернизации и совершенствования. Снижение конкуренции в течение последних 2–3 лет уже привело к удорожанию стоимости ключевых отечественных аппаратов в 2,5–3 раза при отсутствии изменений в их функциональных возможностях.

Заключение

Проведенный опрос подтвердил направленное в МЗ РФ мнение Координационного совета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов о преждевременности введения ограничений на закупку зарубежных аппаратов ИВЛ. Вместе с тем выявилась необходимость улучшения взаимодействия профессионального сообщества с производителями отечественной респираторной техники как в плане ее дальнейшего совершенствования, так и распространения имеющейся о ней позитивной информации.

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. Минпромторг России. URL: <https://minpromtorg.gov.ru/> (дата обращения: 10.12.23).
2. Центр экономики рынков. URL: <https://research-center.ru/rynok-apparatov-ivl/> (дата обращения: 10.12.23).
3. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/emiss> (дата обращения: 10.12.23).
4. Телеграфное агентство связи и сообщения. URL: <https://tass.ru/proisshestiya/8450533> (дата обращения: 10.12.23).

REFERENCES

1. Ministry of Industry and Trade of Russia. URL: <https://minpromtorg.gov.ru/> (accessed: 10.12.23).
2. Center for Market Economics. URL: <https://research-center.ru/rynok-apparatov-ivl/> (accessed: 10.12.23).
3. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/emiss> (accessed: 10.12.23).
4. Telegraph communication and message agency. URL: <https://tass.ru/proisshestiya/8450533> (accessed: 10.12.23).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, 672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а».

Шлык Ирина Владимировна

зам. президента Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, доктор мед. наук, профессор, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии, зам. руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии по лечебной работе, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770

Шаповалов Константин Геннадьевич

зам. президента Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия.
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPIN: 6086-5984

Емельянов Руслан Сергеевич

ассистент кафедры анестезиологии реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия.
E-mail: ruslan.emelyanov.91@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7145-1624

Молчан Николай Сергеевич

секретарь Координационного совета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.
E-mail: johnwolver2@gmail.com, ORCID: 000-0002-8472-2048.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Shlyk Irina V.

Deputy Head of the Association of anesthesiologists-intensivists, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care for Medical Work, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. Pavlov University.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770.

Shapovalov Konstantin G.

Deputy Head of the Association of anesthesiologists-intensivists, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy.
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176, SPIN: 6086-5984

Emelyanov Ruslan S.

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Chita State Medical Academy.
E-mail: ruslan.emelyanov.91@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7145-1624

Molchan Nikolay S.

Secretary of the Coordinating Council of Association of anesthesiologists-intensivists, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Pavlov University.
E-mail: johnwolver2@gmail.com, ORCID: 000-0002-8472-2048