



**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, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власенко Алексей Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Ниров Михаил Юрьевич

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

Нозлов Игорь Александрович

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

Нозлов Сергей Павлович

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

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-Эрри, профессор Университета Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

Шарипова Висолат Хамзаевна

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

Щеголев Алексей Валерианович

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

Яворовский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii



2 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, Saint Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov University, Saint 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 University,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Aleksey V. Vlasenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Botkin Municipal Clinical Hospital,
Moscow Health Care Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional
Development, Moscow, Russia

Margarita A. Vyzhigina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named
after B.V. Petrovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Evgeny S. Gorobets

Doctor of Medical Sciences, Professor, Blokhin Russian Oncology Research Center,
Moscow, Russia

Aleksander A. Yeremenko

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

Mikhail Yu. Kirov

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

Ekaterina A. Kondratieva

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

Igor A. Kozlov

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

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at Universita Vita-Salute San Raffaele, Haed 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, Altaysky State Medical University,
Barnaul, Russia

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protsenko

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

Aleksey V. Pyregov

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, № 2, 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

Норректор

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: vestnikanestrestean@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28Подписан в печать 15.04.2024. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 16,25. Заказ № 71/24.

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. 2, 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: vestnikanestrestean@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28Passed for printing 15.04.2024. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 16,25. Order № 71/24.

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 дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска 6
- Лифанова А. Д., Гражданкин А. А., Миронов П. И., Лутфарахманов И. И.**
Протокол персонализированного опиоид-сберегающего обезбоживания расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза 18
- Ермохина Н. В., Кузовлев А. Н., Давыдов Д. В., Гречко А. В., Поляков П. А., Рыжков П. В., Серкова Т. С., Лукьянова Е. А., Белокопытов Д. В., Мороз В. В.**
Прогностическая значимость предикторов ранних послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов после травматологических операций (проспективное когортное исследование) 27
- Миронов П. И., Александрович Ю. С., Идрисова Р. Г., Галимова Э. Д., Гильманова Э. И., Богданова Р. З.**
Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде 39
- Шлык И. В., Спиридонова А. А., Панафидина В. А.**
Эффективность применения биапенема при лечении сепсиса 46
- Ibrahim G.**
Сравнительное исследование сложности интубации трахеи в положении пациента, «вдыхающего утреннюю свежесть» и при сгибании головы под углом 25 градусов 52

COVID-19: СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

- Микаелян К. А., Петрова М. В., Филимонова Е. В., Базанович С. А.**
Номограмма для прогнозирования летальности при COVID-19-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме с применением вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации 56

ОРГАНИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- Горбань В. И.**
Компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов отделения анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара (сообщение 1) 64

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Кулигин А. В., Лушников А. В., Фисун А. М., Новиков А. Г., Балацкий О. А., Щербаков С. Н., Смирнов Ю. А., Лушникова Е. А., Брояка Н. А., Зеулина Е. Е.**
Результат применения технологий кровесбережения при удалении гигантской менингиомы крыльев основной кости: случай из практики 70
- Павлова М. С., Зайнагутдинова С. Н.**
Метгемоглобинемия у ребенка, индуцированная приемом метоклопрамида: клинический случай 76

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Быков Ю. В., Обедин А. Н., Муравьева А. А., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В., Зинченко О. Н.**
Гипертонический криз у детей и подростков: аспекты интенсивной терапии 82
- Иронов В. Е., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С.**
Синдром профессионального выгорания у врачей отделений интенсивной терапии 92

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Степанов А. В., Шаповалов К. Г.**
Иммунная коррекция у пациентов с сепсисом (обзор литературы) 103
- Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Темирова Д. А.**
Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы) 112
- Ивкин А. А., Григорьев Е. В.**
Место кетамина для церебропротекции в детской кардиохирургии 122

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

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

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

Lifanova A. D., Grazhdankin A. A., Mironov P. I., Lutfarakhmanov I. I.

Personalized opioid-sparing pain relief protocol for advanced robot-assisted pelvic surgery 18

Ermokhina N. V., Kuzovlev A. N., Davydov D. V., Grechko A. V., Polyakov P. A.,

Ryzhkov P. V., Serkova T. S., Luk'yanova E. A., Belokopytov D. V., Moroz V. V.

Prognostic significance of predictors of early postoperative cognitive disorders in patients after traumatic surgeries (prospective cohort study) 27

Mironov P. I., Aleksandrovich Yu. S., Idrisova R. G., Galimova E. D.,

Gilmanova E. I., Bogdanova R. Z.

Determination of indications for the transition to restrictive tactics of infusion therapy in critically ill preterm infants in the early neonatal period 39

Shlyk I. V., Spiridonova A. A., Panafidina V. A.

The effectiveness of biapenem in the treatment of sepsis 46

Ibrahim G.

Comparative study of the difficulty of endotracheal intubation in sniffing and 25-degree backup positions. 52

COVID-19: TREATMENT STRATEGIES

Mikaelian K. A., Petrova M. V., Filimonova E. V., Bazanovitch S. A.

A nomogram for predicting mortality in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. 56

ORGANIZATION OF ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

Gorban V. I.

Components, criteria and levels of the patient safety system of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital (message 1) 64

NOTES FROM PRACTICE

Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Fisun A. M., Novikov A. G., Balatsky O. A.,

Shcherbakov S. N., Smirnov Yu. A., Lushnikova E. A., Broyaka N. A., Zeulina E. E.

The result of using blood-saving technologies when removing a giant meningioma of the wings of the sphenoid bone: a case report. 70

Pavlova M. S., Zainagutdinova S. N.

Methemoglobinemia in a child induced by metoclopramide: a clinical case 76

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Bykov Yu. V., Obedin A. N., Muravyeva A. A., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V.,

Zinchenko O. N.

Hypertensive crisis in children and adolescents: aspects of intensive therapy 82

Ironosov V. E., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S.

Professional burnout syndrome among physicians of intensive care units. 92

LITERATURE REVIEW

Stepanov A. V., Shapovalov K. G.

Immune correction in patients with sepsis (literature review) 103

Ivanov D. O., Aleksandrovich Yu. S., Temirova J. A.

Respiratory distress in newborns: current state of the problem 112

Ivkin A. A., Grigoriev E. V.

The importance of ketamine for cerebral protection in pediatric cardiac surgery 122



Эффективность дексмететомидиновой 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 периоперационный период вмешательства на сосудах инфузию дексмететомидина.

Материалы и методы. Обследовали 204 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 получали периоперационную инфузию дексмететомидина в дозе 0,40 [0,34–0,47] мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ в течение 7,0 [6,0–8,0] часов, 2-я группа была контрольной. Анализировали частоту периоперационных ССО, содержание в крови N-терминальной части предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и кардиоспецифического тропонина I (сTnI). Данные статистически обработали, использовали точный критерий Фишера, критерий Манна – Уитни и логистическую регрессию.

Результаты. Периоперационные ССО без учета артериальной гипотензии зарегистрировали у 3 (2,9%) больных 1-й группы и у 14 (13,7%) – 2-й ($p = 0,009$). Артериальную гипотензию зарегистрировали у 14 (13,7%) больных 1-й группы и у 5 (4,9%) – 2-й ($p = 0,051$). Периоперационная инфузия дексмететомидина снижала риск ССО, за исключением артериальной гипотензии (ОШ 0,1905, 95% ДИ 0,0530–0,6848, $p = 0,011$) и повышала риск артериальной гипотензии (ОШ 3,5787, 95% ДИ 1,1254–11,3796, $p = 0,031$). Уровень сTnI у больных 1-й и 2-й групп составлял 0,017 [0,011–0,024] и 0,019 [0,011–0,028] нг/мл ($p = 0,196$) перед операцией, 0,02 [0,011–0,029] и 0,02 [0,015–0,039] нг/мл ($p = 0,050$) после операции, 0,018 [0,014–0,024] и 0,028 [0,018–0,033] нг/мл ($p = 0,0002$) перед выпиской из стационара. На тех же этапах уровень NT-proBNP составлял 221,5 [193,3–306,5] и 237,8 [171,3–310,1] пг/мл ($p = 0,572$), 237,0 [205–303,5] и 289,0 [217,5–409,5] пг/мл ($p = 0,007$), 250,5 [198,8–302,0] и 259,6 [171,0–421,6] пг/мл ($p = 0,933$).

Заключение. У больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах, периоперационная инфузия дексмететомидина снижает риск композитного исхода, включающего кардиальную летальность, нефатальный инфаркт миокарда, ишемию миокарда, тромбоэмболию легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальную гипертензию и нарушения сердечного ритма, при этом существенно возрастает риск артериальной гипотензии. Периоперационная динамика сTnI и NT-proBNP нуждается в дальнейших исследованиях. Начало инфузии дексмететомидина в 2,7% наблюдений сопровождается выраженной брадикардией, требующей отмены препарата.

Ключевые слова: кардиопротекция, дексмететомидин, агонисты α_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые осложнения, операции на сосудах, кардиальный риск, некардиальная хирургия

Для цитирования: Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Эффективность дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 6–17. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17.

The effectiveness of dexmedetomidine 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 dexmedetomidine infusion in perioperative period of vascular surgery.

Materials and methods. The study involved 204 patients with high cardiac risk (revised cardiac risk index > 2, risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest > 1%) who underwent elective vascular surgery. The patients were randomly divided into two groups. Group I patients received perioperative infusion of dexmedetomidine at a dose 0.40 [0.34–0.47] mg/kg/h during 7.0 [6.0–8.0] hours. Group II was a control group. In the perioperative period, the occurrence of CVC, the blood level of the N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiospecific troponin I (сTnI) were analyzed. The data were statistically processed, using the Fisher's exact test, Mann–Whitney test and logistic regression.

Results. Perioperative CVC without taking into account arterial hypotension were recorded in 3 (2.9%) patients in group I and in 14 (13.7%) patients in group II ($p = 0.009$). Arterial hypotension was recorded in 14 (13.7%) patients in group I and in 5 (4.9%) patients in group II ($p = 0.051$). Perioperative dexmedetomidine infusion reduced the risk of CVC, except for arterial hypotension (OR 0.1905, 95% CI 0.0530–0.6848, $p = 0.011$) and increased the risk of arterial hypotension (OR 3.5787, 95% CI 1.1254–11.3796, $p = 0.031$). The сTnI level in patients of groups I and II was 0.017 [0.011–0.024] and 0.019 [0.011–0.028] ng/ml ($p = 0.196$) before surgery, 0.02 [0.011–0.029] and 0.02 [0.015–0.039] ng/ml ($p = 0.050$) after surgery, 0.018 [0.014–0.024] and 0.028 [0.018–0.033] ng/ml ($p = 0.0002$) before discharge from the hospital. At the same stages, the level of NT-proBNP was 221.5 [193.3–306.5] and 237.8 [171.3–310.1] pg/ml ($p = 0.572$), 237.0 [205–303.5] and 289.0 [217.5–409.5] pg/ml ($p = 0.007$), 250.5 [198.8–302.0] and 259.6 [171.0–421.6] pg/ml ($p = 0.933$).

Conclusion. In patients at high cardiac risk undergoing vascular surgery, perioperative dexmedetomidine infusion reduces the risk of a composite outcome including cardiac mortality, nonfatal myocardial infarction, myocardial ischemia, pulmonary embolism, stroke, hypertension, and arrhythmias, while the risk of arterial hypotension increases significantly. The perioperative dynamics of сTnI and NT-proBNP require further research. The start of dexmedetomidine infusion in 2.7% of cases is accompanied by severe bradycardia, requiring discontinuation of the infusion.

Key words: cardioprotection, dexmedetomidine, α_2 -adrenoreceptor agonists, cardiovascular complications, vascular surgery, cardiac risk, non-cardiac surgery

For citation: Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A. The effectiveness of dexmedetomidine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 6–17. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17.

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

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

Введение

Селективный агонист центральных α_2 -адренорецепторов (АР) дексмететомидин вошел в арсенал отечественной анестезиологии-реаниматологии около 11 лет назад, хотя в зарубежной клинической практике его применяют с 1990-х гг. [7]. Учитывая гемодинамические эффекты препарата, практически сразу начали обсуждать его кардиопротективные свойства [37, 38]. В начале 2000-х гг. были опубликован мета-анализ [45] и Кохрейновский обзор [43], которые показали, что при назначении агонистов α_2 -АР, в том числе дексмететомидина, в некардиальной хирургии снижается частота периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), причем кардиопротективный эффект оказался особенно выражен у больных, оперируемых на сосудах. В актуальных для тех лет зарубежных клинических рекомендациях назначение агонистов α_2 -АР считали показанным для контроля артериальной гипертензии у больных с ишемической болезнью сердца или наличием хотя бы одного фактора кардиального риска [16], а также для снижения риска ССО при вмешательствах на сосудах [34]. В эти же годы в эксперименте были показаны отчетливые защитные эффекты дексмететомидина при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда [24, 28, 48]. В дальнейшем, однако, доказательства кардиопротективного действия агонистов α_2 -АР в реальной клинической практике признали неубедительными и препараты этой группы перестали рекомендовать для снижения риска ССО [17, 29]. В 2018 г. был опубликован Кохрейновский обзор, который также не подтвердил эффективности агонистов α_2 -АР в профилактике ССО и продемонстрировал значимое повышение риска артериальной гипотензии и брадикардии [15]. В клинических рекомендациях последних лет назначение препаратов этой группы в рамках риск-снижающей стратегии при некардиальных операциях считают непоказанным [14, 18, 20].

Тем не менее, вопрос о дексмететомидиновой кардиопротекции в рассматриваемой клинической ситуации нельзя признать окончательно закрытым. Например, в одноцентровом исследовании при операциях на аорте получены вполне убедительные доказательства защитного влияния дексмететомидина на миокард [35]. Продолжается экспериментальное изучение кардиопротективных эффектов препарата, в результате чего уточняются их внутриклеточные механизмы [13, 47]. Наконец, в 2023 г. начато развернутое многоцентровое исследование, посвященное использованию дексмететомидина для снижения риска периоперационных ССО у пожилых

некардиохирургических больных [31]. В этой связи изучение дексмететомидиновой кардиопротекции у больных с высоким кардиальным риском представляется вполне актуальным, тем более, что современные публикации, посвященные этому вопросу, крайне немногочисленны.

Цель исследования – оценить частоту периоперационных ССО и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в периоперационный период вмешательств на сосудах инфузию дексмететомидина.

Материалы и методы

На базе Ярославской областной клинической больницы в период с 01.11.2022 г. по 31.06.2023 г. выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование. 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, плановая операция на сосудах в условиях общей анестезии, наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании, значения индексов кардиального риска (ИКР), указывающие на повышенную вероятность ССО: пересмотренный ИКР (ПИКР) > 2 баллов и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МІСА) > 1%. **Критерии невключения:** клинически значимые пороки сердца, значения фракции изгнания левого желудочка по результатам эхокардиографии < 40%, индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м², креатининемия > 130 мкмоль/л. **Критерии исключения:** отмена операции, невозможность осуществить инфузию дексмететомидина в связи со стойким урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) до уровня < 50 мин⁻¹, 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 Ярославской областной клинической больнице рассчитали необходимый объем выборки при уровне значимости (α) 0,05, мощности критерия (1- β) 0,80 и одинаковом числе наблюдений в 2 группах. Минимально достаточный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). Проанализировали 222 медицинские

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 (%)	65/37	70/32	0,554
Возраст, лет	65,5 [60,0–70,0]	67,0 [62,3–71,0]	0,094
ИМТ, кг/м ²	26,6 [24,2–29,6]	27,0 [24,7–29,7]	0,897
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,378
ПИКР, баллы	3,0 [2,0–3,0]	3,0 [2,0–3,0]	0,493
ИКР МІСА, %	1,6 [1,1–2,3]	1,7 [1,5–1,8]	0,059
<i>Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)</i>			
ИБС	52 (51,0)	54 (52,9)	0,889
Гипертоническая болезнь	84 (82,4)	91 (89,2)	0,229
Хроническая сердечная недостаточность	30 (29,4)	28 (27,5)	0,877
ОНМК в анамнезе	31 (30,4)	36 (35,3)	0,551
Сахарный диабет II типа	23 (22,6)	21 (20,6)	0,865
<i>Выполненные оперативные вмешательства, n (%)</i>			
Операции на аорте и крупных сосудах	23 (22,5)	19 (18,6)	0,604
Операции на сонных артериях	79 (77,5)	83 (81,4)	0,604

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

карты, не включили в исследование 6 больных: 1 с фракцией изгнания левого желудочка 28% (ишемическая кардиомиопатия), 2 в связи с морбидным ожирением (ИМТ 41,5 и 42,1 кг/м²) и 3 с гиперкреатинемией > 140 мкмоль/л. Первично отобрали 216 больных, исключили 12: 3 со стойкой выраженной брадикардией на фоне инфузии дексмететомидина, 1 с тяжелым хирургическим осложнением, 5 с реоперациями в госпитальный период, 1, отказавшегося от участия в исследовании, и 2, которым не удалось выполнить определение биомаркеров. В исследование включили 204 больных (135 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 45 до 85 лет, которым выполнили сосудистые операции с высоким или средним кардиальным риском [20]. Методом конвертов больных рандомизировали на группы:

1-я (n = 102) – больные, которым периоперационно вводили дексмететомидин;

2-я (n = 102) – контрольная.

Демографические показатели, функциональное состояние, ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий (табл. 1). В 1-й и 2-й группах возраст больных составлял 45–83 и 47–85 лет, ИМТ 18,7–38,5 и 19,0–37,6 кг/м², функциональный класс ASA – II–IV и III–IV, ИКР МІСА – 1,01–6,86 и 1,05–7,12%. ПИКР в обеих группах варьировался от 2 до 4 баллов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС.

Больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. В обеих группах для индукции общей анестезии назначали пропофол в дозе 1,2–2,3 (1,9 [1,6–2,1]) мг/кг и фентанил в дозе 0,07–0,15 (0,13 [0,12–0,15]) мкг/кг, для миоплегии – рокуроний в дозе 0,4–1,1 (0,67

[0,52–0,76]) мг/кг. Для поддержания анестезии использовали севофлуран в концентрации 0,6–1,2 (0,8 [0,7–0,9]) МАК и фентанил в дозе 0,7–2,2 (1,4 [1,1–1,5]) мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. При необходимости дополнительно вводили рокуроний в дозе 0,1–0,5 (0,21 [0,18–0,32]) мг/кг. Общий расход фентанила составил 2,0–6,6 (4,9 [4,3–5,1]) мкг/кг, рокурония – 0,3–1,8 (1,31 [0,89–1,27]) мг/кг.

Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы и ЧСС, измерение артериального давления (АД) неинвазивным методом, пульсоксиметрию, термометрию, определение газового состава вдыхаемой и выдыхаемой дыхательной смеси и контроль концентрации в них севофлурана. 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, где продолжали неинвазивный контроль гемодинамики. Продленную ИВЛ использовали у 44 (21,6%) больных.

Методика введения дексмететомидина. Использовали лекарственную форму Дексмедин (ООО «Аспект-фарма», Россия). Концентрат препарата разводили 0,9% раствором натрия хлорида, получая раствор, содержащий 4 мкг/мл дексмететомидина. Инфузию последнего начинали после вводной анестезии и продолжали в послеоперационный период. Скорость введения препарата с помощью шприцевого дозатора подбирали, учитывая ЧСС и уровень систолического АД (АДс). Допустимыми считали ЧСС > 50 мин⁻¹ и АДс > 90 мм рт. ст. Дозировка дексмететомидина варьировалась от 0,2 до 0,9 (0,40 [0,34–0,47]) мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. Инфузия продолжалась

4–8 (7,0 [6,0–8,0]) часов. Общая доза дексмететомидина составила 1,6–3,9 (2,6 [2,4–2,9]) мкг/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), артериальную гипертензию, требующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма, артериальную гипотензию, требующую вазопрессорной терапии. Учитывая, что введение дексмететомидина может сопровождаться снижением АД [10, 42], композитной конечной точкой исследования (композитный исход) считали развитие одного или нескольких ССО, за исключением артериальной гипотензии. Встречаемость последней учитывали отдельно.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (5–7-е сутки после операции) изучали уровень кардиальных биомаркеров. После забора проб венозной крови их подвергали центрифугированию; сыворотку замораживали и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Результаты лабораторного исследования кардиальных биомаркеров анализировали ретроспективно.

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

Уровень кардиоспецифического тропонина I (сTn I) в сыворотке крови количественно определяли с помощью набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dunex Тес., США). Значимым превышением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, являлся уровень $> 0,2\text{ нг/мл}$.

Изучали демографические показатели, физический статус по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA), наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ПИКР и ИКР МІСА [3], длительность анестезии, объем инфузии и операционную кровопотерю, а также уровень гемоглобина, гликемию и креатинемию, определенные до операции и в первые 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 Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представили в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR) между 25-м и 75-м перцентилями. Для описания номинальных данных рассчитывали их относительную частоту (fi). Сравнение количественных данных в 2 несвязанных выборках выполняли с помощью критерия Манна – Уитни, в связанных – с помощью критерия Вилкоксона. Отличия процентных долей номинальных данных оценивали с помощью точного критерия Фишера. Прогностическую значимость факта применения дексмететомидина в отношении риска развития ССО оценили с помощью логистической регрессии. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значимость (p). Отличия и выявленные зависимости считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных 1-й группы развития рефрактерной артериальной гипотензии не зарегистрировали. Стойкую выраженную брадикардию, обусловившую отказ от применения дексмететомидина, отметили в 3 наблюдениях (см. «Больные, исключенные из исследования»). От общего числа больных, получивших препарат ($n = 112$), частота этого осложнения составила 2,7%.

Не было межгрупповых отличий в длительности анестезии, объемах интраоперационной кровопотери и инфузионной терапии (табл. 2). Продолжительность анестезии в 1-й группе варьировалась от 120 до 560 мин, во 2-й группе – от 150 до 510 мин. Максимальная кровопотеря в 1-й группе была 900,0 мл, во 2-й группе – 1000,0 мл, продленную ИВЛ использовали одинаково часто. Основные лабораторные показатели до операции и в 1-е послеоперационные сутки не имели межгрупповых отличий.

В обеих группах не было зарегистрировано острой СН или декомпенсации хронической СН. Кардиальная летальность в группах не отличалась (табл. 3). Частота развития ССО без учета артериальных гипотензий (композитный исход) у больных, получивших дексмететомидин, была значимо ниже. У больных 1-й группы не было нефатальных ОИМ, преходящей ишемии миокарда, артериальной гипертензии и клинически значимых аритмий. При использовании дексмететомидина отметили выраженную тенденцию ($p < 0,1$) к большей частоте эпизодов артериальной гипотензии, требующей медикаментозной коррекции. Встречаемость остальных вариантов ССО не имела межгрупповых отличий. Также не различалась встречаемость более чем одного ССО у больного ($p = 0,229$): в 1-й группе таких наблюдений не было, во 2-й – их было 3.

Логистическая регрессия подтвердила, что применение дексмететомидина снижает (на 19%) риск развития ССО за исключением артериальной гипотензии (композитный исход): ОШ 0,1905, 95% ДИ 0,0530–0,6848, $p = 0,011$. Одновремен-

Таблица 2. Периоперационные показатели у обследованных больных**Table 2.** Perioperative parameters in the examined patients

Показатель	I группа	II группа	P
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–240,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,204
Кровопотеря, мл	100,0 [50,0–100,0]	100,0 [50,0–100,0]	0,078
Инфузия, мл/кг	13,9 [12,2–21,8]	13,3 [11,4–17,6]	0,265
Продленная ИВЛ, n (%)	26 (25,5)	17 (16,6)	0,169
До операции			
Креатинемия, мкмоль/л	89,0 [79,0–101,0]	90,0 [81,0–103,0]	0,392
Гликемия, ммоль/л	5,8 [5,3–6,7]	6,0 [5,2–6,5]	0,881
Гемоглобин, г/л	140,0 [129,0–152,0]	140,0 [131,0–147,0]	0,568
<i>1-е сутки после операции</i>			
Креатинемия, мкмоль/л	125,0 [96,7–134,2]	96,7 [93,4–108,6]	0,377
Гликемия, ммоль/л	5,9 [5,4–7,0]	6,0 [4,7–7,4]	0,796
Гемоглобин, г/л	119 [110–133,5]	120,0 [111,5–127,5]	0,475

Таблица 3. Периоперационные ССО у больных сравниваемых групп**Table 3.** Perioperative cardiovascular complications in patients of the compared groups

Осложнения	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
Кардиальная летальность	1 (0,98)	1 (0,98)	1,0
Нефатальный периоперационный ОИМ	–	2 (1,96)	0,497
Преходящая ишемия миокарда	–	3 (2,94)	0,246
ТЭЛА	1 (0,98)	2 (1,96)	1,0
ОНМК	1 (0,98)	1 (0,98)	1,0
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	–	5 (4,9)	0,059
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	–	2 (1,96)	0,497
Композитный исход	3 (2,9)	14 (13,7)	0,009
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	14 (13,7)	5 (4,9)	0,051

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения.

но существенно (в 3,6 раза) возрастает риск артериальной гипотензии: ОШ 3,5787, 95% ДИ 1,1254–11,3796, $p = 0,031$.

Потребность в продленной послеоперационной ИВЛ ассоциировалась как с композитным исходом (ОШ 2,8378, 95% ДИ 1,0124–7,9547, $p = 0,0473$), так и с артериальной гипотензией (ОШ 36,8667, 95% ДИ 7,9656–170,6279, $p < 0,0001$).

Предоперационный уровень NT-proBNP в группах не отличался (табл. 4), варьируясь у больных 1-й группы в диапазоне 143–1027 пг/мл, во 2-й – 51–1267 пг/мл. После операции (II этап) медианные значения показателя в 2-й группе были выше, чем в 1-й. Через 5–7 суток после операций межгрупповых отличий не было.

Медианные значения сTnI в периоперационный период у больных обеих групп не выходили за пределы референсных значений (табл. 4). На I этапе уровень этого биомаркера в группах не отличался, а на II и III этапах в 1-й группе был ниже, чем во 2-й. У больных, получивших дексметомидин, гипертропонинемии на этапах исследования не было. Встречаемость патологически повышенных значений сTnI во 2-й группе на II и III этапах составила 2,9% (3 наблюдения) и 0,98% (1 наблюдение). Межгрупповые отличия относительных частот этого ла-

бораторного признака были статистически незначимы ($p = 0,246$ и $p = 1,0$).

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) [4]. Таких больных в 1-й группе было 52 (34 мужчины и 18 женщин) и во 2-й – 55 (39 мужчин и 16 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст (65,0 [60,0–70,5] и 67 [63,0–71,0] лет; $p = 0,214$), ИМТ (27,3 [24,7–30,4] и 26,8 [24,7–29,2] кг/м²; $p = 0,418$) и длительность анестезии (180,0 [180,0–307,5] и 180,0 [180,0–230,0] мин; $p = 0,736$).

Периоперационные ССО, составляющие композитный исход, диагностировали у 3 (5,8%) больных 1-й подгруппы и у 13 (23,6%) – 2-й ($p = 0,013$). Артериальную гипотензию зарегистрировали в 10 (19,2%) наблюдениях 1-й подгруппы и в 4 (7,3%) – 2-й ($p = 0,087$). У больных с повышенным уровнем NT-proBNP сохранялась ассоциированность назначения дексметомидина с композитным исходом: ОШ 0,1492, 95% ДИ 0,0406–0,5492, $p = 0,004$. Значимой связи применения агониста α_2 -АР с развитием артериальной гипотензии не было: ОШ 3,0357, 95% ДИ 0,8879–10,3793, $p = 0,077$.

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	Этапы	1-я группа	2-я группа	p
NT-proBNP, пг/мл	1	221,5 [193,3–306,5]	237,8 [171,3–310,1]	0,572
	2	237,0 [205–303,5]	289,0 [217,5–409,5]	0,007
	3	250,5 [198,8–302,0]	259,6 [171,0–421,6]	0,933
сTnI, нг/мл	1	0,017 [0,011–0,024]	0,019 [0,011–0,028]	0,196
	2	0,02 [0,011–0,029]	0,02 [0,015–0,039]	0,050
	3	0,018 [0,014–0,024]	0,028 [0,018–0,033]	0,0002

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

Таблица 5. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых подгрупп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP
Table 5. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared subgroups with elevated preoperative NT-proBNP level

Показатель	Этапы	1-я подгруппа	2-я подгруппа	p
NT-proBNP, пг/мл	1	305,0 [249,5–381,0]	305,0 [263,75–384,75]	0,477
	2	295,5 [231,0–398,0]	346,0 [276,0–569,0]	0,021
	3	264,0 [237,5–410,0]	295,0 [222,0–560,0]	0,389
сTnI, нг/мл	1	0,017 [0,014–0,021]	0,020 [0,011–0,030]	0,274
	2	0,019 [0,013–0,036]	0,024 [0,014–0,039]	0,095
	3	0,017 [0,014–0,019]	0,028 [0,017–0,032]	0,002

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

Уровень NT-proBNP в 1-й подгруппе был ниже, чем во 2-й, на этапе II (табл. 5), других межгрупповых отличий не было. сTnI не отличался у больных выделенных подгрупп на I и II этапах. Перед выпиской из стационара медианные значения биомаркера были выше во 2-й подгруппе (табл. 5).

Таким образом, результаты основного и post-hoc анализов дают основания констатировать, что у больных высокого риска, оперируемых на сосудах, периоперационное назначение дексмететомидина снижает частоту различных ССО за исключением клинически значимой артериальной гипотензии. Риск этого осложнения на фоне введения препарата может значимо возрастать.

Обсуждение

При обсуждении влияния агонистов α_2 -АР на риск периоперационных ССО в некардиальной хирургии следует учитывать, что ряд обширных исследований, посвященных этой проблеме, не включает анализ эффектов дексмететомидина. В этих работах изучали результаты применения клофелина и мивазерола или нескольких агонистов α_2 -АР вместе [15, 43, 44]. Дексмететомидин, мивазерол и клофелин обладают разной степенью сродства к центральным α_2 -АР, имидазолиновым рецепторам и периферическим α_1 -АР, что результируется в фармакодинамических отличиях [2, 6, 27]. Кроме того, в публикациях существенно варьируются схемы и пути введения препаратов [43, 44]. Вероятно, результаты таких работ не могут прямо экстраполироваться на изученную клиническую ситуацию.

Как показало настоящее исследование, у больных с высоким кардиальным риском, оперируемых на со-

судах, периоперационная инфузия дексмететомидина снижала риск композитного исхода, включавшего различные ССО за исключением артериальной гипотензии. Преходящая ишемия миокарда и нефатальный ОИМ у больных, получивших агонист α_2 -АР, не развивались. Эти данные указывают на реализацию дексмететомидиновой кардиопротекции и, возможно, противовоспалительного эффекта с уменьшением эндотелиальной дисфункции [40]. В последние годы связь периоперационных ССО с воспалением, нарушением функции эндотелия и системы гемостаза привлекает все большее внимание [21].

Наши данные не совпали с результатами метаанализов, не выявивших значимого влияния препарата на частоту периоперационных ССО в некардиальной хирургии [8, 26, 33]. Вместе с тем, следует иметь в виду, что эти метаанализы включали материалы достаточно разнородных публикаций, среди которых лишь единичные были посвящены использованию дексмететомидина в сосудистой хирургии.

В одноцентровых исследованиях по применению дексмететомидина в сосудистой хирургии было отмечено значимое снижение проявлений ишемии миокарда [35], отсутствие периоперационных ССО [38], благоприятное влияние на гемодинамические и нейроэндокринные показатели [37]. Получены доказательства дексмететомидиновой кардиопротекции и в других областях некардиальной хирургии [46]. Поэтому представляется вполне обоснованным мнение ряда авторов о необходимости продолжать изучение эффектов дексмететомидина в клинике [11]. Тем более что кардиопротективные эффекты препарата при ишемии-реперфузии установлены в многочисленных экспериментальных исследованиях [4, 10, 39].

Влияние дексмететомидина на сердечную мышцу является многокомпонентным. В ранних исследованиях акцентировали внимание на системных гемодинамических эффектах, прежде всего, урежении ЧСС, благоприятно сказывающемся на кислородном балансе миокарда [30]. Наряду с системными эффектами активно изучают прямые эффекты дексмететомидина на венозный кровоток. Установлено, что препарат обладает «двунаправленным» действием [49]: его малые концентрации вызывают коронарную вазодилатацию, видимо, обусловленную активацией в сосудистой стенке кальций-зависимых калиевых каналов высокой проводимости и эндотелиальной синтазы оксида азота; при увеличении концентрации препарат начинает взаимодействовать с α_2 -АР гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, было показано, что в ишемизированном сердце препарат перераспределяет коронарный кровоток в эндокардиальные слои миокарда, сохраняя перфузию ишемизированных зон и снижая кислородный дефицит [25]. Уменьшение эффекта коронарного «обкрадывания» обусловлено тем, что в неишемизированных зонах миокарда агонист α_2 -АР вызывает вазоконстрикцию, которая в ишемизированных участках ослабляется факторами местной регуляции. Подтверждением кардиопротективного действия дексмететомидина при коронарогенных осложнениях является уменьшение интенсивности стенокардитических приступов во время установки стентов [5].

В результате изучения прямого защитного действия препарата на кардиомиоциты [48] были продемонстрированы его противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [19, 36]. В настоящее время проявлениями дексмететомидиновой кардиопротекции считают уменьшение ишемически-реперфузионного повреждения, угнетение аритмогенеза и предупреждение сократительной дисфункции [10].

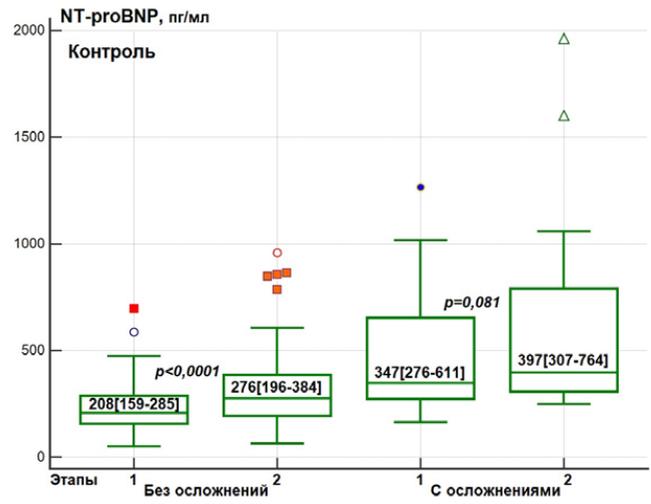
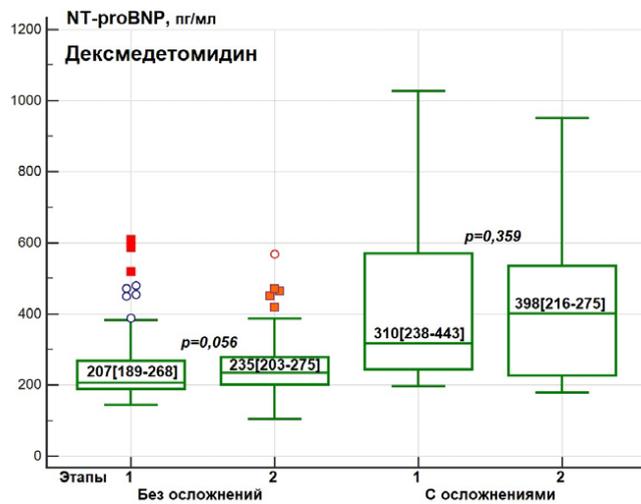
Показано, что дексмететомидин обладает пре- и посткондиционирующим действием на миокард, реализуемым через рецепторы, связанные с G-белком, и активацию «киназы восстановления после реперфузионного повреждения» (англ. reperfusion injury salvage kinase – RISK), а также открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов [10, 39], роль которых в кардиопротекции детально описана [39]. Путь RISK включает группу протеинкиназ, участвующих во внутриклеточном защитном сигнальном пути, активация которого сопровождается фосфорилированием протеинкиназы С, эндотелиальной синтазы оксида азота и киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK3 β) [22, 39]. Фосфорилирование последней предотвращает открытие гигантской митохондриальной поры и гибель клеток. Установлено влияние дексмететомидина еще на ряд внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих в кардиомиоцитах воспаление и апоптоз [47], антиоксидантную защиту и аутофагию [9]. В уменьшении последствий окислитель-

ного стресса, воспалительных реакций и апоптоза важную роль играет запуск сигнального каскада фосфоинозитид-3-киназа/киназа Akt/мишень рапамицина млекопитающих (PI3K/Akt/mTOR) [39], регулирующего трансляцию мРНК и синтез белков в рибосомах. Еще одним эффектом активации сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR является усиление фосфорилирования GSK3 β [39] и регулирующее влияние на митохондрии. В последние годы продемонстрировано, что антиапоптотическое действие дексмететомидина может реализовываться через микроРНК и экспрессию специфических регуляторных белков [10, 41]. Обсуждают возможность запуска кардиопротекции путем активации ацетилхолиновых рецепторов и других рецепторных структур, а также ряд других внутриклеточных механизмов [10, 13, 23, 39].

На фоне обширной экспериментальной доказательной базы данные о протективных эффектах дексмететомидина у хирургических больных выглядят скромно. Опубликованы результаты метаанализов, подтвердившие наличие кардиопротективных и противовоспалительных эффектов дексмететомидина в кардиохирургии [15]. Улучшение защиты миокарда проявлялось уменьшением послеоперационного уровня кардиоспецифических тропонинов и креатинкиназы-МВ [12], а противовоспалительный эффект – снижением послеоперационного прироста интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) [12]. Подобные метаанализы, посвященные применению дексмететомидина в некардиальной хирургии, крайне немногочисленны. Например, в смешанной популяции хирургических больных показано, что периоперационная инфузия дексмететомидина снижает уровень в крови IL-6, ФНО- α и С-реактивного белка, одновременно повышая содержание IL-10 [40]. Лабораторные признаки кардиопротекции в метаанализах не оценивали, ограничиваясь изучением клинических исходов [8, 15, 26, 33]. Маркеры повреждения миокарда изучали лишь в одноцентровых исследованиях, при этом были получены доказательства меньшей степени повреждения кардиомиоцитов у больных, получивших дексмететомидин [35, 46].

Предпринятая нами попытка оценить биохимические показатели кардиопротекции не предоставила четких доказательств ее реализации. У больных, получивших дексмететомидин, значения сTnI на II и III этапах, а также отсутствие на этих этапах гипертропониемии может указывать на лучшую сохранность миокарда [32]. С другой стороны, межгрупповое отличие уровня сTnI сразу после оперативных вмешательств по всем обследованным находилось на границе статистической значимости, а при post-hoc анализе не подтвердилось. Межгрупповые различия встречаемости гипертропониемии на этапах исследования также не имели статистического подтверждения.

Меньшие значения NT-proBNP на II этапе в группе дексмететомидина могут свидетельствовать



Периоперационная динамика NT-proBNP у больных исследованных групп с отсутствующими и развившимися ССО
Perioperative dynamics of NT-proBNP in patients of the studied groups with absent and developed cardiovascular complications

о лучшем функциональном состоянии миокарда и меньшей степени его напряжения [1]. Вместе с тем, послеоперационный уровень биомаркера не является однозначным критерием качества кардиопротекции и показателем риска развития ССО [32]. На этом этапе поступление NT-proBNP в кровь определяется комплексом факторов, включая неспецифическую реакцию на операционный стресс [1]. Кроме того, дополнительный анализ у больных с отсутствующими и развившимися ССО продемонстрировал в группах практически одинаковую динамику и близкие значения биомаркера в ранний послеоперационный период (рисунок). Единственным значимым изменением был прирост NT-proBNP у больных контрольной группы без осложнений, что вряд ли можно трактовать как показатель худшей кардиопротекции.

Таким образом, зарегистрированные в настоящем исследовании значения кардиальных биомаркеров не поддаются уверенной однозначной трактовке, хотя и не исключают реализации дексмететомидиновой кардиопротекции. Тем не менее, наши данные не совпадают с результатами авторов, сообщающих о значимом снижении под влиянием дексмететомидина поступления в кровь маркеров повреждения миокарда [35, 46].

Несмотря на обсуждавшиеся положительные эффекты дексмететомидина, результаты его назначения для снижения риска ССО в сосудистой хирургии являются примером неоптимального соотношения эффективности и безопасности лекарственного средства. В результате назначения препарата значительно возрастает риск артериальной гипотензии, на что указывают многие авторы [5]. По нашим данным, артериальная гипотензия была отчетливо ассоциирована с потребностью в продленной ИВЛ. Это подчеркивает связь нежелательной гемодинамической реакции с неблагоприятным течением раннего послеоперационного периода. В одном из первых исследований, посвященных применению дексмететомидина в сосудистой хирургии, авторы указывали, что агонист α_2 -АР полезен для

кардиопротекции, но может потребовать дополнительных фармакологических мер по поддержанию АД [38]. Наши данные о повышении риска артериальной гипотензии у всех обследованных в 3,6 раза практически совпали с результатами [8], свидетельствующими об увеличении вероятности развития осложнения в 3,8 раза. Представило интерес, что при предоперационном напряжении миокарда, приводящем к повышению уровня NT-proBNP [1], ассоциированность назначения дексмететомидина с развитием нежелательной гемодинамической реакции не подтвердилась. Можно предположить, что у этой категории больных с максимально повышенным риском ССО реализовывались не только гипотензивные эффекты дексмететомидина, но и риски дестабилизации гемодинамики, обусловленные дисфункцией миокарда [1]. Тем не менее, тенденция ($p < 0,1$) к повышению частоты артериальной гипотензии при назначении препарата в этих наблюдениях прослеживалась достаточно отчетливо.

Артериальная гипотензия, обусловленная дексмететомидином, имеет комплексный патогенез. Умеренные и низкие концентрации препарата в плазме крови, взаимодействуя с пресинаптическими α_2 -АР, вызывают снижение симпатического тонуса центральной нервной системы (симпатолитический эффект), уменьшают выброс норадреналина в периферических синапсах симпатической нервной системы и активируют α_2 -АР в сосудистом эндотелии, что приводит к вазодилатации. Симпатолитический эффект с уменьшением содержания норадреналина и адреналина в крови сохраняется в течение достаточно длительного времени после прекращения введения дексмететомидина [10, 42].

В плане дискуссии можно отметить, что артериальная гипотензия не создает абсолютных противопоказаний к использованию препарата, если у отдельных категорий больных реализация его кардиопротективных эффектов представляется необходимой и оправдывает назначение вазопрессоров. Вместе с тем, такой лечебно-профилактический

прием, безусловно, не может быть рекомендован для рутинного использования в некардиальной хирургии, как и указывают современные клинические рекомендации [14, 18, 20].

Отрицательный хронотропный эффект агонистов α_2 -АР может быть фактором кардиопротекции, а может приводить к нежелательной брадикардии [5, 8, 26]. Урежение ЧСС обусловлено симпатоллизисом, активацией некоторых подтипов ацетилхолиновых рецепторов и повышением тонуса блуждающего нерва [10, 42]. По нашим данным, стойкая брадикардия в отдельных наблюдениях требует прекращения введения препарата, что также ухудшает соотношение его эффективности и безопасности.

В заключение отметим, что, несмотря на указанные недостатки дексмететомидина, категорический отказ от его назначения с целью кардиопротекции и прекращение соответствующих исследований представляются обоснованным не в полной мере. Перспективным направлением может явиться установление минимально достаточных дозировок препарата, обеспечивающих кардиопротекцию и противовоспалительный эффект, но не вызывающих гемодинамических нарушений. Такие дозировки до настоящего времени не верифицированы, что является ограничением метаанализов [8, 15, 26]. Не исключено, что уточнение показаний, стандартизация клинических моделей и схем введения дексмететомидина сможет обеспечить результаты, которые вернут интерес клиницистов к кардиопротекции с помощью этого агониста α_2 -АР.

Основными ограничениями исследования являются незаслепленность, отсутствие плацебо-контроля и данных о развитии ССО в постгоспитальный период. Недостаточное число наблюдений, в которых диагностировали отдельные виды ССО, не позволило оценить влияние дексмететомидина на риск их развития. Кроме того, отсутствовала техническая возможность определять кардиальные биомаркеры в предоперационный период, что ограничивало эффективность оценки степени кардиального риска.

Выводы

1. У больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах, периоперационная инфузия дексмететомидина в дозе 0,40 [0,34–0,47] мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ в течение 7,0 [6,0–8,0] часов снижает риск композитного исхода, включающего кардиальную летальность, нефатальный ОИМ, ишемию миокарда, ТЭЛА, ОНМК, артериальную гипертензию и нарушения сердечного ритма, при этом существенно возрастает риск артериальной гипотензии.

2. Периоперационная динамика сTnI и NT-proBNP у хирургических больных высокого кардиального риска, получающих дексмететомидин, нуждается в дальнейших исследованиях.

3. Начало инфузии дексмететомидина в 2,7% наблюдений сопровождается выраженной брадикардией, требующей отмены препарата.

Конфликт интересов. Дексмететомидин, назначавшийся больным при выполнении настоящего исследования, входил в партию препарата, безвозмездно переданного ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» кафедре анестезиологии и реаниматологии Ярославского государственного медицинского университета.

Conflict of interest. Dexmedetomidine, prescribed to patients during this study, was part of a batch of the drug donated by CJSC “Firm EUROSERVICE” to the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Yaroslavl State Medical University.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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, № 5. – С. 7–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.
2. Лестева Н. А., Дрягина Н. В., Кондратьев А. Н. Динамика лабораторных маркеров системного воспаления при нейрохирургических операциях с использованием α -2-адреноагонистов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 19–27. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-19-27.
3. 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.
4. Улиткина О. Н., Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Бершадский Ф. Ф. Органопротекторные свойства дексмететомидина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 55–61. DOI: 2078-5658-2018-15-2-55-61.
5. Царьков А. В., Левит А. Л. Дексмететомидин и комбинация бензодиазепина с фентанилом при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий. Сравнительный анализ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 33–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-33-40.

REFERENCES

1. 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. 5, pp. 7–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.
2. Lesteva N.A., Dryagina N.V., Kondratiev A.N. Dynamics of laboratory markers of systemic inflammation in neurosurgical operations using α -2-adrenoagonists. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 6, pp. 19–27. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-19-27.
3. 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.
4. Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Bershadskiy F.F. Protective effect of dexmedetomidine. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 55–61. (In Russ.) DOI: 2078-5658-2018-15-2-55-61.
5. Tsarkov A.V., Levit A.L. Dexmedetomidine and the combination of benzodiazepine and fentanyl in elective endovascular stenting of the coronary arteries. Comparative analysis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 33–40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-33-40.

6. Aantaa R., Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient // *Eur J Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 361–372. DOI: 10.1017/S0265021506000378.
7. Aantaa R., Kanto J., Scheinin M. et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 73, № 2. – P. 230–235. DOI: 10.1097/0000542-199008000-00007.
8. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Anaesthesia.* – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 4–14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x.
9. Borger M., von Haefen C., Bühner C. et al. Cardioprotective effects of dexmedetomidine in an oxidative-stress in vitro model of neonatal rat cardiomyocytes // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 1206. DOI: 10.3390/antiox12061206.
10. Castillo R. L., Ibacache M., Cortínez I. et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1641. DOI: 10.3389/fphar.2019.01641.
11. Chalikonda S. A. Alpha2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events // *AANA J.* – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 103–108. PMID: 19388504.
12. Chen M., Li X., Mu G. Myocardial protective and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis // *J Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 5–16. DOI: 10.1007/s00540-021-02982-0.
13. Chen Z. R., Hong Y., Wen S. H. et al. Dexmedetomidine pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating STAT3 signaling // *Anesth Analg.* – 2023. – Vol. 137, № 2. – P. 426–439. DOI: 10.1213/ane.00000000000006487.
14. 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.
15. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 3, № 3. – P. CD004126. DOI:10.1002/14651858.CD004126.pub3.
16. Fleisher L. A., Beckman J. A., Brown K. A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, № 17. – P. 1971–1996. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185700.
17. 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.
18. 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.
19. Guler L., Bozkirli F., Bedirli N. et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study // *Adv Clin Exp Med.* – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 683–689. DOI: 10.17219/acem/37214.
20. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. 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.
21. Handke J., Scholz A. S., Gillmann H. J. et al. elevated presepsin is associated with perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications in elevated-risk patients undergoing noncardiac surgery: the leukocytes and cardiovascular perioperative events study // *Anesth Analg.* – 2019. – Vol. 128, № 6. – P. 1344–1353. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003738.
22. Hausenloy D. J., Tsang A., Yellon D. M. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postcon-
6. Aantaa R., Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, vol. 23, no. 5, pp. 361–72. DOI: 10.1017/S0265021506000378.
7. Aantaa R., Kanto J., Scheinin M. et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1990, vol. 73, no. 2, pp. 230–235. DOI: 10.1097/0000542-199008000-00007.
8. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, no. 1, pp. 4–14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x.
9. Borger M., von Haefen C., Bühner C. et al. Cardioprotective effects of dexmedetomidine in an oxidative-stress in vitro model of neonatal rat cardiomyocytes. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 6, pp. 1206. DOI: 10.3390/antiox12061206.
10. Castillo R.L., Ibacache M., Cortínez I. et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches. *Front Pharmacol*, 2020, vol. 10, pp. 1641. DOI: 10.3389/fphar.2019.01641.
11. Chalikonda S.A. Alpha2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events. *AANA J*, 2009, vol. 77, no. 2, pp. 103–108. PMID: 19388504.
12. Chen M., Li X., Mu G. Myocardial protective and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*, 2022, vol. 36, no. 1, pp. 5–16. DOI: 10.1007/s00540-021-02982-0.
13. Chen Z.R., Hong Y., Wen S.H., Zhan Y.Q., Huang W.Q. Dexmedetomidine pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating STAT3 signaling. *Anesth Analg*, 2023, vol. 137, no. 2, pp. 426–439. DOI: 10.1213/ane.00000000000006487.
14. 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.
15. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 3, no. 3, pp. CD004126. DOI:10.1002/14651858.CD004126.pub3.
16. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 2007, vol. 116, vol. 17, pp. 1971–1996. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185700.
17. 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.
18. 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.
19. Guler L., Bozkirli F., Bedirli N. et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study. *Adv Clin Exp Med*, 2014, vol. 23, no. 5, pp. 683–689. DOI: 10.17219/acem/37214.
20. 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.
21. Handke J., Scholz A.S., Gillmann H.J. et al. elevated presepsin is associated with perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications in elevated-risk patients undergoing noncardiac surgery: the leukocytes and cardiovascular perioperative events study. *Anesth Analg*, 2019, vol. 128, no. 6, pp. 1344–1353. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003738.
22. Hausenloy D.J., Tsang A., Yellon D.M. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postcondi-

- ditioning // *Trends Cardiovasc Med*. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 69–75. DOI: 10.1016/j.tcm.2005.03.001.
23. Hu B, Tian T, Li X. T. et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats // *Redox Rep*. – 202. – Vol. 8, № 1. – P. 2158526. DOI: 10.1080/13510002.2022.2158526.
 24. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z. et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – Vol. 1822, № 4. – P. 537–545. DOI:10.1016/j.bbadis.2011.12.013.
 25. Jalonen J, Halkola L., Kuttila K. et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 1995. – Vol. 9, № 5. – P. 519–524. DOI: 10.1016/s1053-0770(05)80134-x.
 26. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials // *Int J Clin Pharm*. – 2017. – Vol. 39, № 4. – P. 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8.
 27. Khan Z. P., Ferguson C. N., Jones R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role // *Anaesthesia*. – 1999. – Vol. 54, № 2. – P. 146–165. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x.
 28. Kocoglu H., Karaaslan K., Gonca E. et al. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats // *Curr Ther Res Clin Exp*. – 2008. – Vol. 69, № 2. – P. 150–158. DOI: 10.1016/j.curtheres.2008.04.003.
 29. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, № 35. – P. 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
 30. Lawrence C. J., Prinzen F. W., de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand // *Anesth Analg*. – 1996. – Vol. 82, № 3. – P. 544–550. DOI: 10.1097/0000539-199603000-00021.
 31. Liu H., Zhang J., Peng K. et al. Protocol: dexmedetomidine on myocardial injury after noncardiac surgery – a multicenter, double-blind, controlled trial // *Perioper Med (Lond)*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 57. DOI: 10.1186/s13741-023-00348-6.
 32. Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelha F. et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation // *Eur J Anaesthesiol*. – 2023. – Vol. 40, № 12. P. 888–927. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001865.
 33. Peng K., Ji F. H., Liu H. Y. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis // *Clin Ther*. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 138–154. DOI:10.1016/j.clinthera.2018.10.022.
 34. Poldermans D., Bax J. J., Boersma E. et al. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur J Anaesthesiol*. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 92–137. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328334c017.
 35. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery // *Ann Card Anaesth*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 606–613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570.
 36. Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M. et al. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 118, № 2. – P. 473–480. DOI: 10.1213/ANE.000000000000060.
 37. Talke P., Chen R., Thomas B. et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery // *Anesth Analg*. – 2000. – Vol. 90, № 4. – P. 834–839. DOI: 10.1097/0000539-200004000-00011.
 38. Talke P., Li J., Jain U. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group // *Anesthesiology*. – 1995. – Vol. 82, № 3. – P. 620–633. DOI: 10.1097/0000542-199503000-00003.
 39. 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.
 40. Wang K., Wu M., Xu J. et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis // *Br J Anaesth*. – 2019. – Vol. 123, № 6. – P. 777–794. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027.
 23. Hu B, Tian T, Li X.T. et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats. *Redox Rep*, 2023, vol. 28, no. 1, pp. 2158526. DOI: 10.1080/13510002.2022.2158526.
 24. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z. et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta*, 2012, vol. 1822, no. 4, pp. 537–45. DOI:10.1016/j.bbadis.2011.12.013.
 25. Jalonen J, Halkola L., Kuttila K. et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1995, vol. 9, no. 5, pp. 519–524. DOI: 10.1016/s1053-0770(05)80134-x.
 26. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharm*, 2017, vol. 39, no. 4, pp. 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8.
 27. Khan Z.P., Ferguson C.N., Jones R.M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999, vol. 54, no. 2, pp. 146–65. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x.
 28. Kocoglu H., Karaaslan K., Gonca E. et al. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008, vol. 69, no. 2, pp. 150–158. DOI: 10.1016/j.curtheres.2008.04.003.
 29. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*, 2014, vol. 35, no. 35, pp. 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
 30. Lawrence C.J., Prinzen F.W., de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg*, 1996, vol. 82, no. 3, pp. 544–550. DOI: 10.1097/000539-199603000-00021.
 31. Liu H., Zhang J., Peng K. et al. Protocol: dexmedetomidine on myocardial injury after noncardiac surgery – a multicenter, double-blind, controlled trial. *Perioper Med (Lond)*, 2023, vol. 12, no. 1, pp. 57. DOI: 10.1186/s13741-023-00348-6.
 32. Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelha F. et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, vol. 40, no. 12, pp. 888–927. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001865.
 33. Peng K., Ji F.H., Liu H.Y. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*, 2019, vol. 41, no. 1, pp. 138–154.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2018.10.022.
 34. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*, 2010, vol. 27, no. 2, pp. 92–137. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328334c017.
 35. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann Card Anaesth*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 606–613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570.
 36. Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M. et al. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth Analg*, 2014, vol. 118, no. 2, pp. 473–480. DOI: 10.1213/ANE.000000000000060.
 37. Talke P., Chen R., Thomas B. et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000, vol. 90, no. 4, pp. 834–839. DOI: 10.1097/0000539-200004000-00011.
 38. Talke P., Li J., Jain U., Leung J. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1995, vol. 82, no. 3, pp. 620–633. DOI: 10.1097/0000542-199503000-00003.
 39. 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.
 40. Wang K., Wu M., Xu J. et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2019, vol. 123, no. 6, pp. 777–794. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027.

41. Wang L., Tang S., Wang Z. et al. The administration of dexmedetomidine changes microRNA expression profiling of rat hearts // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 120. – P. 109463. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109463.
42. Weerink M. A. S., Struys M. M. R. F., Hannivoort L. N. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56, № 8. – P. 893–913. DOI: 10.1007/s40262-017-0507-7.
43. Wijesundera D. N., Bender J. S., Beattie W. S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 4. – P. CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
44. Wijesundera D. N., Choi P. T., Badner N. H. et al. A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study // *Can J Anaesth.* – 2014. – Vol. 61, № 11. – P. 995–1003. DOI: 10.1007/s12630-014-0226-6.
45. Wijesundera D. N., Naik J. S., Beattie W. S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis // *The American journal of medicine.* – 2003. – Vol. 114, № 9. – P. 742–752. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00165-7.
46. Xu L., Hu Z., Shen J. et al. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 879–883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296.
47. Yang Y. F., Wang H., Song N. et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling // *J Inflamm Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1217–1233. DOI: 10.2147/jir.S292263.
48. Yoshitomi O., Cho S., Hara T. et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs // *Shock.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 92–97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb
49. Zhou S. Z., Li Z. M., Liu X. R. et al. Bidirectional regulatory effects of dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 1621–1626. DOI: 10.12659/msm.903501.
41. Wang L., Tang S., Wang Z. et al. The administration of dexmedetomidine changes microRNA expression profiling of rat hearts. *Biomed Pharmacother*, 2019, vol. 120, pp. 109463. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109463.
42. Weerink M.A.S., Struys M.M.R.F., Hannivoort L.N. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*, 2017, vol. 56, no. 8, pp. 893–913. DOI: 10.1007/s40262-017-0507-7.
43. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, no. 4, pp. CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
44. Wijesundera D.N., Choi P.T., Badner N.H. et al. A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study. *Can J Anaesth*, 2014, vol. 61, no. 11, pp. 995–1003. DOI: 10.1007/s12630-014-0226-6.
45. Wijesundera D.N., Naik J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *The American journal of medicine*, 2003, vol. 114, no. 9, pp. 742–752. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00165-7.
46. Xu L., Hu Z., Shen J., McQuillan P.M. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, vol. 41, no. 11, pp. 879–883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296.
47. Yang Y.F., Wang H., Song N. et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling. *J Inflamm Res*, 2021, vol. 14, pp. 1217–1233. DOI: 10.2147/jir.S292263.
48. Yoshitomi O., Cho S., Hara T. et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock*, 2012, vol. 38, no. 1, pp. 92–97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb.
49. Zhou S.Z., Li Z.M., Liu X.R. et al. Bidirectional regulatory effects of dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro. *Med Sci Monit*, 2017, vol. 23, pp. 1621–1626. DOI: 10.12659/msm.903501.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козлов Игорь Александрович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 63/1/2.

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

Соколов Дмитрий Александрович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: +7(4852) 58-91-13;

врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7, тел.: +7(4852) 58-23-42.

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

Любошевский Павел Александрович

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: +7(4852) 58-91-13;

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.

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

Sokolov Dmitrii A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia, phone: +7 (4852) 58-91-13.

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, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia, phone: +7 (4852) 58-91-13;

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

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



Протокол персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза

А. Д. ЛИФАНОВА, А. А. ГРАЖДАНКИН, П. И. МИРОНОВ, И. И. ЛУТФАРАХМАНОВ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить безопасность и эффективность протокола персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания в условиях ускоренной реабилитации после расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 19 пациентов, оперированных в условиях комбинированной торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии: общую анестезию проводили пропофолом или севофлураном/десфлураном с добавлением кетамина + 6–8 мл/ч 0,25% ропивакаина, в послеоперационном периоде 0,125% бупивакаина вводили со скоростью 8–15 мл/ч. В группе сравнения ($n = 21$) опиоиды использовали как компонент общей анестезии и мультимодальной анальгезии. Оценивали интра- и послеоперационное потребление опиоидов, выраженность болевого синдрома, опиоид-опосредованные побочные эффекты и сроки послеоперационной реабилитации.

Результаты. У пациентов основной группы медианы миллиграмм-эквивалентов морфина были значимо ниже, чем в контроле (103 против 148 и 91 против 404 соответственно; $p = 0,001$ для обоих сравнений). Значения числовой шкалы боли значимо не отличались между группами. Побочные эффекты были значимо меньше в группе лечения (26% против 62%; $p = 0,026$). Были значимые различия в сравниваемых группах в сроках восстановления функции кишечника, начала регулярного питания и перевода из послеоперационной палаты в пользу опиоид-сберегающего обезболивания ($p = 0,037$, $p = 0,046$ и $p = 0,023$ соответственно).

Вывод. Применение протокола персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания в условиях ускоренной реабилитации пациентов, перенесших расширенные робот-ассистированные операции на органах малого таза, способствовало уменьшению потребления опиоидов, побочных эффектов и сроков послеоперационной реабилитации без влияния на выраженность болевого синдрома.

Ключевые слова: робот-ассистированные операции, опиоид-сберегающее обезбоживание, торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия, потребление опиоидов, ускоренная реабилитация

Для цитирования: Лифанова А. Д., Гражданкин А. А., Миронов П. И., Лутфаракманов И. И. Протокол персонализированного опиоид-сберегающего обезбоживания расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 18–26. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-18-26.

Personalized opioid-sparing pain relief protocol for advanced robot-assisted pelvic surgery

A. D. LIFANOVA, A. A. GRAZHDANKIN, P. I. MIRONOV, I. I. LUTFARAKHMANOV

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the safety and efficacy of a personalized opioid-sparing pain relief protocol in the context of enhanced rehabilitation after advanced robot-assisted pelvic surgery.

Materials and methods. The prospective study included 19 patients who underwent surgery under combined thoracic epidural anesthesia/analgesia: general anesthesia was administered with propofol or sevoflurane/desflurane with ketamine + 6–8 ml/hour of 0.25% ropivacaine, in the postoperative period 0.125% bupivacaine was administered at a rate of 8–15 ml/hour. In the comparison group ($n = 21$), opioids were used as a component of general anesthesia and multimodal analgesia. Intra- and postoperative opioid consumption, pain severity, opioid-related side effects, and timing of postoperative rehabilitation were evaluated.

Results. In the study group, the median milligram equivalents of morphine were significantly lower than in the control group (103 versus 148 and 91 versus 404, respectively; $p = 0.001$ for both comparisons). The values of the numerical pain scale did not differ significantly between the groups. Side effects were significantly lower in the treatment group (26% vs. 62%; $p = 0.026$). There were significant differences in the timing of intestinal function recovery, initiation of regular diet and transfer from the recovery room in favor of opioid-sparing pain relief ($p = 0.037$; $p = 0.046$; and $p = 0.023$; respectively).

Conclusions. The use of a personalized opioid-sparing pain relief protocol in the context of enhanced rehabilitation of patients underwent the advanced robot-assisted pelvic surgery helped to reduce opioid consumption, side effects, and postoperative rehabilitation without affecting the severity of pain.

Key words: robotic-assisted surgery, opioid-sparing analgesia, thoracic epidural anesthesia/analgesia, opioid consumption, enhanced rehabilitation

For citation: Lifanova A. D., Grazhdankin A. A., Mironov P. I., Lutfarakhmanov I. I. Personalized opioid-sparing pain relief protocol for advanced robot-assisted pelvic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 18–26. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-18-26.

Для корреспонденции:

Ильдар Ильдусович Лутфаракманов
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru

Correspondence:

Ildar I. Lutfarakhmanov
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru

Введение

Интраоперационное введение опиоидов считается ключевым компонентом сбалансированной общей анестезии [8], однако связано с опосредованными побочными эффектами, которые ведут

к увеличению послеоперационных осложнений и являются источником патологической зависимости [11]. С введением концепции ускоренного послеоперационного восстановления ERAS актуальным стало более эффективное обезбоживание, которое сводит к минимуму возникновение опиоид-

средованных побочных эффектов опиоидов. Концепция безопиоидной анестезии (БОА) основана на том, что гормональный стресс, симпатические и воспалительные реакции могут быть устранены мультимодальной комбинацией неопиоидных препаратов различных фармакологических классов [17, 27]. Начиная с 2000-х гг. протоколы БОА распространяются во всем мире, обеспечивая адекватный анальгетический контроль и оптимизируя послеоперационное восстановление. Данные литературы, касающиеся БОА, остаются спорными, и не все анестезиологические исследования подтверждают ее пользу. Некоторые авторы сообщали, что потребление опиоидов в послеоперационном периоде не изменилось, хотя отсутствие изменений могло быть подвержено неизменной практикой их назначения [7, 25]. Последнее опубликованное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало отрицательный результат, но оно было сосредоточено только на опосредованных побочных эффектах опиоидов [5]. В другом РКИ БОА не уступала опиоидной анестезии в течение 2 послеоперационных дней (ПОД), но с точки зрения послеоперационного восстановления имела недостаток по времени пробуждения и восстановления ориентации [10]. В более широком контексте метаанализ не подтвердил клинического преимущества БОА в контроле боли или снижении потребления опиоидов [23]. Однако недавний метаанализ, в котором было принято более строгое определение БОА, продемонстрировал более низкую потребность в опиоидах, но только в первые 2 часа после операции [21].

Насколько нам известно, на сегодняшний день не оценивалось влияние БОА на послеоперационное течение после расширенных робот-ассистированных операций на органах малого таза (РРОМТ). Данные травматичные хирургические вмешательства проводятся чаще всего у пожилых пациентов и сопровождаются комплексом соматических, висцеральных и воспалительных компонентов боли, приводящих к послеоперационным осложнениям. До 2019 г. в Клинике Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) опиоиды в послеоперационном периоде назначали рутинно большинству пациентов. Основываясь на стремлении улучшить и стандартизировать уход за пациентами, мы приступили к реализации комплексной реорганизации медицинской помощи, смоделированной на основе опубликованных рекомендаций [24], и предложили стратегию персонализированного опиоид-сберегающего обезболивания (ПОСО). Она основана на «индивидуально подобранных» планах обезболивания, которые составлялись с учетом оценки состояния пациента и хирургической процедуры с последующей переоценкой и корректировкой по мере необходимости, которая сочетала в себе краткосрочное применение торакальной эпидуральной анестезии/анальгезии (ТЭАА) в первые 1–3 ПОД и применение опиоид-сберегающей мультимодальной анальгезии

(ММА) в последующие ПОД. Эта стратегия могла не только максимизировать эффекты ТЭАА, но и теоретически уменьшить ее побочные эффекты в рамках протокола ERAS.

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы оценить, является ли данный подход безопасным и эффективным методом контроля боли и высокого качества послеоперационного восстановления, и может ли он привести к заметному снижению количества опиоидов, потребляемых при РРОМТ в условиях протокола ERAS.

Материалы и методы

Проспективное исследование с историческим контролем было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013). Этический экспертный совет БГМУ одобрил данное исследование (№ 10/05.12.2018 г.). Пациенты, перенесшие РРОМТ в период апробации протокола ПОСО (с января 2023 г. по сентябрь 2023 г.), ретроспективно сравнивались с когортой пациентов, перенесших РРОМТ до внедрения протокола (неограниченное потребление опиоидов, период с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г.).

В исследование были последовательно включены взрослые пациенты в возрасте 35–75 лет с индексом массы тела (ИМТ) 18–31 кг/м². Критериями невключения были: 1) повышенная чувствительность или нежелательные реакции к местным анестетикам или опиоидам; 2) хроническое (> 3 месяцев) употребление опиоидов, за исключением трамадола; 3) общепринятые противопоказания к эпидуральной анальгезии; 4) тяжелая сердечно-сосудистая дисфункция (фракция выброса левого желудочка < 40%, систолическое артериальное давление [АД] < 90 мм рт. ст., интервал QTc > 450 мс, частота сердечных сокращений [ЧСС] < 50 уд/мин); 5) тяжелая дисфункция печени (степень С по шкале Чайлд-Пью) или почек (заместительная почечная терапия); 6) неконтролируемая эпилепсия.

Стандартный протокол анестезии и послеоперационного ведения [20] использовали для всех пациентов, отличалась только анальгезия (рис. 1).

Интраоперационную артериальную гипотензию, гипертензию, брадикардию, наджелудочковую аритмию и гиповолемию лечили в соответствии с рекомендациями. Если среднее артериальное давление (САД) было < 60 мм рт. ст. или на 30% ниже исходного уровня, внутривенно вводили 50 мкг фенилэфрина. Если гипотензия сохранялась, начинали введение норадrenalина с дозы 1–2 мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ для достижения диапазона САД 60–100 мм рт. ст. При брадикардии < 45 уд/мин внутривенно вводили 0,5–1 мг атропина.

В предоперационном периоде пациенты были проинструктированы о том, как оценивать интенсивность боли с помощью числовой шкалы боли (ЧШБ). Чтобы улучшить соблюдение протокола,

Протокол ПОСО	Стандартный протокол
До операции	
Все пациенты: стандартное голодание и ограничение воды	
Парацетамол 1000 мг, габапентин 300 мг, цефексид 200 мг и трамадол 100 мг	
• Эпидуральный катетер	–
Мониторинг: пульсоксиметрия, неинвазивное / инвазивное АД, 5-канальная ЭКГ, глубина анестезии и нервно-мышечный мониторинг.	
Индукция анестезии	
• Антибиотикопрофилактика	
• Профилактика ПОТР: дексаметазон 4 мг	
• Выключение сознания: пропофол 1,5–2 мг/кг + кетамин 0,5 мг/кг	• Выключение сознания: пропофол 1,5–2 мг/кг
• Анальгезия: ✓ ТЭАА на уровне Th 7–10: нагрузочная доза 7 мл 0,25% ропивакаина	• Анальгезия: ✓ Опиоиды: фентанил 3 мкг/кг в/в
Миорелаксанты: на усмотрение врача анестезиолога-реаниматолога	
Поддержание анестезии	
• Ингаляционная анестезия: 1–3% севофлуран / 4–6% десфлуран (концентрация в выдыхаемом воздухе) с целевой МАК 1–1,5 в 40% воздушно-кислородной смеси (поток 1 л/мин) или	
• ТВВА: пропофол с целевой концентрацией 3–6 мкг/мл (5–7 мг/кг/ч)	
• ТЭАА: 0,25% ропивакаин со скоростью 6–8 мл/час	• Опиоиды: фентанил болюсом 0,7–1,4 мкг/кг в/в
• Анальгезия в соответствии с протоколом: ✓ Парацетамол 1 г в/в ✓ Нефопам 20 мг в/в ✓ Кетопрофен 50–100 мг в/в	• Анальгезия в соответствии с протоколом: ✓ Парацетамол 1 г в/в ✓ Нефопам 20 мг в/в ✓ Кетопрофен 50–100 мг в/в ± Морфин или промедол 10–20 мг в/в
Миорелаксанты: на усмотрение врача анестезиолога-реаниматолога	
Профилактика ПОТР: ондансетрон 4 мг	
Послеоперационная палата ОИТ	
• ТЭАА: 0,125% ропивакаина + 2 мкг/мл адреналина инфузионной помпой REHN-11 (Jiangsu Rehn Medtech Technology Co. Ltd, Китай). Начальная скорость 8 мл/час, максимальная 15 мл/час, дополнительные болюсные дозы 5 мл (время блокировки 1 час)	• Парацетамол 1000 мг каждые 6 часов
• Опиоидная анальгезия при прорывной боли	• Кетопрофен 15 мг/мл каждые 6 часов
	• Габапентин 100 мг дважды в день
	• Трамадол 50 мг при прорывной боли
	• Опиоидная анальгезия всегда
Лечение ПОТР	

Рис. 1. Подробный интервенционный протокол анестезии: в/в – внутривенно; МАК – минимальная альвеолярная концентрация; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота; ТВВА – тотальная внутривенная анестезия; ТЭАА – торакальная эпидуральная анестезия/анальгезия
 Fig. 1. Detailed interventional protocol of anesthesia: IV – intravenously; MAC – minimum alveolar concentration; ICU – intensive care unit; PONV – postoperative nausea and vomiting; TIVA – total intravenous anesthesia; TEAA – thoracic epidural anesthesia/analgesia

их инструктировали без колебаний просить анальгезию, если самооценка по шкале ЧШБ составляла более 3. Ординатор ежедневно оценивал состояние пациента и при необходимости подбирал дозировку и сопутствующее лечение. Все обезболивающие препараты были задокументированы для целей исследования. Эпидуральный катетер рутинно сохраняли до 5 ПОД. Индивидуальные схемы наркотического обезболивания назначали по мере необходимости пациентам, которые не реагировали адекватно на неопиоидные схемы.

Протокол ERAS включал ограничительную инфузионную терапию от 1 до 3 мл·кг⁻¹·ч⁻¹ кристалло-

идов до возобновления нормального приема пищи. Пациентам разрешалось пить прозрачные жидкости в 1 ПОД. Назогастральный зонд удаляли, если ПОТР не было более 24 часов. Мобилизацию пациентов начинали вечером после операции, если невозможно – на следующий ПОД. Пациенты были переведены из ОИТ при количестве баллов по шкале Aldrete не менее 9 [2]. Пациентов выписывали домой, когда был достигнут адекватный контроль боли; они были мобильными, могли есть и пить, имели нормальные жизненно важные показатели.

Потребление опиоидов рассчитывали для интраоперационного периода, пребывания в ОИТ,

Таблица 1. Демографические и предоперационные характеристики пациентов

Table 1. Demographic and preoperative characteristics of patients

Характеристики	Группа ПОСО	Группа до ПОСО	<i>p</i>
Возраст, лет	70,9 (66,7–72,1)	69,4 (65,0–69,4)	0,34
Пол, мужской/женский	7/12	8/13	0,488
Рост, см	175,2 (166,0–182,8)	175,4 (166,1–183,9)	0,971
Масса тела, кг	84,4 (72,9–96,0)	86,6 (74,8–98,5)	0,768
ИМТ, кг/м ²	27,4 (26,8–28,9)	28,1 (27,4–29,8)	0,335
CCI, класс, <i>n</i> (%):			
0–2	15 (78,9)	15 (71,4)	0,589
3	4 (21,1)	6 (28,6)	
ASA, класс, <i>n</i> (%):			
II	2 (10,5)	4 (19,0)	0,664
III	14 (73,7)	14 (66,7)	0,634
IV	3 (15,8)	3 (14,3)	1,0
Arpfel, баллы	2,0 (2,0–3,3)	2,0 (1,9–2,6)	1,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ASA – Американское общество анестезиологов, CCI – индекс коморбидности Charlson.

Таблица 2. Интраоперационные переменные

Table 2. Intraoperative variables

Переменные	Группа ПОСО	Группа до ПОСО	<i>p</i>
Тип РРОМТ, <i>n</i> (%)			
Цистэктомия	13 (68,4)	15 (71,4)	0,838
Тотальная эвисцерация	6 (31,6)	6 (28,6)	
Вид анестезии, <i>n</i> (%):			
ингаляционная	14 (73,7)	13 (61,9)	0,432
ТВВА	5 (26,3)	8 (38,1)	
Время операции, мин	305 (300–311)	371 (358–384)	0,010
Доза пропофола, мг	1301 (901–1812)	1105 (719–1616)	0,177
Доза севофлурана, мл	33,8 (23,8–44,3)	34,1 (24,0–44,2)	0,925
Параметры гемодинамики:			
минимальное САД, мм рт. ст.	59,0 (51,7–66,3)	60,3 (51,0–69,6)	0,628
максимальное САД, мм рт. ст.	98,9 (81,5–116,3)	94,4 (80,2–108,6)	0,374
минимальная ЧСС, уд/мин	67,8 (57,2–78,3)	60,5 (71,9–50,1)	0,039
максимальная ЧСС, уд/мин	90,3 (78,0–102,6)	90,5 (78,0–103,0)	0,959
Потребление вазопрессоров:			
фенилэфрин, <i>n</i> (%)	5 (26,3)	4 (19,0)	0,711
фенилэфрин, мкг/кг	4,62 (3,02–6,77)	2,89 (2,41–4,77)	0,003
норэпинефрин, <i>n</i> (%)	4 (21,0)	3 (14,3)	0,689
норэпинефрин, мкг/кг	16,5 (6,04–27,5)	14,4 (5,21–27,5)	0,547
атропин, <i>n</i> (%)	7 (36,8)	6 (28,6)	0,585

и во время послеоперационного восстановления. Все опиоидные препараты и дозы были переведены в миллиграмм-эквиваленты морфина (МЭМ) [3, 6, 26]. Например, 1 мг морфина был эквивалентен 10 мг трамадола или 0,7 мг промедола. Для оценки боли использовали числовую шкалу (ЧШБ 0–10; 0 = отсутствие боли; ≥ 4 = неприемлемая боль; 10 = наихудшая боль). Неврологически опосредованные побочные эффекты опиоидов включали седативный эффект, спутанность сознания, делирий или возбуждение. ПОТР оценивали по шкале от 0 (отсутствие тошноты) до 10 (тошнота и рвота) и/или по факту приема экстренных противорвотных средств (ондансетрон, метоклопрамид, дифенгидрамин, фамотидин, галоперидол, прометазин).

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программного обеспечения MedCalc (MedCalc®

Software Ltd, Остенде, Бельгия). Данные представлены в виде медианы (25–75% межквартильного интервала) для непрерывных переменных или числа пациентов (доли в процентах) для категориальных переменных. Для проверки различий между медианами был применен U-тест Манна – Уитни. Сравнение категориальных переменных проводили с помощью χ^2 -теста Pearson или точного теста Fisher. Все представленные тесты были двусторонними, а статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

2 пациента были исключены из исследования: 1 из-за отказа от участия, 1 из-за дислокации эпидурального катетера. В сопоставленных данных

Таблица 3. Сравнение потребления опиоидов

Table 3. Comparison of opioid consumption

Переменные	Группа ПОСО	Группа до ПОСО	p
Во время операции, мкг · кг ⁻¹ · ч ⁻¹	0,24 (0,22–0,25)	0,28 (0,26–0,29)	0,01
1 ПОД	12,2 (10,2–17,7)	33,0 (21,5–40,4)	0,001
2–3 ПОД	79,5 (62,4–105,7)	371,5 (288,9–446,0)	0,001
Использование опиоидов, n (%):			
1 ПОД	10 (52,6)	18 (85,7)	0,038
2–3 ПОД	15 (78,9)	21 (100%)	0,042
Длительность назначения опиоидов, дни	3,9 (0,9–6,4)	1,9 (0,9–5,5)	0,016
Другие анальгетики:			
трамадол, n (%)	6 (31,6)	6 (28,6)	0,838
общая доза, мг	149,1 (50,2–262,3)	125,4 (49,7–162,9)	0,376
кетопрофен, n (%)	3 (15,8)	3 (14,3)	1,0
общая доза, мг	100,0 (49,0–150,0)	100,0 (49,0–150,0)	1,0
нефопам, n (%)	4 (21,0)	3 (14,3)	0,689
Общая доза, мг	39,7 (19,6–101,2)	19,7 (19,0–33,5)	0,266

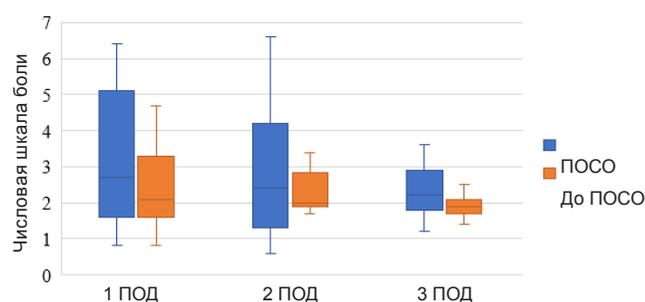


Рис. 2. Сравнение болевого синдрома

Fig. 2. Comparison of pain syndrome

пациентов медиана возраста составила 70 лет, женщин было 62% (табл. 1). Не было существенных различий в распределении демографических характеристик и предоперационной оценке пациентов.

Пациенты группы ПОСО имели более короткое время операции, но при этом равный расход анестетиков (табл. 2). Не было значимых различий по уровням САД и максимальной ЧСС, но пациенты группы ПОСО нуждались в статистически значимо более высокой дозе фенилэфрина.

Мы обнаружили статистически значимое снижение интраоперационного потребления опиоидов, так же, как и потребления в целом и на каждый 1–3 ПОД пациентами, соблюдавшими протокол ПОСО (табл. 3). Апробация протокола ПОСО привела к статистически значимому снижению частоты назначения опиоидов в 1 ПОД и 2–3 ПОД: 47,4% и 21,0% соответственно. Длительность назначения опиоидов статистически значимо снизилась вдвое.

Достоверно хороший контроль боли сохранялся в течение 1–3 ПОД в обеих группах пациентов (рис. 2). Между группами не было статистически значимых различий в интенсивности боли во время пребывания в ОИТ и далее, в течение 2–3 ПОД.

Протокол ПОСО ассоциировался со значительным снижением числа пациентов, испытывавших опосредованные побочные эффекты опиоидов в течение 1–3 ПОД (табл. 4). Частота возникновения

ПОТР значимо не различалась, но вчетверо больше пациентов группы до ПОСО нуждались в назначении противорвотных средств.

Протокол ПОСО ассоциировался со статистически значимым укорочением времени достижения этапов послеоперационной реабилитации и пребывания в послеоперационной палате (табл. 5). Медиана длительности госпитализации составила 10,4 (5,1–15,7) дней без значимой разницы между группами.

Обсуждение

Программа ERAS постулирует послеоперационную мультимодальную анальгезию, чтобы свести к минимуму использование опиоидов и уменьшить послеоперационную кишечную непроходимость, но нет единого мнения о том, какие элементы ERAS следует применять при проведении расширенных PPOMT. Только в нескольких исследованиях рассматривалось использование протоколов без опиоидного или ограниченного использования опиоидов при радикальной цистэктомии. В 1-м исследовании наблюдалось статистически значимое снижение послеоперационного потребления опиоидов (2,5 МЭМ против 44 МЭМ при традиционном лечении; $p < 0,001$), а также снижение длительности послеоперационной госпитализации (5 дней против 7 дней; $p < 0,001$) [4]. Во 2-м исследовании только 12% пациентов нуждались в наркотиках за время госпитализации. Для этих пациентов медиана МЭМ составила 52 (7,6–157). Кроме того, среди пациентов, которые не использовали опиоиды, у меньшинства наблюдалась послеоперационная кишечная непроходимость [22]. В 3-м исследовании также наблюдалась значительно меньшая послеоперационная доза МЭМ (85 против 398 при либеральном режиме потребления опиоидов), сокращение времени до начала регулярного питания, а также более быстрое восстановление функции кишечника и сокращение времени до активизации пациента [14]. В 4-м исследовании ни один паци-

Таблица 4. Опиоид-опосредованные побочные эффекты

Table 4. Opioid-mediated side effects

Эффекты	Группа ПОСО	Группа до ПОСО	<i>p</i>
ПОТР:			
тошнота, <i>n</i> (%)	4 (21,0)	6 (28,6)	0,721
рвота, <i>n</i> (%)	0	4 (19,1)	0,108
экстренные антиэметики	2 (10,5)	9 (42,9)	0,034
Другие, <i>n</i> (%):			
спутанность сознания/бред/возбуждение	1 (5,3)	2 (9,5)	1,0
сердечно-сосудистые	4 (21,0)	5 (23,8)	1,0
дыхательные	3 (15,8)	4 (19,1)	1,000
Всего	5 (26,3)	13 (61,9)	0,026

Таблица 5. Временные точки восстановления

Table 5. Time-points of recovery

Переменные	Группа ПОСО	Группа до ПОСО	<i>p</i>
Регулярный рацион питания, ПОД	2,5 (1,0–4,0)	3,8 (1,6–6,0)	0,037
Дефекация, ПОД	2,7 (0,5–4,7)	3,8 (2,1–5,5)	0,046
Перевод из ОИТ, ПОД	1,8 (0,7–2,5)	2,6 (1,2–3,6)	0,023

ент в послеоперационном периоде не нуждался во внутривенном введении опиоидов, а 35% пациентов не нуждались в пероральных опиоидах. Время послеоперационной госпитализации составило 2,1 дня, что является самым коротким из зарегистрированных данных [1]. В 5-м исследовании пациенты потребляли значительно меньше опиоидов в день (4,9 МЭМ против 20 МЭМ; $p < 0,001$), но сообщали о большей интенсивности боли во время послеоперационного восстановления по программе ERAS [29].

До внедрения принципов БОА в Клинике БГМУ уже использовали протоколы ERAS, мы же стремились создать и внедрить протокол ПОСО при проведении сложных онкологических операций. Наша цель состояла в том, чтобы оценить, можно ли безопасно и эффективно управлять послеоперационным восстановлением пациентов, подвергшихся сложным оперативным вмешательствам, с помощью этого протокола. Мы предположили, что внедрение протокола, предусматривающего опиоид-сберегающий курс в течение 3 или менее ПОД, будет осуществимо для большинства пациентов, приведет к меньшему количеству потребляемых опиоидов без неблагоприятных последствий для послеоперационной реабилитации. Наше исследование продемонстрировало, что стандартизированные пути послеоперационного восстановления и более широкое использование неопиоидных мультимодальных схем обезболивания могут снизить воздействие опиоидов без усиления боли. Кроме того, применение протокола ПОСО позволило значительно сократить время до начала регулярного питания, восстановления функции кишечника, пребывания в ОИТ и снизить частоту опосредованных побочных эффектов опиоидов во время послеоперационной реабилитации. Учитывая, что повышенное воздействие опиоидных анальгетиков значимо коррелирует с послеоперационной кишечной непроходимостью,

увеличением времени до 1-го метеоризма и временем до переносимой пероральной диеты после радикальной цистэктомии, результаты нашего исследования не противоречат ранее опубликованным исследованиям [9, 16]. Именно отсроченное восстановление функции кишечника является актуальным послеоперационным осложнением у 25% пациентов, перенесших радикальную цистэктомию с формированием илеокондуита или необладдера [12, 13]. В этом контексте периоперационное применение ТЭАА, по-видимому, положительно влияет на восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшая или полностью избегая необходимости введения системных опиоид-содержащих препаратов во время анестезии [15]. Это впечатление подтверждается нашим исследованием, так как наши результаты показывают, что мультимодальная БОА может сократить время до первой дефекации.

Ключевым остается один важный вопрос: каков обезболивающий/анестезирующий эффект БОА во время операции? БОА – это стратегия анестезии, которая заменяет опиоиды (сочетанная анестезия) неопиоидными препаратами (мультимодальная анестезия). Опиоиды обычно вводят во время анестезии из-за их антиноцицептивного эффекта, для контроля реакций вегетативной нервной системы на хирургический стресс и для снотворного эффекта. Наш подход к БОА был основан на убеждении, что каждый из эффектов опиоидов (обезболивающий и контроль вегетативной нервной системы) может быть заменен с помощью ТЭАА. БОА с использованием регионарных блоков может быть связана с побочными эффектами, такими как нарушения гемодинамики. Наше исследование не выявило существенных различий в минимальных значениях САД, что мы объясняем немедленным лечением возникшей гипотензии, что проявилось в 50% большей дозе фенилэфрина в группе ПОСО. Мы наблюда-

ли тенденцию к более широкому использованию норадреналина, что может быть результатом нескольких факторов: увеличения использования пропофола и вазоактивного эффекта местных анестетиков. Поскольку снотворный эффект у местных анестетиков отсутствует, врачи увеличивают дозы пропофола, что потенциально может вызвать артериальную гипотензию. Эти проблемы безопасности присутствовали ранее в другом исследовании, которое было прекращено досрочно из-за выраженной гемодинамической нестабильности в группе БОА [5]. Напротив, в другом исследовании было замечено, что в группе мультимодальной анестезии наблюдалось снижение минимальной ЧСС, но это не привело к существенным изменениям в применении атропина [19]. Основываясь на приведенных исследованиях, можно сделать вывод, что потенциальная гемодинамическая лабильность у пациентов с БОА представляет собой серьезную проблему, поскольку гипотензия может привести к таким последствиям, как повреждение миокарда или почечная недостаточность [28]. Это особенно актуально при ишемической болезни сердца, которая не является редкостью для наших пациентов. Обнадешивающим было

то, что пациенты в группе ПОСО сообщали о таком же контроле боли, как и те, кто принимал опиоиды. Раннее удаление эпидурального катетера является важным фактором, учитывая риски осложнений, таких как двигательная блокада, инфекция и тромбоз глубоких вен, которые могут быть ограничивающими факторами для программ ERAS. Здесь мы вслед за другими авторами [18] должны подчеркнуть, что анестезия без опиоидов не означает отказ от всех классов опиоидных анальгетиков и что в дальнейшем дескриптор «безопиоидная анестезия» следует называть «опиоид-сберегающей анестезией», чтобы подчеркнуть это важное различие.

Вывод

Внедрение протокола ПОСО, определяющего ограниченное потребление опиоидов в течение первых 3 дней после РРОМТ, ассоциировалось с меньшей кумулятивной дозой опиоидов без сопутствующего увеличения послеоперационных показателей боли, осложнений или компромиссов в послеоперационной реабилитации пациентов по сравнению с традиционной терапией.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Abaza R., Kogan P., Martinez O. Narcotic avoidance after robotic radical cystectomy allows routine of only two-day hospital stay // *Urology*. – 2022. – Vol. 161. – P. 65–70. DOI: 10.1016/j.urology.2021.10.049.
- Aldrete J. A. The post-anesthesia recovery score revisited // *J Clin Anesth.* – 1995. – Vol. 7, № 1. – P. 89–91. DOI: 10.1016/0952-8180(94)00001-k.
- Anderson R., Saiers J. H., Abram S., Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing conversion dilemmas // *J Pain Symptom Manage.* – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 397–406. DOI: 10.1016/s0885-3924(01)00271-8.
- Audenet F., Attalla K., Giordano M. et al. Prospective implementation of a nonopioid protocol for patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion // *Urol Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 5. – P. 300.e17–300.e23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.02.002.
- Beloil H., Garot M., Lebuffe G. et al. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery // *Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 134, № 4. – P. 541–551. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003725.
- Bhatnagar M., Pruskowski J. Opioid Equivalency // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023. PMID: 30571023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571023/>.
- Brandal D., Keller M. S., Lee C. et al. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from the hospital: a historical-prospective study // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 5. – P. 1784–1792. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002510.
- Brown E. N., Pavone K. J., Naranjo M. multimodal general anesthesia: theory and practice // *Anesth Analg.* – 2018. – Vol. 127, № 5. – P. 1246–1258. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003668.
- Burkhard J. P., Jardot F., Furrer M. A. et al. Opioid-free anesthesia for open radical cystectomy is feasible and accelerates return of bowel function: a matched cohort study // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12, № 11. – P. 3657. DOI: 10.3390/jcm12113657.
- Chen L., He W., Liu X. et al. Application of opioid-free general anesthesia for gynecological laparoscopic surgery under ERAS protocol: a non-inferiority

REFERENCES

- Abaza R., Kogan P., Martinez O. Narcotic avoidance after robotic radical cystectomy allows routine of only two-day hospital stay. *Urology*, 2022, vol. 161, pp. 65–70. DOI: 10.1016/j.urology.2021.10.049.
- Aldrete J.A. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*, 1995, vol. 7, no. 1, pp. 89–91. DOI: 10.1016/0952-8180(94)00001-k.
- Anderson R., Saiers J.H., Abram S., Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage*, 2001, vol. 21, no. 5, pp. 397–406. DOI: 10.1016/s0885-3924(01)00271-8.
- Audenet F., Attalla K., Giordano M. et al. Prospective implementation of a nonopioid protocol for patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion. *Urol Oncol*, 2019, vol. 37, no. 5, pp. 300.e17–300.e23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.02.002.
- Beloil H., Garot M., Lebuffe G. et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2021, vol. 134, no. 4, pp. 541–551. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003725.
- Bhatnagar M., Pruskowski J. Opioid Equivalency. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 30571023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571023/>.
- Brandal D., Keller M.S., Lee C. et al. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from the hospital: a historical-prospective study. *Anesth Analg*, 2017, vol. 125, no. 5, pp. 1784–1792. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002510.
- Brown E.N., Pavone K.J., Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg*, 2018, vol. 127, no. 5, pp. 1246–1258. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003668.
- Burkhard J.P., Jardot F., Furrer M.A. et al. Opioid-free anesthesia for open radical cystectomy is feasible and accelerates return of bowel function: a matched cohort study. *J Clin Med*, 2023, vol. 12, no. 11, pp. 3657. DOI: 10.3390/jcm12113657.
- Chen L., He W., Liu X. et al. Application of opioid-free general anesthesia for gynecological laparoscopic surgery under ERAS protocol: a non-inferiority

- randomized controlled trial // *BMC Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 34. DOI: 10.1186/s12871-023-01994-5.
11. Colvin L. A., Bull F., Hales T. G. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10180. – P. 1558–1568. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
 12. Demaegd L., Albersen M., Muilwijk T. et al. Comparison of postoperative complications of ileal conduits versus orthotopic neobladders // *Transl Androl Urol.* – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 2541–2554. DOI: 10.21037/tau-20-713.
 13. Furrer M. A., Huesler J., Fellmann A. et al. The Comprehensive complication index CCI: A proposed modification to optimize short-term complication reporting after cystectomy and urinary diversion // *Urol Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 291.e9–291.e18. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.12.013.
 14. Greenberg D., Kee J., Stevenson K. et al. Implementation of a Reduced Opioid Utilization Protocol for Radical Cystectomy // *Bladder Cancer.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1–10. DOI: 10.3233/BLC-190243.
 15. Guay J., Nishimori M., Kopp S. L. Epidural local anesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting, and pain after abdominal surgery: a Cochrane Review // *Anesth Analg.* – 2016. – Vol. 123, № 6. – P. 1591–1602. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001628.
 16. Koo K. C., Yoon Y. E., Chung B. H. et al. Analgesic opioid dose is an important indicator of postoperative ileus following radical cystectomy with ileal conduit: experience in the robotic surgery era // *Yonsei Med J.* – 2014. – Vol. 55, № 5. – P. 1359–1365. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.5.1359.
 17. Lavand'homme P., Estebe J. P. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 556–561. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000632.
 18. Manning M. W., Whittle J., Fuller M. et al. A multidisciplinary opioid-reduction pathway for robotic prostatectomy: outcomes at year one // *Perioper Med (Lond).* – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 43. DOI: 10.1186/s13741-023-00331-1.
 19. Mieszczanski P., Górniewski G., Ziemiański P. et al. Comparison between multimodal and intraoperative opioid free anesthesia for laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective, randomized study // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 12677. DOI: 10.1038/s41598-023-39856-2.
 20. Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E. et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations – 2019 update // *Int J Gynecol Cancer.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 651–668. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000356.
 21. Olausson A., Svensson C. J., Andréll P. et al. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2022. – Vol. 66, № 2. – P. 170–185. DOI: 10.1111/aas.13994.
 22. Pfaill J. L., Garden E. B., Gul Z. et al. Implementation of a nonopioid protocol following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion // *Urol Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 436.e9–436.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.01.002.
 23. Salomé A., Harkouk H., Fletcher D. et al. Opioid-free anesthesia benefit-risk balance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2069. DOI: 10.3390/jcm10102069.
 24. Scott M. J., McEvoy M. D., Gordon D. B. et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) Joint Consensus Statement on optimal analgesia within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 2-From PACU to the transition home // *Perioper Med (Lond).* – 2017. – Vol. 6. – P. 7. DOI: 10.1186/s13741-017-0063-6.
 25. Soffin E. M., Wetmore D. S., Beckman J. D. et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study // *Neurosurg Focus.* – 2019. – Vol. 46, № 4. – P. E8. DOI: 10.3171/2019.1.FOCUS18645.
 26. Treillet E., Laurent S., Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia // *J Pain Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 2587–2601. DOI: 10.2147/JPR.S170269.
 27. Veyckemans F. Opioid-free anaesthesia: Still a debate? // *Eur J Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 245–246. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000964.
 28. Walsh M., Devereaux P. J., Garg A. X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 119, № 3. – P. 507–515. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a10e26.
 29. Xu W., Daneshmand S., Bazargani S. T. et al. Postoperative pain management after radical cystectomy: comparing traditional versus enhanced recovery protocol pathway // *J Urol.* – 2015. – Vol. 194, № 5. – P. 1209–1213. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.083.
 - randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2023, vol. 23, no. 1, pp. 34. DOI: 10.1186/s12871-023-01994-5.
 11. Colvin L.A., Bull F., Hales T.G. Perioperative opioid analgesia – when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*, 2019, vol. 393, no. 10180, pp. 1558–1568. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
 12. Demaegd L., Albersen M., Muilwijk T. et al. Comparison of postoperative complications of ileal conduits versus orthotopic neobladders. *Transl Androl Urol*, 2020, vol. 9, no. 6, pp. 2541–2554. DOI: 10.21037/tau-20-713.
 13. Furrer M.A., Huesler J., Fellmann A. et al. Comprehensive Complication Index CCI: A proposed modification to optimize short-term complication reporting after cystectomy and urinary diversion. *Urol Oncol*, 2019, vol. 37, no. 4, pp. 291.e9–291.e18. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.12.013.
 14. Greenberg D., Kee J., Stevenson K. et al. Implementation of a reduced opioid utilization protocol for radical cystectomy. *Bladder Cancer*, 2020, vol. 6, pp. 1–10. DOI: 10.3233/BLC-190243.
 15. Guay J., Nishimori M., Kopp S.L. Epidural local anesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting, and pain after abdominal surgery: A Cochrane Review. *Anesth Analg*, 2016, vol. 123, no. 6, pp. 1591–1602. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001628.
 16. Koo K.C., Yoon Y.E., Chung B.H. et al. Analgesic opioid dose is an important indicator of postoperative ileus following radical cystectomy with ileal conduit: experience in the robotic surgery era. *Yonsei Med J*, 2014, vol. 55, no. 5, pp. 1359–1365. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.5.1359.
 17. Lavand'homme P., Estebe J.P. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, vol. 31, no. 5, pp. 556–561. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000632.
 18. Manning M.W., Whittle J., Fuller M. et al. A multidisciplinary opioid-reduction pathway for robotic prostatectomy: outcomes at year one. *Perioper Med (Lond)*, 2023, vol. 12, no. 1, p. 43. DOI: 10.1186/s13741-023-00331-1.
 19. Mieszczanski P., Górniewski G., Ziemiański P. et al. Comparison between multimodal and intraoperative opioid free anesthesia for laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective, randomized study. *Sci Rep*, 2023, vol. 13, no. 1, p. 12677. DOI: 10.1038/s41598-023-39856-2.
 20. Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E. et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, vol. 29, no. 4, pp. 651–668. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000356.
 21. Olausson A., Svensson C.J., Andréll P. et al. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022, vol. 66, no. 2, pp. 170–185. DOI: 10.1111/aas.13994.
 22. Pfaill J.L., Garden E.B., Gul Z. et al. Implementation of a nonopioid protocol following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Urol Oncol*, 2021, vol. 39, no. 7, pp. 436.e9–436.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.01.002.
 23. Salomé A., Harkouk H., Fletcher D. et al. Opioid-free anesthesia benefit-risk balance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 10, pp. 2069. DOI: 10.3390/jcm10102069.
 24. Scott M.J., McEvoy M.D., Gordon D.B. et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) Joint Consensus Statement on Optimal Analgesia within an Enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 2-from pacu to the transition home. *Perioper Med (Lond)*, 2017, vol. 6, pp. 7. DOI: 10.1186/s13741-017-0063-6.
 25. Soffin E.M., Wetmore D.S., Beckman J.D. et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*, 2019, vol. 46, no. 4, pp. E8. DOI: 10.3171/2019.1.FOCUS18645.
 26. Treillet E., Laurent S., Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res*, 2018, vol. 11, pp. 2587–2601. DOI: 10.2147/JPR.S170269.
 27. Veyckemans F. Opioid-free anaesthesia: Still a debate? *Eur J Anaesthesiol*, 2019, vol. 36, no. 4, pp. 245–246. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000964.
 28. Walsh M., Devereaux P.J., Garg A.X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 2013, vol. 119, no. 3, pp. 507–515. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a10e26.
 29. Xu W., Daneshmand S., Bazargani S.T. et al. Postoperative pain management after radical cystectomy: comparing traditional versus enhanced recovery protocol pathway. *J Urol*, 2015, vol. 194, no. 5, pp. 1209–1213. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.083.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Лифанова Алена Дмитриевна

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: alena-lifanova@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2534-7794

Гражданкин Александр Александрович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: kcanderus@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5874-8543

Миронов Петр Иванович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Лutfarakhmanov Ильдар Ильдусович

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-5829-5054

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bashkir State Medical University,
3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia.

Lifanova Alena D.

Assistant of the Anesthesiology and Resuscitation Department.
E-mail: alena-lifanova@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2534-7794

Grazhdankin Aleksandr A.

Assistant of the Anesthesiology and Resuscitation Department.
E-mail: kcanderus@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5874-8543

Mironov Peter I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Anesthesiology
and Resuscitation Department.
E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Lutfarakhmanov Ildar I.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor,
Head of the Anesthesiology and Resuscitation Department.
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-5829-5054



Прогностическая значимость предикторов ранних послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов после травматологических операций (проспективное когортное исследование)

Н. В. ЕРМОХИНА^{1,2}, А. Н. КУЗОВЛЕВ¹, Д. В. ДАВЫДОВ², А. В. ГРЕЧКО¹, П. А. ПОЛЯКОВ¹, П. В. РЫЖКОВ¹, Т. С. СЕРКОВА⁴, Е. А. ЛУКЬЯНОВА³, Д. В. БЕЛОКОПЫТОВ³, В. В. МОРОЗ¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ

² Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, РФ

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

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – определить прогностическую ценность предикторов ранних послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов травматологического профиля для оценки развития основных клинических исходов (послеоперационный делирий и отсроченное когнитивное восстановление).

Материалы и методы. Проведено двуцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование пациентов в возрасте 45–74 лет после плановых травматологических операций (эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, операции на позвоночнике – спондилодез, транспедикулярная фиксация позвонков) в условиях общей анестезии с интубацией трахеи в период с марта 2021 г. по июнь 2022 г. Перед операцией оценивали: демографические показатели, сопутствующие заболевания, фоновую терапию, лабораторные исследования и тестирование (ASA, MoCA, AUDIT, CFS, HADS-A, RASS). В конце операции после экстубации и в послеоперационном периоде анализировали пациентов по шкалам RASS, CAM-ICU и CAM-ICU-7, NRS и BPS. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 27.0.1.0.

Результаты. В исследование вошли 200 пациентов. Ранние послеоперационные когнитивные расстройства (рПКР) (ажитация и emergence delirium (ED)) диагностировали у 61 (30,5%) пациента, адекватное пробуждение в операционной – у 139 (69,5%) человек. Независимыми предикторами развития рПКР были возраст пациентов (≥ 60), уровень глюкозы $\geq 5,6$ и высокий балл по шкале Clinical Frailty Scale (≥ 4). Распространенность послеоперационного делирия (ПОД) составила 11% (22 человека). Независимыми факторами риска ПОД были длительность гипотензии и наличие гиперактивного ED. Отсроченное когнитивное восстановление после операции и анестезии отмечалось у 115 человек (57,8%). При этом статистически значимым предиктором данного состояния была длительность гипотензии более 15 мин (чувствительность 59,18%, специфичность 65,85%).

Заключение. При сравнении влияния пациентов с рПКР с контрольной группой было определено, что рПКР является независимым фактором риска развития ПОД ($p < 0,001$).

Ключевые слова: послеоперационные когнитивные расстройства, делирий пробуждения, emergence delirium, ажитация, послеоперационный делирий, отсроченное когнитивное восстановление

Для цитирования: Ермохина Н. В., Кузовлев А. Н., Давыдов Д. В., Гречко А. В., Поляков П. А., Рыжков П. В., Серкова Т. С., Лукьянова Е. А., Белокопытов Д. В., Мороз В. В. Прогностическая значимость предикторов ранних послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов после травматологических операций (проспективное когортное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 27–38. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-27-38.

Prognostic significance of predictors of early postoperative cognitive disorders in patients after traumatic surgeries (prospective cohort study)

N. V. ERMOKHINA^{1,2}, A. N. KUZOVLEV¹, D. V. DAVYDOV², A. V. GRECHKO¹, P. A. POLYAKOV¹, P. V. RYZHKOV¹, T. S. SERKOVA⁴, E. A. LUK'YANOVA³, D. V. BELOKOPYTOV³, V. V. MOROZ¹

¹ Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

² Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The **objective** was to determine the prognostic value of predictors of early postoperative cognitive disorders in traumatological patients to assess the development of the main clinical outcomes (postoperative delirium and delayed neurocognitive recovery).

Materials and methods. A two-center prospective cohort observational study of patients aged 45–74 years after planned traumatological operations (endoprosthetics of large joints of the lower extremities, spinal fusion surgery, transpedicular fixation of vertebrae) under general anesthesia with tracheal intubation was conducted in the period from March 2021 to June 2022. Before the operation, demographic indicators, concomitant diseases, background therapy, laboratory tests and testing (ASA, MoCA, AUDIT, CFS, HADS-A, RASS). At the end of the operation after extubation and in the postoperative period, patients were analyzed according to the scales RUS, CAM-ICU and CAM-ICU-7, NRS and BPS. Statistical analysis was carried out using the software SPSS Statistics 27.0.1.0.

Results. The study included 200 patients. Early postoperative cognitive disorders (ePCD) (agitation and emergence delirium (ED)) 61 (30.5%) patients were diagnosed, 139 (69.5%) patients had adequate awakening in the operating room. Independent predictors of the development of ePCD were the age of patients (≥ 60), glucose level ≥ 5.6 and a high score on the Clinical Frailty Scale (≥ 4). The prevalence of postoperative delirium (POD) was 11% (22 patients). The independent risk factors for POD were the duration of hypotension and the presence of hyperactive ED. Delayed neurocognitive recovery after surgery and anesthesia was observed in 115 patients (57.8%). At the same time, a statistically significant predictor of this condition was the duration of hypotension for more than 15 minutes (sensitivity 59.18%, specificity 65.85%).

Conclusion. When comparing the influence of the study group (patients with ePCD) with the control group, it was determined that ePCD is an independent risk factor for the development of POD ($p < 0.001$).

Key words: postoperative cognitive disorders, emergence delirium, agitation, postoperative delirium, delayed neurocognitive recovery

For citation: Ermokhina N. V., Kuzovlev A. N., Davydov D. V., Grechko A. V., Polyakov P. A., Ryzhkov P. V., Serkova T. S., Luk'yanova E. A., Belokopytov D. V., Moroz V. V. Prognostic significance of predictors of early postoperative cognitive disorders in patients after traumatic surgeries (prospective cohort study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 27–38. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-27-38.

Для корреспонденции:

Надежда Вячеславовна Ермохина
E-mail: ermolkina_n@mail.ru

Correspondence:

Nadezhda V. Ermokhina
E-mail: ermolkina_n@mail.ru

Введение

Периоперационные нейрокогнитивные расстройства (ПНР) активно изучаются медицинским сообществом как минимум около 100 лет [4, 21]. За этот немалый срок сделано многое: определены основные понятия, предложены специфические методы диагностики, интенсивно исследуются механизмы возникновения, пути профилактики и лечения ПНР [8]. Неврологические расстройства (например, делирий и снижение когнитивных способностей) являются распространенными послеоперационными осложнениями и остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения, оказывая негативное влияние на выживаемость, качество жизни и экономические издержки [1, 6].

В настоящее время единого мнения о классификации послеоперационных неврологических расстройств нет [19, 21]. Согласно последним рекомендациям по номенклатуре когнитивных изменений, связанных с анестезией и оперативным вмешательством [21], рабочая группа рекомендует использовать термин «периоперационные нейрокогнитивные расстройства» в качестве общего термина для обозначения когнитивных нарушений, выявленных в предоперационном или послеоперационном периоде.

Ранние послеоперационные когнитивные расстройства (рПКР) являются областью недавнего интереса, возникают сразу после операции и состоят из 2 компонентов: emergence agitation [19] и emergence delirium (ED) [19, 21]. Анализ опубликованных исследований позволяет сделать вывод, что клиницисты не пришли к общему взгляду по терминологии данных состояний и их диагностике (моторные (RASS) [11, 22] или делириозные (SAM-ICU) [23] шкалы), не отмечена единая временная точка оценки пациентов [22, 23], позволяющая отличать агитацию от ED или от других когнитивных нарушений, которые могут возникнуть при выходе из анестезии. Отсутствие единого взгляда сильно затрудняет сравнение результатов, полученных при изучении рПКР в работах разных авторов.

Несмотря на то, что неблагоприятные последствия краткосрочных и долгосрочных послеоперационных неврологических расстройств хорошо известны, нет исчерпывающих данных о предикторах развития рПКР и влиянии данного состояния на летальность и другие клинически значимые исходы.

Цель исследования – определить прогностическую ценность предикторов ранних послеопера-

ционных когнитивных расстройств у пациентов травматологического профиля для оценки развития основных клинических исходов (послеоперационный делирий и отсроченное когнитивное восстановление).

Материалы и методы

Дизайн исследования. Работа выполнена в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) в соответствии с разрешением этического комитета (протокол № 1/21 от 17.03.2021 г.). Сбор материала проводили на базах ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» МО РФ и ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова» ДЗМ в период с марта 2021 г. по июнь 2022 г. Дизайн исследования: двухцентровое проспективное когортное обсервационное исследование

В исследование вошло 845 пациентов (рис. 1). **Критерии включения:** возраст 45–74 лет; плановое травматологическое оперативное вмешательство (эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, операции на позвоночнике – спондилодез, транспедикулярная фиксация позвонков); добровольное информированное согласие на участие в исследовании. После оценки по критериям исключения в заключительную часть вошло 200 пациентов. **Критерии исключения:** экстренные оперативные вмешательства, оценка по шкале МОСА менее 18 баллов, наличие любого психического или нервно-мышечного заболевания у пациентов согласно МКБ-11 в анамнезе, прием психотропных препаратов, неспособность пройти предоперационное тестирование по любым причинам, наличие раннего участия в данном исследовании. Средний возраст пациентов составил 66,0 [60,5–71] лет, из них пациенты мужского пола – 91 (45,5%).

Предоперационный скрининг пациентов сохранил данные о демографических показателях, сопутствующих заболеваниях, фоновой терапии, предоперационном лабораторном исследовании и тестировании (ASA [12], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА) [9], тест определения расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT) [7], клиническая шкала немощности (Clinical Frailty Scale, CFS) [18], госпитальная шкала тревоги и депрессии – Тревога (HADS-A) [15], RASS [11]).



Рис. 1. Блок-схема дизайна проспективного когортного исследования

Fig. 1. Flowchart of prospective cohort study design

Анестезиологическое обеспечение оперативного вмешательства. Премедикацию пациентам не назначали. Оперативное вмешательство выполняли в условиях общей анестезии. Вначале в операционной осуществляли пункцию эпидурального пространства на уровне L2–L3 или L3–L4 с постановкой эпидурального катетера. После преоксигенации в течении 5 мин выполняли индукцию (гипнотик – пропофол 1–1,5 мг/кг, миорелаксант (рокуроний 0,6 мг/кг или цисатракуриум 0,2 мг/кг), фентанил 5 мкг/кг) и интубацию трахеи. ИВЛ проводили в принудительном режиме с контролем по объему наркозно-дыхательным аппаратом Drager Primus (дыхательный объем 6–8 мл/кг должной массы тела, частота дыхания 12–14 в мин, ПДКВ – 5 см вод. ст., соотношение вдоха/выдоха 1,0:1,5, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси 40–50%, $P_{et}CO_2$ от 35 до 45 мм рт. ст.). Анестезию поддерживали ингаляционным анестетиком – севофлураном (MAC 0,6–1,0 в режиме «low-flow»). При возникновении эпизода гипотензии (снижении среднего АД ниже 65 мм рт. ст. [24]) внутривенно подключали вазопрессорные препараты. Контроль измеряемых параметров (RASS, CAM-ICU [15] и CAM-ICU-7, NRS и BPS) проводили сразу после экстубации в операционной, через 4–8 часов после окончания операции, далее – 2 раза в сутки в течение 7 послеоперационных дней или до выписки.

Исходы. Первичная конечная точка исследования – частота возникновения рПКР. Вторичные конечные точки: частота развития и продолжительность послеоперационного делирия, частота развития отсроченного когнитивного восстановления,

длительность нахождения в ОРИТ, длительность госпитализации, МАСЕ и МАССЕ в течение 30 дней после операции [20], 30-дневная летальность.

рПКР оценивали путем выявления наличия ажитации и ED. Ажитацию или гиперактивность определяли как психомоторное возбуждение пациентов независимо от нарушения когнитивных функций при пробуждении после общей анестезии и диагностировали в операционной по шкале RASS (RASS \geq + 2). ED или делирий пробуждения [2] устанавливали как любой эпизод делирия при пробуждении после общей анестезии в операционной после экстубации и в первые 4–8 часов пребывания в ОРИТ или в общей палате и оценивался по шкале CAM-ICU (Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit, метод оценки спутанности сознания) [6] – для определения наличия делирия) и CAM-ICU-7 (7-балльная рейтинговая шкала – для оценки степени тяжести делирия). Послеоперационный делирий оценивали по шкале CAM-ICU и CAM-ICU-7 2 раза в сутки в течение 7 послеоперационных дней.

Отсроченное когнитивное восстановление диагностировали по шкале MoCA на 7-й послеоперационный день или в день выписки, если он наступал раньше. Критерием оценки было снижение результата более чем на 2 балла по сравнению с предоперационным тестированием [8, 16].

Гипотензию определяли как снижение среднего АД ниже 65 мм рт. ст. Это пороговое значение артериальной гипотензии, которое приводит к повреждению почек, миокарда и увеличивает летальность у пациентов в реанимации после

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в группах рПКР и адекватного пробуждения

Table 1. Comparative characteristics of patients in the ePCD and adequate awakening groups

Предиктор	рПКР, n = 61	Адекватное пробуждение, n = 139	p-value	ОШ (ДИ 95%)/ AUC [ДИ 95%]
<i>Медико-демографические характеристики</i>				
Пол (М, %)	26 (42,6)	65 (46,8)	0,645	
Возраст, лет	69 (62–72)	65 (59–70)	0,034*	0,594 [0,512–0,676]
ИМТ, кг/м ²	31,35 (28,73–35,32)	30,19 (27,34–33,33)	0,094	
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
Курение, n (%)	4 (6,6)	10 (7,2)	0,999	
COVID в анамнезе, n (%)	22 (36,1)	53 (38,1)	0,781	
Сахарный диабет, n (%)	13 (21,3)	16 (11,5)	0,070	
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (3,3)	2 (1,4)	0,586962	
Ишемический инсульт, n (%)	1 (1,6)	5 (3,6)	0,66931	
Стенокардия напряжения, n (%)	6 (9,8)	10 (7,2)	0,574721	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	26 (42,6)	50 (36)	0,372	
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (82)	106 (76,3)	0,370	
Степень АГ (n = 156)	1	18 (36)	31 (29,2)	0,698
	2	26 (52)	61 (57,5)	
	3	6 (12)	14 (13,2)	
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (4,9)	4 (2,9)	0,437998	
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (4,9)	4 (2,9)	0,437998	
<i>Фоновая терапия</i>				
Бета-блокаторы, n (%)	25 (41)	46 (33,1)	0,283	
Ингибиторы АПФ, n (%)	24 (39,3)	52 (37,4)	0,795	
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	7 (11,5)	26 (18,7)	0,205	
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	10 (16,4)	26 (18,7)	0,695	
Антиагреганты, n (%)	17 (27,9)	44 (31,7)	0,592	
Антикоагулянты, n (%)	7 (11,5)	19 (13,7)	0,671	
Статины, n (%)	13 (21,3)	22 (15,8)	0,347	
Антиаритмические препараты, n (%)	0 (0)	2 (1,4)	0,999	
Диуретики, n (%)	10 (16,4)	21 (15,1)	0,817	
Нитраты, n (%)	1 (1,6)	2 (1,4)	0,999	
Инсулин, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	0,305	
Другие гипогликемические препараты, n (%)	8 (13,1)	11 (7,9)	0,248	
Дигоксин, n (%)	0 (0)	1 (0,7)	0,999	
Альфа-адреноблокаторы, n (%)	0 (0)	1 (0,7)	0,999	
<i>Предоперационные лабораторные исследования</i>				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,4 (5,5–7,6)	6,6 (5,6–8)	0,673	
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,59 (4,32–4,9)	4,66 (4,35–5)	0,394	
Гемоглобин, г/л	138 (130–149)	140 (131–148)	0,920	
Гематокрит, %	40,9 (39,3–43,8)	41,2 (38,5–43,4)	0,771	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	221 (185–264)	232 (199–273)	0,175	
Общий белок, г/л	73,93 (69,2–78)	72,88 (69–76,75)	0,501	
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,2–6,48)	5,4 (4,9–6,1)	0,006*	0,622 [0,537–0,706]
Креатинин, мкмоль/л	79 (71–91,5)	82,7 (75–96)	0,056	
Na, ммоль/л	140,65(137–143)	140 (138–143)	0,989	
K, ммоль/л	4,18 (3,7–4,41)	4,2 (3,9–4,5)	0,613	
<i>Предоперационное тестирование</i>				
RASS + 1 (предоперационное возбуждение), n (%)	14 (23)	16 (11,5)	0,037*	2,29 [1,04–5,06]
ASA, n (%)	1	0 (0)	6 (4,3)	0,086331
	2	23 (37,7)	63 (45,3)	
	3	37 (60,7)	70 (50,4)	
	4	1 (1,6)	0 (0)	

Окончание табл. 1
End of Table 1

Предиктор	рПКР, n = 61	Адекватное пробуждение, n = 139	p-value	ОШ (ДИ 95%)/ AUC [ДИ 95%]
ASA 3–4, n (%)	38 (62,3)	70 (50,4)	0,119	
MOCA, балл	22 (20–25)	23 (21–25)	0,035*	0,593 [0,503–0,683]**
AUDIT, балл	1 (0–3)	0 (0–3)	0,298	
AUDIT зоны риска (зона 2 – опасное потребление алкоголя), n (%)	2 (3,3)	5 (3,6)	0,999	
CFS, балл	3 (3–4)	3 (2–3)	0,011*	0,606 [0,52–0,692]
Немощность (> 3 баллов CFS), балл	25 (41%)	32 (23%)	0,010*	2,32 [1,22–4,43]
HADS-A, балл	5 (3–8)	3 (1–7)	0,03*	0,596 [0,515–0,676]
HADS-A, n (%)	1	42 (68,9)	109 (78,4)	
	(2–3)	19 (31,1)	30 (21,6)	0,148
Течение интраоперационного периода				
Тип оперативного вмешательства, n (%)	коллено	36 (59)	72 (51,8)	0,069
	таз	24 (39,3)	51 (36,7)	
	позвоночник	1 (1,6)	16 (11,5)	
Общая доза пропофола, мг	140 (120–150)	130 (120–150)	0,392	
Общая доза фентанила, мг	0,3 (0,3–0,4)	0,3 (0,3–0,3)	0,091	
MAC севофлурана	0,8 (0,7–1)	0,8 (0,7–0,9)	0,455	
Общий объем инфузионной терапии, мл	1800 (1400–2100)	1700 (1300–2000)	0,101	
Объем кристаллоидов, мл	1300 (1300–1500)	1300 (1200–1500)	0,305	
Объем коллоидов, мл	500 (0–500)	500 (0–500)	0,127	
Факт использования коллоидов, n (%)	43 (70,5)	86 (61,9)	0,241	
Наличие эпидуральной анестезии, n (%)	53 (86,9)	104 (74,8)	0,056	
Длительность операции, мин	81 (71–101)	78 (66–102)	0,432	
Длительность анестезии, мин	106 (97–137)	108 (92–127)	0,393	
Наличие интраоперационного кровотечения BIMS, n (%)	7 (11,5)	12 (8,6)	0,528	
Наличие интраоперационного кровотечения ISTH, n (%)	6 (9,8)	11 (7,9)	0,654	
Длительность пробуждения, мин	7 (5–8)	6 (5–9)	0,795	
NRS-11 день 0, балл	2 (0–3)	0 (0–3)	0,283	
NRS-11 (> 3 баллов), n (%)	15 (24,6)	20 (14,4)	0,080	
Гипотензия				
Факт наличия гипотензии (АД среднее < 65 мм рт. ст.), n (%)	33 (54,1)	57 (41)	0,087	
Суммарная длительность гипотензии, мин	20 (10–30)	12 (10–20)	0,103	
Минимальное АД среднее за время гипотензии, мм рт. ст.	65 (63,5–68)	65 (65–66)	0,517	
Использование вазопрессоров, n (%)	1 (3)	2 (3,5)	0,999	
Использование инотропов, n (%)	4 (12,1)	2 (3,5)	0,187	

Примечание: p – уровень значимости; * – различия статистически значимы; ** – AUC, нижняя и верхняя граница ДИ вычислены для значений ниже точки отсечения. Прогностически значимым является убывание критерия. HADS-A – шкала оценки предоперационной тревоги; AUDIT – тест определения расстройств, связанных с употреблением алкоголя; CFS (Clinical Frailty Scale) – клиническая шкала немощности; NRS-11 – 11-балльная рейтинговая шкала, разработанная для оценки интенсивности боли; BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery) – кровотечение, связанное с летальностью после некардиохирургических операций; ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) – оценка риска развития кровотечения согласно рекомендациям международного общества по тромбозу и гемостазу.

некардиохирургических операций [24]. Кардиоваскулярные события (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), кардио- и цереброваскулярные события (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events – MACCE) [20] в период 30 дней оценивали путем контакта с пациентами по телефону.

Размер выборки предполагаемого исследования – 221 человек. Данный параметр был рассчитан по формуле:

$$N = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)) / (p_1 - p_2)^2 [14],$$

где $Z_{\alpha/2}$ – критическое значение нормального распределения при $\alpha/2$ (например, для доверительного уровня 95% α равно 0,05, а критическое значение равно 1,96), Z_{β} – критическое значение нормального распределения при β (например, для степени 80% β равно 0,2 и критическое значение равно 0,84), а p_1 – ожидаемая высокая частота развития

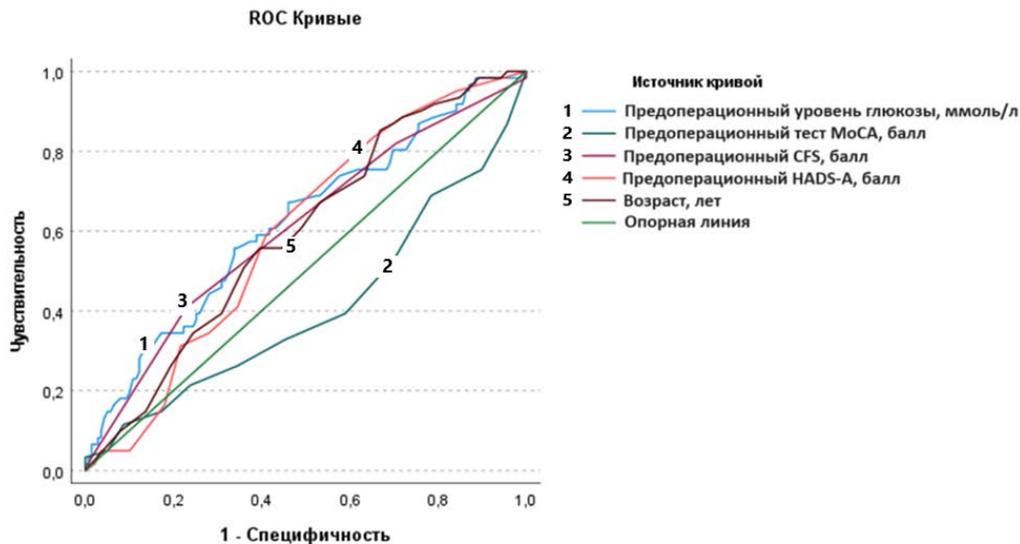


Рис. 2. ROC-анализ статистически значимых факторов риска рПКР

Fig. 2. ROC analysis of statistically significant ePCD risk factors

ПОД у взрослых пациентов после ортопедической операции (согласно метаанализу J. Wu et al. 2021 г., включающему 44 исследования (104572 участника, перенесших операцию по поводу перелома бедра), частота ПОД 16,93% [25], p_2 – ожидаемая низкая частота развития ПОД у взрослых пациентов после ортопедической операции (метаанализ Y. Yang et al. 2021 г., включающий 15 исследований (10 053 пациента), частота ПОД составила 8,2% [26].

Ослепление. Пациентов в послеоперационном периоде по шкалам RASS, CAM-ICU и CAM-ICU-7 оценивали врачи, не имеющие информации о результатах измерений по данным шкалам в момент пробуждения после операции.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 27.0.1.0. ROC-анализ был выполнен с помощью программного обеспечения MedCalc 20.305.

Результаты

Пациенты были распределены на 2 группы: рПКР (ажитация и ED) – 61 (30,5%) и пациенты с адекватным пробуждением в операционной – 139 (69,5%) человек. Характеристики групп пациентов отражены в табл. 1.

Пациенты в 2 группах были сопоставимы по основным показателям. По результатам одномерного анализа пациенты с рПКР были статистически значимо старше ($p = 0,034$), у них отмечался выше уровень глюкозы в крови ($p = 0,006$), чаще наблюдалось предоперационное возбуждение ($p = 0,037$), регистрировались меньшие баллы по шкалам МОСА ($p = 0,035$) и CFS ($p = 0,011$), примерно в 2 раза чаще определялась немощность ($p = 0,01$). Также пациенты с рПКР характеризовались большими баллами по HADS-A ($p = 0,03$). При определении прогностической значимости данных факторов риска развития рПКР был проведен ROC-анализ, в результате которого предоперационный уровень глюкозы (оптимальная точка

отсечения равна 5,72 ммоль/л, чувствительность = 55,74%, специфичность = 66,19%) и предоперационный CFS (> 3 баллов, чувствительность 40,98%, специфичность 76,98%) являются предикторами удовлетворительного качества. Остальные показатели оказались предикторами неудовлетворительного качества ($AUC < 0,6$) (рис. 2).

Многофакторный анализ данных предикторов показал 3 независимых показателя, существенно увеличивающие шансы появления данного состояния: возраст пациентов более ≥ 60 лет (Adj. ОШ = 2,52 [95% ДИ: 1,03–6,14]; $p = 0,042$), предоперационный уровень глюкозы выше $\geq 5,6$ ммоль/л (Adj. ОШ = 1,99 [95% ДИ: 1,05–3,75]; $p = 0,034$), высокий балл по шкале CFS (≥ 4) (Adj. ОШ = 2,17 [95% ДИ: 1,11–4,22]; $p = 0,022$).

По результатам одномерного анализа пациенты с рПКР статистически значимо дольше находились в ОРИТ, в 2 раза чаще госпитализировались в ОРИТ и у них чаще развивался ПОД. Однако различия по летальности, MACE и MACSE исходам не показали статистически значимую разность в 2 исследуемых группах (табл. 2).

Распространенность ПОД у пациентов после анестезии и оперативного вмешательства составила 11% (22 человека). У 19 пациентов признаки делирия сохранялись в течение 1 дня, у 3 человек данное состояние отмечалось 2 и более суток.

Для анализа предикторов развития ПОД в сравнении с условной нормой (178 человек) использовали те же параметры, что и для рПКР. Было выявлено, что у пациентов с ПОД отмечалось наличие в анамнезе COVID-19 ($p = 0,027$), низкий уровень креатинина ($p = 0,001$) и высокая концентрация Na^+ в предоперационном исследовании ($p = 0,011$), длительная гипотензии во время анестезии ($p = 0,036$).

При оценке когнитивных нарушений у пациентов с ПОД установлено, что пациенты исследуемой группы чаще испытывали гиперактивность при пробуждении, у них также регистрировался гиперактивный ED и нормаактивный ED. Исследуемые

Таблица 2. Влияние рПКР на клинические исходы

Table 2. The effect of ePCD on clinical outcomes

Параметр	рПКР, n = 61	Адекватное пробуждение, n = 139	p-value	ОШ (ДИ 95%)/ AUC [ДИ 95%]
Длительность пребывания в стационаре, дни	7 (7–9)	7 (6–8)	0,074	
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	1 (0–1)	0 (0–1)	0,008*	
Количество пациентов, госпитализированных в ОРИТ, n %	38 (62,3)	59 (42,4)	0,010*	2,24 (1,21–4,15)
ПОД, n %	22 (36,1)	0 (0)	0,001*	NA
ПОД < 1 дня, n %	19 (86,4)	0 (0)	ND	
Отсроченное когнитивное восстановление, n %	35 (57,4)	80 (58)	0,938	
30-дневная летальность, n %	0 (0)	0 (0)	ND	
МАСЕ 30 дней, n %	2 (3,3)	1 (0,7)	0,221	
МАССЕ 30 дней, n %	3 (4,9)	1 (0,7)	0,085	
Инсульт, n %	1 (1,6)	0 (0)	0,305	
Инфаркт миокарда, n %	2 (3,3)	1 (0,7)	0,221	

Примечание: p-value – уровень значимости; * – различия статистически значимы; NA – нет возможности рассчитать текущий параметр; ND – нет данных; ПОД – послеоперационный делирий; MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) – кардиоваскулярные события; MASCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) – кардиоваскулярные и цереброваскулярные события.

Таблица 3. Сравнительная характеристика когнитивных нарушений у пациентов после оперативного вмешательства и анестезии

Table 3. Comparative characteristics of cognitive disorders in patients after surgery and anesthesia

Предиктор		ПОД, N = 22	Контрольная группа, N = 178	p-value	ОШ (ДИ 95%)/ AUC [ДИ 95%]
RASS экст, n (%)	(–1)	2 (9,1)	18 (10,1)	0,002*	NA
	(0)	8 (36,4)	123 (69,1)		
	(+ 1)	7 (31,8)	28 (15,7)		
	(+ 2)	5 (22,7)	9 (5,1)		
	(+ 3)	0 (0)	0 (0)		
Разные RASS, n (%)	0 баллов	8 (36,4)	123 (69,1)	0,002*	NA
	+ 1, + 2, + 3 балла	12 (54,5)	37 (20,8)		
	–1 балл	2 (9,1)	18 (10,1)		
рПКР, n (%)	22 (100)	39 (21,9)	0,001*	NA#	
ED, n (%)	22 (100)	36 (20,2)	0,001*	NA#	
Гиперактивность, n (%)	5 (22,7)	9 (5,1)	0,010*	5,52 (1,66–18,37)	
Гипоактивное пробуждение, n (%)	2 (9,1)	18 (10,1)	0,999		
Гиперактивный ED, n (%)	12 (54,5)	18 (10,1)	0,001*	10,67 (4,04–28,15)	
Гипоактивный ED, n (%)	2 (9,1)	10 (5,6)	0,626		
Нормоактивный ED, n (%)	8 (36,4)	8 (4,5)	0,001*	12,14 (3,96–37,27)	

Примечание: p-value – уровень значимости; * – различия статистически значимы; # – ОШ рассчитать корректно невозможно; ## – результаты ROC анализа статистически не значимы; NA – нет возможности рассчитать текущий параметр; ПОД – послеоперационный делирий; рПКР – ранние послеоперационные когнитивные расстройства; ED – emergence delirium (делирий пробуждения); RASS экст – RASS на момент экстубации в операционной.

выборки статистически значимо различались по баллам шкалы RASS ($p = 0,002$) и по группе RASS ($p = 0,002$) (табл. 3).

По причине того, что в группе с ПОД у 100% пациентов наблюдались и рПКР и ED, нет возможности корректно рассчитать отношение шансов. Чтобы охарактеризовать результаты сравнения пациентов по этим параметрам, были рассчитаны дополнительные показатели с помощью программы MedCalc 20.305. Пациенты с ПОД статистически значимо чаще имели рПКР ($p = 0,001$, $Se = 100\%$ (ДИ: 84,56–100%), $Sp = 78,09\%$ (ДИ:

71,29–83,93%), положительная прогностическая ценность ($PPV = 36,07\%$ (ДИ: 24,16–49,37%), отрицательная прогностическая ценность ($NPV = 100\%$ (ДИ: 97,38–100%), точность ($Acc = 80,50\%$ (ДИ: 74,32–85,75%)). Кроме того, у пациентов с ПОД отмечалось наличие ED ($p = 0,001$, $Se = 100\%$ (ДИ: 84,56–100%), $Sp = 79,78\%$ (ДИ: 73,12–85,41%), $PPV = 37,93\%$ (ДИ: 25,51–51,63%), $NPV = 100,0\%$ (ДИ: 97,44–100%), $Acc = 82\%$ (ДИ: 75,96–87,06%)) и состояние гиперактивности при пробуждении ($p = 0,010$, $ОШ = 5,52$; ДИ: 1,66–18,37, $Se = 22,73\%$ (ДИ: 7,82–45,37%), $Sp = 94,94\%$ (ДИ: 90,62–97,66%),

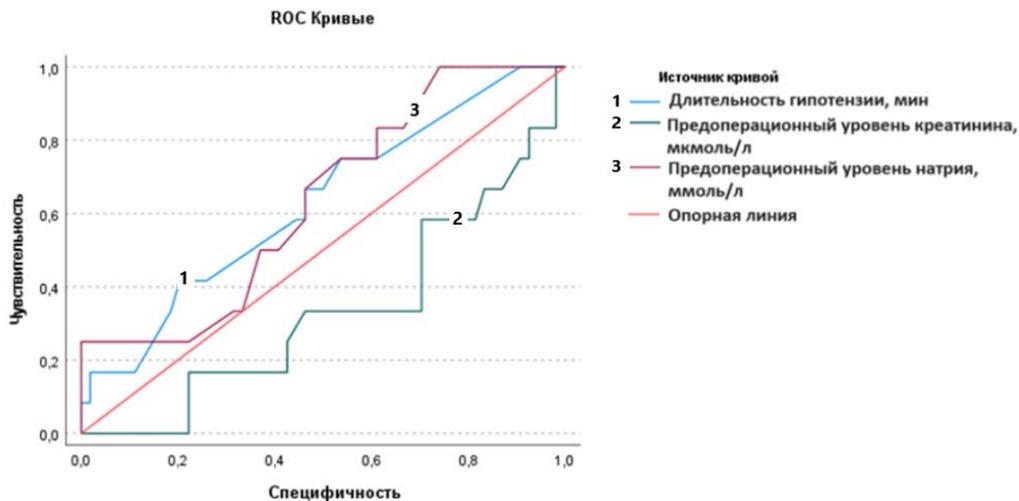


Рис. 3. ROC-анализ статистически значимых факторов риска ПОД

Fig. 3. ROC analysis of statistically significant POD risk factors

PPV = 35,71% (ДИ: 12,76–64,86%), NPV = 90,86% (ДИ: 85,77–94,59%), Acc = 87% (ДИ: 81,53–91,33%).

При ROC-анализе (рис. 3) статистически значимых предикторов развития ПОД был определен 1 фактор риска данного состояния – уровень креатинина в крови пациента перед операцией (оптимальная точка отсечения менее 76 мкмоль/л, Se = 68,18%, Sp = 70,11%, $p = 0,049$; AUC = 0,669), являющийся предиктором лишь удовлетворительного качества.

Многофакторный регрессионный анализ выявленных предикторов свидетельствует о том, что рост длительности гипотензии на 1 мин во время оперативного вмешательства (Adj. ОШ = 1,06 [95% ДИ: 1,01–1,12]; $p = 0,030$) и наличие гиперактивного ED (Adj. ОШ = 38,17 [95% ДИ: 3,45–422,43]; $p = 0,003$) при пробуждении после общей анестезии оказались независимыми предикторами ПОД.

При сравнении пациентов с ПОД с пациентами контрольной группой не было определено статистически значимой разницы влияния ПОД на клинические исходы.

Отсроченное когнитивное восстановление после операции и анестезии отмечалось у 115 человек (57,8%). Для выявления предрасполагающих факторов риска данного состояния был проведен одномерный анализ всех ранее обсуждаемых параметров.

Анализ полученных данных показал, что пациенты в исследуемой группе статистически значимо имели выше балл по MoCA ($p = 0,003$), выше суммарную длительность гипотензии (ОШ: 0,636, 95% ДИ: 0,522–0,751, $p = 0,001$) и отличались по типу оперативного вмешательства ($p = 0,024$).

В результате ROC-анализа был выявлен один предрасполагающий фактор риска – длительность гипотензии (оптимальная точка отсечения более 15 мин, чувствительность 59,18%, специфичность 65,15%, $p = 0,020$; AUC = 0,636). При этом многофакторный регрессионный анализ показал, что этот предиктор увеличивает шанс развития когнитивных нарушений на 7-е сутки или в день выписки в 2,77 раз (Adj. ОШ = 2,77 (1,16–6,6); $p = 0,022$).

Обсуждение

Возраст старше 60 лет был определен как основной прогностический фактор развития рПКР у наших пациентов. Это обусловлено большими изменениями в организме, которые происходят с возрастом и приводят к существенной трансформации эффекта препарата, использованного в периоперационном периоде [19]. Особенно следует отметить снижение содержания альбумина в крови на 10–25% в среднем за счет уменьшением потребления белка в пищу и ухудшением белково-синтетической функции печени. В результате гипоальбуминемии отмечается повышенная концентрация свободных фракций лекарственных препаратов, что увеличивает риск передозировки и токсических реакций [13]. Кроме того, у пожилых пациентов снижена способность к регуляции стресса, связанного с хирургическим вмешательством и анестезией [6]. Подобные результаты относительно возраста были получены и в других исследованиях [28].

Для пожилого возраста свойственно наличие гериатрических синдромов, одним из которых является «frailty» или хрупкость, немощность, старческая астения [18]. Данное состояние сопровождается снижением физиологической резервной способности и функционирования многих систем организма с возрастом. В результате этого повышается уязвимость пожилого человека перед воздействием как внутренних, так и внешних факторов, что повышает риск негативных последствий [18, 27]. В основе развития хрупкости и когнитивных нарушений лежит хроническое воспаление, атеросклероз, митохондриальная дисфункция, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока [27]. Все эти факторы в совокупности приводят к повреждению нейронов и нарушению механизмов синаптической передачи.

Другим предиктором развития рПКР в нашем исследовании был выявлен повышенный уровень глюкозы перед операцией. Выявленная гипергликемия, вероятно, связана с предоперационным стрессом.

сом – эмоциональным дискомфортом и внутренним напряжением. Под действием стресса происходит увеличение секреции гормонов гипофиза и коры надпочечников, особенно кортизола, который связан с активацией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, а также с уменьшением утилизации глюкозы клетками и тканями организма, что в итоге приводит к повышению содержания глюкозы в крови [10]. Предполагается, что гипергликемия вызывает окислительный дистресс и способствует высвобождению провоспалительных цитокинов, непосредственно приводящих к повреждению нейронов [17]. Так, наличие окислительного дистресса существенно влияет на механизмы развития делирия. Доказательством этому является положительная корреляция между уровнем карбонилированных белков в крови и продолжительностью делирия ($r = 0,34; p < 0,05$), а также его тяжестью ($r = 0,38, p < 0,05$) [3]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , не только нарушают целостность гематоэнцефалического барьера, но и способствуют перемещению макрофагов и активированных лейкоцитов в ткань головного мозга. Это, в свою очередь, приводит к активации микроглии и астроцитов, вызывая воспаление и нарушение функций нейронов и формирование когнитивных расстройств [16, 17].

Длительная гипотензия во время оперативного вмешательства оказалась независимым предиктором развития ПОД и отсроченного когнитивного восстановления у наших пациентов. Большая часть пациентов в нашей работе – пожилые люди, у которых наблюдаются изменения в работе сердечно-сосудистой системы, в частности, снижается чувствительность барорецепторов, меняется восприимчивость к ангиотензину II. В результате их организм не в состоянии достаточно быстро адаптироваться к изменениям артериального давления и гиповолемии, возникающим во время операции. Кроме того, у пожилых пациентов повышается жесткость сосудистых стенок из-за разрушения коллагена и эластина, которое происходит по мере старения [13]. А скорость церебральной перфузии напрямую зависит от системного артериального давления. При снижении артериального давления мозговой кровоток падает ниже критического уровня, что приводит к гипоксии головного мозга и недостатку внутриклеточной энергии [5, 16]. Аналогичные данные были отмечены и в других работах. Так, В. А. Жихарев и др. (2018) в ретроспективном исследовании 243 пациентов, которым

выполнена плановая лобэктомия, обнаружили, что у 44% пациентов с делирием была зарегистрирована интраоперационная гипотония (снижение АД на 20% и более), которая потребовала применения вазопрессорной поддержки норадреналином ($0,1-0,4 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$) [5].

Гиперактивный ED при пробуждении после общей анестезии был определен как предиктор развития ПОД. Данную связь, лежащую в основе между ED и ПОД, у наших пациентов можно объяснить несколькими механизмами, которые связаны со сходными факторами риска [28], снижением резервной функция головного мозга [17], дегенеративным поражением тканей головного мозга, обширной дегенерацией холинергических нервов [17], снижением мозгового кровотока у пожилых пациентов, ослаблением метаболической способности анестетиков [23]. Выявленные нами результаты согласуются с ранее полученными данными. Так, в проспективном исследовании Y. Zhang et al. (2020) выявили, что ED был независимо связан с повышенным риском послеоперационного бреда (ОШ 1,717, 95% ДИ 1,078–2,735, $p = 0,023$) [28]. В ретроспективном исследовании A. Fields et al. (2018) отметили, что частота ПОД была значительно выше у пациентов с возбуждением при пробуждении (определяемым как оценка RASS $\geq + 3$ или требующих галоперидола) [22].

Выводы

1. Независимыми предикторами развития ранних послеоперационных когнитивных расстройств являются: возраст пациентов более 60 лет ($p = 0,024$; AUC = 0,594; чувствительность – 85,3%, специфичность – 33,1%), предоперационный уровень глюкозы более 5,6 ммоль/л ($p = 0,005$; AUC = 0,622; чувствительность – 55,8%, специфичность – 66,2%), CFS ≥ 4 баллов ($p = 0,016$; AUC = 0,606; чувствительность – 40,98%, специфичность – 76,98%).

2. Независимые предикторы развития послеоперационного делирия: увеличение длительности гипотензии на 1 мин во время оперативного вмешательства ($p = 0,03$) и гиперактивный emergence delirium при пробуждении после общей анестезии ($p = 0,003$).

3. Независимым фактором риска развития отсроченного когнитивного восстановления является гипотензия более 15 мин во время операции (чувствительность – 59,18%, специфичность – 65,85%).

Источник финансирования. Исследование финансировалось в рамках госзадания «Полиорганная дисфункция и недостаточность при критических состояниях – ведущие механизмы развития, новые методы диагностики и лечения» (№ FGWS-2022-0001).

Source of financing. The study was funded within the framework of the state task «Multiple organ dysfunction and insufficiency in critical conditions – leading mechanisms of development, new methods of diagnosis and treatment» (№ FGWS-2022-0001).

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

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Алиев В. А., Яворовский А. Г., Шапошников А. А. и др. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной энтерэктомии // *Общая реаниматология*. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38.
- Берикашвили Л. Б., Каданцева К. К., Ермохина Н. В. и др. Послеоперационные нейрокогнитивные расстройства: некоторые итоги почти 400-летней истории вопроса (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т. 19, № 4. – С. 29–42. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-4-29-42.
- Бершадский Ф. Ф., Гребенчиков О. А., Ершов А. В. и др. Влияние седации дексметомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы // *Общая реаниматология*. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 11–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-11-20.
- Душин И. Н., Камнев С. А., Акчулпанов Р. А. и др. Периоперационная динамика сывороточной концентрации глиального фибриллярного кислого протеина и замедленное когнитивное восстановление: экспериментальное обсервационное исследование // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 14–18. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-14-18.
- Жихарев В. А., Корячкин В. А., Бушуев А. С., Шолин И. Ю. Прогнозирование послеоперационного делирия у пациентов пожилого возраста // *Медицина: теория и практика*. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 53–58.
- Заболотских И. Б., Горобец Е. С., Григорьев Е. В. и др. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. – 2022. – Т. 3. – С. 7–26. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-7-26.
- Заболотских И. Б., Белкин А. А., Бутров А. В. и др. Периоперационное ведение пациентов с зависимостью от алкоголя. Методические рекомендации // *Анестезиология и реаниматология*. – 2022. – Т. 4. – С. 5–25. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220415.
- Зозуля М. В., Ленкин А. И., Курапеев И. С., Лебединский К. М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – Т. 3. – С. 25–33. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
- Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 47–55. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55.
- Куклин В. Н., Матри Ю., Барлоу Н. П. и др. Современные направления в лечении периоперационной гипергликемии у хирургических больных с сахарным диабетом: обзор литературы // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. – 2021. – Т. 4. – С. 33–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-33-47.
- Левиков Д. И., Марченков Ю. В., Стрижков Н. А. и др. Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-4-11.
- Левин Я. И., Корячкин В. А. Новая классификация оценки физического статуса пациента Американского общества анестезиологов (80 лет эволюции) // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – Т. 6. – С. 107–109. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021061107.
- Лисиченко И. А., Гусаров В. Г. Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 45–58. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-45-58.
- Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б. и др. Определение объема выборки // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – Т. 6. – С. 77–87. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177.
- Морозова М. А., Потанин С. С., Бениашвили А. Г. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции // *Профилактическая медицина*. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 7–14. DOI: 10.17116/profmed2023260417.
- Неймарк М. И., Шмелев В. В., Рахмонов А. А., Титова З. А. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202.
- Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю., Кожемякина М. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться дальше // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 19–28. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астеня» // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2020. – Т. 1. – С. 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Aliev V.A., Yavorovskii A.G., Shaposhnikov A.A. et al. Comparative evaluation of modern inhalation anesthetics in carotid endarterectomy. *General Reanimatology*, 2019, vol. 15, no. 1, pp. 27–38. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38.
- Berikashvili L.B., Kadantseva K.K., Ermokhina N.V. et al. Postoperative Neurocognitive Disorders: the Legacy of Almost 400 Years of History (Review). *General Reanimatology*, 2023, vol. 19, no. 4, pp. 29–42. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2023-4-29-42.
- Bershadsky F.F., Grebenchikov O.A., Yershov A.V. et al. Influence of sedation with dexmedetomidine on oxidative distress during delirium developed following severe polytrauma. *General Reanimatology*, 2019, vol. 15, no. 4, pp. 11–20. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-11-20.
- Dushin I.N., Kamnev S.A., Akchulpanov R.A. et al. Perioperative changes in serum concentration of glial fibrillar acid protein and delayed cognitive recovery: an experimental observational study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 14–18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-14-18.
- Zhikharev V.A., Koryachkin V.A., Bushuev A.S., Sholin I.Y. Prediction of postoperative delirium in elderly patients. *Medicine: theory and practice*, 2018, vol. 3, no. 4, pp. 53–58. (In Russ.)
- Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigoryev E.V. et al. Perioperative management of elderly and senile patients. Recommendations. *Annals of Critical Care*, 2022, vol. 3, pp. 7–26. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-7-26.
- Zabolotskikh I.B., Belkin A.A., Butrov A.V. et al. Perioperative management of patients with concomitant alcohol dependence. Guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2022, vol. 4, pp. 5–25. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20220415.
- Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinskii K.M. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2019, vol. 3, pp. 25–33. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
- Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. Diagnostic of cognitive dysfunction in patients in the intensive care wards. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 47–55. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55.
- Kuklin V.N., Matri J., Barlow N.P. et al. Current trends in management of hyperglycaemia in surgical patients with diabetes mellitus: areview. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 4, pp. 33–47. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-33-47.
- Levnikov D.I., Marchenkov Yu.V., Strizhkov N.A. et al. Sedation and non-invasive mask ventilation in patients with delirium and acute respiratory failure. *General Reanimatology*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 4–11. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-4-11.
- Levin Ya.I., Koriachkin V.A. A new classification for assessing the physical status of a patient by the American Society of Anesthesiologists (80 years of evolution). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, vol. 6, pp. 107–109. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology2021061107.
- Lisichenko I.A., Gusarov V.G. Choice of anesthesia for orthopedic surgery in elderly and senile patients (Review). *General Reanimatology*, 2022, vol. 18, no. 3, pp. 45–58. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-45-58.
- Likhvantsev V.V., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B. et al. Sample size estimation. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, vol. 6, pp. 77–86. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177.
- Morozova M.A., Potanin S.S., Beniashvili A.G. et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profylakticheskaya Meditsina*, 2023, vol. 26, no. 4, pp. 7–14. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed2023260417.
- Neimark M.I., Shmelev V.V., Rakhmonov A.A., Titova Z.A. Etiology and pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction (Review). *General Reanimatology*, 2023, vol. 19, no. 1, pp. 60–71. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202.
- Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 19–28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
- Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*, 2020, vol. 1, pp. 11–46. (In Russ.) DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.

19. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium // *Eur J Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 192–214. DOI: 10.1097/eja.0000000000000872
20. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. ESC. 2020. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang/](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang/) (accessed: 05.10.2023).
21. Evered L., Silbert B., Knopman D. S. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 // *Br J Anaesth.* – 2018. – Vol. 121. – P. 1005–1012. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003634.
22. Fields A., Huang J., Schroeder D. et al. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia // *Br J Anaesth.* – 2018. – Vol. 121. – P. 1052–1058. DOI: 10.1016/j.bja.2018.07.017.
23. Huang J., Qi H., Lv K. et al. Emergence delirium in elderly patients as a potential predictor of subsequent postoperative delirium: a descriptive correlational study // *J Perianesth Nurs.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 478–483. DOI: 10.1016/j.jopan.2019.11.009.
24. Khanna A. K., Maheshwari K., Mao G. et al. Association between mean arterial pressure and acute kidney injury and a composite of myocardial injury and mortality in postoperative critically ill patients: a retrospective cohort analysis // *Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 47, № 7. – P. 910–917. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003763.
25. Wu J., Yin Y., Jin M., Li B. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 3–14. DOI: 10.1002/gps.5408.
26. Yang Y., Zhao X., Gao L. et al. Incidence and associated factors of delirium after orthopedic surgery in elderly patients: a systematic review and meta-analysis // *Aging Clin Exp Res.* – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 1493–1506. DOI: 10.1007/s40520-020-01674-1.
27. Zhang X. M., Jiao J., Xie X. H., Wu X. J. The association between frailty and delirium among hospitalized patients: an updated meta-analysis // *J Am Med Dir Assoc.* – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 527–534. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.01.065.
28. Zhang Y., He S. T., Nie B. et al. Emergence delirium is associated with increased postoperative delirium in elderly: a prospective observational study // *J Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 675–687. DOI: 10.1007/s00540-020-02805-8.
19. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, vol. 34, no. 4, pp. 192–214. DOI: 10.1097/eja.0000000000000872.
20. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. ESC. 2020. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang/](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang/) (accessed: 05.10.2023).
21. Evered L., Silbert B., Knopman D.S. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*, 2018, vol. 121, pp. 1005–1012. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
22. Fields A., Huang J., Schroeder D. et al. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2018, vol. 121, pp. 1052–1058. DOI: 10.1016/j.bja.2018.07.017.
23. Huang J., Qi H., Lv K. et al. Emergence delirium in elderly patients as a potential predictor of subsequent postoperative delirium: a descriptive correlational study. *J Perianesth Nurs*, 2020, vol. 35, no. 5, pp. 478–483. DOI: 10.1016/j.jopan.2019.11.009.
24. Khanna A.K., Maheshwari K., Mao G. et al. Association between mean arterial pressure and acute kidney injury and a composite of myocardial injury and mortality in postoperative critically ill patients: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Med*, 2019, vol. 47, no. 7, pp. 910–917. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003763.
25. Wu J., Yin Y., Jin M., Li B. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 3–14. DOI: 10.1002/gps.5408.
26. Yang Y., Zhao X., Gao L. et al. Incidence and associated factors of delirium after orthopedic surgery in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*, 2021, vol. 33, no. 6, pp. 1493–1506. DOI: 10.1007/s40520-020-01674-1.
27. Zhang X.M., Jiao J., Xie X.H., Wu X.J. The association between frailty and delirium among hospitalized patients: an updated meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 527–534. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.01.065.
28. Zhang Y., He S.T., Nie B. et al. Emergence delirium is associated with increased postoperative delirium in elderly: a prospective observational study. *J Anesth*, 2020, vol. 34, no. 5, pp. 675–687. DOI: 10.1007/s00540-020-02805-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР),
107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ,
105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

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

Ермохина Надежда Вячеславовна

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; врач-специалист отделения анестезиологии-реанимации центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко.
E-mail: ermokhina_n@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9368-7846,
SPIN-код: 3109-6363

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia,
25, build. 2, Petrovka str., Moscow, 107031, Russia.

Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia,
3, Hospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russia

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

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

Nadezhda V. Ermokhina

Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of Higher Education and Post Graduate Training, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko; Medical Specialist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko.
E-mail: ermokhina_n@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9368-7846,
SPIN-код 3109-6363

Кузовлев Артем Николаевич

д-р мед. наук, зам. директора – руководитель НИИ общей реаниматологии имю В. А. Неговского ФНКЦ РР, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии Института высшего и дополнительного профессионального образования.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru,
ORCID: 0000-0002-5930-0118, SPIN-код: 8648-3771

Давыдов Денис Владимирович

д-р мед. наук, профессор, начальник госпиталя, главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко.
E-mail: gvkg@mil.ru, ORCID: 0000-0001-5449-9394,
SPIN-код: 1595-2481

Гречко Андрей Вячеславович

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: fnkcr@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0003-3318-796X,
SPIN-код: 4865-8723

Поляков Петр Алексеевич

Младший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидности и инфекционных осложнений, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: petrpoljakov01@gmail.com,
ORCID: 0009-0009-6185-349X

Рыжков Павел Викторович

Ординатор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
ORCID: 0009-0006-7107-7816

Серкова Татьяна Сергеевна

студентка 6 курса, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.
E-mail: serkovatane@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1629-6240

Лукьянова Екатерина Анатольевна

студентка 5 курса, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
ORCID: 0009-0007-1229-3671

Белокопытов Дмитрий Вячеславович

студент 5 курса, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
ORCID: 0009-0006-3746-3924

Мороз Виктор Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
ORCID: 0000-0002-8880-7364, SPIN-код: 5152-6626

Kuzovlev Artem N.

Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director – Head of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of Higher Education and Post Graduate Training.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru,
ORCID: 0000-0002-5930-0118, SPIN-код: 8648-3771

Davydov Denis V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Hospital, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko.
E-mail: gvkg@mil.ru, ORCID: 0000-0001-5449-9394,
SPIN-код: 1595-2481

Grechko Andrey V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation.
E-mail: fnkcr@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0003-3318-796X,
SPIN-код: 4865-8723

Polyakov Petr A.

Junior Research Fellow at the Laboratory for the Study of Comorbidity and Infectious Complications, Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation.
E-mail: petrpoljakov01@gmail.com, ORCID: 0009-0009-6185-349X

Ryzhkov Pavel V.

Resident, Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation.
ORCID: 0009-0006-7107-7816

Serkova Tatiana S.

6th year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: serkovatane@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1629-6240

Lukyanova Ekaterina A.

5th year Student, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID: 0009-0007-1229-3671

Belokopytov Dmitrii V.

5th year Student, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID: 0009-0006-3746-3924

Moroz Viktor V.

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Head, Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation.
ORCID: 0000-0002-8880-7364, SPIN-код: 5152-6626



Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде

П. И. МИРОНОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², Р. Г. ИДРИСОВА³, Э. Д. ГАЛИМОВА³, Э. И. ГИЛЬМАНОВА³, Р. З. БОГДАНОВА¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

³ Республиканский клинический перинатальный центр МЗ РБ, г. Уфа, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. До настоящего времени достоверная информация об «идеальном» режиме инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде не известна.

Цель – определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы. Дизайн – проспективное, наблюдательное исследование. В исследование включено 110 новорожденных < 32 недель гестационного возраста (масса тела при рождении менее 1500 г), 11 из которых умерло.

Результаты. У умерших новорожденных среднее давление правого желудочка (СДПЖ) было выше в первые 3 суток интенсивной терапии, фракция выброса левого желудочка возрастала к третьим суткам лечения. Также у них регистрировали более высокий вазоактивный инотропный индекс. Критическое пороговое значение СДПЖ составило 29,0 мм рт. ст. «Точка разделения» относительно риска развития летального исхода в зависимости от объема инфузионной терапии – 100 мл/кг/сутки. Пороговое значение шкалы nSOFA относительно необходимости в ограничении объема инфузионной терапии на основе ROC анализа составило 5 баллов.

Заключение. Недоношенные новорожденные с высоким риском развития летального исхода (оценка по шкале nSOFA > 5 баллов) требуют ограничительной тактики инфузионной терапии. Критическим пороговым значением объема вводимой жидкости может являться величина в 100 мл/кг/сутки.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, инфузионная терапия, ограничение объема

Для цитирования: Миронов П. И., Александрович Ю. С., Идрисова Р. Г., Галимова Э. Д., Гильманова Э. И., Богданова Р. З. Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 39–45. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-39-45.

Determination of indications for the transition to restrictive tactics of infusion therapy in critically ill preterm infants in the early neonatal period

P. I. MIRONOV¹, Yu. S. ALEKSANDROVICH², R. G. IDRISOVA³, E. D. GALIMOVA³, E. I. GILMANOVA³, R. Z. BOGDANOVA¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Republic perinatal hospital, Ufa, Russia

ABSTRACT

Introduction. To date, reliable information about the “ideal” infusion therapy regimen for critically ill preterm infants in the early neonatal period is not known. The **objective** was to determine the indications for the transition to restrictive tactics of infusion therapy in critically ill preterm infants

Materials and methods. The design was a prospective, observational study. The development included 110 newborns < 32 weeks of gestation (birth weight less than 1500 grams). 11 of them died.

Results. In deceased newborns, right ventricular mean pressure (RVMP) was higher in the first 3 days of intensive care and the left ventricular ejection fraction (LVEF) was higher by the third day of treatment they had a higher vasoactive inotropic index. The critical threshold value of RVMP was 29.0 mmHg. The “separation point” regarding the risk of death depending on the volume of infusion therapy was 100 ml/kg/day. The threshold value of the nSOFA score regarding the need to limit the volume of infusion therapy based on ROC analysis was 5.0 points.

Conclusion. Preterm infants with a high risk of death (nSOFA score > 5 points) require restrictive infusion therapy. The critical threshold value for the volume of fluid administered may be 100 ml/kg/day.

Key words: preterm infants; infusion therapy, volume limitation

For citation: Mironov P. I., Aleksandrovich Yu. S., Idrisova R. G., Galimova E. D., Gilmanova E. I., Bogdanova R. Z. Determination of indications for the transition to restrictive tactics of infusion therapy in critically ill preterm infants in the early neonatal period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 39–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-39-45.

Для корреспонденции:
Петр Иванович Миронов
E-mail: mironovpi@mail.ru

Correspondence:
Petr I. Mironov
E-mail: mironovpi@mail.ru

Введение

У недоношенных новорожденных, особенно рожденных с экстремально низкой массой тела, несмотря на рациональное использование сурфактан-

та и оптимизацию сроков и параметров ИВЛ, сохраняется высокий риск летальности, обусловленный среди прочих причин и прогрессирующей «ранней» легочной гипертензией [4, 10]. Своевременная эхокардиографическая диагностика легочной

гипертензии и комплексная интенсивная терапия, как правило, предотвращают развитие данного осложнения [8]. В этой связи селективное управление сердечным выбросом путем выбора эффективного объема преднагрузки и адекватного подбора инотропных и вазопрессорных препаратов является важной составляющей выживаемости критически больных недоношенных новорожденных [6, 10].

Однако до настоящего времени достоверная информация об «идеальном» режиме инфузионной терапии у данного контингента пациентов представлена единичными публикациями. Есть доказательства того, что большие объемы волемической поддержки вредны, потому что могут повлечь поражение почек, легких и головного мозга и тем самым увеличить риск смерти [3]. При этом не ясно, какие объемы при выборе рестриктивной стратегии инфузий являются наиболее эффективными. Неизвестно также, при какой тяжести состояния недоношенного новорожденного переход к рестриктивной тактике инфузионной терапии наиболее оправдан. При этом не вызывает сомнения то, что с современных позиций оценку тяжести состояния новорожденного желательно осуществлять на основе степени выраженности органной недостаточности (шкалы nSOFA или NEOMOD) [2, 13].

Мы предположили, что у тяжелобольных недоношенных новорожденных ограничительная тактика инфузионной терапии может способствовать лучшей их выживаемости вследствие более ускоренного разрешения респираторного дистресс-синдрома (РДС) и связанных с ним синдромов органной недостаточности. Это, в частности, ранее было представлено в работах, изучающих новорожденных с РДС в виде транзиторного тахипноэ [7, 11] и новорожденных с экстремально низкой массой тела [6]. При этом в современной литературе практически нет сведений об ассоциированности оценки по неонатальным шкалам тяжести органной дисфункции с целесообразностью назначения рестриктивной тактики волемической поддержки.

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ выживаемости недоношенных детей в зависимости от объема инфузионной терапии, уровня среднего давления в правом желудочке и оценки по шкале nSOFA в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы

Дизайн работы – проспективное, нерандомизированное, наблюдательное исследование, которое проведено в республиканском перинатальном центре Республики Башкортостан, г. Уфа. Были проанализированы данные за период с января 2022 г. по август 2023 г. Критерии включения – гестационный возраст новорожденного \pm 32 недель, вес менее 1500 г, необходимость в ИВЛ, оценка по шкале nSOFA \geq 3 баллов, темп диуреза не менее 1мл/кг в сутки. *Критерии исключения* – врожденные пороки развития, требующие экстренного оперативного

вмешательства. Конечная точка оценки – 28-дневная выживаемость. Суррогатные точки – длительность ИВЛ и необходимость в вазоактивной поддержке.

В исследование были включены 110 детей (медиана массы тела при рождении 1171 г (772–1451 г), медиана гестационного возраста 29 (26–32) недель). Летальность составила 10,0% (11 пациентов). Медиана постнатального возраста на момент смерти составила 7 дней (95% ДИ = 4–18). 2 пациента (5,0%) умерли в течение первых 72 часов вследствие тяжелой сердечно-респираторной нестабильности в ранние сроки после рождения. Основными причинами смерти были ранний (3 случая) и поздний неонатальный сепсис (6 случаев) и осложнения РДС – внутрижелудочковое кровоизлияние (1 случай) и легочная гипертензия (1 случай). Демографические данные и перинатальные характеристики в зависимости от госпитального исхода представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 позволяют отметить, что у умерших новорожденных была статистически значимо более низкая масса тела и гестационный возраст, что свидетельствует о наличии у них исходных факторов риска развития летального исхода.

Обследование, наблюдение/мониторинг и интенсивную терапию проводили в соответствии с отечественными рекомендациями и Европейскими консенсусными принципами лечения РДС [1, 11]. Тяжесть состояния пациентов определяли на основе шкалы nSOFA [13]. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ) и среднее давление в правом желудочке (СДПЖ) определяли эхокардиографически. Количественным показателем объема необходимой вазоактивной поддержки детям являлся Вазоактивный инотропный индекс (VIS) [8].

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0.0.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Демографические данные пациентов и клинические характеристики представлены в виде средних и межквартильных диапазонов для непрерывных переменных и для категориальных переменных в виде подсчетов и проценты по категориям. Для сравнения ненормально распределенных переменных использовали U-тест Манна – Уитни и значения Хи-квадрат. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Дискриминационную способность полученных данных и «точку отсечения» оценивали с помощью ROC-анализа. Определяли отношение шансов (ОШ) по риску развития анализируемых конечных точек.

Результаты

Исходно проведен сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики, тяжести состояния и объема инфузионной терапии у выживших и умерших детей (табл. 2). При этом необходимо отметить, что у погибших детей изначально был более высокий риск развития летального исхода

Таблица 1. Клинико-демографические показатели исследуемых новорожденных

Table 1. Clinical and demographic indicators of the studied newborns

Показатель	Выжившие, n = 99	Умершие, n = 11	Статистическая значимость
Масса тела, г	1291 (950–1451)	930 (772–1100)	$p < 0,01$
Гестационный возраст, недели	31 (28–32)	27 (26–30)	$p < 0,05$
Масса тела менее 1000 г, n, %	10, 11,1%	8, 72,9%	$\chi^2 = 41,7, p < 0,001$
Женский пол, n, %	41, 41,4%	5, 45,5%	$\chi^2 = 0,06, p = 0,9$
<i>Диагноз</i>			
Ранний неонатальный сепсис, n, %	5, 5,0%	3, 27,0%	$\chi^2 = 6,75, p = 0,011$
Поздний неонатальный сепсис, n, %	8, 8,0%	2, 18,1%	$\chi^2 = 1,90, p = 0,168$
Врожденная пневмония, n, %	27, 31,1%	2, 18,1%	$\chi^2 = 0,86, p = 0,353$
РДС, n, %	47, 54,0%	4, 36,8%	$\chi^2 = 2,9, p = 0,092$

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей гемодинамики и объема инфузионной терапии у выживших и умерших недоношенных новорожденных

Table 2. Comparative analysis of hemodynamic parameters and volume of infusion therapy in surviving and dying premature newborns

Показатель		Выжившие, n = 99	Умершие, n = 11	p
Среднее давление правого желудочка, мм рт. ст.	1-е сутки	26,7 ± 0,8	28,4 ± 0,1	< 0,05
	3-и сутки	29,2 ± 0,3	29,9 ± 0,1	< 0,05
	5-е сутки	26,4 ± 0,5	29,8 ± 0,1	< 0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	1-е сутки	65,6 ± 1,4	63,2 ± 0,9	> 0,05
	3-и сутки	68,1 ± 1,2	70,5 ± 0,2	< 0,05
Объем инфузионной терапии, мл/кг	1-е сутки	158,3 ± 3,7	148,2 ± 3,1	< 0,05
	3-и сутки	157,4 ± 1,2	129,0 ± 3,1	< 0,01
	5-е сутки	142,1 ± 1,0	127,2 ± 4,2	< 0,01
Исходное значение nSOFA, баллы		3,41 ± 0,3	8,1 ± 0,1	< 0,01
Вазоактивная поддержка Допамин+добутамин Допамин+добутамин+адреналин		27/99 24/27 2/27 1/27	11/11 3/9 5/9 4/9	< 0,05, $\chi^2 = 9,4$
Вазотропно-инотропный индекс		5,59 ± 0,11	19,50 ± 0,10	< 0,001

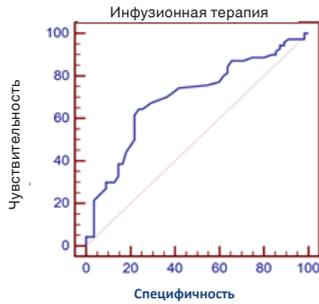
согласно оценке по шкале nSOFA. Оценка по nSOFA при поступлении в ОИТ у умерших больных составила не менее 8 баллов (отношение шансов по риску развития летального исхода – 2:9). Возможно, это было связано и с тем, что они имели значимо более низкую массу тела при рождении и меньший гестационный возраст (табл. 1).

Данные табл. 2 позволяют утверждать, что у умерших новорожденных СДПЖ в первые 5 суток интенсивной терапии и фракция выброса левого желудочка к 3-м суткам лечения были статистически значимо выше. Новорожденным этой группы статистически значимо чаще назначали вазоактивные препараты. Причем только у них использовалась комбинация инотропных препаратов с вазопрессорами. Соответственно, вазотропно-инотропный индекс у умерших детей был более чем в 3 раза выше. Необходимо также отметить, что тактика инфузионной терапии у исследуемых новорожденных имела «либеральный» характер. Однако обращает на себя внимание статистически значимо более низкий объем инфузионной терапии у умерших новорожденных. Вероятно, это было связано с более выраженной патологической прибавкой в массе тела ($60,0 \pm 22,6$ г против $6,8 \pm 6,0$ г) и, скорее всего, было обусловлено интуитивным решением врачей.

Этот факт наталкивает на мысль о целесообразности использования у определенной категории недоношенных новорожденных ограничительной тактики волемической поддержки. Для решения вопроса о том, какое должно быть критическое пороговое значение волемической поддержки у этих больных при использовании рестриктивной тактики инфузионной терапии, нами на основе ROC-анализа была определена «точка разделения» относительно риска развития летального исхода в зависимости от ее объема (рис. 1).

Полученное значение в 100 мл/кг в сутки обладало умеренной, но статистически значимой предиктивной способностью.

Учитывая тот факт, что «избыточная» инфузионная терапия у недоношенных новорожденных способна увеличивать давление в системе легочной артерии, представляется целесообразным оценивать динамику изменений среднего давления в правом желудочке. По нашим данным, критическое пороговое значение СДПЖ составило 29,0 мм рт. ст. (рис. 2) и достижение этого значения увеличивало риск развития летального исхода более чем в 2 раза (ОШ = 2,1). Хотя предиктивная способность этого показателя находится на границе умеренных и низких значений.

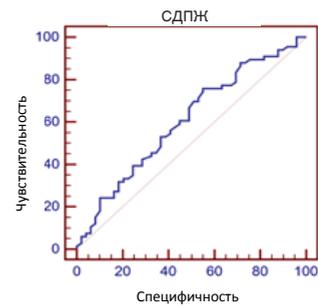


Характеристики	Точка разделения	AUG ROC	95% ДИ	p
Инфузионная терапия, мл/кг	100	0,69	0,61–0,78	0,001

ДИ – доверительный интервал, AUG ROC – площадь под ROC-кривой.

Рис. 1. Прогностическая ценность объема инфузионной терапии для исследованных пациентов

Fig. 1. Prognostic value of the volume of infusion therapy for the studied patients



Характеристики	Точка разделения	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	p
СДПЖ, мм рт. ст.	29,0	0,61	0,51–0,69	0,047

СДПЖ – среднее давление правого желудочка, ДИ – доверительный интервал.

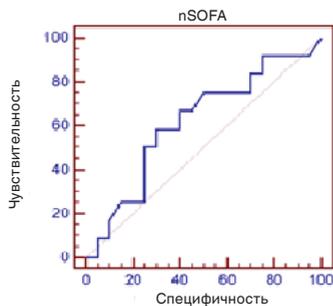
Рис. 2. Прогностическая ценность значения среднего давления в правом желудочке для исследованных пациентов

Fig. 2. Prognostic value of right ventricular mean pressure for the studied patients

Таблица 3. Сравнительный анализ состояния гемодинамики и инфузионной терапии у выживших недоношенных новорожденных в зависимости от необходимости назначения вазоактивной поддержки

Table 3. Comparative analysis of the state of hemodynamics and infusion therapy in surviving preterm infants, depending on the need for vasoactive support

Показатели		Вазоактивное лечение «+», n = 27	Вазоактивное лечение «-», n = 72	p
Среднее давление правого желудочка, мм рт. ст.	1-е сутки	24,3 ± 0,3	25,4 ± 1,1	p > 0,05
	3-и сутки	29,7 ± 0,5	27,8 ± 0,3	p < 0,05
	5-е сутки	27,8 ± 0,4	25,2 ± 0,7	p < 0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	1-е сутки	67,1 ± 2,1	71,2 ± 3,1	p > 0,05
	3-и сутки	70,0 ± 0,9	68,3 ± 1,3	p > 0,05
Объем инфузионной терапии, мл/кг	1-е сутки	152,1 ± 3,2	160,0 ± 3,1	p < 0,05
	3-и сутки	147,4 ± 5,2	158,3 ± 4,1	p < 0,05
Исходное значение nSOFA, баллы		5,0 ± 0,2	3,1 ± 0,1	p < 0,05



Характеристики	Точка разделения	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	p
nSOFA, баллы	5	0,62	0,53–0,70	0,023

ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Прогностическая ценность оценки по шкале nSOFA для исследованных новорожденных

Fig. 3. Prognostic value of the nSOFA score for the studied newborns

Учитывая тот факт, что назначение вазопрессоров свидетельствует о возможном более худшем прогнозе выживаемости, нами были проанализированы переменные табл. 2 в зависимости от назначения выжившим пациентам вазоактивной терапии (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что у пациентов, которым назначали вазоактивные препараты с 3-х суток интенсивной терапии, были более высокие значения СДПЖ, но при этом им удавалось сохранять сопоставимые уровни фракции выброса

левого желудочка, и это при более низком объеме инфузионной терапии. Причем исходно при поступлении в ОИТ у новорожденных, которым назначали вазопрессоры, имел место более высокий балл по шкале nSOFA. В этой связи нами было рассчитано пороговое критическое значение этой шкалы относительно необходимости в ограничении объема инфузионной терапии на основе ROC анализа (рис. 3). Данная величина оказалась равной 5,0 баллам.

Таким образом, при поступлении новорожденного с оценкой по шкале nSOFA, равной 5 баллам или более, необходим переход на рестриктивную тактику инфузионной терапии, ориентировочные значения которой находятся в пределах 100 мл/кг в сутки. При этом обязателен мониторинг СДПЖ с целью недопущения превышения его значения более 29 мм рт. ст.

Кроме того, по нашим данным, длительность ИВЛ у выживших новорожденных составила 8,37 ± 0,9 суток. При назначении вазоактивных препаратов длительность ИВЛ возрастала до 11,2 ± 0,2 суток, при их отсутствии составляла 5,9 ± 0,1 суток (p < 0,01).

При СДПЖ менее 30 мм рт. ст. это значение составляло 5,9 ± 0,2 суток. При СДПЖ более или равном 30 мм рт. ст. оно увеличивалось до 12,3 ± 0,1 суток (p < 0,01). При инфузионной терапии объемом менее 100 мл/кг в сутки длительность ИВЛ соста-

вила $10,5 \pm 0,2$ суток. При волевической нагрузке более 100 мл/кг в сутки длительность ИВЛ была в пределах $11,8 \pm 0,3$ суток ($p < 0,01$). При СДПЖ более или равном 29 мм рт. ст. и инфузионной терапии менее 100 мл/кг длительность ИВЛ составила $9,7 \pm 1,2$ суток.

Таким образом, более длительная ИВЛ наблюдается у недоношенных новорожденных, требующих назначения вазоактивных препаратов с уровнем СДПЖ более 29 мм рт. ст. и введением жидкости более 100 мл/кг. В сущности, это пациенты с оценкой по nSOFA 5 и более баллов. Именно данный контингент больных может требовать применения ограничительной тактики инфузионной терапии.

Обсуждение

В нашем проспективном клиническом исследовании мы описываем влияние баланса жидкости у недоношенных новорожденных в течение первых 5 дней после рождения на выживаемость и длительность респираторной поддержки. Наше исследование позволяет предполагать, что ограничение жидкости является безопасным и способно уменьшить продолжительность респираторной поддержки. Решение о переходе на рестриктивную тактику волевической поддержки можно принимать на основе оценки тяжести состояния по шкале nSOFA. Однако абсолютно обоснованным оно представляется при знании того факта, что среднее давление в правом желудочке превышает величину в 29 мм рт. ст.

Необходимо отметить, что целесообразность ограничительной тактики инфузионной терапии у пациентов неонатальных ОИТ уже отмечалась ранее некоторыми исследователями [5, 6, 8, 10, 11]. Предметом дискуссии оставалось определение пороговых критических значений оптимальной волевической нагрузки [5]. В то же время нами впервые в качестве триггерной точки принятия решения использованы показатели шкалы nSOFA.

Полученные нами данные, несомненно, носят предварительный характер и требуют дальнейшей валидации. Тем более, что в недавнем метаанализе F. Sanfilippo et al. (2021) было заявлено об отсутствии взаимосвязи с летальностью функции левого и правого желудочков и значения вазотропно-инотропного индекса у новорожденных и младенцев с сепсисом [9].

Наше исследование имеет несколько возможных ограничений. Прежде всего, потому что это неболь-

шое одноцентровое исследование, и его результаты могут быть не полностью применимы к популяции пациентов на национальном уровне. Кроме того, наш состав пациентов гетерогенен и, вероятно, смещен в сторону более тяжелых случаев.

Кроме того, длительность мониторинга гемодинамических показателей пациентов находилась в пределах первых 120 часов их жизни.

Наконец, решения об увеличении общего количества жидкости и о начале или корректировке респираторной поддержки определялись исходя из мнения лечащей медицинской бригады на основании их стандартной практики.

Одним из наиболее значимых ограничений нашей работы является тот факт, что объем оптимальной инфузионной терапии в раннем неонатальном периоде у критически больных недоношенных новорожденных нами был выведен не исходя из клинической практики, а лишь на основе математической обработки результатов наших исследований. Средние значения объема инфузионной терапии в нашем исследовании как у выживших, так и погибших детей, превышали 100 мл/кг в сутки. То есть гипотеза о целесообразности использования рестриктивной тактики инфузионной терапии у недоношенных новорожденных при оценке по шкале nSOFA в 5 и более баллов требует дополнительного клинического подтверждения.

Будущие более масштабные, проспективные исследования должны оценить влияние стратегий инфузионной терапии на последующие краткосрочные и долгосрочные исходы у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста. Вполне возможно, что на их основе будут определены более точные значения выведенных нами пороговых значений волевической поддержки, тяжести состояния новорожденных и уровня СДПЖ.

Выводы

1. Недоношенные новорожденные с высоким риском развития летального исхода (оценка по шкале nSOFA > 5 баллов) могут требовать ограничительной тактики инфузионной терапии.
2. Наиболее целесообразным это решение является при уровне среднего давления в правом желудочке более 29 мм рт. ст.
3. Критическим пороговым уровнем объема вводимой жидкости может являться величина в $100 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сутки}$.

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. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации РАСПМ / под ред. академика РАН Н. Н. Володина. – М., 2016. – 48 с.

REFERENCES

1. Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical Recommendations of RASPM / N. N. Volodin, eds. Moscow, 2016. 48 p.

2. Идрисова Р. Г., Амирова В. Р., Миронов П. И., Лекманов А. У. Сравнительная оценка прогностической способности шкал nSOFA и NEOMOD у недоношенных новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 351–359. DOI: 10.17816/psaic1278.10.17816/psaic1278.
3. Abbas S., Amy K. K. In preterm infants, does fluid restriction, as opposed to liberal fluid prescription, reduce the risk of important morbidities and mortality? // Paediatrics and Child Health Division. – 2019. – Vol. 55, №7. – P. 860–866. DOI: 10.1111/jpc.14498.
4. Arjaans S., Fries M. W. F., Schoots M. H. et al. Clinical significance of early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants // The Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 251. – P. 74–81. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.039.
5. Bell E. F., Acarregui M. J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 2014, № 2. – CD000503.
6. Diderholm B., Normann E., Ahlsson F. et al. The impact of restricted versus liberal early fluid volumes on plasma sodium, weight change, and short-term outcomes in extremely preterm infants // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 795. DOI: 10.3390/nu14040795.
7. Ismail R., Murthy P., Abou Mehrem A. et al. Fluid handling and blood flow patterns in neonatal respiratory distress syndrome versus transient tachypnea: a pilot study // BMC Pediatrics. – 2021. – Vol. 21. – P. 541. DOI: 10.1186/s12887-021-03025-z.
8. Kharrat A., Ripstein G., Baczynski M. et al. Validity of the vasoactive-inotropic score in preterm neonates receiving cardioactive therapies // Early Hum Dev. – 2022. – Vol. 173. – P. 351–357. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105657.
9. Sanfilippo F., Rosa V., Grasso C. et al. Echocardiographic parameters and mortality in pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis // Pediatr Crit Care Med. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 251–261. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002622.
10. Soullane S., Patel S., Claveau M. et al. Fluid status in the first 10 days of life and death/bronchopulmonary dysplasia among preterm infants // Pediatr. Res. – 2021. – Vol. 90. – P. 353–358.
11. Stroustrup A., Trasande L., Holzman I. R. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn // J Pediatr. – 2012. – Vol. 160, № 1. – P. 38–43.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.027.
12. Sweet D. G., Carnielli V. P., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update // Neonatology. – 2023. – Vol. 120, № 1. – P. 3–23. DOI: 10.1159/000528914.
13. Wynn J. L., Mayampurath A., Carey K. et al. Validation of the neonatal sequential organ failure assessment score for prognosis in the neonatal intensive care unit // J Pediatr. – 2021. – Vol. 236, № 9. – P. 297–300. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.037.
2. Idrisova R.G., Amirova V.R., Mironov P.I., Lekmanov A.U. Comparative assessment of the predictive ability of the nSOFA and NEOMOD scales in preterm newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 351–359. DOI: 10.17816/psaic1278.
3. Abbas S., Amy K.K. In preterm infants, does fluid restriction, as opposed to liberal fluid prescription, reduce the risk of important morbidities and mortality? *Paediatrics and Child Health Division*, 2019, vol. 55, no. 7, pp. 860–866. DOI:10.1111/jpc.14498.
4. Arjaans S., Fries M.W.F., Schoots M.H. et al. Clinical significance of early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 2022, vol. 251, pp. 74–81. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.039.
5. Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, vol. 2014, no. 2, pp. CD000503.
6. Diderholm B., Normann E., Ahlsson F. et al. The impact of restricted versus liberal early fluid volumes on plasma sodium, weight change, and short-term outcomes in extremely preterm infants. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 795. DOI: 10.3390/nu14040795.
7. Ismail R., Murthy P., Abou Mehrem A. et al. Fluid handling and blood flow patterns in neonatal respiratory distress syndrome versus transient tachypnea: a pilot study. *BMC Pediatrics*, 2021, vol. 21, pp. 541. DOI:10.1186/s12887-021-03025-z.
8. Kharrat A., Ripstein G., Baczynski M. et al. Validity of the vasoactive-inotropic score in preterm neonates receiving cardioactive therapies. *Early Hum Dev*, 2022, vol. 173, pp. 351–357. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105657.
9. Sanfilippo F., Rosa V., Grasso C. et al. Echocardiographic parameters and mortality in pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 251–261. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002622.
10. Soullane S., Patel S., Claveau M. et al. Fluid status in the first 10 days of life and death/bronchopulmonary dysplasia among preterm infants. *Pediatr. Res.*, 2021, vol. 90, pp. 353–358.
11. Stroustrup A., Trasande L., Holzman I.R. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr*, 2012, vol. 160, no. 1, pp. 38–43.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.027.
12. Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update. *Neonatology*, 2023, vol. 120, no. 1, pp. 3–23. DOI: 10.1159/000528914.
13. Wynn J.L., Mayampurath A., Carey K. et al. Validation of the neonatal sequential organ failure assessment score for prognosis in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr*, 2021, vol. 236, no. 9, pp. 297–300. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.037.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

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

ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр», Россия, г. Уфа ул. Авроры, д. 16.

Миронов Петр Иванович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4843, SPIN: 2225-1630

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bashkir State Medical University Ministry, 3, Lenin str., Ufa, 450073, Russia.

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

Republic perinatal hospital, 16, Avrova str., Ufa, Russia.

Mironov Petr I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of the Institute of Additional Professional Education. E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Aleksandrovich Yuriy S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4843, SPIN: 2225-1630

Идрисова Розалия Гильфановна

зав. отделением реанимации и интенсивной терапии
новорожденных ГБУЗ РКПЦ.
E-mail: rosa.idrisova2016@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-6825-2293

Галимова Эльвира Дарвиновна

врач отделения функциональной диагностики
ГБУЗ РКПЦ.
E-mail oritn4@mail.ru, ORCID: 0009-0005-5143-0101

Гильманова Эльвира Ильдаровна

врач отд. реанимации и интенсивной терапии
новорожденных ГБУЗ РКПЦ.
E-mail: Ild.gilmanoff@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-3045-1944

Богданова Рамиля Заитовна

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской
педиатрии с курсом неонатологии ФГБОУ ВО
«Башкирский государственный медицинский университет».
E-mail: ramilya-bogdanova@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-1548-6478

Idrisova Rozaliya G.

Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Republic perinatal
hospital.
E-mail: rosa.idrisova2016@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-6825-2293

Galimova Elvira D.

Physician of Functional Diagnostic Department,
Republic perinatal hospital.
E-mail oritn4@mail.ru, ORCID: 0009-0005-5143-0101

Gilmanova Elvira I.

Physician of Functional Diagnostic Department,
Republic perinatal hospital.
E-mail: Ild.gilmanoff@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-3045-1944

Bogdanova Ramila Z.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Faculty Pediatrics with the course of Neonatology,
Bashkir State Medical University.
E-mail: ramilya-bogdanova@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-1548-6478



Эффективность применения биапенема при лечении сепсиса

И. В. ШЛЫК, А. А. СПИРИДОНОВА, В. А. ПАНАФИДИНА

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

РЕЗЮМЕ

Цель – оценка клинической эффективности и безопасности применения биапенема (препарат Бианем-АФ) при лечении тяжелых форм инфекции у пациентов ОРИТ.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование. На 1-м этапе проведено ретроспективное тестирование штаммов ($n = 51$), выделенных от пациентов, находящихся на лечении в реанимации Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с определением чувствительности к меропенему и биапенему методом серийных разведений с определением МПК (минимальная подавляющая концентрация). Методом ПЦР выявлялись гены сериновых и металло-карбапенемаз. На 2-м этапе в исследование включены пациенты старше 18 лет с очагом инфекции, требовавшим хирургического лечения, и с клинико-лабораторными проявлениями сепсиса ($n = 19$, среди них 11 женщин, 8 мужчин, средний возраст 63,4 года). Им проведена терапия биапенемом 600 мг (с предварительным болюсным введением в 1-е сутки) и последующими продленными инфузиями в течение 1 часа с интервалом 12 часов. Всем пациентам, включенным в исследование, ежедневно оценивали выраженность воспалительной реакции и органной дисфункции. Проводили микробиологическое исследование биологического материала, полученного из локуса инфекции. Клиническую эффективность оценивали как выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. Фиксировали нежелательные явления.

Результаты. Из 51 исследованного изолята: 27 (52,9%) относились к виду *Klebsiella pneumoniae*, 16 (31,4%) штаммов других представителей порядка *Enterobacteriales*, 8 (15,7%) – неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. 48% изолятов *Klebsiella pneumoniae* оказались резистентными к меропенему и биапенему. Все они имели гены сериновых (класс А и D) и металло-карбапенемаз (класс В), а также их сочетание. Из 16 штаммов других представителей порядка *Enterobacteriales* резистентных к меропенему и биапенему оказались только 2 (12,5%). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий резистентность к карбапенемам составляла 87,5%. Доля продуцентов ESBL среди чувствительных к карбапенемам *Enterobacteriales* достигала 93%. Ответ на терапию биапенемом получен у 100% пациентов. Через сутки от начала введения биапенема отмечено снижение уровня прокальцитонина с 4,65 нг/мл (1,26; 18,8) до 2,2 (1,3; 16,2), через 72 часа – до 1,9 (0,8; 5,0) нг/мл, к 7-м суткам – до 0,6 (0,3; 2,5) нг/мл. Медиана баллов по SOFA с 3,0 (1,5; 4,0) снизилась через 24 часа до 2,0 (0,5; 3,5). Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 6 суток, длительность пребывания в ОРИТ – 2 суток, длительность госпитализации – 9,5 суток. Нежелательных явлений при применении биапенема не было.

Заключение. Учитывая высокий уровень распространенности штаммов ESBL-продуцентов и синегнойной палочки в стационарах, более благоприятный профиль безопасности биапенема по сравнению с другими карбапенемами, представляется обоснованным использовать его для стартовой эмпирической терапии сепсиса, вызванного полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами.

Ключевые слова: биапенем, сепсис, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Шлык И. В., Спиридонова А. А., Панафидина В. А. Эффективность применения биапенема при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 46–51. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-46-51.

The effectiveness of biapenem in the treatment of sepsis

I. V. SHLYK, A. A. SPIRIDONOVA, V. A. PANAFIDINA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The **objective** was to evaluate the clinical effectiveness and safety of biapenem (Bianem–AF drug) in the treatment of severe forms of infection in ICU patients.

Materials and methods. The prospective observational study. At the first stage, retrospective testing of strains ($n = 51$) isolated from patients in ICU of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care of the Pavlov University was performed to determine sensitivity to meropenem and biapenem by serial dilution method with the determination of MIC (Minimal Inhibitory Concentration). The genes of serine and metallo-carbapenemases were detected by PCR method. At the second stage, patients over 18 years old with the site of infection that required surgical treatment and with clinical and laboratory signs of sepsis were included ($n = 19$: 11 females, 8 males, mean age 63.4 years). These patients received therapy with biapenem 600 mg every 12 hours as extended infusions over 1 hours (after bolus injection for the first 24 hours). Daily assessment of the severity of the inflammatory reaction and organ dysfunction was conducted to all patients included in the study. Microbiological analysis of biological material obtained from the site of infection has been obtained. Clinical effectiveness was evaluated as recovery/improvement or lack of effect. Adverse effects were recorded.

Results. Among 51 isolates of microorganisms: 27 (52.9%) *Klebsiella pneumoniae*, 16 (31%) strains of other representatives of the order *Enterobacteriales*, 8 (15,6%) non-fermenting gram-negative microorganisms. 48% of *Klebsiella pneumoniae* isolates were resistant to meropenem and biapenem. All of them had serine (class A and D) and metallo-carbapenemase (class B) genes, as well as their combination. Of the 16 strains of other representatives of the order *Enterobacteriales*, only 2 (12.5%) were resistant to meropenem and biapenem. Resistance to carbapenems in the non-fermenting gram-negative microorganisms reached 87.5%. The proportion of ESBL producers among carbapenem-sensitive *Enterobacteriales* reached 93%. The response to biapenem therapy was received in 100% of patients. A day after the start of biapenem administration, a decrease in the level of procalcitonin was noted from 4.65 ng/ml (1.26; 18.8) to 2.2 (1.3; 16.2), after 72 hours – to 1.9 (0.8; 5.0) ng/ml, by the 7th day – to 0.6 (0.3; 2.5) ng/ml. The median SOFA score decreased from 3.0 (1.5; 4.0) after 24 hours to 2.0 (0.5; 3.5). The average duration of antibacterial therapy was 6 days, the duration of stay in the ICU was two days, and the duration of hospitalization was 9.5 days. There were no adverse effects when using biapenem.

Conclusion. Given the high prevalence of ESBL producers and *Pseudomonas aeruginosa* strains in hospitals, the more favorable safety profile of biapenem compared to other carbapenems, Biapenem appears to be a justified choice for initial empirical therapy MDR sepsis.

Key words: biapenem, sepsis, antibiotic resistance

For citation: Shlyk I. V., Spiridonova A. A., Panafidina V. A. The effectiveness of biapenem in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 46–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-46-51.

Для корреспонденции:

Ирина Владимировна Шлык
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Correspondence:

Irina V. Shlyk
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Введение

Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности [1]. Опубликованные в начале 2022 г. в журнале *Lancet* результаты международного проспективного исследования продемонстрировали, что в 2019 г. инфекции, вызванные антибиотикоустойчивыми возбудителями, во всех регионах мира стали причиной летальных исходов у 4,95 млн человек, при этом в 1,27 млн случаев смерть была непосредственно обусловлена антимикробной резистентностью [5].

В России эта проблема также имеет место. При экстраполяции данных многоцентрового исследования распространенности нозокомиальных инфекций в стационарах «ЭРГИНИ» на общее количество госпитализированных пациентов количество нозокомиальных инфекций в РФ, согласно экспертной оценке, составляет около 2,3 млн случаев в год [2].

Высокая распространенность в стационарах России представителей порядка *Enterobacterales* продуцентов ESBL/БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра действия), устойчивых к цефалоспорином, привела к более широкому использованию карбапенемов в качестве терапии 1-й линии не только нозокомиальных, но и внебольничных инфекций тяжелого течения.

В России в течение последних 30 лет широко использовали 4 карбапенема: имипенем, который был зарегистрирован в России в 1992 г., меропенем в 1997 г., эртапенем в 2002 г. и дорипенем в 2008 г. [3]. Они демонстрировали высокую эффективность при лечении тяжелых инфекций различной локализации, обусловленную широким спектром антимикробной активности, стабильностью к гидролизу многими бета-лактамазами, включая плазмидные ESBL и хромосомные класса C (AmpC).

Серьезным ограничением использования антибактериальных препаратов, особенно у пациентов с коморбидной патологией, является наличие нежелательных явлений. Для меропенема, а при наличии почечной дисфункции и для имипенема-циластатина и дорипенема характерны аритмии, гипо/гипертензия, прогрессия сердечной недостаточности, остановка сердца, судороги, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови. Это обуславливает продолжение поиска новых более эффективных препаратов с лучшим профилем безопасности.

В России в 2021 г. зарегистрирован новый карбапенемовый антибиотик биапенем. Накопленный опыт его применения в Японии и Юго-Восточной Азии, где его используют с начала 1990-х гг., подтверждает большую микробиологическую эффективность биапенема по сравнению с меропене-

мом и имипенемом-циластатином в отношении *P. aeruginosa*. Возможно, эти данные обусловлены более высокой стабильностью биапенема к карбапенемазам типа NDM и OXA-48 и большей активностью по сравнению с меропенемом и имипенемом в отношении всех 3 механизмов эффлюкса *P. aeruginosa* [4, 6, 8, 9].

В отношении безопасности биапенем также продемонстрировал преимущество перед меропенемом и имипенемом-циластатином по частоте клинических и лабораторных нежелательных реакций (отсутствие цитолитического синдрома, кардиальных осложнений, судорог, галлюцинаций). Не отмечено значимых лекарственных взаимодействий с другими лекарственными препаратами [9].

В России на данный момент имеются лишь единичные работы, обобщающие опыт клинического применения биапенема [4], что и побудило провести данное исследование.

Цель – оценка клинической эффективности и безопасности применения биапенема (препарат Бианем-АФ) при лечении тяжелых форм инфекции у пациентов ОРИТ.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование (2022–2023 гг.). Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации дисков для определения чувствительности к биапенему, на 1-м этапе было проведено микробиологическое тестирование штаммов *in vitro*, выделенных от пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

На 2-м этапе в исследование включались пациенты старше 18 лет с клинико-лабораторными проявлениями тяжелых инфекций (инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции), требовавшими проведения системной антибактериальной терапии.

Критерии не включения: возраст менее 18 лет, аллергические реакции в анамнезе на антибиотики, имеющие бета-лактамную структуру; беременность; кормление грудью, тяжелая почечная недостаточность, поздние нозокомиальные инфекции у пациентов ОРИТ, вызванные карбапенем-резистентными микроорганизмами.

Пациенты, отвечающие критериям включения/не включения, получали терапию биапенемом 600 мг с интервалом 12 часов в виде продленных инфузий в течение 1 часа. До начала продленной инфузии вводили нагрузочную дозу 600 мг внутривенно в течение 30 мин (превышение суточной дозы, рекомендуемой в инструкции к препарату в 1-е сутки лечения оформлялось решением врачебной комиссии).

Всем включенным в исследование пациентам выполняли клинический, биохимический анализ крови, измеряли уровень прокальцитонина, газовый состав и КОС артериальной крови, проводили микробиологическое исследование биологического материала, полученного из локуса инфекции. Ежедневно оценивали выраженность воспалительной реакции и органной дисфункции, необходимость продолжения антибактериальной терапии биапенемом на основании клинико-лабораторных данных.

Критерии клинической эффективности терапии: выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект (выздоровление или улучшение) констатировали в случае позитивной динамики клинико-лабораторных данных. Оценивались нежелательные явления.

Посев биоматериала проводили согласно методам классической микробиологии, на набор готовых питательных сред, в том числе хромогенных (BioMedia, Россия). Инкубацию флаконов с гемокультурой осуществляли в автоматизированных анализаторах культур крови с системой длительного мониторинга VacT/ALERT 3D 120 (bioMérieux, Франция). Идентификацию микроорганизмов проводили методом матрикс-активированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе VITEK MS (bioMérieux, Франция). Для выявления генов карбапенемаз: класса МБЛ групп VIM, IMP, NDM и сериновых β -лактамаз групп KPC и OXA-48-подобных использовали метод ПЦР с ГФЛ-детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (наборы АмплиСенс, ФБУНЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Чувствительность выделенных культур к биапенему (Бианем-АФ, ООО «Алфарма», Россия) и меропенему (Sigma-Aldrich, США) проводили методом серийных двукратных разведений в микропланшетном формате в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Для постановки теста использовали 96-луночные круглодонные планшеты для иммунологических реакций (АО «Медполимер», Россия). Для приготовления бактериального инокулюма использовали чистые суточные культуры микроорганизмов, которые суспензировали в стерильном физиологическом растворе до 0,5 МЕ по стандарту мутности МакФарланда. Мутность определяли с помощью нефелометра (bioMérieux, Франция). Бактериальную суспензию разводили в 10 раз питательной средой и вносили в лунки планшета с раститрованными антибиотиками. Рабочие растворы антибиотиков использовали ex tempore. В качестве питательной среды применяли бульон Мюллера Хинтон (bioMérieux, Франция). Планшеты инкубировали в условиях обычной атмосферы при температуре $35 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 18 ± 2 часов. Минимальную ингибирующую концентрацию определяли по отсутствию видимого роста. Степень роста в каждой лунке сравнивали со степенью роста положительного контроля. Один планшет

использовали для постановки чувствительности 7 изолятов к 1 антибиотику. Учитывали 12 разведений антибиотика от 0,06 до 128 мг/л (горизонтальные ряды с А по G). Ряд Н использовали для учета контролей: контроль роста микроорганизма (положительный контроль) – лунка с питательной средой и микробным инокулюмом; контроль среды (отрицательный контроль) – лунка с питательной средой. Контроли учитывали в 3 повторностях.

Европейская организация EUCAST и американская CLSI не приводят критерии чувствительности к биапенему. На основании фармакодинамических исследований к нему обоснованы следующие критерии чувствительности [4]: устойчивые штаммы – с МПК > 8 мг/л, чувствительные штаммы – МПК 2 мг/л; штаммы с МПК от 4 до 8 мг/л следует относить к промежуточным или чувствительным в увеличенной дозе (> 1,2 г в сутки).

Для **статистической обработки** результатов использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой, 25 и 75 квартилями. Для сравнения данных использовали критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты

Всего был проанализирован 51 изолят грамотрицательных бактерий, полученных из различных локусов. Перечень возбудителей с оценкой чувствительности к меропенему и биапенему представлен в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, более половины включенных в исследование штаммов составляли *Klebsiella pneumoniae*: 27 (52,9%). 13 (48%) из них оказались резистентными к меропенему и биапенему. Медиана MIC у резистентных к карбапенемам штаммов *Klebsiella pneumoniae* составила по меропенему 128 (32; 128), по биапенему также 128 (64; 128), $p = 0,832$. У чувствительных к карбапенемам штаммов *Klebsiella pneumoniae* ($n = 14$) медиана MIC по меропенему составила 0,5 (0,438; 1,25), по биапенему 0,5 (0,437; 1,25) $p = 0,752$. Доля продуцентов ESBL среди них достигала 93%.

У 24 (из 27) штаммов *Klebsiella pneumoniae* определены гены карбапенемаз классов А, В, D. Среди них у 15 (62,5%) штаммов были выявлены гены сериновых (класс А и D) и металло-карбапенемаз (класс В), а также их сочетание: NDM ($n = 5$); OXA-48 ($n = 4$); сочетание OXA-48 с NDM ($n = 4$); сочетание KPC с OXA-48 ($n = 2$). Среди выявленных генов карбапенемаз доминировали (60%) гены металло-карбапенемаз, как изолированно, так и в сочетании с генами сериновых карбапенемаз.

73,4% штаммов *Klebsiella pneumoniae* носителей генов карбапенемаз оказались резистентными к меропенему и биапенему. 26,6% штаммов, имевших гены карбапенемаз, не имели своего фенотипического проявления и сохраняли чувствительность к карбапенемам. Среди 9 штаммов *Klebsiella*

Таблица 1. Основные возбудители нозокомиальных грамотрицательных инфекций

Table 1. The main causative agents of nosocomial gram-negative infections

Перечень микроорганизмов	Всего исследованных изолятов n (%)	Изоляты, резистентные к меропенему, биапенему n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (52,9%)	13 (48%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (9,8%)	5 (100%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (5,9%)	2 (66%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (13,7%)	1 (14%)
Прочие энтеробактерии	9 (17,6%)	1 (11%)
Всего	51 (100%)	23 (45%)

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей ССВР и выраженности органной дисфункции

Table 2. Dynamics of laboratory parameters of CVD and severity of organ dysfunction

Перечень показателей	До лечения	1-е сутки	3-и сутки	7–10-е сутки
Лейкоциты ($\cdot 10^9$ /л)	12,4 (9,07;16,7)	12,2 (8,7;13,9)	9,1 (7,8; 11,3)	10,4 (6,3; 15,3)
С-реактивный белок, ммоль/л	162,2 (123,9; 215,6)	209,2 (163,4; 259,1)	150,5 (71; 191,4)	82,8 (30,5; 142,0)
Прокальцитонин, нг/мл	4,65 (1,26; 18,8)	2,2 (1,3; 16,2)	1,9 (0,8;5,0)	0,6 (0,3;2,5)
SOFA балл	3,0 (1,5; 4,0)	2,0 (0,5; 3,5)	3,0 (1,0; 6,0)	0,6 (0; 1)

pneumoniae, не имевших генов карбапенемаз, все были чувствительны к меропенему и биапенему.

Из 16 штаммов других представителей порядка *Enterobacteriales* (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*), резистентными к меропенему и биапенему оказались 2 (12,5%). При этом резистентный штамм *Escherichia coli* (MIC составила 8) продуцировал ОХА-48. Вторым карбапенемрезистентным штаммом стал *Enterobacter cloacae* (MIC к меропенему и биапенему более 128). Продукции карбапенемаз у этого штамма выявлено не было. Для других карбапенем-чувствительных энтеробактерий MIC по меропенему составляла 0,25 (0,125; 0,5), по биапенему 0,375 (0,125; 0,625), $p = 0,89$. Доля продуцентов ESBL среди них достигала 93%.

Среди неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов были изучены 5 штаммов *Acinetobacter baumannii* и 3 штамма *Pseudomonas aeruginosa*. Все штаммы *Acinetobacter baumannii* были резистентны к карбапенемам (MIC > 64). 2 штамма *Pseudomonas aeruginosa* из 3 были карбапенемрезистентны с MIC > 128 и продуцировали VIM-карбапенемазу.

Полученные данные первого этапа исследования продемонстрировали достаточно высокий уровень карбапенем-резистентности среди возбудителей госпитальных инфекций в нашем ОРИТ. Эти данные позволили выделить группу пациентов с инфекцией, вызванной возбудителями, продуцирующими ESBL и синегнойной палочкой, и включить в исследование 22 пациента, соответствующих критериям включения/невключения. 3 из них в последующем были исключены в связи с выделением из локуса инфекции карбапенем-резистентных микроорганизмов и отсутствием клинического эффекта от проводимой терапии. Всем им потребовалась комбинированная антибактериальная терапия.

Из оставшихся 19 пациентов было 11 женщин и 8 мужчин, средний возраст по группе – 63,4 года. У 1 больного была восходящая уроинфекция, у осталь-

ных – тяжелая интраабдоминальная инфекция, потребовавшая хирургической санации очага: в 1 случае по поводу перфоративного гангренозного аппендицита с периаппендикулярным абсцессом, в 9 случаях – в связи с патологией в гепатобилиарной зоне (ЖКБ, стриктура терминального отдела холедоха, холангиокарцинома, сопровождавшаяся развитием холангита, билиарного сепсиса). В 8 случаях больные были прооперированы по поводу разлитого перитонита на фоне перфорации полых органов.

У всех пациентов на момент начала лечения были выраженные признаки системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции, на основании чего констатировалось развитие сепсиса. 2 больных потребовали назначения вазопрессорной поддержки, не связанной с гиповолемией. Им был поставлен диагноз септического шока.

Медиана прокальцитонина до начала лечения составила 4,65 нг/мл (1,26;18,8); СРБ – 162 ммоль/л (123,9; 215,6), уровень лейкоцитов крови – $12,4 \cdot 10^9$ /л (9,07; 16,7). Медиана балла по SOFA равнялась 3,0 (1,5; 4,0).

После назначения биапенема у всех пациентов отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных данных. Уже через сутки имело место снижение маркеров воспалительной реакции: прокальцитонина до 2,2 (1,3; 16,2) (медиана снижения от исходного значения 36,6%), через 72 часа от начала лечения – 1,9 (0,8; 5,0) нг/мл (на 70% от исходного). К 7-м суткам медиана прокальцитонина составила 0,6 (0,3; 2,5) нг/мл. Выраженность органной дисфункции также снижалась. Через 24 часа медиана баллов по SOFA составляла уже 2,0 (0,5; 3,5) балла. В целом позитивный ответ от терапии биапенемом зафиксирован у 100% пациентов, причем эффект от терапии биапенемом был быстрым, что позволило сократить продолжительность курса антибактериальной терапии.

Динамика лабораторных показателей, характеризующих воспалительную реакцию и выраженности

Таблица 3. Дозирование биапенема у пациентов с нарушенной функцией почек и печени [3]

Table 3. Dynamics of laboratory parameters of SIRS and severity of organ dysfunction

Показатель	Доза
Клиренс креатинина > 15 мл/мин	Обычная доза
Клиренс креатинина < 15 мл/мин	½ обычной дозы
Интермитирующий гемодиализ	½ обычной дозы в дни без диализа, дополнительная доза после процедуры гемодиализа
Продолжительная вено-венозная гемодиализация	Обычная доза, оптимально 300 мг каждые 6–8 часов
Печеночная недостаточность	Обычная доза

органной дисфункции на фоне проводимого лечения, представлена в табл. 2.

При анализе результатов микробиологических исследований материала, полученного из локуса инфекции (кровь, моча, желчь, отделяемое из брюшной полости), были выделены 23 изолята следующих микроорганизмов: *E. Coli* – 11 (47,8%), *Klebsiella oxytoca* – 6 (26%), *Klebsiella pneumoniae* – 4 (17,4%), *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (8,6%). Все выделенные штаммы были чувствительны к биапенему (MIC 0,5). Продуцентами ESBL являлись 25% изолятов *E. Coli* и 13% *Klebsiella pneumoniae*.

Решение об отмене антимикробной терапии принимали по динамике прокальцитонина (при снижении более чем на 80% от исходных значений или при достижении уровня менее 0,5 нг/мл) при условии надежной санации очага инфекции. Все пациенты были выписаны из стационара с выздоровлением. Средняя продолжительность антимикробной терапии составила 6 суток, длительность пребывания в ОРИТ – 2 суток, длительность госпитализации – 9,5 суток. Нежелательных явлений при применении биапенема ни у кого не было.

Обсуждение

Результаты исследования, продемонстрировавшие хороший клинический эффект при отсутствии побочных реакций у всех пациентов, подтвердили имеющиеся литературные данные [4, 8, 9] о высокой эффективности и безопасности препарата. Короткая продолжительность курса антимикробной терапии, небольшие сроки пребывания пациентов в ОРИТ и в стационаре, как мы полагаем, связаны не только с самим препаратом, но и с его максимально ранним назначением (в день операции).

Особенности фармакокинетики биапенема, а именно низкая связь с альбумином плазмы (3,7%), хорошая тканевая пенетрация, стабильность фар-

макокинетических параметров у больных с септическим шоком, определяют его преимущества по сравнению с другими карбапенемами [8, 10].

Особенно важным преимуществом по сравнению с другими карбапенемами при лечении инфекций у больных, находящихся в критическом состоянии с множественной органной дисфункцией, а также у пациентов с хронической болезнью почек, является лучший профиль безопасности и отсутствие необходимости коррекции дозы при умеренных нарушениях функции почек, печеночной недостаточности и при проведении продленных сеансов вено-венозной гемодиализации (табл. 3).

Учитывая высокий уровень распространенности штаммов ESBL-продуцентов и синегнойной палочки в стационарах, представляется обоснованным выбирать биапенем для стартовой эмпирической терапии «внебольничного» сепсиса и ранних тяжелых нозокомиальных инфекций в монотерапии, а для поздних нозокомиальных инфекций, в том числе сепсис в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Особенно востребованным препарат может быть у коморбидных пациентов с высокими рисками развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (ИБС, нарушение сердечного ритма), ЦНС, почечной и печеночной дисфункции при использовании других карбапенемов.

Выводы

1. Эмпирическое применение биапенема при дозировании в суточной дозе 1200 мг для лечения сепсиса эффективно и безопасно.

2. Эффективность действия биапенема при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамм-отрицательными микроорганизмами, позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии сепсиса.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321959/9b4dbbfce0432fdd6cd2ee5023337b690ee1e6dc/ (дата обращения: 10.03.24).

REFERENCES

1. The action plan for 2019–2024 for the implementation of the Strategy for Preventing the spread of antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the period up to 2030. Approved by the decree of the Government of the Russian Federation dated March 30, 2019. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321959/9b4dbbfce0432fdd6cd2ee5023337b690ee1e6dc/ (accessed: 10.03.24).

- 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. – С. 5–6.
- Яковлев С. В., Суворова М. П. Биापенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжелых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 5–6. – С. 81–91. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91).
- Агеев В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А. и др. Сравнительная активность карбапенемовых антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1–2. – С. 9–15. DOI: 10/37489/02352990-2022-67-1-2-9-15.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // Lancet. – 2022. – Vol. 399, № 10325. – P. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0].u/products/ipo/prime/doc/71677266.
- Gotoh K., Miyoshi M., Mayura I. P. B. et al. In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae // J Med Microbiol. – 2021. – Vol. 70, № 10. – 001430. DOI: 10.1099/jmm.0.001430.
- 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 // J Antimicrob Chemother. – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
- 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.
- Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T. et al. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a metaanalysis of randomized controlled trials // J Chemother. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 28–36. DOI:10.1179/1973947814Y0000000226.
- Vora A., Tiwaskar M. Biapenem // J Assoc Physicians India. – 2022. – Vol. 70, № 1. – P. 11–12. PMID: 35062817.
- Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotics and chemotherapy*, 2016, vol. 61, pp. 5–6.
- Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Biapenem: clinical and microbiological characteristics and discussion of the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. The point of view of clinical pharmacologists. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2022, vol. 67, no. 5–6, pp. 81–91. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91.
- Ageevets V.A., Sulyan 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. DOI: 10/37489/02352990-2022-67-1-2-9-15.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, vol. 399, no. 10325, pp. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0].u/products/ipo/prime/doc/71677266.
- Gotoh K., Miyoshi M., Mayura I.P.B. et al. In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae. *J Med Microbiol*, 2021, vol. 70, no. 10, 001430. DOI: 10.1099/jmm.0.001430.
- 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. *J Antimicrob Chemother*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
- 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.
- Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T. et al. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Chemother*, 2016, vol. 28, no. 1, pp. 28–36. DOI:10.1179/1973947814Y0000000226.
- Vora A., Tiwaskar M. Biapenem. *J Assoc Physicians India*, 2022, vol. 70, no. 1, pp. 11–12. PMID: 35062817.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Шлык Ирина Владимировна

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

E-mail: irina_shlyk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0977-8081, SPIN-код:1715-1770 Author ID 640835

Спиридонова Анна Анатольевна

зав. отделения микробиологии и микологических исследований.

E-mail: annaasbac@mail.ru

Панафидина Валерия Александровна

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог НКЦАР, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: lerapanafidina@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-7639-3408, SPIN-код:6706-9920

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Shlyk Irina V.

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

E-mail: irina_shlyk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0977-8081, SPIN-код:1715-1770 Author ID 640835

Spiridonova Anna A.

Head of the Department of Microbiology and Mycological Research.

E-mail: annaasbac@mail.ru

Panafidina Valeria A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: lerapanafidina@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-7639-3408, SPIN-код:6706-9920

БИАНЕМ-АФ

БИАПЕНЕМ 300 мг, 600 мг



ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИИ, ПЕРИТОНИТА И ИМП, ОСЛОЖНЕННЫХ СЕПСИСОМ¹⁻⁷

-  **МАКСИМАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ P.AERUGINOSA СРЕДИ КАРБАПЕНЕМОВ^{1-4,7}**
-  **ВЫСОКАЯ ТКАНЕВАЯ ПЕНЕТРАЦИЯ¹**
-  **БОЛЕЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ СРЕДИ КАРБАПЕНЕМОВ^{1,2}**



ИМП - инфекции мочевых путей

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бианем-АФ. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Показания: применяется при лечении следующих заболеваний, вызванных чувствительными к бианему микроорганизмами: пневмония; инфекции мочевыводящей системы (осложненный цистит, пиелонефрит); перитонит; хронические респираторные заболевания. Противопоказания: повышенная чувствительность к бианему или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе; выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактадную структуру (т.е. к пенициллинам, цефалоспорином); одновременное применение с препаратами вальпроевой кислоты; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: бианем предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Обычно суточная доза препарата составляет 0,6 г, разделенная на 2 введения каждые 12 ч, внутривенно капельно в течение 30-60 минут. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,2 г. Продолжительность терапии препаратом не должна превышать минимально необходимый срок для лечения заболевания. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Одновременное применение карбапенемов, включая бианем, с вальпроевой кислотой приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови до субтерапевтического значения, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Одновременное применение бианема и препаратов вальпроевой кислоты противопоказано. Несовместимость. Для приготовления инфузионного раствора бианема нельзя использовать воду для инъекций, растворы аминокислот, содержащие L-цистеин и L-цистин. Условия отпуска: по рецепту. Срок годности: 3 года. Производитель: АО «Алтра», Россия. РУ: ЛП-002925. Перед назначением лекарственного препарата Бианем-АФ ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бианем-АФ, ЛП-002925. Государственный реестр лекарственных средств Официальный сайт <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> дата доступа 08.09.2023; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов соответствующих: Минн Бианем, Меропенем, Имипенем/циластатин, Дорипенем Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> дата доступа 08.09.2023; 3. Hiraishi T, Miyata A, Takata T, et al. [Bactericidal activity of biapenem against various efflux system mutants of Pseudomonas aeruginosa]. The Japanese Journal of Antibiotics. 2002 Feb;55(1):67-76. PMID: 11977922; 4. Г.А. Клясова, А.В. Федорова, С.А. Хрульнова, И.Н. Фролова, А.В. Вехоина, И.В. Молчанова, О.Ю. Куцвалова Чувствительность in vitro цефепима/сульбактама и бианема в отношении Enterobacterales и Pseudomonas aeruginosa, выделенных из гемокультур от пациентов с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2,2023; том18;87-99; 5. В.А. Агеев, О.С. Сулян, А.А. Авдеева, П.С. Чулкова, В.В. Гостев, И.В. Агеев, М.В. Голикова, К.Н. Алиева, Д.П. Гладин, С.В. Сидоренко Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. Антибиотики и химиотерапия, 2022,67;1-2; 6. Клинические рекомендации «Септический шок у взрослых» https://faronline.ru/api/static/cms-files/0eeff483-c4d4-4841-b8ad-df1c815014c6/%D0%9A%D0%A0_%D0%BF%D0%BE_%D0%A1%D0%AB_7.06.2023_%281%29.pdf дата доступа 04.09.2023; 7. С.В.Яковлев, М.П. Суворова. Бианем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжелых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов. Антибиотики и химиотерапия, 2022,67;5-6

ООО «АлФарма» 127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4, +7 495 744 30 00

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. На правах рекламы. Б-047/PM-09.2023


ALPHARMA



Сравнительное исследование сложности интубации трахеи в положении пациента, «вдыхающего утреннюю свежесть» и при сгибании головы под углом 25 градусов

G. IBRAHEM

Университет Аль-Фарахида, Багдад, Ирак

РЕЗЮМЕ

Введение. Процедура эндотрахеальной интубации является неотъемлемой частью современной медицины, она необходима для оказания неотложной помощи, проведения хирургических вмешательств и элементов интенсивной терапии.

Цель. Оценить влияние положения со сгибанием головы под углом 25° на обзор голосовой щели и сложность интубации по сравнению с классическим положением пациента, «вдыхающего утреннюю свежесть». Пациентам проводили общую анестезию с интубацией трахеи.

Материалы и методы. Сравнительное клиническое исследование проведено в военном госпитале Аль-Хуссейн (Багдад, Ирак) в период с 1 января 2022 г. по 1 января 2023 г. В исследование включены 150 пациентов в возрасте 18–60 лет, I или II класса по ASA, которым проводили плановую операцию в условиях общей анестезии. Эти пациенты были распределены на 2 группы. В группу «А» включены 75 пациентов, которым интубацию трахеи проводили в положении «вдыхающего утреннюю свежесть». Группа «В» состояла из 75 пациентов, которым интубацию проводили в положении со сгибанием головы под углом 25°.

Результаты. Не было выявлено существенной разницы между сравниваемыми положениями в отношении необходимости использования дополнительных маневров и вспомогательного оборудования ($p = 0,583$ и $p = 0,151$ соответственно). Обзор голосовой щели был значительно лучше при сгибании головы под углом 25° в соответствии с критерием Кормака–Лихана ($p = 0,001$), и при значительно меньшей сложности интубации в соответствии со шкалой сложности интубации ($p = 0,008$). Среднее время интубации в положении со сгибанием головы под углом 25° меньше по сравнению с положением «вдыхающего утреннюю свежесть».

Заключение. Исходное положение со сгибанием головы под углом 25° лучше, чем положение «вдыхающего утреннюю свежесть» с точки зрения визуализации голосовой щели, сложности интубации и времени интубации. Возраст, пол и индекс массы тела не оказывают существенного влияния на визуализацию голосовой щели в обоих положениях пациента.

Ключевые слова: интубация трахеи, обзор голосовой щели, сравнительное клиническое исследование, ларингоскопия

Для цитирования: Ibrahim G. Сравнительное исследование сложности интубации трахеи в положении пациента, «вдыхающего утреннюю свежесть» и при сгибании головы под углом 25 градусов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 52–55. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-52-55.

Comparative study of the difficulty of endotracheal intubation in sniffing and 25-degree backup positions

G. IBRAHEM

Al-Farahidi University, Baghdad, Iraq

ABSTRACT

Introduction. The endotracheal intubation procedure is integral to modern medicine and essential to emergency care, surgical practice and intensive care procedures.

The **objective** was to evaluate the effect of the 25° backup position on glottic view and difficulty of intubation compared to the sniffing position in adult patients receiving general anaesthesia with endotracheal intubation

Materials and methods. The comparative clinical study was conducted in Al-Hussain Military Hospital, Baghdad, Iraq during the period from 1st of January 2022 to 1st of January 2023. A convenient sample of 150 patients who aged 18–60 years, were classified according to the American Society of Anesthesiologists as I or II, and underwent elective surgery under general anaesthesia was included in this study. These patients were allocated into two groups. Group A consisted of 75 patients who were anaesthetized in the sniffing position. Group B consisted of 75 patients who were anaesthetized in 25° backup position.

Results. There was no significant difference between the sniffing position and 25° backup position regarding the number of patients who needed ancillary manoeuvres and ancillary equipment (P-values were 0.583 and 0.151, respectively). The glottic view was significantly better in the 25° backup position than the sniffing position according to the Cormack–Lehane ($p = 0.001$) with a significantly lower difficulty in intubation according to the intubation difficulty scale ($p = 0.008$).

Conclusion. The 25° backup position is better than the sniffing position in glottic visualization, the difficulty of intubation and the time of intubation. Age, gender, and body mass index have no significant effects on the visualization of the glottis between the 25° backup position and the sniffing position. There was no significant difference between two regarding the number of patients who needed ancillary manoeuvres and ancillary equipment. The glottic view is significantly better in the 25° backup position than sniffing position according to the Cormack–Lehane. The mean of the time of intubation is lower in the 25° backup position compared to the sniffing position.

Key words: endotracheal intubation, glottic view, comparative clinical trial, laryngoscopy

For citation: Ibrahim G. Comparative study of the difficulty of endotracheal intubation in sniffing and 25-degree backup positions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 52–55. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-52-55.

Для корреспонденции:

Ibrahim Ghaleb Ibrahim
E-mail: medicalresearch55@yahoo.com;
ibrahemghaleb@gmail.com

Correspondence:

Ibrahim Ghaleb Ibrahim
E-mail: medicalresearch55@yahoo.com;
ibrahemghaleb@gmail.com

Introduction

Maintenance of a patent airway is a fundamental responsibility of an anesthesiologist; tracheal intubation remains one of the commonest means of establishing patent airway [11]. The endotracheal intubation procedure is integral to modern medicine and essential to emergency care, surgical practice and intensive care procedures [3]. It is usually a semi-urgent procedure. Before attempting intubation, a brief «pre-assessment» of the patient should be performed including numerous anatomic and clinical aspects and covering any potential airway difficulties, aspiration risk, and concomitant disorders in the identification of potentially difficult laryngoscopy [6, 7].

For direct laryngoscopy, the epiglottis is an important marker [2]. The hyoepiglottic ligament, which suspends the epiglottis from the hyoid bone, is pressed up against the laryngoscope blade when it is in the vallecula [5].

Various techniques and airway adjuncts have been proposed to help improve the safety profile of emergent endotracheal intubation including patient position to help facilitating oxygenation and ventilation. One of the most important components of successful laryngoscopy and endotracheal intubation is good patient positioning [14]. Proper positioning of the head is essential for optimal laryngeal visualization during direct laryngoscopy [1].

Sniffing position has been commonly advocated as a standard head positioning for direct laryngoscopy which is achieved by flexion of the neck on the chest and extension of the head at the atlanto-occipital joint [12]. Although, the superiority of the sniffing position for laryngoscopy has been questioned. The sniffing position does not achieve alignment of the axes of the mouth, pharynx, and larynx in awake subjects [11].

The 25° back-up position achieved by flexion of the torso at the hips was described by Chevalier Jackson almost a century ago [12]. The head and shoulders are elevated above the lower body and may also include approximating the ear and sternal notch in the same horizontal plane or the sniffing position [10]. The 25° back-up position may improve the line of sight for the anesthesiologist standing behind the patient's head. There is currently equipoise regarding the impact of ramped positioning on laryngeal views and endotracheal intubation success [10, 12].

The objective of the study was to evaluate the effect of the 25° backup position on glottic view and difficulty of intubation compared to the sniffing position in adult patients receiving general anaesthesia with endotracheal intubation.

Materials and methods

The comparative clinical study was conducted in Al-Hussain Military Hospital, Baghdad, Iraq during the period from 1st of January 2022 to 1st of January 2023. A convenient sample of 150 patients who aged 18–60 years, were classified according to the American

Society of Anesthesiologists as I or II, and underwent surgery under general anaesthesia was included in this study. These patients were allocated into two groups with randomization and matching regarding age and body mass index: a) group A: consisted of 75 patients who were anaesthetized in the sniffing position; b) group B: consisted of 75 patients who were anaesthetized in the 25° backup position.

Age and gender were recorded in addition to the examination of weight and height for each patient before admission to the operating room. According to the weight and height, the body mass index (BMI) was calculated according to the formula: $BMI = \text{weight (Kg)} / \text{height (m}^2)$ [13].

After the induction of anaesthesia, the entire group A patients were in the sniffing position. Group B patients were placed in the 25° backup position. The glottic visualization during laryngoscopy using a modified Cormack-Lehane classification without external laryngeal manipulation [12], and the difficulty of intubation using the intubation difficulty scale were measured (it is the sum of N1 to N7. Score 0 = no difficulty at all. Score 1–5 = mild difficulty. Score > 5 = moderate to severe difficulty [13]. In addition, the intubation time and the use of ancillary manoeuvres and equipment including was recorded for each patient.

Statistical analysis. The data was entered and analyzed by the statistical package of social science (SPSS), version 22. Descriptive data were presented as frequencies and percentages and were applied to explain the characteristics of participants. Continuous data were presented as mean and standard deviation. The study groups were compared by t-test and Chi-Square test for statistical significance. A P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Ethical approval and informed consent. Written informed consent was obtained from each patient before their enrollment. The study was conducted under the principles of the Declaration of Helsinki.

Results

A total of 150 patients were enrolled in the current study. There was no significant difference between the study groups regarding age, gender, and body mass index (table 1).

There was no significant difference between the sniffing position and 25° backup position regarding the number of patients who needed ancillary manoeuvres and ancillary equipment ($p = 0.583$ and 0.151 , respectively), although a lower number was recorded in the 25° backup position, as shown in table 2.

The glottic view was significantly better in the 25° backup position than sniffing position according to the Cormack-Lehane ($p = 0.001$) with a significantly lower difficulty in intubation according to the intubation difficulty scale ($p = 0.008$), as shown in table 3.

The mean of the time of intubation was significantly lower in the 25° backup position compared to the sniffing position ($p < 0.001$), as shown in figure.

Table 1. Distribution of age, gender, and body mass index according to the study groups

Variables		Groups		Total	p-value
		Sniffing position N (%)	25° backup position N (%)		
Age group	< 30	18 (24.0)	14 (18.7)	32 (21.3)	0.262
	30–39	30 (40.0)	40 (53.3)	70 (46.7)	
	40–60	27 (36.0)	21 (28.0)	48 (32.0)	
Gender	Male	67 (89.3)	65 (86.7)	132 (88.0)	0.615
	Female	8 (10.7)	10 (13.3)	18 (12.0)	
BMI, kg/m ²	Normal weight (19.5–24.4)	32 (42.7)	41 (54.7)	73 (48.7)	0.142
	Obese (≥ 24.5)	43 (57.3)	34 (45.3)	77 (51.3)	

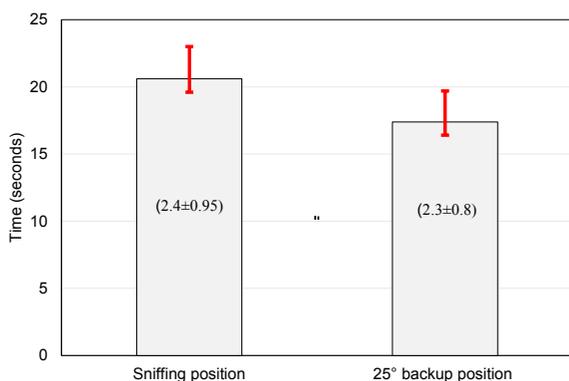
Table 2. Ancillary manoeuvres and ancillary equipment needed in the study groups

Ancillary types		Groups		Total	p-value
		Sniffing position N (%)	25° backup position N (%)		
Ancillary Manoeuvres	Yes	56 (74.7)	53 (70.7)	109 (72.7)	0.583
	No	19 (25.3)	22 (29.3)	41 (27.3)	
Ancillary Equipment	Yes	57 (76.0)	49 (65.3)	106 (70.7)	0.151
	No	18 (24.0)	26 (34.7)	44 (29.3)	

Table 3. Glottic visualization scores

Glottic visualization scores		Groups		Total	P-value
		Sniffing position N (%)	25° backup position N (%)		
Cormack-Lehane	Grade I	42 (56.0)	60 (80.0)	102 (68.0)	0.001
	Grade II	20 (26.7)	15 (20.0)	35 (23.3)	
	Grade III	8 (10.7)	0 (0.0)	8 (5.3)	
	Grade IIII	5 (6.7)	0 (0.0)	5 (3.3)	
Intubation difficulty scale	0	48 (64.0)	54 (72.0)	102 (68.0)	0.008
	1–5	18 (24.0)	21 (28.0)	39 (26.0)	
	> 5	9 (12.0)	0 (0.0)	9 (6.0)	

Note: Chi-Square test.



Time of intubation

Discussion

Optimization of the patient’s head and neck position for the best laryngeal view is the most important step before laryngoscopy and intubation [4]. This study was among others that tried to evaluate the different positions during endotracheal intubation.

The first finding of the current study was no significant difference between the study groups regarding the number of patients with needed ancillary laryngeal manoeuvres or ancillary equipment. In agreement, a sys-

tematic review and meta-analysis study reported that there were no differences found between sniffing and 25° backup positions [14]. In contrast, another study revealed that the number of patients who needed was significantly lower in the 25° backup position compared to the sniffing position [13].

In the current study, the glottic view was significantly better in the 25° backup position than the sniffing position with significantly lower difficulty intubation. This agreed with the results of the meta-analysis study included seven studies and revealed that ramping position benefits surgical patients undergoing endotracheal intubation by improving laryngeal exposure [15]. The same results were obtained in another study that was done by B.J. Lee et al. [8]. In agreement, Nandhakumar et al. revealed that the 25° backup position was significantly associated with between glottic view and less difficult intubation [9].

In contrast, another study revealed that no significant difference was obtained between the sniffing position and the 25° backup position regarding the glottic view and difficulty of the intubation [13].

The current study revealed that the time of intubation was significantly lower in the 25° backup position compared to the sniffing position. The same

results were obtained in another study that was done by J. Nandhakumar et al. [9]. These results agreed with another study that was done by R.M. Reddy et al. [12].

Conclusion

The 25° backup position is better than the sniffing position in glottic visualization, the difficulty of intubation and the time of intubation. Age, gender, and body

mass index have no significant effects between the 25° backup position arm and the sniffing position. There was no significant difference between two regarding the number of patients who needed ancillary manoeuvres and ancillary equipment. The glottic view is significantly better in the 25° backup position than sniffing position according to the Cormack-Lehane. The mean of the time of intubation is lower in the 25° backup position compared to the sniffing position.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у них конфликта интересов.

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

REFERENCES

1. Agaskar R., Srivastava S., Daftary S. Abstract PR527: prospective randomized comparative study of direct laryngoscopic view in sniffing and 25 degree backup position. *Anesthesia & Analgesia*, 2016, vol. 123, no. 3S, pp. 668. DOI: 10.1213/01.ane.0000492910.24950.30.
2. Collins S.R. Direct and Indirect Laryngoscopy: Equipment and Techniques Discussion. *Respiratory care*, 2014, vol. 59, no. 6, pp. 850-864. DOI: 10.4187/respcare.03033.
3. Glosser L.D. Assessment of endotracheal tube intubation. Review of existing scales. *Disaster and Emergency Medicine Journal*, 2017, no. 2, pp. 91-93. DOI: 10.5603/DEMJ.2017.0017.
4. Gudivada K.K., Jonnavithula N., Pasupuleti S.L. et al. Comparison of ease of intubation in sniffing position and further neck flexion. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, vol. 33 no. 3, pp. 342-347. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_100_16.
5. Inamoto Y., Saitoh E., Okada S. et al. Anatomy of the larynx and pharynx: effects of age, gender and height revealed by multidetector computed tomography. *Journal of oral rehabilitation*, 2015, vol. 42, no. 9, pp. 670-677. DOI: 10.1111/joor.12298
6. Kumar D., Gombar S., Ahuja V. et al. GlideScope versus D-blade for tracheal intubation in cervical spine patients: A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth*, 2019, vol. 63, no. 7, pp. 544-550. DOI: 10.4103/ija.ija_3_19
7. Allen P., Desai N.M., Lawrence V.N. Tracheal Intubation Medications. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507812/> (accessed: 10.03.24).
8. Lee B.J., Kang J.M., Kim D.O. Laryngeal exposure during laryngoscopy is better in the 25° back-up position than in the supine position. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2007, vol. 99, no. 4, pp. 581-586. DOI: 10.1093/bja/aem095.
9. Nandhakumar J., Reddy H. K. V., Maurya I. et al. comparison of the glottic views in a head elevated laryngoscopy position with the patient in supine or 25° backup: an observer-blinded randomised clinical trial. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 2021, vol. 49, no. 6, pp. 453-459. DOI: 10.5152/TJAR.2021.1058.
10. Nikolla D.A., Beaumont R.R., Lerman J.L. et al. Impact of bed angle and height on intubation success during simulated endotracheal intubation in the ramped position. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 2020, vol. 1, no. 3, pp. 257-262. DOI: 10.1002/emp2.12035.
11. Prakash S., Rapsang A., Mahajan S. et al. Comparative evaluation of the sniffing position with simple head extension for laryngoscopic view and intubation difficulty in adults undergoing elective surgery. *Anesthesiology research and practice*, 2011, no. 2011, pp. 297913.
12. Reddy R.M., Adke M., Patil P. et al. Comparison of glottic views and intubation times in the supine and 25 degree back-up positions. *BMC Anesthesiol*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 113. DOI: 10.1186/s12871-016-0280-4.
13. Sturm R., Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *International journal of obesity*, 2013, vol. 37, no. 6, pp. 889-891. DOI: 10.1038/ijo.2012.159.
14. Tsan S.E.H., Ng K.T., Lau J. et al. A comparison of ramping position and sniffing position during endotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2021, vol. 70, no. 6, pp. 667-677. DOI: 10.1016/j.bjan.2020.08.009.
15. Yemam D., Melese E., Ashebir Z. Comparison of modified mallampati classification with Cormack and Lehane grading in predicting difficult laryngoscopy among elective surgical patients who took general anesthesia in Werabie comprehensive specialized hospital - Cross sectional study. Ethiopia, 2021. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, vol. 79, pp. 103912. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103912.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Department of Anesthetic Technique, College of Medical Technology, Al-Farahidi University, Baghdad, Iraq

Ibrahim Ghaleb Ibrahim

E-mail: medicalresearch55@yahoo.com;

ibrahemghaleb@gmail.com

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-56-63>



Номограмма для прогнозирования летальности при COVID-19-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме с применением вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации

К. А. МИКАЕЛЯН^{1,2}, М. В. ПЕТРОВА², Е. В. ФИЛИМОНОВА¹, С. А. БАЗАНОВИЧ³

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, РФ

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, РФ

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – разработка прогностической модели оценки риска госпитальной летальности у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была инициирована В-В ЭКМО.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 123 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ № 7 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в течение периода пандемии COVID-19. Всем пациентам была инициирована В-В ЭКМО по поводу COVID-19-ассоциированного ОРДС согласно актуальным показаниям. Выполнили анализ характеристик, потенциально ассоциированных с летальностью, после чего провели статистический анализ, на базе которого была создана прогностическая модель.

Результаты. Итоговая госпитальная летальность составила 87% (107/123). Независимыми предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО, оказались: максимальная производительность В-В ЭКМО, срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, P/F на момент инициации В-В ЭКМО и факт развития септического шока за время проведения В-В ЭКМО. Качество прогностической модели: AUC = 0,952 [0,909–0,995], $p < 0,001$.

Заключение. Разработана номограмма для оценки риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО, основанная на оценке максимальной производительности В-В ЭКМО, срока от начала заболевания до перевода на ИВЛ, P/F на момент инициации В-В ЭКМО и учета факта развития септического шока за время проведения В-В ЭКМО.

Ключевые слова: COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация, модель, прогностическая номограмма, предикторы

Для цитирования: Микаелян К. А., Петрова М. В., Филимонова Е. В., Базанович С. А. Номограмма для прогнозирования летальности при COVID-19-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме с применением вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 56–63. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-56-63.

A nomogram for predicting mortality in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

K. A. MIKAEKIAN^{1,2}, M. V. PETROVA², E. V. FILIMONOVA¹, S. A. BAZANOVITCH³

¹ Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Medicine, Moscow, Russia

³ E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The **objective** was to develop a predictive model for assessing the risk of hospital mortality in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO).

Materials and methods. We carried out the analysis of case histories of 123 patients treated in the ICU № 7 of the Moscow City Clinical Hospital 52 during the COVID-19 pandemic period. All patients were treated with the VV-ECMO for COVID-19-associated ARDS according to current indications. We analyzed the characteristics potentially associated with mortality, after which we performed statistical analysis, on the basis of which we created the predictive model.

Results. The overall-mortality rate was 87% (107/123). Independent predictors of death in patients with COVID-19 treated with the VV-ECMO were the maximum VV-ECMO blood flow rate, the period from the onset of the disease to mechanical ventilation, P/F prior to the VV-ECMO initiation and the fact of septic shock development during VV-ECMO. The quality of the prognostic model: AUC = 0.952 [0.909–0.995], $p < 0.001$.

Conclusions. The nomogram to assess the risk of death in patients with COVID-19 treated with the VV ECMO has been developed. It includes the assessment of the maximum VV-ECMO blood flow rate, the period from the onset of the disease to mechanical ventilation, P/F prior to the VV-ECMO initiation and the fact of septic shock development during VV-ECMO.

Key words: COVID-19, acute respiratory distress-syndrome, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, model, predictive nomogram, predictors

For citation: Mikaelian K. A., Petrova M. V., Filimonova E. V., Bazanovitch S. A. A nomogram for predicting mortality in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 56–63. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-56-63.

Для корреспонденции:
Карен Артурович Микаелян
E-mail: mikaelian_k@icloud.com

Correspondence:
Karen A. Mikaelian
E-mail: mikaelian_k@icloud.com

Введение

Пандемия COVID-19, первая вспышка которой была зарегистрирована в конце 2019 г., была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. и стала значимой проблемой для общественного здравоохранения: вопросы патогенеза, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции до сих пор широко дискутируются в отечественной и зарубежной медицинской литературе.

Наиболее частым проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония, в 3–4% осложняющаяся развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). За первые 2 месяца пандемии летальность в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитальная летальность составили 48,8% и 53,4% соответственно [9].

При неэффективности обеспечения газообмена посредством протективной ИВЛ и истощенности вспомогательных мероприятий последней опцией поддержания газообмена является вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО), которая служит «мостом» к восстановлению легочной паренхимы. Несмотря на накопленный опыт при острой дыхательной недостаточности различной этиологии, летальность при использовании В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 остается высокой: по данным реестра Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), госпитальная летальность составляет 50% [6].

Ограниченность ресурсов и высокие экономические затраты при интенсивной терапии данной группы пациентов накладывают ограничения на оптимизацию медицинской помощи, в связи с чем возникает необходимость в прогностической оценке рисков неблагоприятного исхода. Согласно данным исследований, ни одна из шкал не может быть рекомендована для прогноза летальности у пациентов с ОРДС и В-В ЭКМО, и, тем более, принятия решения об инициации при использовании в отдельности [7, 14]. Проведение В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 требует тщательной оценки показаний и противопоказаний, а также понимания факторов, ассоциированных с летальностью, с целью их возможной коррекции и дальнейшего создания подробного алгоритма интенсивной терапии.

Цель – разработать прогностическую модель оценки риска госпитальной летальности у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была инициирована В-В ЭКМО.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование факторов, влияющих на летальность у пациентов реанимационного профиля, проходивших лечение от COVID-19-ассоциированного ОРДС с применением В-В ЭКМО, в течение всего периода пандемии в ОРИТ № 7 ГКБ № 52 ДЗМ (март 2020 г. – август 2022 г.).

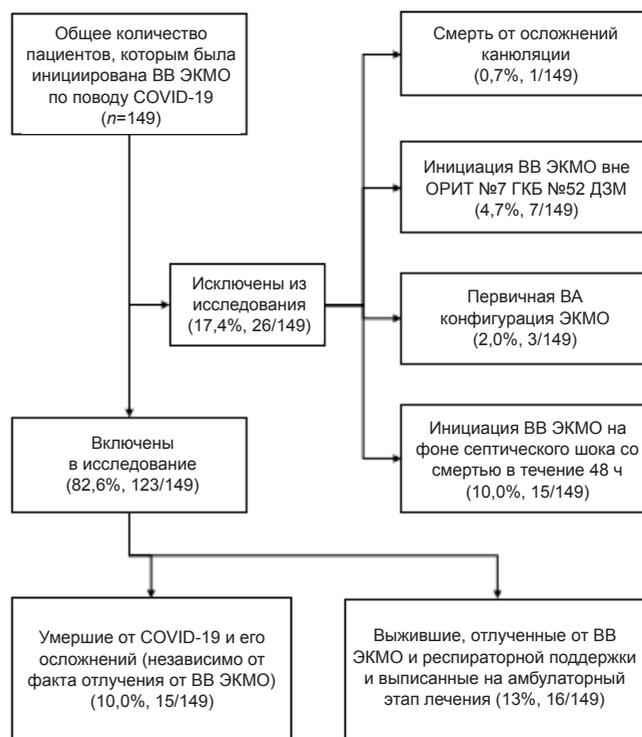


Рис. 1. Схема исследования

Fig. 1. Flow chart of the study

В исследование включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом «COVID-19» (U07.1; U07.2), которым была инициирована В-В ЭКМО по респираторным показаниям в связи с дыхательной недостаточностью на фоне ОРДС. Критериями исключения являлись: инициация В-В ЭКМО в других отделениях и лечебных учреждениях, смерть в течение 24 часов с момента канюляции от ее осложнений, смерть в течение 48 часов с момента инициации В-В ЭКМО от септического шока, первичная вено-артериальная конфигурация ЭКМО. Схема отбора пациентов в исследование представлена на рис. 1.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФНКЦ РР (№ 1/23/6 от 05 апреля 2023 г.). Информированное согласие не было применимо к данному исследованию.

Сбор данных проводили с использованием бумажной и электронной (КИС ЕМИАС, КИС ОРБИТА) медицинской документации. У всех пациентов были исследованы следующие параметры: возраст, пол, индекс массы тела; сопутствующие заболевания – сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Исследованы временные рамки от начала заболевания до перевода на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО, ее продолжительность, показатели газового состава крови (P_aCO_2 , P/F , pH), доза норадреналина и значение по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО, а также значение статического легочного COMPLAINT после перехода к протективным параметрам ИВЛ. В течение периода первых 28 суток с момента инициации В-В ЭКМО оценивали

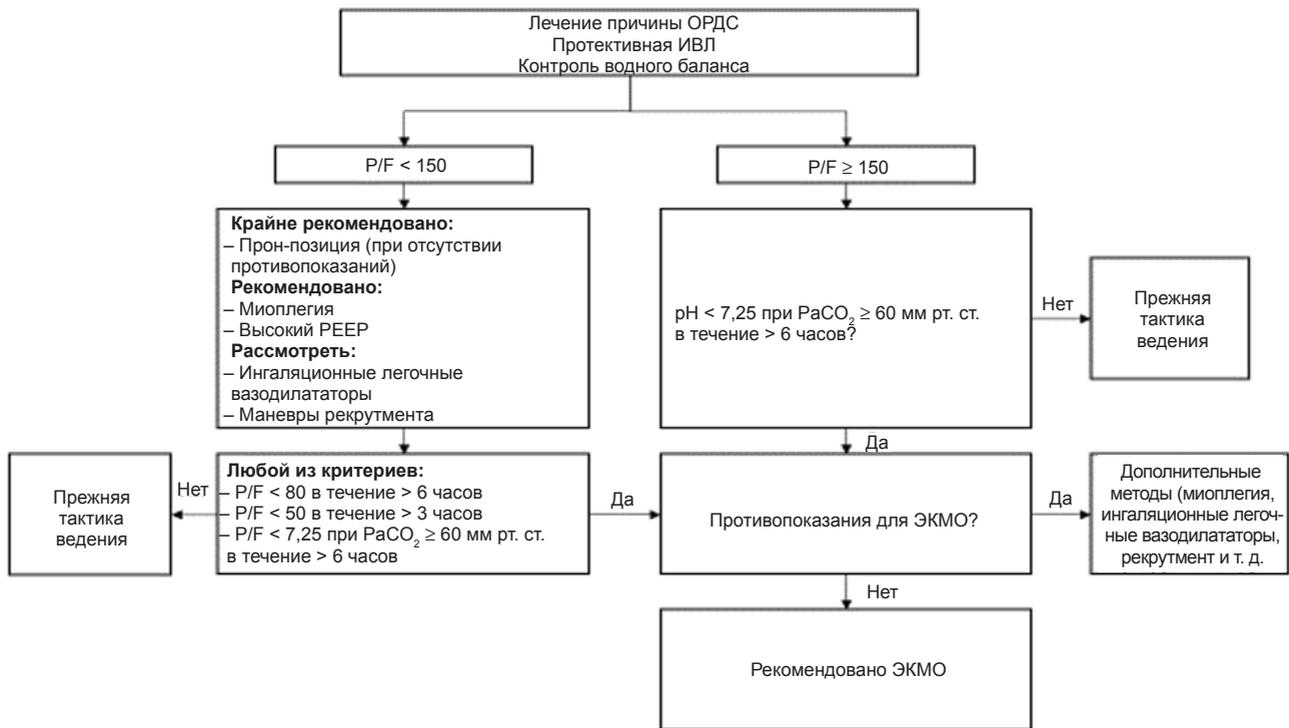


Рис. 2. Алгоритм принятия решений и показания для инициации В-В ЭКМО (ELSO) [1]

Fig. 2. Decision-making algorithm and indications for the VV-ECMO initiation (ELSO) [1]

продолжительность использования норадреналина, медиану альбумина, а также объем трансфузии компонентов крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная взвесь, концентрат тромбоцитов, криопреципитат). В течение всего периода проведения В-В ЭКМО оценивали факт развития и количество эпизодов септического шока, максимальную производительность В-В ЭКМО, тромботические события с контуром и пациентом, кровотечения, необходимость в использовании заместительной почечной терапии по почечным показаниям и методов экстракорпоральной детоксикации. Показания и противопоказания для инициации В-В ЭКМО, как и для отлучения от экстракорпоральной поддержки, были основаны на актуальных рекомендациях ELSO [1], адаптированная версия алгоритма которых представлена на рис. 2. У всех пациентов использовали преимущественно феморо-югулярную конфигурацию периферической В-В ЭКМО с ультразвуковым контролем при канюляции.

Всем пациентам проводили протективную ИВЛ с использованием прон-позиции, маневров рекрутмента, санационной бронхоскопии при наличии показаний; в первые 0–3 суток с момента перевода на ИВЛ выполняли пункционную дилатационную трахеостомию. Всем пациентам проводили антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином с контролем эффективности по уровню АЧТВ; при развитии геморрагических осложнений антикоагулянтную терапию сокращали либо прекращали.

Тромботические осложнения классифицировались как связанные с контуром (тромбоз импеллера, тромбоз оксигенатора со снижением его газообменных характеристик, повлекшие за собой

смены контура) и связанные с пациентом (возникшие за время проведения В-В ЭКМО тромбозы, отсутствовавшие ранее – тромбоз легочной артерии, сосудистые тромбозы). Геморрагические осложнения классифицировали как большие (любые кровотечения, требовавшие прекращения антикоагулянтной терапии или хирургического гемостаза, внутричерепные/внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, легочные кровотечения, кровотечения из мочевого пузыря, профузные носовые кровотечения) и малые (кровотечения из мест стояния катетеров и канюль ЭКМО, кровотечения из места стояния плеврального дренажа, эрозивный гастрит, кровоточивость из полости носа) в зависимости от степени тяжести.

При развитии острого почечного повреждения стадии 3 по классификации KDIGO всем пациентам инициировали заместительную почечную терапию по стандартным показаниям (гиперкалиемия, необходимость в дегидратации, уремия, декомпенсированный метаболический ацидоз).

Для поиска предикторов летальности применяли однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия). Для поиска точек отсечения по каждому из количественных параметров использовали ROC-анализ и критерий Юдена. Кроме того, для выявления влияния значимых параметров на летальный исход производили расчет отношения шансов (OR) и относительного риска (RR). Для построения модели, которая определяет вероятность наличия летального исхода у пациентов, использовали многофакторный анализ на основе бинарной логистической регрессии с оценкой откорректированного ОШ (с учетом совместного влияния предик-

Таблица 1. Показатели описательной статистики и сравнительный анализ (количественные параметры)
Table 1. Indicators of descriptive statistics and comparative analysis (quantitative parameters)

Показатель	Умершие (n = 107)	Выжившие (n = 16)	P-value
<i>Демографические и антропометрические параметры</i>			
Возраст, лет	52,0 [42,0–59,0]	38,0 [35,25–50,75]	0,036*
ИМТ, кг/м ²	30,86 [26,34–34,7]	32,76 [26,5–34,6]	0,913
<i>Временные рамки принятия решений</i>			
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сутки	16,0 [12,0–21,0]	8,0 [7,0–11,75]	< 0,001*
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сутки	18,0 [14,0–22,0]	11,0 [8,25–14,0]	< 0,001*
Срок от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО, сутки	1,0 [1,0–2,0]	1,5 [0,0–3,75]	0,692
<i>Показатели на момент инициации В-В ЭКМО</i>			
PaCO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт. ст.	78,5 [54,75–90,0]	52,5 [45,0–72,5]	0,035*
P/F на момент инициации В-В ЭКМО	71,0 [59,0–87,53]	80,0 [71,25–92,5]	0,056
pH на момент инициации В-В ЭКМО	7,2 [7,1–7,3]	7,32 [7,17–7,4]	0,076
Доза норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО, мкг/кг/мин	0,1 [0,0–0,25]	0,1 [0,0–0,3]	0,451
SOFA на момент инициации В-В ЭКМО	8,0 [6,0–10,0]	6,5 [5,0–9,0]	0,230
<i>Особенности периода проведения В-В ЭКМО</i>			
Продолжительность ЭКМО	17,0 [9,0–30,0]	11,5 [7,0–25,5]	0,196
Cstat сразу после инициации В-В ЭКМО	21,3 [16,6–29,0]	28,5 [23,75–38,75]	0,035*
Максимальная производительность В-В ЭКМО	4,6 [4,2–5,2]	3,8 [3,5–4,0]	< 0,001*
Продолжительность использования норадреналина в первые 28 суток В-В ЭКМО	11,0 [5,0–19,0]	3,0 [1,0–10,0]	0,002*
Медиана альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО	28,6 [25,7–33,0]	34,08 [29,18–37,68]	0,002*
Трансфузии свежезамороженной плазмы в первые 28 суток В-В ЭКМО	2,0 [0,0–6,0]	4,0 [0,0–9,5]	0,420
Трансфузии криопреципитата в первые 28 суток В-В ЭКМО	6,0 [0,0–25,0]	18,0 [0,0–49,0]	0,149
Трансфузии концентрата тромбоцитов в первые 28 суток В-В ЭКМО	5,0 [1,0–12,0]	3,0 [0,0–4,75]	0,049*
Трансфузии эритроцитарной взвеси в первые 28 суток В-В ЭКМО	5,0 [2,0–10,0]	5,0 [0,25–7,75]	0,317
Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО	1,0 [1,0–2,0]	0,0 [0,0–1,0]	< 0,001*

Примечание: p-value – уровень значимости; * – различия статистически значимы (p < 0,05). Медиана [IQR – межквартильный интервал].

торов, корр. ОШ) и его 95% доверительного интервала. Введение предикторов в модель было пошаговым обратным (использована статистика Вальда). Для оценки качества логистической регрессионной модели использовали тест Хосмера–Лемешоу и рассчитывали процент совокупной объясненной дисперсии по методу Нагелькерке. Оценку бинарной классификации производили на основании ROC-анализа. Точка отсечения для бинаризации определялась с использованием критерия Юдена.

Анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27. Построение номограммы для предсказания летального исхода осуществляли с использованием статистического пакета программного обеспечения Stata 17.

Результаты

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование было включено 123 пациента. Госпитальная летальность составила 87% (107/123); 11% (14/123) умерли после отлучения от В-В ЭКМО, 13% (16/123) были отлучены от В-В ЭКМО и респираторной поддержки и выписаны на амбулаторный этап лечения. Ведущей причиной летальности являлись инфекционные осложнения с развитием

септического шока и полиорганная недостаточность. Характеристики клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов обеих групп и статистически значимые различия между ними представлены в табл. 1, 2.

Отбор значимых параметров для регрессионного уравнения проводили при помощи критерия Вальда. В результате статистически значимыми, оказывающими влияние на исход, оказались параметры, представленные в табл. 3.

Решающее правило прогностической модели:

$$F(z) = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где Z = 2,300·Vmax+0,261·Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ-0,055·P/F на момент постановки ЭКМО+1,959·Септический шок за время нахождения на ЭКМО-7,830. F (z) – вероятность летального исхода. При F (z) ≥ 0,725 вероятен летальный исход пациента (чувствительность – 93,5%, специфичность – 87,5%).

Тест Хосмера – Лемешева показал хорошее качество регрессионной модели (значение > 0,05). Данная модель визуализирована с помощью номограммы (рис. 3). Процент совокупной объясненной дисперсии по методу Нагелькерке достиг 63,2%, что является очень хорошим показателем

Таблица 2. Показатели описательной статистики и сравнительный анализ (бинарные, категориальные параметры)
Table 2. Indicators of descriptive statistics and comparative analysis (binary, categorical parameters)

Показатель	Умершие (n = 107)		Выжившие (n = 16)		P-value
	да	нет	да	нет	
<i>Тромботические осложнения</i>					
Тромботические события с контуром ЭКМО, потребовавшие его замены	28	79	6	10	0,374
Тромботические события с пациентом за время проведения В-В ЭКМО	43	64	5	11	0,589
<i>Острое почечное повреждение, септический шок</i>					
Заместительная почечная терапия по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО	87	20	5	11	< 0,001*
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	95	12	6	10	< 0,001*
Использование методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО	65	42	5	11	0,032*

Таблица 3. Переменные в уравнении
Table 3. Variables in the equation

Независимые предикторы летального исхода	Коэффициент	Точка отсечения	ОШ [95%-ный ДИ]	p-value
Максимальная требовавшаяся производительность В-В ЭКМО, л/мин	2,300	4,15	9,975 [2,205–45,12]	0,003
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	0,261	12,5	1,298 [1,056–1,596]	0,013
P/F на момент инициации В-В ЭКМО	-0,055	76,2	0,946 [0,9–0,995]	0,032
Септический шок за время проведения ЭКМО	1,959	1	7,091 [1,353–37,172]	0,02

Примечание: p-value – уровень значимости; ОШ – отношение шансов.

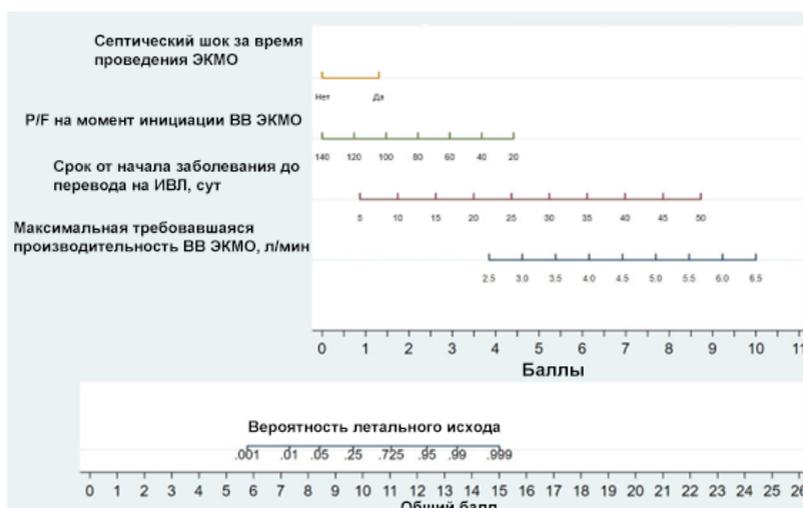


Рис. 3. Номограмма для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была иницирована В-В ЭКМО
Fig. 3. Nomogram for predicting mortality in patients with COVID-19 treated with VV ECMO

качества модели. Показатель AUC = 0,952, что свидетельствует об отличном качестве модели; 95% ДИ 0,909–0,995, $p < 0,001$ (рис. 4). Чувствительность и специфичность прогноза составили 87,5% (61,65% – 98,45%) и 93,46% (86,98% – 97,33%) соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 66,67% (48,84–80,73%), отрицательного результата – 98,04% (93,18–99,46%); прогностическая точность составила 92,68% (86,56–96,60%).

Обсуждение

Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют о том, что у пациентов

с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была иницирована В-В ЭКМО, величина максимальной производительности В-В ЭКМО, срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, P/F на момент инициации В-В ЭКМО и факт развития септического шока за время ее проведения являются независимыми предикторами госпитальной летальности. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными, накопленными как у когорты пациентов с COVID-19, так и при дыхательной недостаточности иной этиологии.

В нашем исследовании временной промежуток от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ су-

ток приводил к увеличению риска смерти в 8,99 раз. Исследование факторов, ассоциированных с летальностью, в течение 3 волн пандемии продемонстрировало аналогичную точку отсечения в 12 суток с начала заболевания, связанную с длительным периодом неинвазивной респираторной поддержки, что может быть обусловлено ее непротективностью и потенциально бóльшим объемом повреждения легочной паренхимы к моменту инициации В-В ЭКМО [4].

Аналогичные различия между выжившими и умершими были нами выявлены в отношении времени от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО: данный параметр имел высокую корреляцию со сроком от начала заболевания до перевода на ИВЛ в связи с пересечением временных периодов. Срок от момента появления симптомов заболевания до инициации В-В ЭКМО в исследованиях являлся независимым фактором, ассоциированным с летальностью: в частности, анализ показал увеличение риска смерти после 12 суток от момента развития клинической симптоматики [10, 16].

В нашем исследовании у большинства пациентов на момент инициации В-В ЭКМО отмечалась гиперкапния, сопровождавшаяся респираторным ацидозом, а также выраженное (< 100) снижение индекса P/F, что служило показанием к процедуре. Параметр продемонстрировал значение отсечения в 76,2 и менее (риск смерти повышается в 2,72 раз), что в целом соответствует верхнему значению параметра, используемого в актуальных рекомендациях в качестве одного из критериев для инициации В-В ЭКМО. Значения pH и PaCO₂ на момент инициации В-В ЭКМО в нашем исследовании не продемонстрировали связи с летальностью, что может быть обусловлено недостаточным объемом выборки. Согласно литературным данным, ацидоз, гиперкапния и повышение лактата крови были ассоциированы с летальностью; в частности, уровень pH ниже 7,23 значительно увеличивал риск смерти у пациентов старше 60 лет, что свидетельствует в пользу более оперативной инициации В-В ЭКМО до развития грубых метаболических нарушений [5, 12]. Выживаемость также была выше у пациентов с более высокими значениями индекса P/F на момент инициации В-В ЭКМО [2, 16]. Умершие пациенты имели более высокий уровень PaCO₂ на момент инициации В-В ЭКМО [15, 16].

В нашем исследовании умершим пациентам требовалась более высокая производительность В-В ЭКМО для достижения целевых показателей газообмена. По нашим данным, при значении параметра 4,15 л/мин и более риск смерти повышается в 14,52 раз, что косвенно свидетельствует о большем объеме паренхиматозного поражения. Статистически значимых различий в отношении продолжительности ЭКМО между группами выявлено не было.

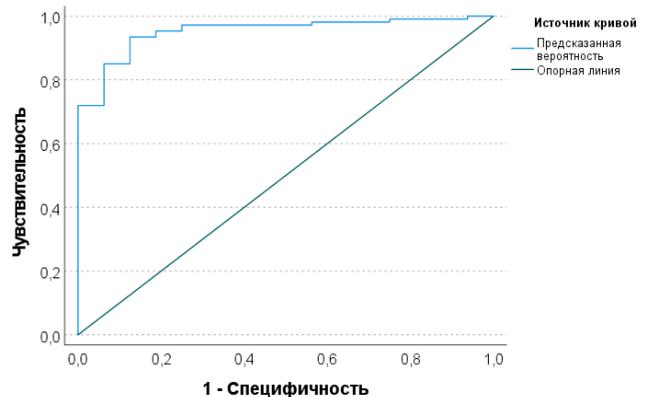


Рис. 4. ROC-кривые для прогностической номограммы
Fig. 4. ROC curves for the prognostic nomogram

В нашем исследовании получены данные о прямой зависимости между фактом развития септического шока и летальностью. В исследованной группе септический шок во время проведения В-В ЭКМО развивался у 101/123 пациентов (82,1%) и был ведущей причиной смерти у всех умерших пациентов независимо от факта отлучения от ЭКМО. По нашим данным, развитие септического шока в ходе проведения В-В ЭКМО увеличивало риск смерти в 7,65 раз. Факт использования методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока (заместительная почечная терапия по внепочечным показаниям, селективная сорбция цитокинов, ЛПС-сорбция и т. д.) также был ассоциирован с летальностью. Были выявлены статистически значимые различия в количестве эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО между умершими и выжившими в виде большего количества эпизодов септического шока в группе умерших. Общеизвестно, что развитие нозокомиальной инфекции увеличивает время пребывания в ОРИТ у пациентов любого профиля, и ее негативное влияние может быть справедливо экстраполировано на когорту пациентов с COVID-19 [8, 11]. Одним из наиболее частых (34,7%) осложнений после инициации В-В ЭКМО являлась бактериальная пневмония [13]; выделение бактериальной культуры из асцитической или плевральной жидкости было ассоциировано с увеличением летальности [17]. Согласно данным реестра ELSO, наличие вирусно-бактериальной коинфекции в течение более чем 2 недель с момента инициации В-В ЭКМО было ассоциировано с летальностью [3].

Разработанная регрессионная модель и ее решающее правило характеризовались высокими значениями прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата и прогностической точностью самой модели, что позволяет выделять пациентов группы высокого риска летального исхода.

Ограничения исследования и практическая ценность. В исследование включены все пациенты,

которым была инициирована В-В ЭКМО, находившиеся на лечении в ОРИТ № 7 ГКБ № 52 ДЗМ по поводу COVID-19-ассоциированного ОРДС в течение всего периода пандемии. Данное исследование является ретроспективным одноцентровым когортным и несет все ограничения, связанные с дизайном исследования. Группы пациентов существенно отличались по объему, что могло сказаться на параметрах, вошедших в итоговую модель. Учитывая многофакторность причин летальности у исследованной когорты пациентов, перечень исследованных параметров мог быть дополнен рядом других характеристик, потенциально ассоциированных с летальностью (эхокардиографическая оценка, признаки правожелудочковой недостаточности, сепсис и др.) при возможности адекватного сбора данных.

Заключение

Был выявлен ряд факторов, ассоциированных с летальностью при проведении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19. Уменьшение периода непротективной респираторной поддержки и оперативная инициация В-В ЭКМО у наиболее перспективных пациентов позволяет минимизировать вторичное легочное поражение, создавая условия для репаративных процессов в легких. Разработанная модель обладает хорошими прогностическими свойствами в отношении возникновения летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО, однако требует верификации для дополнительного подтверждения качества модели на новых данных и внедрения решающего правила в практику.

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. Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С. и др. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 19, № 1. - С. 6-17. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
2. Badulak J., Antonini M. V., Stead C. M. et al. ELSO COVID-19 working group members. extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the extracorporeal life support organization // ASAIO J. - 2021. - Vol. 67, № 5. - P. 485-495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422.
3. Barbaro R. P., MacLaren G., Boonstra P. S. et al. Extracorporeal life support organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry // Lancet. - 2020. - Vol. 396, № 10257. - P. 1071-1078. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0.
4. Barbaro R. P., MacLaren G., Boonstra P. S. et al. Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international extracorporeal life support organization registry // Lancet. - 2021. - Vol. 398, № 10307. - P. 1230-1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01960-7.
5. Beyls C., Huette P., Viart C. et al. Mortality of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation during the three epidemic waves // ASAIO J. - 2022. - Vol. 68, № 12. - P. 1434-1442. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001787.
6. Biancari F., Mariscalco G., Dalén M. et al. Six-month survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19 // J Cardiothorac Vasc Anesth. - 2021. - Vol. 35, № 7. - P. 1999-2006. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.027.
7. Extracorporeal Life Support Organization Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data. URL: <https://elso.org/home.aspx> (accessed: 10.03.24).
8. Fisser C., Rincon-Gutierrez L. A., Enger T. B. et al. Validation of prognostic scores in extracorporeal life support: a multi-centric retrospective study // Membranes (Basel). - 2021. - Vol. 11, № 2. - P. 84. DOI: 10.3390/membranes11020084.
9. Franchineau G., Luyt C. E., Combes A. et al. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients // Ann Transl Med. - 2018. - Vol. 21. - P. 427. DOI: 10.21037/atm.2018.10.18.
10. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy // JAMA Intern Med. - 2020. - Vol. 180, № 10. - P. 1345-1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Riera J., Alcántara S., Bonilla C. et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support // Eur Respir J. - 2022. - Vol. 59, № 2. - P. 2102463. DOI: 10.1183/13993003.02463-2021.
12. MacLaren G., Schlapbach L. J., Aiken A. M. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in neonatal, pediatric, and adult patients: a comprehensive narrative review // Pediatr Crit Care Med. - 2020. - Vol. 21, № 3. - P. 283-290. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002190.
13. Nessler N., Fadel G., Mansour A. et al. ECMOSARS Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure related to COVID-19:

REFERENCES

1. Kuzovlev A.N., Ermokhina L.V., Melnikova N.S. et al. A Nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 6-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
2. Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M. et al. ELSO COVID-19 working group members. extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the extracorporeal life support organization. *ASAIO J*, 2021, vol. 67, no. 5, pp. 485-495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422.
3. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S. et al. Extracorporeal life support organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10257, pp. 1071-1078. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0.
4. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S. et al. Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international extracorporeal life support organization registry. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10307, pp. 1230-1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01960-7.
5. Beyls C., Huette P., Viart C. et al. Mortality of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation during the three epidemic waves. *ASAIO J*, 2022, vol. 68, no. 12, pp. 1434-1442. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001787.
6. Biancari F., Mariscalco G., Dalén M. et al. Six-month survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 7, pp. 1999-2006. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.027.
7. Extracorporeal Life Support Organization Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data. URL: <https://elso.org/home.aspx> (accessed: 10.03.24).
8. Fisser C., Rincon-Gutierrez L.A., Enger T.B. et al. Validation of prognostic scores in extracorporeal life support: a multi-centric retrospective study. *Membranes (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 84. DOI: 10.3390/membranes11020084.
9. Franchineau G., Luyt C.E., Combes A. et al. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients. *Ann Transl Med*, 2018, vol. 21, pp. 427. DOI: 10.21037/atm.2018.10.18.
10. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*, 2020, vol. 180, no. 10, pp. 1345-1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Riera J., Alcántara S., Bonilla C. et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J*, 2022, vol. 59, no. 2, pp. 2102463. DOI: 10.1183/13993003.02463-2021.
12. MacLaren G., Schlapbach L.J., Aiken A.M. nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in neonatal, pediatric, and adult patients: a comprehensive narrative review. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, vol. 21, no. 3, pp. 283-290. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002190.
13. Nessler N., Fadel G., Mansour A. et al. ECMOSARS Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure related to COVID-19:

- a nationwide cohort study // *Anesthesiology*. – 2022. – Vol. 136, № 5. – P. 732-748. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004168.
14. Shaefi S., Brenner S. K., Gupta S. et al. STOP-COVID investigators. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19 // *Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 47, № 2. – P. 208-221. DOI: 10.1007/s00134-020-06331-9.
 15. Supady A., DellaVolpe J., Taccone F. S. et al. Outcome prediction in patients with severe covid-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation-a retrospective international multicenter study // *Membranes (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 170. DOI: 10.3390/membranes11030170.
 16. Tabatabai A., Ghneim M. H., Kaczorowski D. J. et al. Mortality risk assessment in COVID-19 venovenous extracorporeal membrane oxygenation // *Ann Thorac Surg*. – 2021. – Vol. 112, № 6. – P. 1983-1989. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.050.
 17. Tran A., Fernando S. M., Rochweg B. et al. Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Respir Med*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 235-244. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00296-X.
 18. Vigneshwar N. G., Masood M. F., Vasic I. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in patients with COVID-19 respiratory failure: A multicenter study // *JTCVS Open*. – 2022. – Vol. 12. – P. 211-220. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.08.007.
14. Shaefi S., Brenner S.K., Gupta S. et al. STOP-COVID investigators. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, no. 2, pp. 208-221. DOI: 10.1007/s00134-020-06331-9.
 15. Supady A., Dellavolpe J., Taccone F.S. et al. Outcome prediction in patients with severe covid-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation-a retrospective international multicenter study. *Membranes (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 170. DOI: 10.3390/membranes11030170.
 16. Tabatabai A., Ghneim M.H., Kaczorowski D.J. et al. Mortality risk assessment in COVID-19 venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*, 2021, vol. 112, no. 6, pp. 1983-1989. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.050.
 17. Tran A., Fernando S.M., Rochweg B. et al. Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2023, vol. 11, no. 3, pp. 235-244. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00296-X.
 18. Vigneshwar N.G., Masood M.F., Vasic I. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in patients with COVID-19 respiratory failure: A multicenter study. *JTCVS Open*, 2022, vol. 12, pp. 211-220. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.08.007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» МЗ РФ, 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а.

Микаелян Карен Артурович

врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ № 7 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом реабилитации МИ РУДН.
E-mail: mikaelian_k@icloud.com, ORCID: 0000-0001-5739-4539

Петрова Марина Владимировна

зам. директора по научно-клинической работе ФКНЦ реаниматологии и реабилитологии, врач анестезиолог-реаниматолог, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации МИ РУДН.
E-mail: mail@petrovamv.ru, ORCID: 0000-0003-4272-0957, SPIN-код: 9132-4190

Филимонова Елена Викторовна

зав. ОРИТ № 7 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: elena.filimonova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4796-411X

Сергей Александрович Базанович

младший научный сотрудник лаборатории стволовых клеток человека ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова» МЗ РФ.
E-mail: mr.bazanovich@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5504-8122, SPIN-код: 8761-3828

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow City Clinical Hospital 52, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia.

Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Medicine, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.

E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, 15a, Akademika Chazova str., Moscow, 121552, Russia.

Mikaelian Karen A.

Intensivist, ICU № 7 of the Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with a Course of Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Medicine.
E-mail: mikaelian_k@icloud.com, ORCID: 0000-0001-5739-4539

Petrova Marina V.

Deputy Director for Scientific and Clinical Work of the Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitation, Intensivist, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Medicine.
E-mail: mail@petrovamv.ru, ORCID: 0000-0003-4272-0957, SPIN-code: 9132-4190

Filimonova Elena V.

Head of the ICU № 7 of the Moscow City Clinical Hospital 52, Intensivist.
E-mail: elena.filimonova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4796-411X

Bazanovitch Sergei A.

Junior Research Assistant at the Human Stem Cells Laboratory, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology.
E-mail: mr.bazanovich@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5504-8122, SPIN-code: 8761-3828



Компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов отделения анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара (сообщение 1)

В. И. ГОРБАНЬ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – обосновать компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов отделения анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара как методическую базу для последующей их практической оценки в Российской Федерации.

Материалы и методы. Контент-анализ научной литературы (монографий и статей) по проблеме обеспечения безопасности пациентов в отделении анестезиологии-реанимации многопрофильных стационаров. Определение исходного перечня критериев (показателей, факторов) обеспечения безопасности пациентов в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР) многопрофильных стационаров, экспертная оценка их значимости с определением основных, в том числе ведущих (главных) критериев. Обоснование содержательных характеристик ведущих критериев, а также уровней обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильного стационара. Метод экспертной оценки. Статистический анализ распределения данных, ранговая оценка их значимости.

Результаты. Установлено, что 17 критериев (факторов, показателей) являются основными для обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильного стационара, из них 5 являются ведущими (главными) и наиболее информативными. Они комплексно отражают 1 из 5 уровней обеспечения безопасности пациентов в ОАР многопрофильного стационара.

Заключение. Система обеспечения безопасности пациентов в ОАР многопрофильного стационара является многомерной и динамической (управляемой), ее состояние характеризуют 5 главных (ведущих) компонентов, которые являются методической основой для практической оценки 1 из 5 уровней системы и определения направлений ее изменения (управления, коррекции).

Ключевые слова: система, компоненты, безопасность пациента, многопрофильный стационар, отделение анестезиологии-реанимации

Для цитирования: Горбань В. И. Компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов отделения анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара (сообщение 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 64–69. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-64-69.

Components, criteria and levels of the patient safety system of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital (message 1)

V. I. GORBAN

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The **objective** was to substantiate components, criteria and levels of the patient safety system of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital as the methodological basis for their subsequent practical assessment in the Russian Federation.

Materials and methods. Content analysis of scientific literature (monographs and articles) on the problem of ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital. Determination of the initial list of criteria (indicators, factors) for ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospitals, expert assessment of their significance with identification of the main one, including leading (main) criteria. Justification of the content characteristics of the leading criteria, as well as the levels of ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital. Expert assessment method. Statistical analysis of data distribution, ranking assessment of their significance.

Results. It was established that 17 criteria (factors, indicators) are the main ones for ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital, of which five are leading (main) and the most informative. They comprehensively reflect one of the five levels of ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital.

Conclusion. The system for ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital is multidimensional and dynamic (controllable), its state is characterized by 5 main (leading) components, which are the methodological basis for the practical assessment of one of five levels of the system and determining the directions for its change (control, correction).

Key words: system, components, patient safety, multidisciplinary hospital, Department of Anesthesiology and Intensive Care

For citation: Gorban V. I. Components, criteria and levels of the patient safety system of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital (message 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 64–69. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-64-69.

Для корреспонденции:
Вера Ивановна Горбань
E-mail: ms.gorban@inbox.ru

Correspondence:
Vera I. Gorban
E-mail: ms.gorban@inbox.ru

Введение

Одним из стратегических направлений развития системы здравоохранения в Российской Федерации, включая все уровни и учреждения, является цифровая трансформация и внедрение новых

информационных технологий, обеспечивающих качество оказания медицинской помощи и безопасность пациента [3, 4]. Крайне важно это для отделений (отделов, служб) анестезиологии-реанимации многопрофильных стационаров, в которых пациенты находятся в тяжелом или крайне

тяжелом состоянии при высокой угрозе летального исхода [6, 8, 9].

В научной литературе специалисты рассматривают различные факторы, существенным образом влияющие на обеспечение безопасности жизни пациента и качество оказания специализированной медицинской помощи по профилю «анестезиология-реаниматология» в условиях стационара. Так, в качестве таких факторов авторы называют «внедрение медицинских информационных систем», «профессионализм медицинского персонала», «организацию лечебно-диагностического процесса», «обеспеченность необходимыми лекарственными средствами», «наличие современного медицинского оборудования экспертного класса» и многое другое. При этом авторы описывают значимость одного или нескольких факторов без учета их значимости в общей системе воздействующих факторов [1, 2, 5, 7].

В связи с этим возникает объективная необходимость обосновать компоненты (факторы), критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильного стационара как методической базы для последующей их практической оценки в Российской Федерации, а также обеспечения высокого качества оказания медицинской помощи.

Материалы и методы

Контент-анализ научной литературы (монографий и статей) по проблеме обеспечения безопасности пациентов в ОАР многопрофильных стационаров. Определение исходного перечня критериев (показателей, факторов) обеспечения безопасности пациентов в ОАР многопрофильных стационаров, экспертная оценка их значимости с ранжированием основных, в том числе ведущих (главных) критериев. Обоснование содержательных характеристик ведущих критериев, а также уровней обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильного стационара. Метод экспертной оценки, расчет коэффициента конкордации Кэндалла (согласованности мнений экспертов). Статистический анализ распределения данных, ранговая оценка их значимости.

Результаты и их обсуждение

Теоретический анализ современных научных публикаций и работ по проблеме обеспечения безопасности пациентов отделения (службы, отдела) анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара, а также анализ понятий, составляющих термин «безопасность пациента», позволил сформировать исходный перечень из 17 наиболее важных компонентов (показателей), исключая близкие по смыслу или дублирующие друг друга.

Далее необходимо было оценить их значимость и выявить наиболее важные показатели для обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара.

С этой целью была сформирована экспертная группа, включающая 10 специалистов.

Критериями включения (отбора) в экспертную группу были:

- стаж работы врачом-анестезиологом-реаниматологом более 5 лет;
- опыт работы в ОАР многопрофильного стационара более 5 лет;
- высшая категория по специальности анестезиология-реаниматология;
- положительное отношение к исследованию (оценке компонентов обеспечения безопасности пациентов);
- наличие сертификата (аккредитации) по специальности «анестезиология-реаниматология».

Члены экспертной группы провели оценку значимости каждого компонента обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара по 5-балльной шкале от 1 (не влияет, не важно) до 5 (первостепенно), где 5 – максимальная оценка степени значимости (влияния на обеспечение безопасности пациента), 4 – очень важно, 3 – важно, 2 – не очень важно, 1 – совсем не важно. В табл. 1 приведены перечень компонентов и средняя арифметическая оценка их значимости по данным экспертов.

Критерием включения в перечень ведущих компонентов (показателей), определяющих безопасность пациента в ОАР многопрофильного стационара, являлось максимальное значение среднеарифметической оценки экспертов и превышение значения коэффициента согласованности мнений экспертов (коэффициент конкордации Кэндалла – W) величины 0,75, что позволило выделить 17 основных компонентов, из них 5 ведущих или главных.

Таким образом, по результатам статистического анализа данных экспертов были выделены 5 ведущих компонентов (показателей) обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара:

- «безопасная больничная среда (режим инфекционной безопасности, личная гигиена пациента, личная гигиена медицинского персонала)», (Кз = 4,609; Rz = 1);
- «доступность (наличие) необходимых лекарственных препаратов», (Кз = 4,478; Rz = 2);
- «взаимодействие и командная работа, профессионализм персонала: врачебного и среднего медицинского персонала (мультидисциплинарной бригады)», (Кз = 4,435; Rz = 3);
- «организация лечебно-диагностического процесса в стационаре и ОАР, и контроль его качества», (Кз = 4,304; Rz = 4);
- «цифровизация отделения ОАР многопрофильного стационара» (Кз = 4,086; Rz = 5).

На рисунке представлена структура и содержание ведущих (главных) компонентов обеспечения безопасности пациента в отделении ОАР многопрофильного стационара.

Результаты теоретического анализа современных научных работ, посвященных рассматриваемой

Таблица 1. Перечень основных компонентов (показателей) обеспечения безопасности пациента ОАР многопрофильного стационара и результаты экспертной оценки их значимости

Table 1. A list of the main components (indicators) of ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital and the results of an expert assessment of their significance

№ п/п	Наименование показателя обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара	Кз	Rz	
1	Профессионализм врача – анестезиолога-реаниматолога	стаж работы	3,304	15
2		возраст	2,608	16
3		квалификационная категория	2,260	17
4		повышение квалификации	3,696	8,5
5	Оснащенность ОАР медицинским оборудованием	экспертного класса	3,696	8,5
6		среднего класса	3,478	12,5
7	Доступность (наличие) необходимых лекарственных препаратов	4,478	2	
8	Взаимодействие и командная работа персонала: врачей-специалистов и среднего медицинского персонала (мультидисциплинарной бригады)	4,435	3	
9	Цифровизация отделения анестезиологии-реанимации	4,086	5	
10	Цифровизация многопрофильного стационара	4,043	6	
11	Безопасная больничная среда (режим инфекционной безопасности, личная гигиена пациента, личная гигиена медицинского персонала)	4,609	1	
12	Организация лечебно-диагностического процесса в ОАР и контроля его качества	4,304	4	
13	Поддержание особого режима функционирования ОАР и наличие запретных зон	3,609	10	
14	Своевременное техническое обслуживание медицинского оборудования и информационных систем	3,478	12,5	
15	Организационно-методическая работа в стационаре	профилактика и анализ медицинских ошибок и нежелательных событий	3,957	7
16		работа комиссии по изучению летальных исходов	3,522	11
17		разработка положений, инструкций, СОП и др.)	3,435	14

Примечание: Кз – коэффициент значимости показателя (оценка экспертов); Rz – ранговая значимость показателя (от 1 до 17, при этом 1 – наиболее значимый).



Структура 5 ведущих компонентов обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара

Structure of the five leading components of ensuring patient safety at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital

проблеме, и выделение ведущих компонентов обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара позволили нам дать следующее определение термину «обеспечение безопасности пациента в ОАР многопрофильного

стационара»: система обеспечения безопасности пациента в тяжелом (жизнеугрожающем) состоянии как организационно-методическая характеристика ОАР базируется на комплексе из 17 основных компонентов (факторов, показателей),

Таблица 2. Критерии ведущих компонентов системно-организованного уровня системы обеспечения безопасности пациента в отделении ОАР многопрофильного стационара

Table 2. Criteria for the leading components of the system-organized level of the patient safety system at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital

Компонент	Критерий (характеристика) компонента
Безопасная больничная среда (режим инфекционной безопасности, личная гигиена пациента, личная гигиена медперсонала)	Обеспечение режима инфекционной безопасности в ОАР. Личная гигиена пациента. Личная гигиена медицинского персонала. Замечания контролирующих органов (Росздравнадзора, Роспотребнадзора и др.). Замечания комиссий и специалистов внутреннего контроля качества (учреждения, стационара). Отсутствие подтвержденных фактов внутрибольничных инфекций у пациентов в ОАР. Выполнение правил личной гигиены пациентами ОАР. Выполнение правил личной гигиены персоналом ОАР. Контроль результатов смывов рук медицинского персонала и оборудования. Санитарно-гигиеническое обслуживание медицинского оборудования в ОАР. Санитарно-гигиеническое состояние помещений (боксов, палат) в ОАР
Доступность (наличие) необходимых лекарственных препаратов	Своевременное обеспечение (получение) необходимыми лекарственными препаратами пациентов ОАР. Контроль качества прохождения, отпуска, назначения и введения лекарственных препаратов в ОАР
Взаимодействие и командная работа, профессионализм персонала	Организованная и отлаженная командная работа врачебного, среднего и младшего медицинского персонала ОАР, взаимодействие с другими специалистами, лечебно-диагностическими и обеспечивающими подразделениями многопрофильного стационара. Профессионализм действий персонала ОАР
Организация лечебно-диагностического процесса в стационаре и ОАР и контроля его качества	Высокая организация лечебно-диагностического процесса в стационаре и ОАР, хорошо организован и регулярно проводится контроль его качества, анализ летальных исходов, осложнений, внутрибольничной инфекции и т. п.
Цифровизация ОАР многопрофильного стационара	Создана и функционирует медицинская информационная система в стационаре, объединяющая все лечебно-диагностические подразделения, службы медицинского снабжения, базы данных с клиническими рекомендациями, медицинскими картами пациентов, результатами их лабораторных и диагностических исследований. Внедрены системы интеллектуальной поддержки врачебных решений

Таблица 3. Классификация уровней обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара

Table 3. Classification of patient safety levels at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital

Наименование уровня	Краткая характеристика уровня обеспечения безопасности пациента в ОАР	Экспертная оценка
Системно организованный (высший)	X1 = Безопасная больничная среда (режим инфекционной безопасности, личная гигиена пациента, личная гигиена медперсонала). X2 = Доступность (наличие) необходимых лекарственных препаратов. X3 = Взаимодействие и командная работа, профессионализм персонала. X4 = Организация лечебно-диагностического процесса (в стационаре и ОАР и контроля его качества). X5 = Цифровизация ОАР многопрофильного стационара	E = X1, X2, X3, X4, X5 более 4,5 баллов, при этом каждый из критериев не ниже 4
Организованный (высокий)	X1, X2, X3, X4, X5	E = X1, X2, X3, X4, X5 более 4,0 баллов, при этом каждый из критериев не ниже 3,5
Достаточный (средний)	X1, X2, X3, X4, X5	E = X1, X2, X3, X4, X5 более 3,5 баллов, при этом каждый из критериев не ниже 3
Недостаточный (низкий)	X1, X2, X3, X4, X5	E = X1, X2, X3, X4, X5 более 3,0 баллов, при этом каждый из критериев не ниже 2,5
Критический (крайне низкий, минимальный)	X1, X2, X3, X4, X5	E = X1, X2, X3, X4, X5 менее 3 баллов, или любой из критериев 2 и ниже баллов

из них 5 являются определяющими (ведущими, главными) – «безопасная больничная среда (режим инфекционной безопасности, личная гигиена пациента, личная гигиена медперсонала)», «доступность необходимых лекарственных препаратов, контроль их применения», «взаимодействие и командная работа персонала: врачей-специалистов и среднего медицинского персонала (мультидисциплинарной бригады)», «организация лечебно-диагностического процесса в стационаре и ОАР, и контроля его качества» и «цифровизация ОАР».

Выделенные ведущие компоненты обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара были детализированы и содержательно уточнены, в том числе в плане оценки их «внутренних» критериев (характеристик), которые приведены в табл. 2 и позволяют оценить уровень обеспечения безопасности пациента в ОАР.

На основе этих данных была разработана оценочная анкета. Проведенные с помощью данной анкеты результаты исследования позволяют выработать адекватные методы проведения организационно-методической, материально-технической

и информационной работы в отделении и стационаре в целом при разработке мероприятий по обеспечению безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара. Полагаем, что высокий уровень обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара поднимет значимость системы обеспечения безопасности пациентов в системе ценностей, приведет к распространению норм безопасного оказания медицинской помощи и повысит качество ее оказания, в том числе снизит госпитальную летальность пациентов в ОАР. Эти процессы в целом можно определить как «культура обеспечения безопасности пациента в ОАР».

Рассматривая проблему оценки системы обеспечения безопасности пациента в ОАР многопрофильного стационара, предлагается выделить 5 основных его уровней – высший, высокий, средний, низкий и минимальный.

Необходимо отметить, что деятельность не только отделения анестезиологии-реаниматологии, но любого другого клинического подразделения (отделения, отдела, центра, клиники) и многопрофильного стационара можно классифицировать относительно приведенных выше пяти уровней. При этом каждый последующий (вышестоящий) уровень включает в себя предыдущий.

Обсуждение

Развитие концепции безопасности пациентов – непрерывно развивающийся и совершенствующийся процесс, который требует постоянной оценки эффективности внедренных инструментов и их влияния на качество оказания медицинской помощи. На законодательном уровне не используется ни один инструмент для оценки компонентов и уровней системы безопасности пациентов в ОАР многопрофильного стационара или измерения продвигаемых концепций и мероприятий. На сегодняшний день, насколько нам известно, нет доступных многоцентровых исследований, в которых бы оценивался уровень системы безопасности пациентов в ОАР в российских стационарах. Появляются единичные работы по оценке влияния медицинской информационной системы (МИС) на процессы, происходящие в многопрофильном стационаре в целом и ОАР в частности.

Анализ значимости компонентов, обеспечивающих безопасность пациента (анкетирование), показал, что респонденты первостепенными по значимости считают безопасную больничную среду и командную работу. Самые низкие баллы были отмечены для параметра «профессионализм врача – анестезиолога-реаниматолога» (возраст, стаж работы,

квалификационная категория), что требует дополнительного анализа этого вопроса. Исследование также показало значимость цифровизации службы АиР, обеспечивая доступность, безопасность и качество оказания медицинской помощи. Кроме того, доступность данных МИС, используемых междисциплинарной командой, позволяет проводить внутренний аудит контроля качества оказания медицинской помощи и обеспечения безопасности пациентов.

Пилотный проект по внедрению системы обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильного стационара (компоненты, факторы, критерии и уровни) был апробирован во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России.

Заключение

Таким образом, обоснованы компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильного стационара. На основе разработанных и сформированных компонентов, критериев и уровней системы обеспечения безопасности целесообразно составить методические рекомендации с повсеместным внедрением данной системы для оценки уровня системы безопасности пациентов ОАР стационара. Представляется актуальным на основе разработанных методических рекомендаций провести оценку системы обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильных стационаров различных министерств, агентств и форм управления. Оценка следует проводить по 5 уровням (системно-организованный – высший; организованный – высокий; достаточный – средний; недостаточный – ниже среднего; критический – крайне низкий, минимальный) и 5 главным компонентам («безопасная больничная среда: режим инфекционной безопасности, личная гигиена пациента, личная гигиена медперсонала», «доступность необходимых лекарственных препаратов, контроль их применения», «взаимодействие и командная работа персонала: врачей-специалистов и среднего медицинского персонала (мультидисциплинарной бригады)», «организация лечебно-диагностического процесса в стационаре и ОАР, и контроля его качества», «цифровизация ОАР»), что будет представлено в сообщении 2.

Огромная признательность А. В. Щеголеву за помощь во взаимодействии с респондентами для проведения анкетирования, а также руководителям службы анестезиологии и реаниматологии стационаров Санкт-Петербурга, принявшим участие в анкетировании.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбань В. И., Щеголев А. В., Бахтин М. Ю. Медицинская информационная система в практике анестезиолога и реаниматолога // *Анестезиология и реаниматология*. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 209–212. DOI: 10/18821/0201-7563-2017-62-3-209-212.
2. Кабанова Т. А., Дегтярев П. А., Шкердина М. И. и др. Хельсинкская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт: анкетное исследование // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 69–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-69-79.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2021 г. № 3980-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405736/ (дата обращения: 22.01.2024).
4. Руднов В. А. Повышение безопасности пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. Комментарии к статье «Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 51–52. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-4-51-52.
5. Cohen J. B., Patel S. Y. The successful anesthesia patient safety officer // *International Anesthesia Research Society*. – 2021. – Vol. 133, № 3. – P. 816–820. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005637.
6. Kazamer A., Illinka R., Nitu A. and al. A brief assessment of patient safety culture in anesthesia and intensive care departments // *Healthcare*. – 2023. – Vol. 11. – P. 429. DOI: 10.3390/healthcare11030429.
7. Singh H., Sittig D. F. Measuring and improving patient safety through health information technology: The Health IT Safety Framework // *BMJ Qual Saf*. – 2016. – Vol. 25. – P. 226–232. DOI: 10/1136/bmjqs-2015-004486.
8. Tolf S., Mesterton J., Soderberg D. et al. How can technology support quality improvement? Lessons learned from the adoption of an analytics tool for advanced performance measurement in a hospital unit // *BMC Health Services Research*. – 2020. – Vol. 20. – P. 816. DOI: 10.1186/s12913-020-05622-7.
9. Warner M. A., Arna D., Cole D. J. et al. Anesthesia Patient Safety: next steps to improve worldwide perioperative safety by 2030 // *Anesth Analg*. – 2022. – Vol. 135, № 1. – P. 6–19. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006028.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2.

Горбань Вера Ивановна

канд. мед. наук, зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: ms.gorban@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1309-2007, SPIN-код: 8759-6755

REFERENCES

1. Gorban V.I., Shchegolev A.V., Bakhtin M.Yu. Medical information system in the practice of an anesthesiologist and resuscitator. *Anesthesiology and resuscitation*, 2017, vol. 62, no. 3, pp. 209–212. DOI: 10/18821/0201-7563-2017-62-3-209-212.
2. Kabanova T.A., Degtyarev P.A., Shkerdina M.I. et al. Helsinki Declaration on patient Safety in the provision of anesthesiological care – Russian experience: a questionnaire study. *Messenger of Anesthesiology and Intensive Care*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 69–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-69-79.
3. Decree of the Government of the Russian Federation No. 3980-r dated December 29, 2021 “On approval of the strategic direction in the field of digital transformation of healthcare” URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405736/ (accessed: 22.01.2024).
4. Rudnov V.A. Improving patient safety in the intensive care unit. Comments on the article “The structure of medical errors and patient survival in intensive care units”. *Messenger of Anesthesiology and Intensive Care*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 51–52. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-4-51-52.
5. Cohen J.B., Patel S.Y. Successful specialist in patient safety during anesthesia. *International Society for Anesthesia Research*, 2021, vol. 133, no. 3, pp. 816–820. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005637.
6. Kazamer A., Illinka R., Nust A. et al. A brief assessment of the patient safety culture in the departments of anesthesiology and intensive care. *Healthcare*, 2023, vol. 11. pp. 429. DOI: 10.3390/healthcare11030429.
7. Singh H., Sittig D.F. Measuring and improving patient safety using health information technologies: Fundamentals of Health IT safety. *BMJ Qual Saf*, 2016, vol. 25, pp. 226–232. DOI: 10/1136/bmjqs-2015-004486.
8. Tolf S., Mesterton J., Soderbergh D. et al. How can technology contribute to quality improvement? Lessons learned from the implementation of an analytical tool for advanced performance measurement in the hospital department. *BMC Health Services Research*, 2020, vol. 20, pp. 816. DOI: 10.1186/s12913-020-05622-7.
9. Warner M.A., Arna D., Cole D.J. et al. Patient safety in anesthesia: Next steps to improve perioperative safety worldwide by 2030. *Anesth Analg*, 2022, vol. 135, no. 1, pp. 6–19. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006028.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 4/2, Akad. Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia.

Gorban Vera I.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: ms.gorban@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1309-2007, SPIN-код: 8759-6755

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-70-75>



Результат применения технологий кровесбережения при удалении гигантской менингиомы крыльев основной кости: случай из практики

А. В. КУЛИГИН¹, А. В. ЛУШНИКОВ¹, А. М. ФИСУН^{1,2}, А. Г. НОВИКОВ², О. А. БАЛАЦКИЙ², С. Н. ЩЕРБАКОВ², Ю. А. СМИРНОВ², Е. А. ЛУШНИКОВА¹, Н. А. БРОЯКА¹, Е. Е. ЗЕУЛИНА¹

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, г. Саратов, РФ

² Областная клиническая больница, г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Благодаря развитию высокотехнологичных операционных методик нейрохирургические операции по удалению гигантских опухолей головного мозга достаточно редко сопровождаются массивной интраоперационной кровопотерей (особенно при удалении опухолей глиального происхождения). Однако при удалении менингиом, отличающихся большей вариабельностью расположения и кровоснабжения, возможно развитие массивной интраоперационной кровопотери. С мая 2023 г. в государственном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница» г. Саратова в рамках междисциплинарного взаимодействия служб – нейро- и рентгенохирургической, анестезиолого-реаниматологической и трансфузиологической, – начато комплексное применение технологий кровесбережения у пациентов при операциях по удалению гигантских опухолей головного мозга. Авторами приводится случай успешного применения технологий кровесбережения при слаженной работе указанных выше служб по обеспечению оперативного лечения пациентки с гигантской менингиомой крыльев основной кости слева.

Ключевые слова: массивная интраоперационная кровопотеря, оперативная нейрохирургия, интраоперационная аппаратная аутореинфузия

Для цитирования: Кулигин А. В., Лушников А. В., Фисун А. М., Новиков А. Г., Балацкий О. А., Щербаков С. Н., Смирнов Ю. А., Лушникова Е. А., Брояка Н. А., Зеулина Е. Е. Результат применения технологий кровесбережения при удалении гигантской менингиомы крыльев основной кости: случай из практики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 70–75. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-70-75.

The result of using blood-saving technologies when removing a giant meningioma of the wings of the sphenoid bone: a case report

A. V. KULIGIN¹, A. V. LUSHNIKOV¹, A. M. FISUN^{1,2}, A. G. NOVIKOV², O. A. BALATSKY², S. N. SHCHERBAKOV², Yu. A. SMIRNOV², E. A. LUSHNIKOVA¹, N. A. BROYAKA¹, E. E. ZEULINA¹

¹ Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

ABSTRACT

Neurosurgical operations to remove giant brain tumors, thanks to the development of high-tech operating techniques, are rarely accompanied by massive intraoperative blood loss (especially when removing tumors of glial origin). However, when removing meningiomas characterized by greater variability in location and blood supply, massive intraoperative blood loss may develop. Since May 2023, the State Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital» in Saratov, within the framework of interdisciplinary cooperation of services – neuro- and x-ray surgery, anesthesiology-resuscitation and transfusiology, has begun the integrated use of blood-saving technologies in patients during operations to remove giant-brain tumors. The authors present the case of successful use of blood-saving technologies in the coordinated work of the above services to provide surgical treatment of the patient with a giant meningioma of the wings of the sphenoid bone on the left.

Key words: massive intraoperative blood loss, operative neurosurgery, intraoperative hardware autoreinfusion

For citation: Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Fisun A. M., Novikov A. G., Balatsky O. A., Shcherbakov S. N., Smirnov Yu. A., Lushnikova E. A., Broiyaka N. A., Zeulina E. E. The result of using blood-saving technologies when removing a giant meningioma of the wings of the sphenoid bone: a case report. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 70–75. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-70-75.

Для корреспонденции:
Екатерина Евгеньевна Зеулина
E-mail: zeulina@list.ru

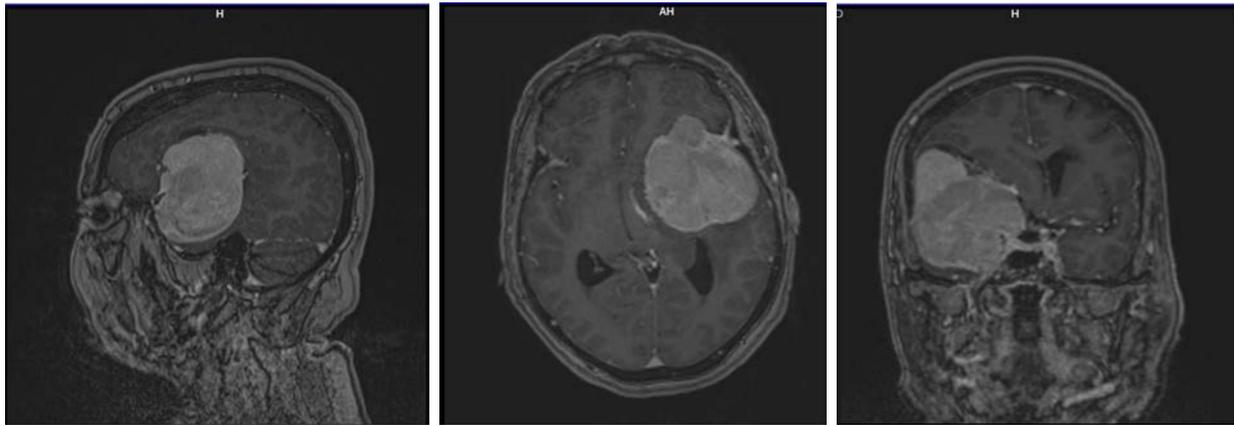
Correspondence:
Ekaterina E. Zeulina
E-mail: zeulina@list.ru

Введение

Трансфузиологическое обеспечение операций с высоким риском массивной интраоперационной кровопотери основывается на принципах доктрины трансфузиологии в хирургии: максимальное сохранение собственной крови пациентов и минимизация использования компонентов донорской крови. В условиях дефицита последних, эта доктрина полностью соответствует программе менеджмента крови пациента (МКП). Многочисленные многоцентровые исследования, проведенные в различных областях медицины, доказали высокую эффектив-

ность применения МКП, заключающуюся в значительном улучшении результатов лечения пациентов при снижении расходов, связанных с трансфузией компонентов донорской крови наряду с оптимизацией доступности трансфузионных сред для тех больных, которым они действительно необходимы [3–10]. Внедрение МКП оптимизирует использование компонентов донорской крови и снижает риск осложнений, связанных с трансфузией.

С 2023 г. в Государственном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница» в рамках концепции МКП начато междисциплинарного взаимодействия нейро- и рентгенохирургической



МР-томограммы с контрастным усилением до операции. Опухоль представляет собой большую кистозную полость с накапливающим контраст солидным компонентом
 Contrast-enhanced MRI scans before surgery. The tumor is a large cystic cavity with a contrast-enhancing solid component

служб, а также служб анестезиологии-реанимации и трансфузиологии, комплексное применение технологий кровосбережения при операциях по удалению гигантских опухолей головного мозга, осуществляемое в 2 этапа [1, 2]. На 1-м этапе производится эмболизация сосудов, питающих опухоль, после чего начинается основной этап оперативного вмешательства (ОВ) по непосредственному удалению опухоли, который включает в себя технологии кровосбережения: анестезиологическое пособие (низкопоточная ингаляционная анестезия), снижающее общее периферическое сосудистое сопротивление, способствующее созданию ламинарности кровотока, облегчающего процесс тромбообразования в месте ОВ; меры пострурального характера, обеспечивающие депонирование крови в венах нижних конечностей и микрохирургические технологии в нейрохирургии с внедрением различных режимов коагуляции, местных гемостатических материалов. Кроме того, осуществляется интраоперационная аппаратная аутореинфузия эритроцитов пациента. В случае необходимости применяются препараты, влияющие на коагуляционный потенциал крови.

Клинический случай

Пациентка К., 73 лет, масса тела 100 кг, рост 160 см, 10.07.2023 г. в 13 часов 57 мин в экстренном порядке была госпитализирована в нейрохирургическое отделение ГУЗ «ОКБ». При поступлении состояние тяжелое за счет совокупности общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. Уровень сознания соответствовал 14–15 баллам по шкале комы Глазго (ШКГ). Больная предъявляла жалобы на быструю утомляемость, снижение силы в правых руке и ноге, затруднения при подборе слов. В неврологическом статусе – сенсомоторная афазия, легкий (4 балла) правосторонний гемипарез. Указанная симптоматика развилась около 10 часов того же дня, что послужило основанием для госпитализации по линии скорой медицинской помощи с подозрением на острое нарушение мозгового

кровообращения. Пациентке на уровне приемного отделения была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, где выявлено объемное образование (менингиома) крыльев основной кости слева. Срединные структуры смещены вправо до 12 мм (рисунок).

По результатам осмотра и обследования в течение первых суток установлен диагноз:

Основное заболевание: менингиома крыльев основной кости слева. Сенсомоторная афазия. Правосторонний легкий гемипарез.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности. Экзогенно-конституциональное ожирение III ст.

В анамнезе – длительное время страдает гипертонической болезнью. Аллергический и гемотрансфузионный анамнез не отягощены. Исходные показатели системы гемостаза были в пределах нормы (фибриноген = 3,65 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) = 22,7 с; международное нормализованное отношение (МНО) = 1,04); равно как и данные биохимического анализа крови.

Учитывая характер основного заболевания, выраженность сопутствующей патологии, степень операционно-анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов – III, методом обезболивания выбрана комбинированно-потенцированная ингаляционная анестезия.

Принимая во внимание размеры и обильное кровоснабжение опухоли, наличие дислокационного синдрома, было принято решение выполнить церебральную ангиографию с эмболизацией с последующей краниотомией слева, удалением опухоли крыльев основной кости. В 9 часов 25 мин 12.07.2023 г. пациентка была доставлена в рентгенохирургическую операционную для выполнения 1-го этапа ОВ в условиях седации пропофолом в дозе 200 мг после премедикации (диазепам 10 мг). Сосудистый доступ был осуществлен через правую бедренную артерию с катетеризацией левой общей сонной артерии и

Динамика показателей эритроцитарного роста и биохимических показателей крови у больной К., 73 лет
 Dynamics of erythrocyte lineage parameters and biochemical blood parameters in the patient K., 73 years old

Показатель	До операции	1-е сутки после ОВ	3-и сутки после ОВ
Гемоглобин, г/л	136	96	114
Гематокрит, %	37,9	27,6	33,0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,21	2,94	3,51
Общий белок, г/л	56,4	46,9	46,6
Общий билирубин, мкмоль/л	7,9	8,9	12,6

последующей эмболизацией ветвей, питающих опухоль, микроэмболами. При контрольной ангиографии отмечен эффект «стоп-контраст» в ветвях, питающих опухоль. После 1-го этапа пациентка была переведена в нейрохирургическую операционную на 2-й этап ОВ (в 11 часов 20 мин).

После обеспечения магистрального (правая подключичная вена) и периферического венозных доступов была выполнена индукция анестезии севофлураном, осуществлены интубация трахеи и перевод пациентки на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). На фоне дополнительной анальгезии фентанилом (суммарно за время операции 1,7 мг) начат 2-й этап ОВ – краниотомия слева с удалением опухоли медиальных отделов крыльев основной кости.

В положении пациентки на спине с поворотом головы вправо и фиксацией последней скобой Майнфильда произвели разрез кожи и апоневроза в левой лобно-височной области. Кожно-апоневротический лоскут был откинут и фиксирован. Выполнена костно-пластическая трепанация в лобно-височной области слева. Костный лоскут удален из раны. Твердая мозговая оболочка подпаяна к кости, при трепанации повреждена и вскрывалась дугообразно. При помощи микроскопа «Pentero» визуализировалась менингиома вишневого цвета, расположенная в области медиальных отделов крыльев основной кости слева. Далее следовало выделение опухоли от мозговой ткани. Опухолевый узел мобилизован, коагулированы перекидывающие сосуды, удален кускованием при помощи электроаспирации. Часть опухоли, обрастающая внутреннюю сонную артерию, была сохранена в связи с высоким риском развития неконтролируемого массивной интраоперационной кровопотери. Матрикс в области крыльев основной кости и сфенопарияетального синуса (СС) коагулирован, иссечен. Мозг запал, отчетливо пульсировал. Гемостаз. Выполнялась пластика дефекта твердой мозговой оболочки СС (замещение аллотрансплантатом – имплантом), была оставлена гемостатическая губка на основе микрокристаллического коллагена. Костный лоскут уложен на место и фиксирован краниофиксами. Были наложены швы на мышцу и апоневроз наглухо. Кожный шов обработан спиртом, асептическая повязка. Опухолевая ткань была отправлена на гистологическое исследование.

При удалении опухоли отмечалась выраженная кровоточивость места операции, кровопотеря оценена в 3150 мл.

Течение анестезии без особенностей, значительных отклонений параметров жизненно важных функций благодаря своевременному и адекватному восполнению массивной интраоперационной кровопотери не было. Показатели гемодинамики при поступлении в операционную: артериальное давление (АД) = 130 и 80 мм рт. ст., PS = ЧСС = 72 мин⁻¹. Колебания указанных параметров в ходе общей анестезии – АД = 110–130 и 60–75 мм рт. ст., пульс = ЧСС = 58–72 мин⁻¹. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) = 97–99%. Осуществляли ИВЛ аппаратом «Dräger Fabius» (Германия) в режиме *синхронизированной перемежающейся (непериодической) принудительной вентиляции (SIMV)* с параметрами: дыхательный объем (ДО) = 450 мл, частота дыхания (ЧД) = 16–18 мин⁻¹, пиковое давление вдоха (PIP) = 15–17 см H₂O, фракция вдыхаемой кислородно-воздушной смеси (FiO₂) = 40%, SpO₂ = 97–99%. Адекватность проводимой ИВЛ подтверждалась трехкратным исследованием кислотно-основного и газового состава крови, не выявившими отклонений от нормальных значений, равно как и выполненное в конце ОВ исследование системы гемостаза (коагулограмма). Минимальное снижение уровня гемоглобина во время ОВ – 90 г/л.

Инфузионно-трансфузионная программа 2-го этапа ОВ включала: стерофундин – 4000 мл, гелофузин – 1000 мл, 3 дозы свежемороженой плазмы – 880 мл, с момента начала ОВ – интраоперационная аппаратная аутореинфузия крови аппаратом «Cell-Saver» фирмы «Haemonetiks 5+» (США), объемом 1263 мл. Дополнительно с целью коррекции гемостаза вводили 2000 мг транексамовой кислоты (1000 мг одномоментно и затем непрерывно при помощи перфузора со скоростью 5 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ до момента купирования диффузной кровоточивости в месте ОВ). Моча по катетеру Фолея, около 150 мл/ч (1300 мл за время операции). Длительность 2-го этапа ОВ – 8 часов 35 мин. Больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 21 час 00 мин.

Динамика показателей эритроцитарного роста и биохимических показателей крови до ОВ, а также на 1-е и 3-и сутки после ОВ приведена в таблице.

В ОРИТ продолжали ИВЛ в режиме SIMV, с ДО = 480 мл, ЧД = 16 мин⁻¹, PIP = 15–17 см H₂O, FiO₂ = 40%, положительное давление конца выдоха (PEEP) = 5 см H₂O. SpO₂ = 97–99%, показатели кислотно-основного и газового состава крови компенсированы. Гемодинамика оставалась устойчи-

вой, пульс удовлетворительных качеств, с частотой 88–96 мин⁻¹. К 10 часам 13.07.23 г. на фоне прекращения медикаментозной седации уровень угнетения сознания – 13 баллов по ШКГ, зрачки D = S, движения в левых конечностях в полном объеме, в правых – снижение мышечной силы до 3 баллов. Менингеальные и патологические рефлексы отсутствовали. Диурез достаточный.

На повторной МРТ головного мозга – уменьшение дислокации срединных структур головного мозга до 7,5 мм, постоперационные изменения.

Достигнутая положительная динамика позволяла осуществить переход на вспомогательный режим респираторной поддержки с постепенным снижением F_iO₂, а, еще через сутки произвести экстубацию трахеи. Через сутки после выполнения ОВ с учетом высокого риска венозных тромбозных осложнений к проводимому лечению (магнезиальная терапия, оптимизация перфузии головного мозга, антибактериальная терапия, профилактика стрессорных язв желудочно-кишечного тракта) были добавлены низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах (надропарин кальция 0,4 мл). Следует отметить, что показаний к проведению трансфузионной терапии за время пребывания пациентки в ОРИТ не отмечалось.

На 5-е сутки после ОВ состояние пациентки было стабильно – уровень 15 баллов по ШКГ, неврологический дефицит регрессировал (умеренный правосторонний гемипарез (3 балла), дизартрии нет, частичная сенсомоторная афазия). Колебания показателей гемодинамики в пределах: АД = 130–150 и 75–85 мм рт. ст., PS = ЧСС = 72–80 мин⁻¹, SpO₂ = 96–98% без дополнительной оксигенотерапии. Диурез достаточный. К моменту перевода в профильное отделение: АЧТВ = 27,7 с, фибриноген = 2,13 г/л; в общем анализе крови – гемоглобин (Hb) = 98 г/л; гематокрит (Ht) = 28,1%; эритроциты (Эр) = 2,97×10¹²/л; тромбоциты (Тр) = 184×10⁹/л. Уровень общего белка и билирубина – на прежнем уровне. 17.07.23 г. в 10 часов пациентка переведена в нейрохирургическое отделение.

В нейрохирургическом отделении состояние пациентки также оставалось стабильным, с положительной динамикой. Пациентка была активизирована в объеме присаживания на кровати, через 12 часов – вставания, через 24 часа – ходьбы по палате. В течение 36 часов переведена на энтеральное питание. Выписана из стационара на 13-е сутки в удовлетворительном состоянии: Hb = 98 г/л; Ht = 28,8%;

Эр = 2,95×10¹²/л; Тр = 122×10⁹/л. АЧТВ = 33,2 с, на фоне продолжения введения НМГ в указанной дозировке.

Результаты и обсуждение

Представленный клинический случай свидетельствует о высокой эффективности применения концепции МКП (с 2021 г. Российская Федерация является полноценным участником МКП, заявленным ВОЗ) в оперативной нейрохирургии. Комплексное применение транексамовой кислоты, методов хирургического гемостаза, интраоперационная аппаратная аутореинфузия, несмотря на имевшую место у пациентки массивную интраоперационную кровопотерю, позволили минимизировать количество применяемых трансфузионных сред (свежезамороженной плазмы), избежать трансфузии эритроцитосодержащих сред, применения заместительной терапии в послеоперационном периоде и, в результате, снизить риск посттрансфузионных осложнений, что способствовало значимому сокращению времени пребывания пациентки как в ОРИТ, так и в стационаре в целом. Приведенное клиническое наблюдение подтверждает актуальность концепции МКП и необходимость следования ее постулатам с целью сбережения собственной крови пациента, избегания излишних, часто необоснованных, трансфузий компонентов донорской крови в интересах больного, особенно в современных условиях дефицита трансфузионных сред, не во имя экономии и необоснованного применения последних, а, в первую очередь, в интересах пациента.

Выводы

Клинический случай демонстрирует значимость комплексного применения технологий кровосбережения в концепции МКП у пациентов нейрохирургического профиля при высоком риске массивной интраоперационной кровопотери, направленной, в первую очередь, на индивидуальные особенности пациента.

Для успешного последовательного и комплексного применения технологий кровосбережения в концепции МКП необходим динамический контроль системы гемостаза, а для снижения риска венозных тромбозных осложнений в послеоперационном периоде – назначение НМГ в профилактических дозах.

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. Нейрохирургия. Национальное руководство / под ред. Д. Ю. Усачева. – М.: НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, 2022. – Т. IV. Нейроонкология.

REFERENCES

1. Neurosurgery. National guidelines. D.Y. Usachev, eds., Moscow, N. N. Burdenko National Research Institute of Neurosurgery, 2022, vol. IV, Neuro-oncology.

2. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2023. – 56 с.
3. Altholf F.C., Neb H., Herrmann E. et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: A systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 269. – P. 794-804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095.
4. Franchini M., Marano G., Veropalumbo E. et al. Patient blood management: a revolutionary approach to transfusion medicine // *Blood Transfus.* – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 191-195. DOI: 10.2450/2019.0109-19.
5. Hofmann A., Spahn D.R., Holtorf A.P. Making patient blood management the new norm (al) as experienced by implementors in diverse countries // *BMC health services research.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 634. DOI: 10.1186/s12913-021-06484-3.
6. Meybohm P., Westphal S., Hanne R. et al. Perioperative anemia management as part of PBM in cardiac surgery – a narrative updated review // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 1060-1073. DOI: 0.1053/j.jvca.2019.06.047.
7. Mueller M. M., Remoortel H. V., Meybohm P. et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference // *JAMA.* – 2019. – № 321. – P. 983-997. DOI: 10.1001/jama.2019.0554.
8. Prescote L. S., Taylor J. S., Enbaya A. et al. Chosing wisely: Decreasing the incidence of perioperative blood transfusion in gynecologic oncology // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 153. – P. 597-603. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.008.
9. Roman M. A., Abbasciano R. G., Pathak S. et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis // *British journal of anaesthesia.* – 2021. – Vol. 126, № 1. – P. 149-156. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.087.
10. Spahn D. R., Muñoz M., Klein A. A. et al. Patient blood management: effectiveness and future potential // *Anesthesiology.* – 2020. – Vol. 133. – P. 212-222. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003198.
2. Primary tumors of the central nervous system. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023, 56 p.
3. Altholf F.C., Neb H., Herrmann E. et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2019, vol. 269, pp. 794-804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095.
4. Franchini M., Marano G., Veropalumbo E. et al. Patient blood management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2019, vol. 17, no. 3, pp. 191-195. DOI: 10.2450/2019.0109-19.
5. Hofmann A., Spahn D.R., Holtorf A.P. Making patient blood management the new norm (al) as experienced by implementors in diverse countries. *BMC health services research*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 634. DOI: 10.1186/s12913-021-06484-3.
6. Meybohm P., Westphal S., Hanne R. et al. Perioperative anemia management as part of PBM in cardiac surgery – a narrative updated review. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2020, vol. 34, no. 4, pp. 1060-1073. DOI: 0.1053/j.jvca.2019.06.047.
7. Mueller M.M., Remoortel H.V., Meybohm P. et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*, 2019, no. 321, pp. 983-997. DOI: 10.1001/jama.2019.0554.
8. Prescote L.S., Taylor J.S., Enbaya A. et al. Chosing wisely: Decreasing the incidence of perioperative blood transfusion in gynecologic oncology. *Gynecol. Oncol.* 2019, vol. 153, pp. 597-603. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.008.
9. Roman M.A., Abbasciano R.G., Pathak S. et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 2021, vol. 126, no. 1, pp. 149-156. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.087.
10. Spahn D.R., Muñoz M., Klein A.A. et al. Patient blood management: effectiveness and future potential. *Anesthesiology*, 2020, vol. 133, pp. 212-222. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003198.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

ГУЗ «Областная клиническая больница», 410053, Россия, г. Саратов, микрорайон Смирновское ущелье, д. 1, стр. 1.

Кулигин Александр Валерьевич

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского.
E-mail: avkuligin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5705-215X, SPIN-код: 1651-8142 Author ID: 360380

Лушников Александр Владимирович

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского.
E-mail: avel1971@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1615-6969, Author ID: 371753

Фисун Алексей Михайлович

канд. мед. наук, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, зам. главного врача ГУЗ «Областная клиническая больница» по анестезиологии-реаниматологии.
E-mail: amfisun@mail.ru, ORCID: 0009-0008-9438-7774, Author ID: 462143

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachia str., Saratov, 410012, Russia.

Regional Clinical Hospital, 1, build.1, Smirnovskoe Gorge microdistrict, Saratov region, Saratov, 410053, Russia.

Kuligin Alexander V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky.
E-mail: avkuligin@yandex.ru, Orcid: 0000-0001-5705-215X, SPIN-код: 1651-8142, Author ID: 360380

Lushnikov Alexander V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky.
E-mail: avel1971@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1615-6969, Author ID: 371753

Fisun Alexey M.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Deputy Chief Physician of the Regional Clinical Hospital for Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: amfisun@mail.ru, Orcid: 0009-0008-9438-7774, Author ID: 462143

Новиков Александр Геннадьевич

канд. мед. наук, зав. отделением нейрохирургии,
Областная клиническая больница.
E-mail: novikov_ag@mail.ru, ORCID: 0009-0002-9944-5343

Балацкий Олег Анатольевич

канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургии
ГУЗ «Областная клиническая больница».
E-mail: balatsky@inbox.ru, ORCID: 0009-0004-2194-3750,
Author ID: 267990

Щербаков Сергей Николаевич

зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 3
ГУЗ «Областная клиническая больница».
E-mail: sergey_sch@mail.ru, ORCID: 0009-0002-0991-3431

Смирнов Юрий Александрович

врач нейрохирург отделения нейрохирургии ГУЗ «Област-
ная клиническая больница».
E-mail: yuriy.smirnov.2014@bk.ru, ORCID: 0009-0006-6216-6438

Лушников Элизавета Александровна

студентка 4 курса лечебного факультета,
Саратовский государственный медицинский университет
им. В. И. Разумовского.
E-mail: lushnikovaliza02@mail.ru, ORCID: 0009-0000-7263-7703

Брояка Нелли Александровна

канд. медицинских наук, доцент кафедры терапии с курса-
ми кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии,
Саратовский государственный медицинский университет
им. В. И. Разумовского.
E-mail: n.a.broyaka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6276-5346,
SPIN-код: 6384-2955, AuthorID: 1052314

Зеулina Екатерина Евгеньевна

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры скорой неотлож-
ной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляцион-
ных технологий в медицине, Саратовский государственный
медицинский университет им. В. И. Разумовского.
E-mail: zeulina@list.ru, ORCID: 0000-0003-1297-5123,
SPIN-код: 9062-9321 Author ID: 734795

Novikov Aleksandr G.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neurosurgery,
Regional Clinical Hospital.
E-mail: novikov_ag@mail.ru, ORCID: 0009-0002-9944-5343

Balatsky Oleg A.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgery,
Regional Clinical Hospital.
E-mail: balatsky@inbox.ru, ORCID: 0009-0004-2194-3750,
Author ID: 267990

Shcherbakov Sergey N.

Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care
№ 3, Regional Clinical Hospital.
E-mail: sergey_sch@mail.ru, ORCID: 0009-0002-0991-3431

Smirnov Yuri A.

Neurosurgeon of the Department of Neurosurgery, Regional
Clinical Hospital.
E-mail: yuriy.smirnov.2014@bk.ru, ORCID: 0009-0006-6216-6438

Lushnikova Elizaveta A.

4th-year Student, Saratov State Medical University
n. a. V. I. Razumovsky.
E-mail: lushnikovaliza02@mail.ru,
ORCID: 0009-0000-7263-7703

Broyaka Nelly A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics
and Geriatrics, Saratov State Medical University
n. a. V. I. Razumovsky.
E-mail: n.a.broyaka@mail.ru, Orcid: 0000-0002-6276-5346,
SPIN-код: 6384-2955, AuthorID: 1052314

Zeulina Ekaterina E.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care
and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State
Medical University n. a. V. I. Razumovsky.
E-mail: zeulina@list.ru, ORCID: 0000-0003-1297-5123,
SPIN-код: 9062-9321 Author ID: 734795



Метгемоглобинемия у ребенка, индуцированная приемом метоклопрамида: клинический случай

М. С. ПАВЛОВА, С. Н. ЗАЙНАГУТДИНОВА

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Метгемоглобинемия – редкое состояние, при котором повышается уровень метгемоглобина в крови, что приводит к гемической гипоксии. Наиболее частым симптомом является центральный цианоз, рефрактерный к оксигенотерапии. Диагностика метгемоглобинемии затруднена из-за неспецифической клинической картины и отсутствия должной настороженности. Для постановки диагноза требуется тщательный сбор анамнеза, дифференциальная диагностика и подтверждение лабораторными исследованиями.

Цель – продемонстрировать успешное использование аскорбиновой кислоты при острой вторичной метгемоглобинемии у 11-летнего мальчика на фоне длительного приема метоклопрамида.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения острой вторичной метгемоглобинемии у 11-летнего мальчика на фоне длительного приема метоклопрамида, потребовавшего проведения оксигенотерапии, парентерального введения раствора аскорбиновой кислоты. Особое внимание уделено клинической картине заболевания, характерным изменениям в лабораторных показателях и эффективности своевременной терапии раствором аскорбиновой кислоты. На фоне проводимого лечения через 24 часа достигнуто клиническое и лабораторное выздоровление.

Заключение. Необходимо с осторожностью подходить к назначению препаратов, вызывающих метгемоглобинемию, учитывать дозировку, длительность и кратность их применения. Кроме того, следует уделять пристальное внимание комбинации метоклопрамида с другими лекарствами, которые способны влиять на окислительные реакции железа гема.

Ключевые слова: метгемоглобинемия у детей, дисгемоглобин, метоклопрамид, клинический случай

Для цитирования: Павлова М. С., Зайнагутдинова С. Н. Метгемоглобинемия у ребенка, индуцированная приемом метоклопрамида: клинический случай // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 76–81. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-76-81.

Methemoglobinemia in a child induced by metoclopramide: a clinical case

M. S. PAVLOVA, S. N. ZAINAGUTDINOVA

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Methemoglobinemia is a rare condition characterized by an elevated level of methemoglobin in the blood, leading to chemical hypoxia. The most common symptom is central cyanosis refractory to oxygen therapy. Diagnosis of methemoglobinemia is difficult due to the nonspecific clinical presentation and lack of awareness. Accurate diagnosis requires a thorough medical history, differential diagnosis, and confirmation through laboratory investigations.

The objective was to demonstrate the successful use of ascorbic acid in the management of acute secondary methemoglobinemia in an 11-year-old boy on prolonged metoclopramide therapy.

Materials and methods. The retrospective analysis was conducted on the clinical course of acute secondary methemoglobinemia in the 11-year-old boy on prolonged metoclopramide therapy, necessitating oxygen therapy and parenteral administration of ascorbic acid solution. Special attention was given to the clinical presentation, characteristic changes in laboratory parameters, and the effectiveness of timely ascorbic acid therapy. Clinical and laboratory improvement was achieved within 24 hours of treatment initiation.

Conclusion. Caution should be exercised when prescribing medications that can induce methemoglobinemia, taking into account dosage, duration, and frequency of use. Furthermore, careful attention should be given to the combination of metoclopramide with other drugs that may affect iron heme oxidation reactions.

Key words: methemoglobinemia in children, dyshemoglobin, metoclopramide, clinical case

For citation: Pavlova M. S., Zainagutdinova S. N. Methemoglobinemia in a child induced by metoclopramide: a clinical case. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 76–81. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-76-81.

Для корреспонденции:

Мария Сергеевна Павлова
E-mail: pavlova.ms@yahoo.com

Correspondence:

Maria S. Pavlova
E-mail: pavlova.ms@yahoo.com

Введение

Метгемоглобинемия – жизнеугрожающее заболевание, при котором уровень метгемоглобина превышает физиологически допустимый [1, 13, 15, 24]. Различают врожденную и приобретенную формы [11]. Чаще встречается вторичная метгемоглобинемия вследствие приема лекарственных препаратов или химических соединений, содержащих нитро- и аминогруппы, которые влияют на окислительные процессы в геме [8, 10, 18, 19, 24]. В группу риска

входят пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы или метгемоглобинредуктазы, носители гемоглобина М, лица с почечной недостаточностью, анемией, ВИЧ-инфекцией, младенцы (младше 3 месяцев жизни), люди пожилого возраста. Предрасполагающими факторами также являются высокие дозы, длительное применение, путь введения, эффективность действия препаратов, одновременное использование нескольких оксидантов [12].

Клинически проявляется цианозом, головной болью, слабостью, нарушением дыхания, судорогами,

метаболическим ацидозом, нарушением сознания вплоть до комы, а в тяжелых случаях – вплоть до летального исхода. Диагностика заболевания затруднена из-за неспецифической симптоматики, необходимости лабораторного подтверждения [3, 16].

Метоклопрамид – центральный блокатор дофаминовых рецепторов. Его широко используют для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты, в том числе у детей [5]. Однако данных о том, что фармакокинетика препарата у детей такая же, как и у взрослых, недостаточно [26]. Кроме того, фармакодинамика также сильно варьируется и не имеет четкого соотношения «концентрация-эффект»: период полувыведения колеблется от 1,7 до 12,5 часов (средний период полувыведения – 4,1–4,5 часа), а у новорожденных – значительно больше из-за низкого клиренса, связанного с возрастной незрелостью функции печени и почек. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата у детей составляет 0,5 мг/кг, а длительность терапии ограничивается 5 сутками [5]. Из-за наличия аминогруппы в своем составе препарат может вызывать метгемоглобинемию [10]. В литературе опубликованы такие случаи как у взрослых, так и у детей [6, 11, 19, 20, 25, 27, 28]. Нашей целью было описать клиническую картину и результат успешного лечения вторичной метгемоглобинемии препаратами второй линии у ребенка на фоне длительного приема метоклопрамида.

Клинический случай

Мальчик В., 11 лет, поступил в ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера» для проведения планового оперативного вмешательства с диагнозом: «Болезнь Пертеса слева». После стандартного предоперационного обследования 06.03.2023 г. выполнена операция: тройная остеотомия таза, имплантация Имплессо. Характер анестезии: общая сочетанная анестезия (севофлуран, фентанил, пропофол, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия). Течение анестезии без особенностей. Кровопотеря составила 100 мл. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проводили плановую интенсивную терапию: инфузионную терапию (коллоиды и кристаллоиды), антибиотикопрофилактику (внутривенно цефуроксим 750 мг 3 раза в сутки 48 часов), гемостатическую терапию (этамзилат, транексамовая кислота), обезболивание (эпидуральная анальгезия 0,2% раствором ропивакаина 0,3 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ 48 часов), симптоматическая терапия (НПВС, антиэметики). Ранний послеоперационный период проходил без осложнений. На 3-и сутки ребенок переведен в профильное травматолого-ортопедическое отделение. Вечером 09.03.2023 г. у ребенка появилась тошнота, приступы рвоты. Назначены внутривенно 7,5 мг метоклопрамида, инфузионная терапия кристаллоидами. На следующие сутки сохранялась многократная рвота, ребенок осмотрен

педиатром, состояние расценено как функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта. С 10.03.2023 г. по 12.03.2023 г. проводили плановую терапию H₂-гистаминоблокаторами (фамотидин 10 мг 2 раза в сутки внутривенно), антиэметиками (0,5% раствор метоклопрамида 5 мг 3 раза в сутки внутривенно), инфузионную терапию кристаллоидами с положительным эффектом. В связи с появлением тревожности консультирован неврологом, диагностирован невротический синдром, назначена нейротропная терапия (комбилипен, левокарнитин, нейромидин, пантогам). С 15.03.2023 г. возобновились приступы рвоты. Продолжена терапия H₂-гистаминоблокаторами (фамотидин 20 мг 2 раза в сутки внутривенно), антиэметиками (0,5% раствор метоклопрамида 7,5 мг 2 раза в сутки внутривенно), инфузионная терапия кристаллоидами. На следующий день изменен режим введения и дозировка метоклопрамида: внутривенно по 5 мг 3 раза в сутки. 16.03.2023 г. выполнено УЗИ органов брюшной полости – патологии не выявлено. 17.03.2023 г. в условиях внутривенной седации пропофолом проведена ФГДС, выявлены: пептический рефлюкс эзофагит, эрозивная гастропатия с геморрагическим компонентом, эритематозная дуоденопатия, дуоденогастральный рефлюкс. Осмотрен детским хирургом – данных за острую хирургическую патологию органов брюшной полости на момент осмотра нет. По результатам проведенного обследования продолжены инфузионная терапия кристаллоидами, антиэметическая терапия 0,5% раствором метоклопрамида внутривенно по 5 мг 3 раза в сутки, терапия H₂-гистаминоблокаторами (фамотидин внутривенно 20 мг 2 раза в сутки), добавлены в лечение per os омепразол 20 мг 2 раза в сутки до еды, Де-нол 120 мг 1 раз в сутки после еды, антацид алмагель 10 мл перед едой.

18.03.2023 г. через 40 мин после внутривенного введения метоклопрамида и приема per os алмагеля отмечалось резкое ухудшение состояния в виде выраженного беспокойства, появления цианоза, снижения сатурации до 85–87%, в связи с чем ребенок переведен в отделение реанимации.

Объективно при осмотре состояние тяжелое за счет гемической гипоксии. Сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Контакт доступен, отмечается выраженное возбуждение. Зрачки средних размеров симметричные, фотореакция положительная, содружественная. Судорог и очаговой неврологической симптоматики на момент осмотра нет. Кожа бледная, равномерно теплая, без инфекционно-воспалительных изменений, цианоз губ и ногтевых фаланг. Видимые слизистые цианотичные, влажные, чистые. Тургор мягких тканей удовлетворительный. Отеков нет. Дыхание самостоятельное, эффективное. Механика дыхания не нарушена. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. ЧД 20 в 1 мин, SpO₂ 85%. На фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью потока 5 л/мин через лицевую маску показатели SpO₂

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей капиллярной крови

Table 1. Dynamics of laboratory indicators of capillary blood

Показатель	18.03.2023 21:28	18.03.2023 21:36	19.03.2023 00:39	19.03.2023 21:52
pH	7,45	7,45	7,46	7,46
pCO ₂ , мм рт. ст.	28,4	29,2	32,7	34,6
pO ₂ , мм рт. ст.	222	268	244	78,6
ABE, ммоль/л	-3,1	-2,6	0,5	1,2
cHCO ₃ , ммоль/л	21,8	22,2	24,9	25,4
K ⁺ , ммоль/л	3,3	3,1	3,4	4,4
Na ⁺ , ммоль/л	133	135	135	132
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,14	1,16	1,21	1,16
Cl ⁻ , ммоль/л	106	104	102	100
Глюкоза, ммоль/л	5,9	6,6	6,0	6,2
Лактат, ммоль/л	1,1	1,1	0,8	1,3
Гемоглобин, г/л	115	112	106	114
Гематокрит, %	35,6	34,6	32,7	35,2
Дисгемоглобин	↑	↑	↑	

не улучшились (86–87%). Тоны сердца ритмичные, звучные, шума нет. Синусовая тахикардия. ЧСС 125–130 в мин. Пульс на aa. radialis симметричный, удовлетворительных характеристик. Дистальные отделы конечностей теплые, цианотичные. Капиллярный ответ 2 сек. АД 114/73 мм рт. ст. Живот не вздут, симметричный, мягкий, умеренно болезненный при пальпации в области послеоперационных швов. Печень, селезенка не увеличены. Перистальтика кишечника выслушивается, активная. Стула не было. Мочеиспускание самостоятельное.

С учетом неспецифической клинической картины проводилась дифференциальная диагностика между несколькими жизнеугрожающими состояниями: тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), желудочным кровотечением, метгемоглобинемией.

По данным рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости патологии не выявлено, ЭКГ – синусовый ритм. По результатам лабораторного экспресс-обследования: нормокоагуляция (МНО = 0,9, ПТИ = 109%), гипонатриемия (121 ммоль/л), гипохлоремия (93 ммоль/л), незначительная гипоальбуминемия (33 г/л). В пробе капиллярной крови¹ выявлены гипокапния – 29,2 мм рт. ст., гипероксия – 268 мм рт. ст., дефицит оснований – 2,6 ммоль/л, гипокалиемия 3,1 ммоль/л, гипергликемия 6,6 ммоль/л, лактат в норме (1,1 ммоль/л), анемия легкой степени (гемоглобин 112 г/л, гематокрит 34,6%), высокие уровни дисгемоглобинов². Обращал на себя внимание коричнево-кирпичный оттенок крови.

Учитывая данные анамнеза (длительное внутривенное введение метоклопрамида в максимальной суточной дозе – 0,5 мг/кг в сутки в течение 8 дней,

косвенные признаки нарушения работы центральной нервной системы на 5-е сутки антиэметической терапии – тревожность, возбуждение, совместное применение с препаратом из группы оксидантов – алмагель), клиническую картину (центральный цианоз, рефрактерная к оксигенотерапии гипоксия, тахикардия, возбуждение), показатели лабораторного обследования (высокий уровень дисгемоглобинов, отсутствие выраженной анемии), установлен диагноз: «Острая вторичная метгемоглобинемия». В связи с отсутствием этиотропного лечения продолжена оксигенотерапия (инсуффляция увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью потока 5 л/мин), внутривенно болюсно введено 500 мг раствора аскорбиновой кислоты³ с дальнейшим микроструйным введением 250 мг в час. Через 3 часа отмечалось улучшение оксигенации (SpO₂ 91–93%). Лабораторно сохранялся высокий уровень дисгемоглобинов. Через 12 часов от начала терапии признаков цианоза нет, уровень SpO₂ достиг 95–97%. Продолжена оксигенотерапия, уменьшена скорость введения аскорбиновой кислоты до 100 мг/час. Через 24 часа клиническое и лабораторное выздоровление: показатели SpO₂ нормализовались (97–98%) без дотации кислорода, дисгемоглобины в пробе крови не определялись (табл. 1). Длительность терапии раствором аскорбиновой кислоты составила 36 часов. На 5-е сутки пациент переведен в профильное хирургическое отделение.

Обсуждение

Метгемоглобинемия – патологическое состояние, при котором двухвалентное железо гема не-

¹ Попытки венопункции для забора пробы крови оказались безуспешными в связи с выраженным возбуждением ребенка.

² Идентифицировать конкретную аномальную форму гемоглобина не представлялось возможным в связи с отсутствием необходимого реактива в газоанализаторе.

³ Использовался препарат второй линии из-за отсутствия метиленового синего.

Таблица 2. Соответствие уровня метгемоглобина и клинических проявлений

Table 2. Correspondence between methemoglobin levels and clinical symptoms

Уровень MetHb крови, %	Симптомы
< 10	Чаще всего отсутствуют
10–20	Изменение цвета кожи (бледная, с сероватым, голубоватым оттенком)
20–30	Тревожность, беспокойство, головная боль, тахикардия, головокружение
30–50	Одышка, слабость, обморок, боли за грудиной
50–70	Аритмии, нарушение сознания, делирий, судороги, кома, выраженный ацидоз
> 70	Смерть

обратимо окисляется до трехвалентного, в результате чего развивается гипоксия с так называемой «функциональной анемией» – без снижения уровня гемоглобина, что приводит к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина влево, повышению сродства гемоглобина к кислороду и нарушению его высвобождения в тканях [14, 24]. Физиологический уровень метгемоглобина (MetHb) не превышает 3% [1, 21, 23, 24]. Низкие значения поддерживаются благодаря ферментативным и иным механизмам защиты эритроцитов [8, 10].

Механизм развития вторичной метгемоглобинемии связан как с прямым воздействием окислителей на железо гема, так и опосредованно через образование свободных радикалов. Препараты, в состав которых входит аминогруппа (в том числе метоклопрамид), напрямую оказывают влияние на процессы окисления гемоглобина [7]. Наиболее распространенными препаратами метгемоглобинообразователями являются анестетики (бензокаин, лидокаин), антибиотики (дапсон, сульфаниламиды), обезболивающие (парацетамол) и газы, такие как оксид азота [1, 2, 4, 8, 9, 14, 22]. Тем не менее, в литературе встречаются сообщения о случаях метгемоглобинемии на фоне приема метоклопрамида, и чаще они описаны у новорожденных и людей старшего возраста [6, 11, 19, 20, 25, 27, 28].

Клиническая картина заболевания зависит от уровня MetHb в крови (табл. 2) [3, 21, 22, 23, 24]. У здоровых пациентов симптомы заболевания появляются при уровне MetHb выше 15%. На фоне анемии, заболеваний легких, сердечной недостаточности, сепсиса, дегидратации заболевание может проявляться и при меньших показателях [1, 3, 7, 16].

С учетом неспецифической клинической картины диагностика заболевания затруднена. При условии наличия рефрактерной к оксигенотерапии гипоксии, несоответствия центрального цианоза уровню сатурации ($SpO_2 = 80-90\%$) и изменения цвета крови на коричневый следует предполагать метгемоглобинемию [16]. Наиболее эффективными методами диагностики являются определение уровня метгемоглобина в крови, применение СО-оксиметрии [1, 15, 21].

Лечение метгемоглобинемии включает в себя следующие мероприятия [8, 15, 16, 17, 21, 24]:

- 1) прекращение применения препарата-триггера;
- 2) проведение оксигенотерапии;

3) инфузию декстрозы – увеличивает синтез НАДН за счет гликолиза, который, в свою очередь, способствует выведению MetHb с помощью фермента НАДН-диафоразы;

4) введение метиленового синего (препарат первой линии) – является кофактором НАДФН-метгемоглобинредуктазы, превращается в лейкометиленовый синий, принимая электрон от НАДФН, и в этой форме восстанавливает трехвалентное железо до двухвалентного;

5) введение аскорбиновой кислоты при наличии противопоказаний к применению метиленового синего (например, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), однако эффект от введения развивается значительно медленнее, чем от метиленового синего;

6) трансфузия эритроцитосодержащих сред, проведение гипербарической оксигенации при отсутствии эффекта от проводимой терапии.

Следует помнить, что применение метиленового синего может вызывать парадоксальную метгемоглобинемию (при введении больших доз, у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и привести к гемолизу [22].

В нашем клиническом случае из-за отсутствия метиленового синего мы использовали аскорбиновую кислоту, эффект от которой был достигнут в течение 24 часов.

Заключение

Данное клиническое наблюдение и анализ литературы указывают, что при использовании метоклопрамида существует реальная возможность развития метгемоглобинемии, которая приводит к потенциально опасной периферической гипоксии из-за нарушения транспорта кислорода. Этот препарат часто назначается для лечения и профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. Важно помнить, что длительный прием, предельно допустимые суточные дозы, парентеральное введение препарата и сочетание с иными окислителями значительно увеличивают риск развития метгемоглобинемии. Хотя большинство клинических симптомов носят неспецифичный характер, но гипоксия и цианоз, рефрактерные к оксигенотерапии, несоответствие между уровнем SpO_2 и центральным цианозом, изменение цвета крови – являются клиническими диагностическими признаками патологии. При их появлении необходимо оценить уровень

метгемоглобина крови и своевременно начать лечение. При отсутствии метиленового синего или при наличии противопоказаний к его применению

может быть использован препарат 2-й линии – аскорбиновая кислота, однако эффект от лечения проявляется значительно дольше.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Артамонова А. А., Фомин А. М. Метгемоглобинемия, связанная с приемом белластезина, у пациентки с альвеококкозом печени // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 103–106. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-103-106.
2. Емельянова Э. А., Асекритова А. С., Моякунов Д. А. Метгемоглобинемия, индуцированная Алмагелем А // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31340> (дата обращения: 14.03.2024). DOI: 10.17513/spno.31340.
3. Лежепекова Я. А., Пшениснов 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.
4. Маргынова Н. С., Батманова Н. А., Валиев Т. Т. и др. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина, у детей: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 1. – С. 160–165. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-160-165.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата метоклопрамид. URL: <https://endopharm.ru/upload/iblock/d4a/d4a7e919557c621898f24e737a2fa0b1.pdf> (дата обращения: 10.03.24).
6. Модель Г. Ю., Токовая И. А., Еремина О. В. и др. Клиническое наблюдение тяжелой метгемоглобинемии у недоношенного новорожденного // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 52–58. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-12004.
7. Половинкин В. В., Волков А. В. Развитие метгемоглобинемии в послеоперационном периоде на фоне приема Алмагеля (клинические наблюдения) // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 129–133. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133.
8. Тепаев Р. Ф., Вишневы 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.
9. Устюгов А. Ю., Казанец Е. Г., Захарова Г. С. и др. Метгемоглобинемии у детей (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с гемоглобином M Saskatoon) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 32–36.
10. Челноков С. Б., Яковлева Е. А., Пудина Н. А. Случай тяжелой метгемоглобинемии у недоношенного новорожденного ребенка // Петролаб. URL: <https://www.petrolab.ru/chelnokov> (дата обращения: 10.03.24).
11. Akinci E., Yüzbaşıoğlu Y., Aslay S. et al. Incidence of metoclopramide-induced methemoglobinemia // Turkish Journal of Emergency Medicine. – 2011. – Vol. 11, № 2. – 49–53. DOI: 10.5505/1304.7361.2011.90582.
12. Alanazi M. Q. Drugs may be induced methemoglobinemia // Journal of Hematology and Thromboembolic Diseases. – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 270. DOI: 10.4172/2329-8790.1000270.
13. Methemoglobinemia / Select 5-Minute Pediatrics Topics, 7th ed., Wolters Kluwer Health. M. D. Cabana, eds. – 2015. URL: www.unboundmedicine.com/5minute/view/Select-5-Minute-Pediatric-Consult/14050/all/Methemoglobinemia (accessed: 10.03.24).
14. Cefalu J. N., Joshi T. V., Spalitta M. J. et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management // Advances in Therapy. – 2020. – Vol. 37, № 5. – P. 1714–1723. DOI: 10.1007/s12325-020-01282-5.
15. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I. et al. SWG of red cell and iron of EHA and EuroBloodNet. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia // American Journal of Hematology. – 2021. – Vol. 96, № 12. – P. 1666–1678. DOI: 10.1002/ajh.26340.
16. Ivek I., Knotek T., Ivičić T. et al. Methemoglobinemia - a case report and literature review // Acta Clinica Croatica. – 2022. – Vol. 61. – P. 93–98. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.16.
1. Artamonova A.A., Fomin A.M. Bellastin-associated methemoglobinemia in a patient with liver alveococcosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 103–106. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-103-106.
2. Emelyanova E.A., Asekritova A.S., Moyakunov D.A. Methemoglobinemia induced by Almigel A. *Modern Problems of Science and Education*, 2021, no. 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31340> (accessed: 14.03.2024). (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.31340.
3. 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, no. 1, pp. 95–99. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-95-99. (In Russ.)
4. Martinova N. S., Batmanova N. A., Valiev T. T., Kirgizov K. I., Varfolomeeva S. R. Methemoglobinemia associated with benzocaine use in children: literature review and own clinical observation. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*, 2023, vol. 102, no. 1, pp. 160–165. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-160-165.
5. Ministry of Health of the Russian Federation. Instructions for medical use of the drug metoclopramide. URL: <https://endopharm.ru/upload/iblock/d4a/d4a7e919557c621898f24e737a2fa0b1.pdf> (accessed: 10.03.24). (In Russ.)
6. Model G. Yu., Tokovaya I.A., Eremina O.V., Savv A.P., Shabanova N.E., Boykov S.A. Clinical observation of severe methemoglobinemia in a premature newborn. *Neonatology: news, opinions, education*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 52–58. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-12004. (In Russ.)
7. Polovinkin V.V., Volkov A.V. Development of methemoglobinemia in the postoperative period while taking Almigel (clinical observations). *Coloproctology*, 2023, vol. 22, no. 3, pp. 129–133. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133. (In Russ.)
8. Tepaev R.F., Vishnevsky V.A., Kuzin S. et al. Methemoglobinemia associated with benzocaine intake. Clinical case. *Pediatric pharmacology*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 396–401. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1962. (In Russ.)
9. Ustyugov A.Yu., Kazanets E.G., Zakharova G.S. et al. Methemoglobinemia in children (literature review and own clinical observation of a child with M Saskatoon hemoglobin). *Hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 32–36. (In Russ.)
10. Chelnokov S.B., Yakovleva E.A., Pudina N.A. A case of severe methemoglobinemia in a premature newborn. *Petrolab*. URL: <https://www.petrolab.ru/chelnokov> (accessed: 10.03.24). (In Russ.)
11. Akinci E., Yüzbaşıoğlu Y., Aslay S. et al. Incidence of metoclopramide-induced methemoglobinemia. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 2011, vol. 11, no. 2, pp. 49–53. DOI: 10.5505/1304.7361.2011.90582.
12. Alanazi M.Q. Drugs may be induced methemoglobinemia. *Journal of Hematology and Thromboembolic Diseases*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 270. DOI: 10.4172/2329-8790.1000270.
13. Methemoglobinemia / Select 5-Minute Pediatrics Topics, 7th ed., Wolters Kluwer Health, 2015, Cabana M.D., eds. URL: www.unboundmedicine.com/5minute/view/Select-5-Minute-Pediatric-Consult/14050/all/Methemoglobinemia (accessed: 10.03.24).
14. Cefalu J.N., Joshi T.V., Spalitta M.J. et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management. *Advances in Therapy*, 2020, vol. 37, no. 5, pp. 1714–1723. DOI: 10.1007/s12325-020-01282-5.
15. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I. et al. SWG of red cell and iron of EHA and EuroBloodNet. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Hematology*, 2021, vol. 96, no. 12, pp. 1666–1678. DOI: 10.1002/ajh.26340.
16. Ivek I., Knotek T., Ivičić T. et al. Methemoglobinemia - a case report and literature review. *Acta Clinica Croatica*, 2022, vol. 61, pp. 93–98. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.16.

17. Gao H., Basri R., Tran M. H. Acquired methemoglobinemia: A systematic review of reported cases // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2022. – Vol. 61, № 2. – P. 103299. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103299.
18. Gharahbaghian L., Massoudian B., DiMassa G. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine sulfate // *The Western Journal of Emergency Medicine*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 197–201.
19. Grossmann J., Neuwald S., Wiese B. Acute respiratory failure after metoclopramide for methemoglobinemia – a rare and potentially life-threatening side effect // *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. – 2012. – Vol. 50, № 6. – P. 585–588. DOI: 10.1055/s-0031-1299072.
20. Gundogdu Z., Ipekçi B., Çınar B. Methemoglobinemia – two uncommon presentations // *International Medical Journal Malaysia*. – 2018. – Vol. 17. – P. 149–152. DOI: 10.31436/imjm.v17i1.303.
21. Khanapara D. B., Sacher R. A. Methemoglobinemia // *Medscape*. – 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview> (accessed: 10.03.24).
22. Khan F. A., McIntyre C., Khan A. M. et al. Headache and Methemoglobinemia // *Headache. The Journal of Head and Face Pain*. – 2020. – Vol. 60, № 1. – P. 291–297. DOI: 10.1111/head.13696.
23. Li R., Birmingham L. Methemoglobinemia and medications A to Z // *British Columbia Drug and Poison Information Centre*. URL: <http://www.dpic.org/article/professional/methemoglobinemia-and-medications-z> (accessed: 10.03.24).
24. Ludlow J. T., Wilkerson R. G., Nappe T. M. Methemoglobinemia // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/> (accessed: 10.03.24).
25. Mary A. M., Bhupalam L. Metoclopramide-induced methemoglobinemia in an adult // *Journal of the Kentucky Medical Association*. – 2000. – Vol. 98, № 6. – P. 245–247.
26. Metoclopramide. Drug label information // *National Library of Medicine*. – 2023. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=373ba08b-33ad-49fc-28a7-928e89a65314> (accessed: 10.03.24).
27. Palmer K. G., James L. P. Methemoglobinemia associated with metoclopramide therapy in a neonate // *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 49–54. DOI: 10.5863/1551-6776-9.1.49.
28. Wilson C. M., Bird S. G., Bocash W. et al. Methemoglobinemia following metoclopramide therapy in an infant // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 1987. – Vol. 6, № 4. – P. 642.
17. Gao H., Basri R., Tran M.H. Acquired methemoglobinemia: A systematic review of reported cases. *Transfusion and Apheresis Science*, 2022, vol. 61, no. 2, pp. 103299. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103299.
18. Gharahbaghian L., Massoudian B., DiMassa G. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine sulfate. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 2009, vol. 10, no. 3, pp. 197–201.
19. Grossmann J., Neuwald S., Wiese B. Acute respiratory failure after metoclopramide for methemoglobinemia – a rare and potentially life-threatening side effect. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 2012, vol. 50, no. 6, pp. 585–588. DOI: 10.1055/s-0031-1299072.
20. Gundogdu Z., Ipekçi B., Çınar B. Methemoglobinemia – two uncommon presentations. *International Medical Journal Malaysia*, 2018, vol. 17, pp. 149–152. DOI: 10.31436/imjm.v17i1.303.
21. Khanapara D.B., Sacher R.A. Methemoglobinemia. *Medscape*, 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview> (accessed: 10.03.24).
22. Khan F.A., McIntyre C., Khan A.M. et al. Headache and methemoglobinemia. *Headache. The Journal of Head and Face Pain*, 2020, January, vol. 60, no. 1, pp. 291–297. DOI: 10.1111/head.13696.
23. Li R., Birmingham L. Methemoglobinemia and medications A to Z. *British Columbia Drug and Poison Information Centre*. URL: <http://www.dpic.org/article/professional/methemoglobinemia-and-medications-z> (accessed: 10.03.24).
24. Ludlow J.T., Wilkerson R.G., Nappe T.M. Methemoglobinemia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/> (accessed: 10.03.24).
25. Mary A.M., Bhupalam L. Metoclopramide-induced methemoglobinemia in an adult. *Journal of the Kentucky Medical Association*, 2000, vol. 98, no. 6, pp. 245–247.
26. Metoclopramide. Drug label information. *National Library of Medicine*, 2023. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=373ba08b-33ad-49fc-28a7-928e89a65314> (accessed: 10.03.24).
27. Palmer K.G., James L.P. Methemoglobinemia associated with metoclopramide therapy in a neonate. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 2004, vol. 9, no. 1, pp. 49–54. DOI: 10.5863/1551-6776-9.1.49.
28. Wilson C.M., Bird S.G., Bocash W. et al. Methemoglobinemia following metoclopramide therapy in an infant. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1987, vol. 6, no. 4, pp. 642.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» МЗ РФ,
196603, Россия, Санкт-Петербург, г. Пушкин,
ул. Парковая, д. 64–68.

Павлова Мария Сергеевна

зав. отделением анестезиологии, реанимации с палатами интенсивной терапии.

E-mail: pavlova.ms@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2337-6847, SPIN-код: 6941-2784

Зайнагутдинова Светлана Николаевна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации с палатами интенсивной терапии.

E-mail: margo054@yandex.com, ORCID: 0009-0003-5717-5952

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery,
64-68, Parkovaya str., Pushkin, Sankt Petersburg, 196603, Russia.

Pavlova Maria S.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit.

E-mail: pavlova.ms@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2337-6847, SPIN-code: 6941-2784

Zainagutdinova Svetlana N.

Critical Care Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit.

E-mail: margo054@yandex.com, ORCID: 0009-0003-5717-5952



Гипертонический криз у детей и подростков: аспекты интенсивной терапии

Ю. В. БЫКОВ^{1,2}, А. Н. ОБЕДИН^{1,3}, А. А. МУРАВЬЕВА¹, В. В. ФИШЕР^{1,4}, Е. В. ВОЛКОВ^{1,5}, И. В. ЯЦУК^{1,6}, О. Н. ЗИНЧЕНКО¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, РФ

² Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г. Н. Филиппского, г. Ставрополь, РФ

³ Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, г. Ставрополь, РФ

⁴ Шпаковская районная больница, г. Михайловск, РФ

⁵ Ставропольская краевая клиническая больница, г. Ставрополь, РФ

⁶ Ставропольская больница скорой медицинской помощи, г. Ставрополь, РФ

РЕЗЮМЕ

Гипертонический криз (ГК) – острое неотложное состояние в практике педиатрической интенсивной терапии с высоким риском поражения органов-мишеней и возникновением органной недостаточности, что требует оказания экстренной помощи, направленной на снижение артериального давления (АД) и минимизацию осложнений. ГК подразделяют на неосложненный (неотложный) – без органной недостаточности и осложненный (экстренный) – с острым органным повреждением (неврологической, почечной или сердечной дисфункцией). К основным триггерам ГК относят сопутствующие эндокринные заболевания, почечную патологию, прием определенных лекарственных препаратов. Клинические проявления ГК разнообразны и неспецифичны и зависят от возраста ребенка и типа ГК. Экстренная помощь детям при ГК оказывается в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии и в первую очередь направлена на постепенное снижение АД (на 25% в течение первых 6–8 часов). При осложненном ГК применяются парентеральные антигипертензивные средства, при неосложненном – возможно назначение энтеральных или сублингвальных форм. К основным препаратам при интенсивной терапии ГК у детей и подростков относят: блокаторы кальциевых каналов, вазодилаторы, α- и β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, препараты центрального действия и др. Для каждой группы антигипертензивных препаратов существуют свои особенности фармакокинетики и фармакодинамики, специфика дозирования, спектр побочных эффектов и противопоказаний. Своевременное распознавание и грамотная интенсивная терапия ГК в детском и подростковом возрасте снизит риск осложнений и улучшит терапевтические прогнозы при данном неотложном состоянии.

Ключевые слова: гипертонический криз, дети и подростки, интенсивная терапия, антигипертензивные препараты

Для цитирования: Быков Ю. В., Обедин А. Н., Муравьева А. А., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В., Зинченко О. Н. Гипертонический криз у детей и подростков: аспекты интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 82–91. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-82-91.

Hypertensive crisis in children and adolescents: aspects of intensive therapy

Yu. V. BYKOV^{1,2}, A. N. OBEDIN^{1,3}, A. A. MURAVYEVA¹, V. V. FISCHER^{1,4}, E. V. VOLKOV^{1,5}, I. V. YATSUK^{1,6}, O. N. ZINCHENKO¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Stavropol Children's City Clinical Hospital named after G. K. Filippisky, Stavropol, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1, Stavropol, Russia

⁴ Shpakovskaya District Hospital, Mikhailovsk, Russia

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

⁶ Stavropol Emergency Hospital, Stavropol, Russia

ABSTRACT

In pediatric intensive care practice, a hypertensive crisis (HC) is an acute and urgent condition with a high risk of damage to target organs and organ failure, requiring emergency treatment aimed at decreasing arterial blood pressure (BP) and minimizing the risk of complications. HC is subdivided into uncomplicated (acute), in which no signs of organ damage are present, and complicated (urgent), with acute organ damage (neurological, renal or cardiac dysfunction). The main triggers of HC are concomitant endocrine disorders, renal impairment, and use of certain medications. The clinical signs of HC are diverse and non-specific, and depend on the age of the child and on the type of HC. Intensive care to children with HC is provided in intensive care units and is aimed primarily at gradually decreasing the patient's BP (by 25% during the first 6–8 hours). In complicated HC, antihypertensive drugs are administered parenterally, whereas patients with uncomplicated HC may receive the drugs in enteral or sublingual form. The main drugs for intensive therapy of HC in children and adolescents are calcium channel blockers, vasodilators, α- and β-blockers, ACE inhibitors, centrally acting agents etc. Each group of antihypertensive drugs has its own peculiarities of pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose selection, and its own range of adverse effects and contraindications. Timely recognition and competent intensive treatment of children and adolescents with HC will reduce the risk of complications and improve the therapeutic prognosis of this urgent condition.

Key words: hypertensive crisis, children and adolescents, intensive therapy, antihypertensive drugs

For citation: Bykov Yu. V., Obedin A. N., Muravyeva A. A., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V., Zinchenko O. N. Hypertensive crisis in children and adolescents: aspects of intensive therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 82–91. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-82-91.

Для корреспонденции:
Юрий Витальевич Быков
E-mail: yubykov@gmail.com

Correspondence:
Yuri V. Bykov
E-mail: yubykov@gmail.com

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является актуальной проблемой в области здравоохранения не только во взрослом, но и в детском возрасте [1, 8, 50]. АГ – состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), полученные на основании 3 отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль в популяции соответствующего возраста, пола и роста [1, 3, 19, 24–26]. Распространенность диагноза АГ в педиатрической практике варьирует в пределах 1–16%, а частота повышенного артериального давления (АД) между 90–94 перцентилями или АД между 120/80 мм рт. ст. и 130/80 мм рт. ст. у подростков фиксируется от 2,2% до 3,5% [1, 3, 7, 12, 24, 29]. АГ у детей прогрессирует во взрослом возрасте, что увеличивает смертность от сердечно-сосудистой и почечной патологии [16, 18, 23, 29, 38]. В связи с этим ранняя диагностика и лечение АГ у детей является актуальным направлением современной медицины, в том числе и за счет профилактики возникновения гипертонических кризов (ГК) [18, 23, 29].

ГК является редким, но опасным для жизни неотложным состоянием у детей и подростков, которое проявляется острым повышением АД, как правило, на фоне уже имеющейся АГ [8, 19, 32, 35, 36, 42, 50]. Из-за отсутствия единого определения ГК оценка частоты распространенности данной неотложной патологии у детей и подростков затруднена [9, 36]. Считается, что ежегодно ГК развивается у 1–5% детей с АГ [2]. По некоторым данным, 12–14% детей с ГК в педиатрической практике находятся в возрасте < 1 года [9]. Учитывая возможность быстрого прогрессирования поражения органов-мишеней при этом патологическом состоянии, ГК следует своевременно диагностировать и проводить грамотную экстренную помощь в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [7, 24, 31, 32, 36, 44].

Определение и виды гипертонического криза у детей и подростков

В настоящее время не существует единого определения ГК у детей и подростков [50]. В литературе существует несколько дефиниций ГК, в том числе «АД значительно выше 99-го перцентиля», «повышение АД на 20 мм рт. ст. выше 95-го перцентиля» или «значение АД на 20% выше показателей значений при АГ 2 стадии с риском поражения органов-мишеней» [24, 34, 48, 50]. ГК – это прежде всего клинический диагноз, который следует заподозрить у любого ребенка с уровнем АД, равным или превышающим пределы показателей АД, характерных для АГ 2 стадии [36]. Одним из наиболее часто используемых терминов для определения ГК является «внезапное и серьезное повышение АД выше исходного уровня, приводящее к быстрому повреждению

органов-мишеней, которое может быть опасным для жизни и требующее быстрого контролируемого снижения АД для предупреждения возникновения осложнений» [3, 50]. Всемирная организация здравоохранения характеризует ГК как внезапное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее экстренного его снижения [2].

В зависимости от выраженности симптоматики ГК классифицируют как: 1) неосложненный (или неотложный) ГК – без органной недостаточности и с неспецифической минимальной симптоматикой (головная боль, головокружение, носовые кровотечения, тошнота, рвота и др.), на фоне уже имеющегося существенного повышения АД и 2) осложненный (или экстренный) ГК, с органной недостаточностью и/или острым органным повреждением (неврологической, почечной или сердечной дисфункцией), что требует экстренной госпитализации в ОРИТ, незамедлительного снижения АД с применением парентеральных антигипертензивных средств [2, 7, 9, 35, 36, 40, 42, 50].

Основные причины гипертонического криза в детском и подростковом возрасте

Причины ГК многофакторны и зависят от возраста ребенка, его социально-экономического положения, семейного анамнеза АГ, образа жизни (малоподвижность), особенностей питания (потребление натрия с пищей), наличия стрессорных факторов и др. [9, 13, 21, 30, 36]. ГК у детей и подростков может возникнуть на фоне АГ любой этиологии; однако чаще всего это происходит из-за вторичной АГ (70–85%) [9, 36]. Этиология неонатальной АГ в основном включает коарктацию аорты, тромбоз почечных артерий, венозный тромбоз и поликистоз почек, недоношенность, тогда как эссенциальная АГ, эндокринные, почечные и аутоиммунные заболевания являются ведущими причинами у детей старшего возраста [10, 24, 27, 36]. Другие потенциальные триггеры, специфичные для этой возрастной группы, включают врожденную мезобластную нефрому, ятрогенную гиперкальциемию и прием некоторых лекарственных препаратов (например, глазные капли с фенилэфрином) [41].

Патология почек. У большинства детей ГК диагностируется на фоне вторичной АГ, чаще всего обусловленной заболеванием почек [19, 24, 35, 41, 42]. В частности, новорожденные дети с ГК часто имеют тромбоз/стеноз почечной артерии, врожденные пороки развития почек и коарктацию аорты, тогда как у детей старше 6 лет чаще диагностируют паренхиматозные заболевания почек как вторичные причины АГ [23, 35, 36, 41, 42]. Дети с патологией почек, такой как нефротический синдром и острая и/или хроническая почечная недостаточность, также имеют более высокий риск развития ГК [17, 23].

Эндокринные заболевания. Эндокринные патологии (феохромоцитома, параганглиома) могут

привести к вторичной АГ и последующему ГК у детей [36]. Детская АГ диагностируется у 7,4% детей с избыточным весом и сахарным диабетом (СД) [16, 17]. Ожирение связано с большой распространенностью эссенциальной детской АГ, чем при СД [15, 23, 28]. Распространенность АГ составляет 4–16% у детей и подростков с СД 1 типа и 12–31% при СД 2 типа; эти показатели существенно выше по сравнению с детским населением в целом [26]. Именно дети с СД 2 типа несут высокий риск повреждения органов-мишеней, поскольку данная эндокринопатия связана с ожирением [26].

Клинические проявления

У детей и подростков с ГК может наблюдаться широкий спектр симптомов от полного отсутствия клинических проявлений до легкой степени тяжести или серьезных угрожающих жизни симптомов, таких как: кровоизлияние в головной мозг, двустороннее кровоизлияние в сетчатку, паралич лицевого нерва, острое повреждение почек, острая сердечная недостаточность и отек легких [14, 41]. Клиническая картина ГК может быть разнообразной и часто зависит от тяжести поражения органов-мишеней (признаки острой неврологической, зрительной, сердечной и почечной дисфункции) [12, 14, 20, 24, 36, 41]. ГК чаще проявляется неспецифическими симптомами, такими как раздражительность и снижение аппетита у грудных детей; головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, астения, головокружение, носовые кровотечения, звон в ушах, анорексия, полидипсия и полиурия – у детей старшего возраста [14, 36].

Наиболее яркие проявления ГК в детском и подростковом возрасте – это острые неврологические симптомы: у 55% пациентов наблюдаются головные боли, у 46% – головокружение и у 36% – тошнота/рвота, у 16% диагностируются нарушения сознания и у 11–20% – судороги [5, 19, 26, 36, 42].

Диагностика ГК является сложной задачей, поскольку у детей при госпитализации могут наблюдаться неспецифические симптомы, которые трудно отличить от других распространенных неотложных состояний в педиатрической практике [36]. К тому же значительная часть детей поступает в больницу с ГК в качестве первичного диагноза и при отсутствии анамнеза, указывающего на основную причину АГ [19].

Интенсивная терапия

Общие рекомендации. ГК представляет собой неотложную ситуацию, которую необходимо предотвратить для минимизации повреждения жизненно важных органов, включая возможные мозговые и зрительные осложнения [22, 41]. Необходима экстренная госпитализация ребенка в ОРИТ для начала неотложной помощи (и этиологической оценки ГК), требуется обеспечение венозного доступа, не-

медленное измерение АД и его строго контролируемое снижение с использованием гипотензивных препаратов [14, 24, 36]. Основная цель лечения ГК у детей и подростков – постепенное снижение АД и предотвращение дисфункции органов-мишеней [36].

Как и с какой скоростью снижать артериальное давление при гипертоническом кризе? У детей и подростков с диагнозом ГК целью лечения с помощью фармакологической терапии должно быть снижение САД и ДАД < 90-го перцентиля у детей младшего возраста и < 130/80 мм рт. ст. у подростков ≥ 13 лет [36]. Слишком быстрая нормализация АД может привести к более негативным побочным эффектам, чем сам ГК, в то время как более медленное снижение АД дает время для нормализации механизмов ауторегуляции [14, 19]. Было показано, что у взрослых с ГК смертность значительно ниже, если: АД снижалось медленно и удалось избежать ранней артериальной гипотонии [19]. Тот же подход следует применять и к детям, чтобы предотвратить необратимые неврологические повреждения из-за быстрого снижения АД, вызывающего артериальную гипотонию и церебральную ишемию [6, 19].

Нет экспериментальных или клинических рандомизированных исследований (РКИ), на которых можно было бы основывать рекомендации по оптимальной скорости снижения АД при ГК у детей и подростков [41]. Согласно многочисленным рекомендациям, скорость снижения АД должна составлять 25% (от заранее определенного целевого значения) в течение 6–8 часов и постепенно снижаться до нормальных значений в течение 24–72 часов, поскольку внезапное и резкое снижение АД может способствовать повреждению органов-мишеней за счет ишемии [6, 14, 24, 26, 33, 36, 41, 42]. В краткосрочной перспективе при ГК следует стремиться к значениям АД ниже 95-го перцентиля [26]. Ни в одних из существующих опубликованных рекомендаций по снижению высокого АД у детей не указывается, следует ли сосредоточить внимание в первую очередь на мониторинге САД или ДАД [19].

Фармакологическое купирование гипертонического криза. В настоящее время нет единого мнения о том, какой препарат наиболее эффективен и безопасен для использования в качестве агента первой линии при ГК в детском возрасте [24, 32, 35]. Сравнительных РКИ, изучающих, какой именно класс антигипертензивных препаратов лучше всего назначать в случае ГК у детей, до недавнего времени не проводилось [41]. Оптимальный и благоприятный неврологический исход должен стать определяющим фактором при выборе антигипертензивной терапии в неотложной помощи при ГК [35]. Выбор стартового лекарственного средства часто основывается на предпочтениях врача и его опыте (быстрота действия, безопасность и простота использования), а также на доступности лекарств в стационаре, а не на фармакологических преимуществах рассматриваемого препарата [41].

Однако в конкретных ситуациях, когда причиной ГК является острая АГ (например, заболевание почек, коарктация аорты и т. д.), после первоначального снижения АД врач должен попытаться максимизировать антигипертензивный потенциал, выбрав препарат, который нацелен в том числе и на предполагаемый патофизиологический процесс повышения АД [41].

Сегодня в педиатрической практике в качестве возможных фармакологических препаратов рекомендуются: эсмолол, гидралазин, лабеталол, нитропруссид для детей с осложненным ГК; в то время как клонидин, фенолдопам, гидралазин, исрадипин и миноксидил назначаются в качестве фармакологических средств для пациентов с неосложненным ГК [31, 35]. У всех детей и подростков обязательна должна проводиться оценка поражения органов-мишеней и тщательная диагностика вторичных форм АГ [42].

Парентеральная или энтеральная терапия?

Парентеральная терапия. Необходимо рассмотреть возможность внутривенного введения препаратов, если пероральный прием невозможен, а клиническое состояние ребенка нестабильно или имеются серьезные осложнения (например, острая сердечно-сосудистая недостаточность), то есть когда речь идет об осложненном ГК [24, 26]. По возможности следует использовать только непрерывные внутривенные инфузии гипотензивных препаратов до тех пор, пока не будет достигнуто заранее определенное целевое значение САД в течение достаточного периода времени [19, 41]. Непрерывная инфузия парентеральных препаратов предпочтительна, чтобы снизить риск гипоперфузии и неврологических осложнений (например, потеря зрения или нарушение сознания) [14, 35, 41]. Существует ряд доступных внутривенных препаратов, но не существует четких РКИ, показывающих преимущества одного препарата над другим при осложненном ГК [19]. Большинство данных о выборе препаратов экстраполированы из РКИ у взрослых и небольших серий случаев у детей [32]. Для парентерального применения при купировании ГК в РФ зарегистрированы: нитроглицерин, урапидил и метопролол и диуретик фуросемид [2].

Пероральная терапия. Лечение ГК следует начинать с энтеральных препаратов, если ребенок способен переносить пероральную терапию, а также опасные для жизни осложнения еще не развились, то есть когда имеется неосложненный ГК [35]. Необходимо помнить, что раннее назначение пероральных или сублингвальных препаратов сопряжено с риском длительного периода относительной артериальной гипотонии, однако такой путь введения может иметь преимущество, например, при отсутствии венозного доступа [19]. Эффективность пероральных препаратов в лечении ГК ограничивается неотложными гипертензивными состояниями, когда имеется достаточно времени для начала пероральной терапии [36].

При неосложненном ГК необходимо использование пероральных препаратов для постепенного снижения АД в течение 2–6 часов с последующим подбором постоянной гипотензивной терапии [2]. В настоящее время в РФ зарегистрированы следующие пероральные препараты для купирования ГК: каптоприл, нифедипин, пропранолол, метопролол, моксонидин и диуретик фуросемид [2].

Блокаторы кальциевых каналов. Блокаторы кальциевых каналов являются препаратами выбора при купировании ГК [32, 36]. Нифедипин регулярно используется для лечения ГК и назначается у 50% пациентов с данной патологией [32]. Пероральный прием нифедипина связан с повышенным риском почечной, церебральной или коронарной ишемии, вызывает непредсказуемое резкое снижение АД, в связи с чем у взрослого населения он не является препаратом выбора для купирования ГК [35, 36]. Тем не менее педиатры до сих пор широко назначают нифедипин для лечения ГК у детей из-за эффективности контроля АД и профиля безопасности (поскольку у детей обычно нет фоновых сердечно-сосудистых факторов риска) [35]. Пероральная доза нифедипина составляет 0,25–0,5 мг/кг [37]. При недостаточном ответе в течение 15 мин может возникнуть выраженная тахикардия, что указывает на симпатическую стимуляцию, и поэтому должен быть назначен клонидин в дозе 2–6 мкг/кг подкожно, внутримышечно или внутривенно медленно [37].

Никардипин является препаратом первой линии из данной группы, поскольку он позволяет постепенно и контролируемо снижать АД без риска острой артериальной гипотонии [14, 36, 41]. Имеется большой опыт применения никардипина при лечении тяжелой АГ у детей [41]. Кроме того, это один из немногих препаратов экстренной помощи, который не противопоказан у детей при стенозах (почечных, сонных или мозговых артерий) [14]. Никардипин можно назначать в виде постоянной инфузии или болюсной терапии, и его предпочтительно вводить через центральный венозный доступ из-за риска развития тромбофлебита при периферическом введении [36]. Болюсная доза никардипина при ГК составляет от 30 мкг/кг до 2 мг; поддерживающая инфузионная доза: 0,5–4 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ [47]. M. L. Stone et al. (2018) проанализировали эффективность никардипина при лечении АГ после хирургических операций у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, показав его безопасность и эффективность [43]. Основные побочные эффекты никардипина обусловлены его сосудорасширяющими эффектами, включающими тахикардию и приливы крови [41].

Основная роль при купировании ГК отводится селективным блокаторам кальциевых каналов, среди которых особый интерес представляет клевидипин – препарат ультракороткого действия, который вызывает расширение артериол и незначительное отрицательное инотропное или хронотропное действие на сердце [35, 36]. Клевидипин считается

безопасным препаратом для детей, поскольку его действие ограничивается периферическими кальциевыми каналами без вовлечения центральных кальциевых каналов, что сохраняет функцию миокарда [49]. Исследование М. Wu et al. (2020) на пациентах, поступивших в ОРИТ, показало эффективность использования инфузии клевидипина при купировании ГК, где не было выявлено гипотензивных эффектов даже в неонатальной группе пациентов [49]. Использование клевидипина может быть целесообразным для контроля АД у детей, особенно у пациентов с патологией почек, подверженных риску токсичности цианидов [35]. Он абсолютно противопоказан пациентам с аллергией на яйца и сою, и у детей с нарушениями липидного обмена [35, 36].

α - и β -адреноблокаторы. Согласно недавним метаанализам, β -блокаторы являются эффективными и безопасными препаратами при купировании ГК у детей и подростков [31]. Среди наиболее часто используемых препаратов первого ряда для внутривенного введения при осложненном ГК значится лабеталол, комбинированный α - и β -блокатор, который действует как за счет снижения периферического сосудистого сопротивления, так и за счет своего отрицательного хронотропного эффекта [4, 36, 41]. Для купирования ГК его вводят внутривенно в виде болюса в дозе 0,2–1,0 мг/кг (но не более 40 мг) или в виде постоянной инфузии 0,25–3,0 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ (эффект наступает в течение 2–5 мин и длится до 2–4 часов) [4, 31, 32, 47]. Большинство данных о применении лабеталола при острых ГК получены из РКИ проведенных на взрослом населении с ГК, данные о его эффективности у детей в основном ограничены несколькими сериями случаев [31, 32]. S. Lad et al. (2022) показали, что лабеталол был более эффективен в снижении высокого АД у детей по сравнению с нитропруссидом, с одинаковой частотой развития побочных эффектов [31]. В данном исследовании лабеталол был наиболее часто используемым внутривенным препаратом для лечения ГК среди детей и подростков и достоверно эффективным [32]. Лабеталол применялся у грудных детей и пациентов младшего детского возраста при ГК, что приводило к значительному снижению АД в течение первых 6 часов терапии [41].

Его недостаток такой же, как и у всех β -адреноблокаторов – отрицательный инотропный эффект и бронхоконстрикция, и поэтому его не следует применять у детей с бронхиальной астмой или с декомпенсированной или нестабильной застойной сердечной недостаточностью [4, 36]. Лабеталол редуцирует проявления острой гипогликемии, поэтому его не следует использовать у детей с СД [4].

Эсмолол – селективный β_1 -адреноблокатор ультракороткого действия, без внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности, который идеально подходит для детей с ГК и полиорганной недостаточностью [4, 36, 41]. Его гипотензивный эффект обусловлен отрицательным хронотропным и инотропным действием и сни-

жением общего периферического сопротивления сосудов [4]. Это один из немногих антигипертензивных препаратов, для которого существуют двойные слепые РКИ в педиатрии [41]. Доза эсмолола при купировании ГК составляет 100–500 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, до 1000 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, при внутривенном введении эффект наступает уже на первой минуте, период полувыведения составляет 10–20 мин [4, 47].

Урапидил является комбинированным антагонистом периферических α_1 -постсинаптических адренергических рецепторов и центральным агонистом 5-гидрокстриптаминовых 1 α -рецепторов [41]. Его преимущество заключается в том, что сосудорасширяющее действие не сопровождается рефлекторной тахикардией или какой-либо модификацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [41]. Урапидил снижает как преднагрузку, так и постнагрузку на сердце и способен индуцировать расширение почечных сосудов [41]. Имеется лишь несколько сообщений о положительном применении урапидила у детей с тяжелой АГ [41]. У данного препарата очень мало побочных эффектов, а его единственным противопоказанием является стеноз аорты [41].

Фентоламин – эффективный антигипертензивный препарат, неселективный α -адреноблокатор кратковременного действия, вызывает кратковременную и обратимую блокаду α_1 - и α_2 -адренорецепторов, используется для купирования ГК при феохромоцитоме в сочетании с β -адреноблокаторами [4]. Доза при купировании ГК у детей составляет 0,05–0,1 мг/кг (максимальная доза 5 мг) [47].

Вазодилататоры. Сосудорасширяющие средства являются эффективными и быстродействующими гипотензивными средствами, которые используются при купировании ГК в педиатрической практике [36]. Нитропруссид натрия – прямой артериолярный и венозный дилататор, благодаря увеличению высвобождения оксида азота он снижает пред- и постнагрузку, увеличивает почечный, мезентериальный и коронарный кровоток, оказывая минимальное воздействие на сердечный выброс; применяется для купирования осложненного ГК [4, 41]. Нитропруссид натрия является препаратом первой линии благодаря простоте титрования для предотвращения колебаний АД, короткому периоду полувыведения, быстрому началу и прекращению действия [31, 32, 36, 41, 45]. Этот препарат следует использовать с осторожностью, особенно у детей, у которых ГК обычно является вторичным по отношению к заболеванию почек из-за накопления его токсичных метаболитов (цианида и тиоцианата) [19, 31, 32, 45]. РКИ относительно безопасности нитропруссид натрия при неотложной помощи детям с ГК не проводились [45]. Его доза при купировании ГК составляет 0,5–10 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ в виде непрерывной инфузии под постоянным мониторингом состояния ребенка (контроль АД) [4, 37, 47]. Нитропруссид натрия необходимо начинать вводить с низкой скорости инфузии, а затем титровать дозу в соответствии с реакцией САД [19, 37].

Его основным побочным эффектом является накопление тиоцианата, которое может произойти при его назначении более 24–48 часов, что может вызывать метгемоглобинемию, метаболический ацидоз или судороги [4, 36, 41]. В связи с этим следует мониторировать уровень цианидов в крови, а также применять препарат совместно с тиосульфатом натрия [4].

Другим широко используемым препаратом этой группы является гидралазин – прямой артериальный вазодилататор, который снижает АД за счет уменьшения системного сосудистого сопротивления и быстрого начала действия при непрерывной внутривенной инфузии [4, 36, 41]. При ГК гидралазин снижает системное венозное сопротивление за счет ингибирования кальций-зависимой аденозинтрифосфатазы и процессов фосфорилирования в гладких мышцах артериол [36]. Гидралазин не обладает отрицательным инотропным эффектом и вызывает рефлекторную тахикардию [36, 41]. Педиатрических РКИ применения гидралазина при лечении ГК не проводилось [41]. При внутривенном введении эффект развивается в течение 10 мин, а максимума достигает в течение 80 мин и сохраняется 2–4 часа [4]. Гидралазин назначается в стартовой дозе 0,1–0,2 мг/кг внутривенно или внутримышечно каждые 4 часа [4, 47]. В отсутствие терапевтического эффекта доза препарата может быть увеличена до 0,6 мг/кг на введение (не более 20 мг) [4, 47]. К побочным эффектам препарата относят рефлекторную тахикардию и ортостатическую гипотензию [36].

Еще одним препаратом, который можно использовать, является фенолдопам, который, активируя рецепторы дофамина 1 типа и α -адренорецепторы, вызывает увеличение почечного кровотока и диуреза [36]. Фенолдопам можно безопасно использовать при ГК у пациентов с сопутствующей почечной дисфункцией [36]. Доза у детей и подростков составляет 0,2–0,8 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ [47].

Миноксидил – один из наиболее мощных вазодилататоров прямого действия [4]. Уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, снижает САД и ДАД, увеличивает сердечный выброс, уменьшает нагрузку на миокард [4]. Миноксидил, активируя калиевые каналы, вызывает преимущественное расширение артериол, не влияя на венозное кровообращение [36]. Он обладает мощным эффектом снижения АД при всех формах АГ, даже при тех, которые резистентны к другим антигипертензивным средствам [36]. Антигипертензивный эффект наступает в течение 1 часа после приема препарата внутрь и длится в течение 4–8 часов [4]. Для купирования неосложненного ГК этот препарат вводится перорально в стартовой дозе 0,1–0,2 мг/кг на прием и до 10 мг на прием каждые последующие 8–12 часов [4, 47]. Побочные эффекты – гирсутизм, задержка жидкости, в связи с чем требуется коррекция дозы этого препарата, особенно у детей с почечной недостаточностью [4]. Длительное применение

миноксидила может быть связано с гирсутизмом, тяжелой артериальной гипотонией и перикардиальным выпотом из-за эффекта задержки соли и воды, что часто требует дополнительного использования фуросемида [36].

Диазоксид является прямым вазодилататором, повышающим проницаемость гладкомышечной оболочки сосудов для калия [41]. Он оказывает быстрое гипотензивное действие без существенных побочных эффектов [41]. Его доза составляет 1–3 мг/кг внутривенно, с повтором каждые 5–15 мин при отсутствии клинического эффекта [47].

Препараты центрального действия. Клонидин – пероральный антигипертензивный препарат, который активирует α_2 -адренергические рецепторы и снижает центральный симпатический тонус, тем самым вызывая вазодилатацию [4, 36, 41]. Препарат уменьшает возбудимость сосудодвигательного центра и вызывает расширение периферических сосудов и умеренное снижение сердечного выброса; также оказывает седативное действие [4].

Существует несколько педиатрических РКИ применения клонидина, показывающих его эффективность и безопасность у детей при ГК [41]. Его можно вводить как внутривенно, так и перорально [41]. Для купирования неосложненного ГК назначается внутрь или сублингвально в однократной дозе 2–5 мкг/кг, до 10 мкг/кг на прием каждые 6–8 часов; подросткам – дозе 0,1–0,2 мг с последующим приемом 0,05–0,1 мг каждый час до 8 часов (до общей дозы 0,8 мг) [4, 47]. Самым большим недостатком использования клонидина является его склонность вызывать рикошетную гипертензию [36]. Наиболее распространенные побочные эффекты клонидина обусловлены его подавлением центрального симпатического тонуса: сухость во рту и седативный эффект [4, 41]. При длительном постоянном приеме клонидин может вызвать привыкание [4].

Урапидил является антагонистом α_1 -адренорецепторов [37]. Он влияет главным образом на артерии, расширяя сосуды (вазодилатирующий эффект) и используется при ГК [37]. Опубликованный опыт применения данного вазодилататора в педиатрической популяции ограничен [37].

Описано применение диазоксид (2–6 мг/кг) при детской АГ, но он больше не рекомендуется в качестве препарата первой линии, поскольку болюсная инъекция может быть связана с резким снижением АД до критического гипотензивного уровня [37].

Метилдопа и фенолдопам – специфические агонисты постсинаптических дофаминергических рецепторов [4]. Их механизм действия сходен с эффектами клонидина и обусловлен снижением возбудимости сосудодвигательного центра, но, в отличие от клонидина, эти препараты не вызывают столь выраженного седативного эффекта [4].

Ингибиторы АПФ. Эналаприлат – единственный доступный на сегодня ингибитор АПФ для внутривенного введения; может быть очень эффективным у детей с ренин-опосредованной АГ

[4, 36]. Начало действия происходит через 15 мин, продолжительность – до 24 часов [4]. Для купирования ГК вводят 5–10 мкг/кг внутривенно медленно (не более 1,25 мг на одно введение) [4]. Побочные эффекты эналаприлата включают повышение уровня креатинина, стойкую артериальную гипотензию, олигурию и гиперкалиемию [4].

Антигипертензионные препараты других групп. Некоторые препараты, такие как феноксипропаноламин, доксазозин и фуросемид, при ГК у детей и подростков используются только в определенных клинических ситуациях [36]. α -адренергические блокаторы феноксипропаноламин и доксазозин применяются при катехоламин-индуцированной АГ, например, на фоне параганглиомы или феохромоцитоме [36]. Побочные эффекты этой группы препаратов обусловлены антирениновыми эффектами и варьируются от гиперкалиемии до острого повреждения почек, особенно у детей с хронической почечной патологией, двусторонним стенозом почечных артерий или наличием единственной почки [36]. Диуретики (фуросемид и буметанид) показаны только при неотложном (неосложненном) ГК с объемной перегрузкой жидкостью [14]. Фуросемид является петлевым диуретиком и эффективен у детей с объемно-зависимой АГ, например, при острой почечной недостаточности на стадии олигурии или при гломерулонефрите [36]. Доза фуросемида при

ГК у детей составляет 1–3 мг/кг каждые 5–15 мин [37, 47]. Влияние диуретиков на АД очень непредсказуемо, и у большинства детей с ГК гиперволемиа отсутствует [11]. К тому же, повторное применение диуретиков может привести к развитию гипокалиемии или истощению объема жидкости; поэтому следует регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови и статус гидратации [36].

Заключение

ГК у детей и подростков является редким, но тяжелым неотложным состоянием в практике интенсивной терапии, с высоким риском поражения органов-мишеней и формированием органной недостаточности, в том числе с отдаленными негативными последствиями. В связи с широким распространением ГК во взрослой популяции по сравнению с детским возрастом данному неотложному состоянию в педиатрической практике уделяется гораздо меньше внимания. С этим связана недостаточная информированность детских врачей анестезиологов-реаниматологов по вопросам этиологии, клиники и особенностям интенсивной терапии ГК у детей и подростков. Необходимы дальнейшие исследования в области лечения и профилактики ГК в педиатрической практике с целью улучшения качества медицинской помощи у данного контингента больных.

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. Авдонина Н. Г., Первунина Т. М., Коростовцева Л. С. и др. Особенности тактики ведения детей и подростков с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 1. – С. 27–31. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-27-31.
2. Алгоритмы ведения пациента с гипертоническим кризом. Издание Российского кардиологического общества. – 2019. – 88 с.
3. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации / Ассоциация детских кардиологов России; Союз педиатров России. – 2016. URL: https://minzdravtuva.ru/images/arterial_hypertension.pdf (дата обращения: 10.03.24).
4. Леонтьева И. В., Балькова Л. А., Кудашова А. В. Лечение неотложных состояний (гипертонического криза) у детей с артериальной гипертензией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 3. – С. 147–152. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-147-152.
5. Ahn C.H., Han S.A., Kong Y.H. et al. Clinical characteristics of hypertensive encephalopathy in pediatric patients // Korean J Pediatr. – 2017. – Vol. 60. – P. 266. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.8.266.
6. Alley W.D., Schick M.A. Hypertensive Emergency // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024.
7. Alshohime F., AlHoshan T., Almojel F. et al. Hypertensive crisis: the other side of polyarteritis nodosa // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. e6775. DOI: 10.7759/cureus.6775.
8. Arbi G., Pastor I., Franco J. Diagnostic and therapeutic approach to the hypertensive crisis // Med Clin (Barc). – 2018. – Vol. 150. – P. 317–322. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.09.027.
9. Ba H., Peng H., Xu L. et al. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with hypertensive crisis – a retrospective, single-center study in China // Front Cardiovasc Med. – 2022. – № 9. – P. 891804. DOI: 10.3389/fcvm.2022.891804.

REFERENCES

1. Avdonina N.G., Pervunina T.M., Korostovtseva L.S. et al. Features of management tactics for children and adolescents with arterial hypertension. *Arterial hypertension*, 2015, no. 1, pp. 27–31. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-27-31.
2. Algorithms for the management of patients with hypertensive crisis. *Publication of the Russian Society of Cardiology*, 2019, 88 p. (In Russ.)
3. Arterial hypertension in children. Clinical recommendations. *Association of Pediatric Cardiologists of Russia; Union of Pediatricians of Russia*, 2016. (In Russ.)
4. Leontieva I.V., Balykova L.A., Kudasheva A.V. Treatment of emergency conditions (hypertensive crisis) in children with arterial hypertension. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2020, no. 3, pp. 147–152. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-147-152.
5. Ahn C.H., Han S.A., Kong Y.H. et al. Clinical characteristics of hypertensive encephalopathy in pediatric patients. *Korean J Pediatr*, 2017, vol. 60, pp. 266. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.8.266.
6. Alley W.D., Schick M.A. Hypertensive Emergency. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2024.
7. Alshohime F., AlHoshan T., Almojel F. et al. Hypertensive crisis: the other side of polyarteritis nodosa. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 6775. DOI: 10.7759/cureus.6775.
8. Arbi G., Pastor I., Franco J. Diagnostic and therapeutic approach to the hypertensive crisis. *Med Clin (Barc)*, 2018, vol. 150, pp. 317–322. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.09.027.
9. Ba H., Peng H., Xu L. et al. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with hypertensive crisis – a retrospective, single-center study in China. *Front Cardiovasc Med*, 2022, no. 9, pp. 891804. DOI: 10.3389/fcvm.2022.891804.

10. Bakris G. L., Sorrentino M. Hypertension: a companion to braunwald's heart disease E-Book // Elsevier Health Sciences. – 2017. – 544 p. ISBN: 9780323508766
11. Balahura A. M., Moroi Ş. I., Scafa-Udrişte A. et al. The management of hypertensive emergencies – is there a «magical» prescription for all? // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 3138. DOI: 10.3390/jcm11113138.
12. Bassareo P. P., Calcaterra G., Sabatino J. et al. Primary and secondary paediatric hypertension // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 77-85. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001432.
13. Bilal M., Haseeb A., Saeed A. et al. Prevalence and risk factors of hypertension among children attending out patient department of a tertiary care hospital in Karachi // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – e7957. DOI: 10.7759/cureus.7957.
14. Bouhanick B., Sosner P., Brochard K. et al. Hypertension in children and adolescents: a position statement from a panel of multidisciplinary experts coordinated by the French Society of Hypertension // *Front Pediatr*. – 2021. – № 9. – P. 680803. DOI: 10.3389/fped.2021.680803.
15. Brady T. M., Stefani-Glücksberg A., Simonetti G. D. Management of high blood pressure in children:similarities and differences between US and European guidelines // *Pediatr Nephrol*. – 2019. – Vol. 34. – P. 405-412. DOI: 10.1007/s00467-018-3946-y.
16. Celedón C. M., Verdugo D. C., Guerra M. S. et al. Arterial hypertension in pediatric. role of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) // *Andes Pediatr*. – 2023. – Vol. 94, № 5. – P. 577-587. DOI: 10.32641/andespediatr.v94i5.4886.
17. Cheung E. L., Bell C. S., Samuel J. P. et al. Race and obesity in adolescent hypertension // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, № 5. – P. 20161433. DOI: 10.1542/peds.2016-1433.
18. Chien S. J., Li L. C., Kuo H. C. et al. Guideline-adherent hypertension in children and adolescents: a multi-institutional database analysis from Taiwan // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 4367. DOI: 10.3390/jcm12134367.
19. Coulthard M. G. Managing severe hypertension in children // *Pediatr Nephrol*. – 2023. – Vol. 38, № 10. – P. 3229-3239. DOI: 10.1007/s00467-023-05896-z.
20. Davis A. B., Hughes K., Pun J. et al. Hypertensive emergencies: guidelines and best-practice recommendations // *Emerg Med Pract*. – 2023. – Vol. 25, № 6. – P. 1-28.
21. Ding L., Singer A., Kosowan L. et al. Pediatric hypertension screening and recognition in primary care clinics in Canada // *Paediatr Child Health*. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 118-126. DOI: 10.1093/pch/pxab081.
22. Dong Y., Song Y., Zou Z. et al. Updates to pediatric hypertension guidelines: influence on classification of high blood pressure in children and adolescents // *J Hypertens*. – 2019. – Vol. 37. – P. 297-306. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001903.
23. El-Setouhy M., Safhi A. M., Dallak M. Y. et al. Prevalence and associated factors of pediatric hypertension in Jazan region, south of the Kingdom of Saudi Arabia. A pilot cross-sectional study // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, № 7. – P. 0287698. DOI: 10.1371/journal.pone.0287698.
24. Flynn J. T., Kaelber D. C., Baker-Smith C. M. et al. Clinical practical guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140. – P. 20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
25. Gall E., Chaudhuri A., South A. M. Peak blood pressure and prediction of posterior reversible encephalopathy syndrome in children // *Pediatr Nephrol*. – 2020. – Vol. 35. – P. 1967-1975. DOI: 10.1007/s00467-020-04577-5.
26. Gökner N., Çalıřkan S. New guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of pediatric hypertension // *Turk Pediatri Ars*. – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 11-22. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.92679.
27. Guzman-Limon M., Samuels J. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment // *Pediatric Clinics*. – 2019. – Vol. 66, № 1. – P. 45-57. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.001.
28. Hardy S. T., Sakhuja S., Jaeger B. C. et al. Trends in blood pressure and hypertension among US children and adolescents, 1999–2018 // *JAMA Netw Open*. – 2021, № 4. – P. 213917. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3917.
29. Kalaki S. D., Darabi F., Gubari M. I. et al. Prevalence of hypertension among children based on the New American Academy of pediatrics clinical practice guidelines // *Iran J Public Health*. – 2023. – Vol. 52, № 1. – P. 166-174. DOI: 10.18502/ijph.v52i1.11679.
30. Krist A. H., Davidson K. W., Mangione C. M. et al. Screening for high blood pressure in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 18. – P. 1878-1883. DOI: 10.1001/jama.2020.20122.
31. Lad S., Patil M., Jayashree M. et al. Efficacy and safety of intravenous labetalol in acute hypertensive crisis in children // *Indian J Pediatr*. – 2022. – Vol. 89, № 1. – P. 7-12. DOI: 10.1007/s12098-021-03707-7.
10. Bakris G.L., Sorrentino M. Hypertension: a companion to Braunwald's heart Disease E-Book. *Elsevier Health Sciences*, 2017, 544 p. ISBN: 9780323508766
11. Balahura A.M., Moroi Ş.I., Scafa-Udrişte A. et al. The management of hypertensive emergencies – is there a «magical» prescription for all? *J Clin Med*, 2022, vol. 11, no. 11, pp. 3138. DOI: 10.3390/jcm11113138.
12. Bassareo P.P., Calcaterra G., Sabatino J. et al. Primary and secondary paediatric hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2023, vol. 24, no. 1, pp. 77-85. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001432.
13. Bilal M., Haseeb A., Saeed A. et al. Prevalence and risk factors of hypertension among children attending out patient department of a tertiary care hospital in Karachi. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 5, e7957. DOI: 10.7759/cureus.7957.
14. Bouhanick B., Sosner P., Brochard K. et al. Hypertension in children and adolescents: a position statement from a panel of multidisciplinary experts coordinated by the French Society of Hypertension. *Front Pediatr*, 2021, no. 9, pp. 680803. DOI: 10.3389/fped.2021.680803.
15. Brady T.M., Stefani-Glücksberg A., Simonetti G.D. Management of high blood pressure in children:similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatr Nephrol*, 2019, vol. 34, pp. 405-412. DOI: 10.1007/s00467-018-3946-y.
16. Celedón C.M., Verdugo D.C., Guerra M.S. et al. Arterial hypertension in pediatric. role of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). *Andes Pediatr*, 2023, vol. 94, no. 5, pp. 577-587. DOI: 10.32641/andespediatr.v94i5.4886.
17. Cheung E.L., Bell C.S., Samuel J.P. et al. Race and obesity in adolescent hypertension. *Pediatrics*, 2017, vol. 139, no 5, pp. 20161433. DOI: 10.1542/peds.2016-1433
18. Chien S.J., Li L.C., Kuo H.C. et al. Guideline-adherent hypertension in children and adolescents: a multi-institutional database analysis from Taiwan. *J Clin Med*, 2023, vol. 12, no. 13, pp. 4367. DOI: 10.3390/jcm12134367.
19. Coulthard M.G. Managing severe hypertension in children. *Pediatr Nephrol*, 2023, vol. 38, no. 10, pp. 3229-3239. DOI: 10.1007/s00467-023-05896-z.
20. Davis A.B., Hughes K., Pun J, Goldstein S. Hypertensive emergencies: guidelines and best-practice recommendations. *Emerg Med Pract*, 2023, vol. 25, no. 6, pp. 1-28.
21. Ding L., Singer A., Kosowan L. et al. Pediatric hypertension screening and recognition in primary care clinics in Canada. *Paediatr Child Health*, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 118-126. DOI: 10.1093/pch/pxab081.
22. Dong Y., Song Y., Zou Z. et al. Updates to pediatric hypertension guidelines: influence on classification of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*, 2019, vol. 37, pp. 297-306. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001903.
23. El-Setouhy M., Safhi A.M., Dallak M.Y. et al. Prevalence and associated factors of pediatric hypertension in Jazan region, south of the Kingdom of Saudi Arabia. A pilot cross-sectional study. *PLoS One*, 2023, vol. 18, no. 7, pp. 0287698. DOI: 10.1371/journal.pone.0287698.
24. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Clinical practical guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 2017, vol. 140, pp. 20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
25. Gall E., Chaudhuri A., South A.M. Peak blood pressure and prediction of posterior reversible encephalopathy syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, 2020, vol. 35, pp. 1967-1975. DOI: 10.1007/s00467-020-04577-5
26. Gökner N., Çalıřkan S. New guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of pediatric hypertension. *Turk Pediatri Ars*, 2020, vol. 55, no. 1, pp. 11-22. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.92679
27. Guzman-Limon M., Samuels J. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Pediatric Clinics*, 2019, vol. 66, no. 1, pp. 45-57. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.001.
28. Hardy S.T., Sakhuja S., Jaeger B.C. et al. Trends in blood pressure and hypertension among US children and adolescents, 1999–2018. *JAMA Netw Open*, 2021, no. 4, pp. 213917. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3917.
29. Kalaki S.D., Darabi F., Gubari M.I. et al. Prevalence of Hypertension among Children Based on the New American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guidelines. *Iran J Public Health*, 2023, vol. 52, no 1, pp. 166-174. DOI: 10.18502/ijph.v52i1.11679.
30. Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M. et al. Screening for high blood pressure in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 18, pp. 1878-1883. DOI: 10.1001/jama.2020.20122.
31. Lad S., Patil M., Jayashree M. et al. Efficacy and Safety of Intravenous Labetalol in Acute Hypertensive Crisis in Children. *Indian J Pediatr*, 2022, vol. 89, no. 1, pp. 7-12. DOI: 10.1007/s12098-021-03707-7.

32. Lim A. M., Le Chong S., Ng Y. H. et al. Epidemiology and management of children with hypertensive crisis: a single-center experience // *J Pediatr Intens Care*. – 2020. – № 9. – P. 45–50. DOI: 10.1055/s-0039-1698759.
33. Miller J., McNaughton C., Joyce K. et al. Hypertension management in emergency Departments // *Am J Hypertens*. – 2020. – Vol. 33, № 10. – P. 927–934. DOI: 10.1093/ajh/hpaa068.
34. Nerenberg K. A., Zarnke K. B., Leung A. A. et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children // *Can J Cardiol*. – 2018. – Vol. 34. – P. 506–525. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.022.
35. Partigiani N., Spagnol R., Di Michele L. et al. Management of hypertensive crises in children: a review of the recent literature // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 10. – P. 880678. DOI: 10.3389/fped.2022.880678.
36. Raina R., Mahajan Z., Sharma A. et al. Hypertensive crisis in pediatric patients: an overview // *Front Pediatr*. – 2020. – № 8. – P. 588911. DOI: 10.3389/fped.2020.588911.
37. Rascher W., Paech C. Arterial hypertension in children // *Handb Exp Pharmacol*. – 2020. – Vol. 261. – P. 193–208. DOI: 10.1007/164_2020_359.
38. Robinson C. H., Chanchlani R. High blood pressure in children and adolescents: Current perspectives and strategies to improve future kidney and cardiovascular health // *Kidney Int. Rep.* – 2022. – № 7. – P. 954–970. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.02.018.
39. Salvetti M., Paini A., Bertacchini F et al. Acute blood pressure elevation: Therapeutic approach // *Pharmacol Res*. – 2018. – Vol. 130. – P. 180–190. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.026.
40. Saqan R., Thiabat H. Evaluation of the safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series // *Pediatr Nephrol*. – 2017. – Vol. 32. – P. 2107–2113. DOI: 10.1007/s00467-017-3720-6.
41. Seeman T., Hamdani G., Mitsnefes M. Hypertensive crisis in children and adolescents // *Pediatr Nephrol*. – 2019. – Vol. 34. – P. 2523–2537. DOI: 10.1007/s00467-018-4092-2.
42. Skrzypczyk P., Markiewicz M., Tutka A. et al. Hypertensive urgencies and emergencies in pediatric patients // *Pol Merkuri Lekarski*. – 2021. – Vol. 49, № 292. – P. 306–310.
43. Stone M. L., Kelly J., Mistry M. et al. Use of nicardipine after cardiac operations is safe in children regardless of age // *Ann Thorac Surg*. – 2018. – Vol. 105. – P. 181–185. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.035.
44. Van Why S. K., Pan C. S. Primary causes of hypertensive crisis // *Crit Care Clin*. – 2022. – Vol. 38, № 2. – P. 375–391. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.11.016.
45. Villarreal E. G., Flores S., Kriz C. et al. Sodium nitroprusside versus nicardipine for hypertension management after surgery: a systematic review and meta-analysis // *J Card Surg*. – 2020. – № 35. – P. 1021–1028. DOI: 10.1111/jocs.14513.
46. Watson K., Broscius R., Devabhakthuni S. et al. Focused update on pharmacologic management of hypertensive emergencies // *Curr Hypertens Rep*. – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 56. DOI: 10.1007/s11906-018-0854-2.
47. Webb T. N., Shatat J. F., Miyashita Y. Therapy of acute hypertension in hospitalized children and adolescents // *Curr Hypertens Rep*. – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 425. DOI: 10.1007/s11906-014-0425-0.
48. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension // *Blood Pressure*. – 2018. – Vol. 27. – P. 314–340. DOI: 10.1080/08037051.2018.1530564.
49. Wu M., Ryan K. R., Rosenthal D. N. et al. The use of clevidipine for hypertension in pediatric patients receiving mechanical circulatory support // *Pediatr Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1134–1139. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002562.
50. Xu L., Ba H., Jiang X., Qin Y. Hypertension crisis as the first symptom of renovascular hypertension in children // *Ital J Pediatr*. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 191. DOI: 10.1186/s13052-022-01378-4.
32. Lim A.M., Le Chong S., Ng Y.H. et al. Epidemiology and management of children with hypertensive crisis: a single-center experience. *J Pediatr Intens Care*, 2020, no. 9, pp. 45–50. DOI: 10.1055/s-0039-1698759.
33. Miller J., McNaughton C., Joyce K. et al. Hypertension management in emergency departments. *Am J Hypertens*, 2020, vol. 33, no. 10, pp. 927–934. DOI: 10.1093/ajh/hpaa068.
34. Nerenberg K.A., Zarnke K.B., Leung A.A. et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol*, 2018, vol. 34, pp. 506–525. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.022.
35. Partigiani N., Spagnol R., Di Michele L. et al. Management of hypertensive crises in children: a review of the recent literature. *Front Pediatr*, 2022, vol. 10, pp. 880678. DOI: 10.3389/fped.2022.880678.
36. Raina R., Mahajan Z., Sharma A. et al. hypertensive crisis in pediatric patients: an overview. *Front Pediatr*, 2020, no. 8, pp. 588911. DOI: 10.3389/fped.2020.588911.
37. Rascher W., Paech C. Arterial hypertension in children. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, vol. 261, pp. 193–208. DOI: 10.1007/164_2020_359.
38. Robinson C.H., Chanchlani R. High blood pressure in children and adolescents: Current perspectives and strategies to improve future kidney and cardiovascular health. *Kidney Int. Rep.*, 2022, no. 7, pp. 954–970. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.02.018.
39. Salvetti M., Paini A., Bertacchini F et al. Acute blood pressure elevation: Therapeutic approach. *Pharmacol Res*, 2018, vol. 130, pp. 180–190. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.026.
40. Saqan R., Thiabat H. Evaluation of the safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series. *Pediatr Nephrol*, 2017, vol. 32, pp. 2107–2113. DOI: 10.1007/s00467-017-3720-6.
41. Seeman T., Hamdani G., Mitsnefes M. Hypertensive crisis in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, 2019, vol. 34, pp. 2523–2537. DOI: 10.1007/s00467-018-4092-2.
42. Skrzypczyk P., Markiewicz M., Tutka A. et al. Hypertensive urgencies and emergencies in pediatric patients. *Pol Merkuri Lekarski*, 2021, vol. 49, no. 292, pp. 306–310.
43. Stone M.L., Kelly J., Mistry M. et al. Use of nicardipine after cardiac operations is safe in children regardless of age. *Ann Thorac Surg*, 2018, vol. 105, pp. 181–185. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.035.
44. Van Why S.K., Pan C.S. Primary causes of hypertensive crisis. *Crit Care Clin*, 2022, vol. 38, no. 2, pp. 375–391. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.11.016.
45. Villarreal E.G., Flores S., Kriz C. et al. Sodium nitroprusside versus nicardipine for hypertension management after surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*, 2020, no. 35, pp. 1021–1028. DOI: 10.1111/jocs.14513.
46. Watson K., Broscius R., Devabhakthuni S. et al. Focused update on pharmacologic management of hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*, 2018, vol. 20, no. 7, pp. 56. DOI: 10.1007/s11906-018-0854-2.
47. Webb T.N., Shatat J.F., Miyashita Y. Therapy of acute hypertension in hospitalized children and adolescents. *Curr Hypertens Rep*, 2014, vol. 16, no. 4, pp. 425. DOI: 10.1007/s11906-014-0425-0.
48. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension. *Blood Pressure*, 2018, vol. 27, pp. 314–340. DOI: 10.1080/08037051.2018.1530564.
49. Wu M., Ryan K.R., Rosenthal D.N. et al. The use of clevidipine for hypertension in pediatric patients receiving mechanical circulatory support. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, vol. 21, pp. 1134–1139. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002562.
50. Xu L., Ba H., Jiang X. et al. Hypertension crisis as the first symptom of renovascular hypertension in children. *Ital J Pediatr*, 2022, vol. 48, no. 1, pp. 191. DOI: 10.1186/s13052-022-01378-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

ГБУЗ СК Детская городская клиническая больница
им. Г. К. Филитского,
355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5.

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.

ГБУЗ СК Краевой клинический перинатальный центр № 1,
355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко 3/1.

ГБУЗ СК Шпаковская районная больница,
356240, Россия, Михайловск, ул. Ленина, д. 1.

ГБУЗ СК Краевая клиническая больница,
355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3.

ГБУЗ СК Городская больница скорой помощи,
355040, Россия, Ставрополь, ул. Тухачевского, д. 17.

Быков Юрий Витальевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

Обедин Александр Николаевич

д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: volander@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9990-7272

Муравьева Алла Анатольевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4460-870X

Фишер Василий Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: vfisher26@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Волков Евгений Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: volkov26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Яцук Иван Викторович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5482-8581

Зинченко Олег Николаевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ.
E-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4729-5101

Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1,
3/1, Semashko str., Stavropol, 355029, Russia.

Shpakovskaya District Hospital,
1, Lenina str., Mikhailovsk, 356240, Russia.

Stavropol Regional Clinical Hospital,
3, Semashko str., Stavropol, 355029, Russia.

Stavropol Emergency Hospital,
17, Tukhachevsky str., Stavropol, 355040, 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, Stavropol State
Medical University.
E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

Obedin Alexander N.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care with the Course of Postgraduate
Professional Education, Stavropol State Medical University.
E-mail: volander@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9990-7272

Muravyeva Alla A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care with the Course
of Postgraduate Professional Education, Stavropol State
Medical University.
E-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4460-870X

Fischer Vasily V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care with the Course
of Postgraduate Professional Education, Stavropol State
Medical University.
E-mail: vfisher26@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Volkov Evgeny V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care with the Course
of Postgraduate Professional Education, Stavropol State
Medical University.
E-mail: volkov26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Yatsuk Ivan V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care with the Course
of Postgraduate Professional Education, Stavropol State
Medical University.
E-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5482-8581

Zinchenko Oleg N.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of the Department of Anesthesiology and Resuscitation
with the course of Postgraduate Professional Education.
E-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4729-5101



Синдром профессионального выгорания у врачей отделений интенсивной терапии

В. Е. ИРОНОСОВ^{1, 2}, К. В. ПШЕНИСНОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹

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

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 14», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром профессионального выгорания (СПВ) у специалистов ургентной медицины является одной из глобальных проблем современного здравоохранения, поскольку он оказывает существенное влияние как на здоровье сотрудников, так и качество медицинской помощи.

Цель – анализ факторов риска, особенностей течения синдрома профессионального выгорания и его профилактики у врачей отделений интенсивной терапии на основании данных мировой литературы с целью их устранения в отечественной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включено 122 публикации из реферативных баз данных PubMed и e-library за период с 2017 по 2023 г. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: синдром профессионального выгорания, стресс, личность, анестезиолог-реаниматолог, отделение интенсивной терапии, provider burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist, intensive care physician, intensive care unit. После первичного изучения абстрактов из обзора были исключены 72 статьи, где отсутствовал доступ к полному тексту или они были посвящены организационным профилактическим мероприятиям.

Результаты. Частота синдрома профессионального выгорания у специалистов отделений интенсивной терапии составляет около 40%, что значительно выше по сравнению с другими медицинскими специалистами. Выявлено, что СПВ является кризисным периодом у специалистов среднего возраста, что обусловлено функциональными изменениями высшей нервной деятельности. Основной группой риска, вероятность развития СПВ у которой наиболее высока, является средний медицинский персонал отделений интенсивной терапии. Значительная рабочая нагрузка в сочетании с низким уровнем мотивации, неудовлетворенностью профессиональной деятельностью и отсутствием признания личностных достижений со стороны коллег и руководства являются ключевыми факторами риска развития синдрома эмоционального выгорания.

Заключение. Высокий уровень профессионализма в сочетании с духовно-моральным компонентом личной жизни специалиста и устранением обратимых негативных факторов медицины критических состояний позволит с высокой вероятностью предотвратить развитие синдрома профессионального выгорания.

Ключевые слова: синдром профессионального выгорания, стресс, личность, анестезиолог-реаниматолог, отделение интенсивной терапии

Для цитирования: Иронос В. Е., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. Синдром профессионального выгорания у врачей отделений интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 92–102. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-92-102.

Professional burnout syndrome among physicians of intensive care units

V. E. IRONOSOV^{1, 2}, K. V. PSHENISNOV¹, Yu. S. ALEKSANDROVICH¹

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

² City Hospital № 14, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Professional burnout syndrome (PBS) in specialists in emergency medicine is one of the global problems of modern health systems, since its presence has a significant impact both on the health of individual employees and the quality of care in general.

The **objective** was to analyze risk factors, peculiarities of the course of professional burnout syndrome and its prevention among physicians of intensive care units based on the data of world literature in order to eliminate them in domestic clinical practice.

Materials and methods. The analysis includes 122 publications from abstract databases PubMed and e-library for the period from 2017 to 2023. The search was carried out using keywords: provider burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist, intensive care physician, intensive care unit. After the initial study of abstracts, 72 articles were excluded from the review, where there was no access to the full text or they were devoted to organizational preventive measures.

Results. The frequency of professional burnout syndrome among specialists of intensive care units was about 40%, which was significantly higher compared to other medical specialists. It was revealed that PBS is a crisis period in middle-aged specialists due to functional changes in higher nervous activity. The main risk group with the highest probability of developing PBS is the intensive care unit nursing staff. A significant workload combined with a low level of motivation, dissatisfaction with professional activities and the lack of recognition of personal achievements by colleagues and management are key risk factors for the development of emotional burnout syndrome.

Conclusion. A high level of professionalism in combination with the spiritual and moral component of the personal life of a specialist and the elimination of reversible negative factors of the medicine of critical conditions will allow with a high probability to prevent the development of professional burnout syndrome.

Keywords: professional burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist, intensive care physician, intensive care unit

For citation: Ironosov V. E., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S. Professional burnout syndrome among physicians of intensive care units. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 92–102. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-92-102.

Для корреспонденции:
Константин Викторович Пшениснов
E-mail: Psh_K@mail.ru

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

Введение

Синдром профессионального выгорания и моральный дистресс являются одними из наиболее серьезных проблем современного здравоохранения, однако в большинстве случаев они остаются незамеченными, поскольку скрываются под маской других, более явных трудностей по организации повседневной деятельности [18, 20, 25, 41, 42].

Согласно мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения, которое представлено в XI пересмотре международной классификации болезней, в настоящее время под синдромом профессионального выгорания подразумевают профессиональные изменения, которые, не являясь заболеванием, требуют соответствующей коррекции [41].

Рассматриваемые изменения личности представлены в рубрике «Факторы, влияющие на состояние здоровья или контакт со службами здравоохранения» и характеризуется как синдром, возникающий в результате хронического стресса на рабочем месте, который не был успешно преодолен. Основными признаками СПВ являются ощущение дефицита энергии, умственная отстраненность от профессиональной деятельности и снижение ее эффективности [41, 42, 46].

В последнее десятилетие стало очевидным, что профессиональное выгорание среди специалистов здравоохранения превращается в эпидемию, более чем у 50% медиков имеются симптомы, свидетельствующие о наличии данного состояния, что существенно выше, чем в популяции в целом [37].

О несомненной медико-социальной значимости проблемы свидетельствует возможная трансформация синдрома профессионального выгорания в депрессию, тяжелые психические расстройства и суицидальные мысли. Следует отметить, что СПВ, хотя и является проблемой лишь одного специалиста, в большинстве случаев свидетельствует о наличии значимых проблем в организации работы всего коллектива или учреждения [28, 31].

Синдром «профессионального выгорания» наиболее часто проявляется в виде дефицита и «текучести» кадров, отсутствия сплоченности медицинского коллектива, эмоциональной лабильности и различных расстройств физического и психического здоровья у отдельно взятого специалиста, которые зачастую не имеют явных проявлений и недооцениваются даже на уровне личности, у которой возникли.

Автором первых сообщений о профессиональном выгорании был известный психолог Герберт Фрейдбергер, который в 1974 г. описал наличие данного состояния у своих коллег. Спустя несколько десятилетий Кристина Маслах (Christina Maslach) первой предложила термин «синдром профессионального выгорания», который характеризовался наличием 3 основных симптомов: эмоционального истощения, деперсонализации и редукции профессиональных достижений [41].

В одном из наиболее крупных исследований, посвященных проблеме СПВ и удовлетворенности профессиональной деятельностью у врачей, продемонстрировано, что у 45,8% респондентов был выявлен хотя бы один его симптом, причем чаще всего он диагностировался у врачей первого контакта и специалистов, оказывающих экстренную помощь. Средние показатели удовлетворенности профессиональной деятельностью также не превышали 50%, и в этой когорте доминировали анестезиологи [37].

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности и значимости синдрома профессионального выгорания у специалистов здравоохранения, необходимости анализа современных особенностей данного синдрома, факторов риска, методов диагностики, профилактики и устранения данного патологического расстройства, что и послужило основанием для настоящего исследования [31].

Цель исследования – анализ факторов риска, особенностей течения синдрома профессионального выгорания и его профилактики у врачей отделений интенсивной терапии на основании данных мировой литературы с целью их устранения в отечественной клинической практике.

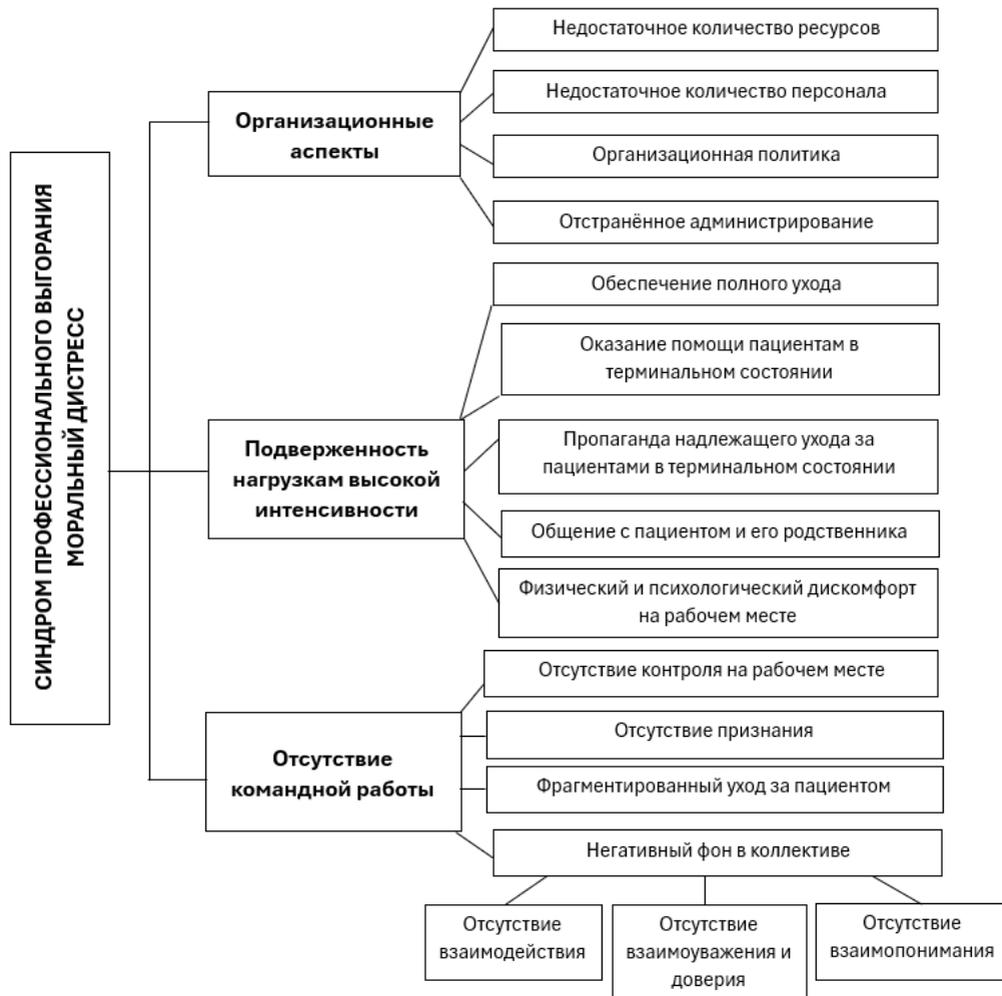
Материалы и методы

В анализ включено 65 публикаций, входящих в реферативную базу данных PubMed за период с 2017 по 2023 г. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: синдром профессионального выгорания, отделения интенсивной терапии, врачи, burnout syndrome, intensive care unit, physician, nurse, prevention. После первичного изучения абстрактов из обзора было исключено 15 публикаций, посвященных синдрому профессионального выгорания у среднего медицинского персонала.

Синдром профессионального выгорания у специалистов отделений интенсивной терапии общего профиля. Факторы риска развития морального дистресса, эмоционального истощения и синдрома профессионального выгорания у специалистов ОРИТ весьма многообразны, однако основными из них является фатальный исход заболевания и необходимость обеспечения эффективной командной работы как внутри отделения интенсивной терапии, так и на уровне междисциплинарного сотрудничества [17, 18].

J. Hancock et al. (2020) выделили 3 группы причин синдрома профессионального выгорания и морального дистресса: организационные, подверженность нагрузкам высокой интенсивности и отсутствие эффективного взаимодействия внутри коллектива (рис. 1) [27].

По мнению С. Carmassi et al. (2022), вероятность развития СПВ наиболее высока у специалистов женского пола и врачей экстренных медицинских служб [13].



*Причины синдрома профессионального выгорания и морального дистресса
Causes of burnout and moral distress syndrome*

Аналогичные результаты были получены К. Е. А. Burns et al. (2019), которые установили, что хотя большинство врачей-интенсивистов были удовлетворены своей карьерой, часть из них были недовольны рабочей нагрузкой, испытывали проблемы с интеграцией работы в личную жизнь и признавали наличие симптомов профессионального выгорания. Женщины-интенсивисты в значительно меньшей степени были удовлетворены своей карьерой, испытывали существенные проблемы с интеграцией работы в личную жизнь, у них значительно чаще отмечались симптомы эмоционального выгорания, которые при этом были более тяжелыми [11].

F. Sanfilippo et al. (2020) в обзоре литературы, оценивающей распространенность СПВ у специалистов отделений интенсивной терапии, выявили, что количество исследований, посвященных данной проблеме, достаточно невелико, при этом имеет место как разнообразный дизайн исследований, так и гетерогенность участников. Они нашли всего лишь 17 публикаций, 5 из которых оценивали частоту СПВ только у врачей ОРИТ и 12 – у всего персонала ОРИТ. На основании проведенного анализа они приходят к выводу, что синдром профессионального выгорания отмечается у 18–49% со-

трудников ОРИТ, однако даже имеющиеся крайне высокие показатели могут быть заниженными и не отражают истинной картины в связи с отсутствием четких критериев диагностики [36].

О вариабельности частоты СПВ у специалистов ОРИТ также свидетельствуют результаты исследования М. Е. М. Alvares et al. (2020), которые продемонстрировали, что распространенность данного патологического состояния зависит от многих факторов, начиная от пола и заканчивая наличием специализации и уровнем профессиональной подготовки. Установлено, что среди участников исследования частота встречаемости СПВ достаточно невелика и составляет 0,41% при использовании критериев К. Маслах, в то же время по критериям Грюнфельда она достигает 36,9 (30,82–43,36%). Вероятность эмоционального истощения намного выше среди специалистов неонатальных отделений реанимации и интенсивной терапии (отношение шансов = 3,16) и у сотрудников старше 35 лет (ОШ = 0,32). Кроме того, возраст более 35 лет был фактором риска деперсонализации (ОШ = 0,06). Увеличение продолжительности рабочего времени также было связано с ростом показателей личной неудовлетворенности. Средний медицинский пер-

сонал мужского пола имел более низкие показатели профессионального совершенства, при этом отсутствие регулярных физических нагрузок было связано с более выраженным эмоциональным истощением и меньшей деперсонализацией. Среди врачей, работающих в ОРИТ педиатрического и кардиологического профиля, чувство личного достоинства было значительно выше, в то же время у докторов без ученой степени вероятность снижения показателей личного достоинства была более высока. Полученные авторами результаты свидетельствуют о невысокой частоте СПВ среди медицинского персонала ОРИТ, при этом низкие показатели были характерны для всех 3 составляющих данного синдрома – эмоционального истощения, деперсонализации, личного достоинства [4].

О противоречивости данных, отражающих частоту встречаемости СПВ, также свидетельствуют результаты исследования С. S. A. Castro et al. (2020), которые продемонстрировали, что его встречаемость достаточно высока, составляет 34,3% (27,9–41,4%) и не зависит от категории медицинского персонала ОРИТ. Частота тяжелой или очень тяжелой депрессии составила 12,9%, беспокойства – 11,4% и стресса – 10,5%. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость слабой силы между развитием СПВ и рабочей нагрузкой: $r = -0,148$; $p = 0,035$ [14].

P. Voultsov et al. (2020), проанализировав ответы на вопросы, отражающие наличие СПВ, установили, что у 26,9% респондентов имело место высокое эмоциональное истощение, для 37,5% специалистов была характерна высокая степень деперсонализации и 41,5% респондентов недостаточно высоко или даже низко оценивали личностные достижения. Тревога, страх перед медицинской ошибкой и трудности с самоанализом при необходимости точных действий были независимо связаны с высокой вероятностью развития СПВ. Авторы приходят к интересному выводу, что, хотя СПВ является весьма распространенным явлением среди врачей ОРИТ, его наличие обусловлено только конкретными поведенческими характеристиками и чертами личности, но не связанными с профессиональной деятельностью с факторами [45].

T. E. Purvis et al. (2019) при оценке частоты встречаемости СПВ у медицинского персонала ОРИТ неврологического профиля установили, что 75% респондентов были представлены медицинскими сестрами, средний возраст которых составил 34 года. Показатели эмоционального истощения, деперсонализации и удовлетворенности личными достижениями были следующими: 8 (6–11), 3 (0–6) и 15 (13–16) соответственно. Высокие оценки эмоционального истощения имели место в 45%, а деперсонализации – в 18% случаев. Длительный период работы (от 1 года до 5 лет) был ассоциирован с более высокой вероятностью развития эмоционального истощения по сравнению с трудовым стажем менее 1 года ($p = 0,012$). При оценке вли-

яния духовности (религиозности) на показатели, отражающие наличие СПВ, было установлено, что католицизм является независимым фактором, ассоциированным с более высоким уровнем удовлетворенности личностными достижениями, при этом оценка устойчивости СПВ составила 31 (28–36) балл. Продемонстрировано, что более старший возраст является независимым фактором, определяющим высокий уровень устойчивости к данному синдрому [34].

A. Alhenaidi et al. (2023), оценив частоту СПВ у специалистов ОРИТ медицинских организаций Кувейта, установили, что, несмотря на то, что большинство участников исследования были женатыми мужчинами в возрасте около 39 лет, имеющими опыт работы от 10 до 20 лет, у 54,7% из них имело место профессиональное выгорание, при этом чаще всего оно встречалось у лиц моложе 35 лет, имеющих последипломное образование длительностью от 5 до 10 лет. Кроме этого, они установили, что рабочая нагрузка не является значимым фактором, оказывающим существенное влияние на формирование синдрома профессионального выгорания [3].

В обзоре литературы, выполненном L. Parazian et al. (2023), также была выявлена достаточно высокая распространенность СПВ у сотрудников ОРИТ, которая превышала 40% [33]. J. Wang et al. (2021) продемонстрировали, что среди врачей ОРИТ Китая встречаемость СПВ крайне высокая и составляет 82,1%, при этом тяжелые варианты отмечаются у 38,8% респондентов. Основной причиной развития профессионального выгорания является сложность в принятии клинического решения, однако большое количество детей в семье и удовлетворенность доходами являются независимыми факторами защиты [46]. F. O. Ugwu et al. (2019) также было установлено, что наличие сплоченной семьи с большим количеством ее членов существенно снижает вероятность развития синдрома эмоционального выгорания [44].

Китайские исследователи D. Zhao et al. (2023), сравнив показатели врачей ОРИТ в зависимости от их желания прекратить трудовую деятельность, установили, что основными характеристиками, влияющими на принятие решения, являются должность, количество ночных смен в течение нескольких дней, длительность рабочей недели, удовлетворенность доходами и профессиональной деятельностью, а также возможность карьерного роста [50].

Одним из факторов, определяющих частоту развития СПВ у специалистов, работающих в области медицины критических состояний, является занимаемая должность. В частности, A. Welp et al. (2019), оценив особенности развития данного синдрома у специалистов ОРИТ Швейцарии, установили, что клиницисты, работающие преимущественно в дневное время, сообщили о лучшей организации командной работы и имели более низкие показатели эмоционального выгорания. Врачи, занимающие

руководящие должности, также сообщили о лучшей командной работе и более высоком уровне личных достижений, тогда как у врачей, занимающихся рутинной практической деятельностью, имели место более высокие показатели эмоционального истощения. Наиболее существенное влияние на развитие СПВ оказывала рабочая нагрузка. Врачи, работающие в университетских ОРИТ хирургического и терапевтического профилей, сообщили о более высоком уровне эмоционального истощения и низком качестве организации командной работы по сравнению со специалистами ОРИТ педиатрического и общего профилей [48].

Подобные результаты были получены S. Siddiqui et al. (2023), которые, оценив факторы риска развития СПВ, установили, что наиболее высокий уровень выполнения профессиональных обязанностей отмечался у специалистов ОРИТ в возрасте более 45 лет, при этом рабочая нагрузка у них была менее 15 полных календарных недель в течение года и чаще всего они выступали в качестве медицинских директоров и врачей-консультантов, оказывающих дистанционную консультативную помощь, при этом пациент находился под наблюдением штатных специалистов ОРИТ. Пандемия COVID-19 не оказала никакого влияния на уровень профессиональной ответственности и качество оказания медицинской помощи [40].

G. Elay et al. (2019) продемонстрировали, что наличие выгорания хотя бы по 1 из 3 субшкал было характерно для 99% респондентов, СПВ по 3 субшкалам был диагностирован у 15% сотрудников. Факторами риска истощения были женский пол, работа по сменам и уход за пациентами в терминальном состоянии. Вероятность деперсонализации и неудовлетворенности личностными достижениями была наиболее высока при сменной работе и оказании помощи пациентам в терминальном состоянии [21].

Аналогичные результаты были получены J. Bleicher et al. (2021), которые установили, что частота морального стресса достаточно высока как у врачей, так и медицинских сестер хирургического профиля, при этом наиболее частой его причиной является оказание высокотехнологичной помощи пациентам в терминальном состоянии, излечение которых невозможно, однако сформировавшиеся многолетние традиции не позволяют отказаться от современных методик поддержания жизни и использовать ресурсы паллиативной медицины [10].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает работа S. Siddiqui et al. (2021), которые оценили удовлетворенность профессиональной деятельностью среди врачей-анестезиологов США, имевшими полный курс профессиональной подготовки в области медицины критических состояний и являющимися членами Американской Ассоциации Анестезиологов. Большинство респондентов были мужчинами (72,3%), 98,7% опрошенных имели сертификат «critical care medicine», средний стаж прак-

тической деятельности составил 5 лет. 50% оценили свою профессиональную подготовку на «отлично». Большинство врачей (75%) в настоящее время работают в отделениях анестезиологии-реанимации, уделяя не менее 25% своего времени пациентам в ОРИТ. 89% респондентов вовлечены в образовательную деятельность, 60% сообщили, что занимают руководящие должности, а 37% занимались научной деятельностью. Области неудовлетворенности включали усталость, отсутствие коллегиальности или уважения, отсутствие исследовательской подготовки, снижение удовлетворенности профессиональной деятельностью и выгорание. Анализ показал умеренный уровень удовольствия от работы (49%), баланс между работой и личной жизнью (52%) и высокий уровень выгорания (74%). Основной причиной эмоционального выгорания было недостаточное уважение среди коллег [38]. Дисбаланс между профессиональной деятельностью и личной жизнью, ежедневные конфликты в семье, обусловленные этой проблемой, являются наиболее частым основанием для принятия решения об уходе из специальности [9].

В исследовании O. Arrogante и E. G. Aparicio-Zaldívar (2020), в которое вошли 52 сотрудника ОРИТ (в основном медицинские сестры), установили, что наличие высоких оценок по всем диагностическим шкалам свидетельствует о наличии СПВ и неудовлетворительного состоянии физического и психического здоровья, включая психологическое благополучие. Высокие оценки по шкалам эмоционального истощения и деперсонализации, а также низкая оценка личностных достижений являются предикторами психологического неблагополучия. Эмоциональное истощение является единственным фактором СПВ, который отражал проблемы в сфере физического и психического здоровья. Авторы делают вывод, что СПВ оказывает существенное влияние на состояние здоровья специалистов ОРИТ, что свидетельствует о необходимости его тщательной и своевременной диагностики с целью раннего устранения, что позволит не только улучшить физическое и психо-эмоциональное состояние отдельно взятых специалистов, но и окажет существенное положительное влияние на качество оказания медицинской помощи и безопасность пациентов, уменьшить экономические затраты медицинских учреждений. Реализация программ профилактики СПВ для специалистов, работающих в отделениях интенсивной терапии, необходима во всех организациях, начиная от университетов и заканчивая медицинскими учреждениями даже самого невысокого уровня [5].

Синдром профессионального выгорания у сотрудников педиатрических отделений интенсивной терапии. Моральный дистресс и высокая степень психоэмоционального напряжения является одним из наиболее частых явлений у специалистов педиатрических и неонатальных ОРИТ, особенно при оказании помощи детям с инкурабельными

заболеваниями или находящимися в терминальном состоянии [19, 20]. В то же время сведения, отражающие частоту развития СПВ у специалистов педиатрических ОРИТ, так же, как и у персонала, работающего в ОРИТ для взрослых, достаточно противоречивы [19, 20, 26, 35].

L. Crowe et al. (2021) в обзоре, посвященном СПВ у специалистов педиатрических ОРИТ, анализировали только 20 работ, полностью соответствующих критериям исследования, при этом они установили тяжелые варианты данного состояния у персонала ОРИТ, оказывающего помощь детям, которые встречаются в 62% случаев, а умеренные и легкие – в 19% случаев. Они также отмечают, что во всех исследованиях выявлены проблемы с диагностикой данного синдрома, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [15].

S. Carletto et al. (2022) изучили влияние морального дистресса на вероятность развития СПВ у сотрудников неонатального ОРИТ одного из регионов Италии. В исследование всего было включено 115 человек, среди них было 66,1% медицинских сестер и психотерапевтов, 30,4% врачей и 3,5% человек, обеспечивающих уход за пациентами. Установлено, что частота морального дистресса очень невелика и не имеет существенных статистически значимых различий в зависимости от категории медицинского персонала. Синдром эмоционального выгорания значительно чаще встречался у среднего медицинского персонала (32,9%) и относительно редко у врачей, где он имел место всего лишь в 8,6% случаев. Моральный дистресс ассоциировался с эмоциональным истощением как одним из компонентов синдрома эмоционального выгорания. Наличие духовной составляющей (религиозность) является одним из немногих факторов, противостоящих моральному дистрессу и синдрому профессионального выгорания [12].

M. U. Yazıcı et al. (2021), оценив частоту синдрома профессионального выгорания у специалистов педиатрических отделений неотложной помощи и ОРИТ медицинских учреждений Турции, установили, что он имеет место у 76,1% участников исследования, при этом основным его компонентом было эмоциональное истощение, которое встречалось в 62,5% случаев. Чаще всего СПВ развивался у специалистов отделений неотложной помощи (79,1%), в то время как у персонала ОРИТ показатели были несколько ниже (73,7%), что явилось статистически значимым. В большинстве случаев СПВ имел место у молодых сотрудников, специалистов, работающих менее 1 года, женщин, персонала, занятого на работе более 51 часа в неделю, у лиц с низкой заработной платой, у одиноких или не имеющих детей, не выполняющих регулярные физические упражнения и не имеющих регулярного завтрака, хобби или автомобиля [49].

J. L. Gribben et al. (2019) выявили, что распространенность утомления от сострадания, эмоционального выгорания и удовлетворения от сострадания

у сотрудников педиатрических ОРИТ составила 25,7%, 23,2%, 16,8% соответственно. Женский пол, оценка по шкале «Удовлетворенность состраданием» и беспокойство о рабочей обстановке были важными детерминантами более низких показателей выгорания. Молитва/медитация, общение с более опытными коллегами, присутствие священников во время сообщения родственникам пациента плохих известий были предикторами более высоких показателей удовлетворенности от сострадания, в то время как женский пол, высокие оценки по шкале выгорания, эмоциональное истощение и дистресс при общении с коллегами были предикторами более низкого удовлетворения сострадания [26].

G. A. L. Jones et al. (2020) продемонстрировали, что чаще всего моральный дистресс отмечается у медицинских сестер, причем в большей степени ему подвержены сотрудники молодого возраста. Молодые врачи являются группой риска по реализации синдрома профессионального выгорания. Авторы также отмечают, что вероятность развития морального дистресса, СПВ и постстрессорных расстройств наиболее высока в больших ОРИТ, что свидетельствует о наличии трудностей при осуществлении профессиональной деятельности [30].

D. Dennis et al. (2021), проведя интервью с 19 опытными сотрудниками ОРИТ из 3 медицинских организаций в Австралии и Израиле, установили, что наиболее эффективными методами борьбы с синдромом эмоционального выгорания являются осмысление и выделение времени для обработки информации в ответ на воздействие стрессора при обязательном наличии соответствующей поддержки. 2 наиболее важными процессами, направленными на уменьшение негативных последствий стрессорных воздействий, являются использование рефлексивного обучения и профилактические мероприятия в клинической практике для предотвращения потенциальных ошибок в будущем [17].

S. Nerovich et al. (2023), оценив эффективность дебрифинга после критических инцидентов в педиатрических ОРИТ, пришли к выводу, что данная стратегия позволяет повысить удовлетворенность состраданием, однако не оказывает никакого влияния на развитие СПВ и вторичного посттравматического стресса. Авторы также отмечают, что 74% респондентов сообщили, что обсуждение было «очень полезным» или «достаточно полезным» [32].

H. Wei et al. (2020) были определены 6 основных стратегий самостоятельной профилактики синдрома профессионального выгорания у специалистов педиатрических ОРИТ: поиск смысла в работе, связь с источником энергии, развитие межличностных связей, формирование позитивного отношения, соблюдение эмоциональной гигиены и признание уникальности и вклада в работу [47].

Одной из превентивных стратегий является уменьшение длительности рабочей смены в ОРИТ, что способствует предотвращению эмоционального истощения и способствует уменьшению сроков

лечения пациентов в критическом состоянии, не оказывая никакого негативного влияния на смертность [24].

Синдром профессионального выгорания у специалистов отделений реанимации и интенсивной терапии во время пандемии COVID-19. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 явилась не только катастрофой для людей всей планеты, но и пусковым механизмом для переосмысления проблем оказания медицинской помощи пациентам, находящимся в крайне тяжелом состоянии, нуждающимся в агрессивных мероприятиях интенсивной терапии, в том числе и с позиции синдрома профессионального выгорания медицинского персонала ОРИТ [1, 2, 29].

R. R. L. Fumis et al. (2022) установили, что у 37,2% врачей ОРИТ частного госпиталя имели место критерии СПВ, при этом низкий уровень личных достижений был выявлен у 96,1% опрошенных врачей, высокий уровень деперсонализации и эмоционального истощения – по 51% соответственно. Конфликты при принятии решений между командой ОРИТ и другими лечащими врачами были достаточно частыми и составили 50% от всех случаев. У трети участников был диагностирован COVID-19, 43,1% респондентов сообщили о заражении члена семьи, а 15,7% потеряли кого-то из близких родственников. Все респонденты отметили, что страх перед заражением своих близких был одним из аспектов их жизни, который изменился по сравнению с периодом до пандемии [23]. Аналогичные результаты были получены в исследовании L. Baillat et al. [8].

S. Siddiqui et al. (2022) при анализе ответов респондентов, средний возраст которых составил 44 года, выявили критерии генерализованного тревожного расстройства у 42% врачей ОРИТ. 32% участников исследования сообщили о симптомах тревоги от умеренной до тяжелой степени, при этом чаще всего они встречались у женщин и молодых респондентов. 73% врачей-женщин сообщили, что работа в качестве intensivista во время пандемии усилила их чувство выгорания и 75% всех респондентов считают, что имеющиеся ресурсы для устранения данного патологического состояния бесполезны. Об увеличении личного вклада в оказание неотложной помощи заявили 64% врачей, 30% посчитали, что он не изменился, а 7% высказали мнение, что он снизился. О повышении уровня личных достижений и удовлетворенности своей профессиональной жизнью сообщили 44% респондентов, 28% полагают, что он не претерпел никаких изменений, а 28% сообщили о его снижении: 38% женщин против 24% мужчин; $p = 0,04$ [39].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают результаты исследования D. Trozky et al. (2023), которые установили, что врачи отделения неотложной помощи имели более высокие показатели устойчивости и более низкие уровни выгорания и вторичных постстрессорных расстройств по сравнению с сотрудниками других отделений стационара. В то

же время специалисты отделений терапевтического профиля продемонстрировали самый высокий уровень выгорания, однако в целом врачи продемонстрировали более высокий уровень устойчивости и более низкий уровень выгорания по сравнению с другими сотрудниками [43].

V. Damico et al. (2021) выявили симптомы, свидетельствующие о наличии синдрома профессионального выгорания как минимум у 69% сотрудников ОРИТ, при этом 49,7% имели умеренно-высокий риск эмоционального истощения, 54,8% – деперсонализации и 51,8% – снижение уровня личных профессиональных достижений. Высокий риск эмоционального истощения, умеренный риск деперсонализации (56,3% против 32,2%) и умеренный риск снижения профессиональных достижений (60,7% против 24,2%) отмечены среди сестринского персонала. Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между возрастом и риском развития профессионального выгорания [16].

E. Azoulay et al. (2021) установили, что бессонница имела место у 37,9% респондентов, а 7,7% сотрудников ОРИТ ежедневно принимали психотропный препарат. Симптомы тревоги, депрессии, посттравматического стрессового расстройства и выгорания были зарегистрированы у 60,0%, 36,1%, 28,4% и 45,1% респондентов соответственно [6]. X. Bai et al. (2023) отметили, что риск развития синдрома профессионального выгорания был наиболее высок среди пульмонологов и специалистов, занимающихся вопросами респираторной поддержки [6].

Завершая обсуждение проблемы синдрома профессионального выгорания у врачей отделений анестезиологии и интенсивной терапии во время пандемии COVID-19, нельзя не привести результаты исследования M. G. Frigo et al. (2023), которые установили, что более зрелый возраст сотрудников в сочетании со значительным клиническим опытом работы именно в отделениях интенсивной терапии являются факторами защиты против эмоционального и профессионального выгорания при оказании помощи данной категории пациентов [22].

Выводы

1. Частота синдрома профессионального выгорания у специалистов отделений интенсивной терапии составляет около 40%, что значительно выше, чем у других медицинских специалистов.

2. Синдром профессионального выгорания является кризисным периодом у специалистов среднего возраста (35–45 лет) и обусловлен акцентуацией особенностей высшей нервной деятельности и персональных характеристик личности.

3. Основной группой риска, вероятность развития синдрома профессионального выгорания у которой наиболее высока, является средний медицинский персонал отделений интенсивной терапии.

4. Факторы, отражающие профессиональную деятельность специалиста медицины критических

состояний (рабочая нагрузка, профиль отделения), оказывают лишь косвенное влияние на частоту развития синдрома профессионального выгорания, поэтому их негативное воздействие может быть нивелировано целенаправленным корригирующим воздействием на личностные характеристики.

5. Значительная рабочая нагрузка, низкий уровень мотивации, неудовлетворенность профессиональной деятельностью и отсутствие признания

личностных достижений со стороны коллег и руководства являются основными факторами риска развития синдрома эмоционального выгорания.

6. Высокий уровень профессионализма в сочетании с духовно-моральным компонентом личной жизни специалиста и устранением обратимых негативных факторов медицины критических состояний позволит с высокой вероятностью предотвратить развитие синдрома профессионального выгорания.

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. Корехова М. В., Киров М. Ю., Новикова И. А., Соловьев А. Г. Эмоциональное состояние врачей – анестезиологов-реаниматологов в разные периоды пандемии COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 21–29. DOI:10.21292/2078-5658-2021-18-5-21-29.
2. Мальярчиков А. В., Шаповалов К. Г. Уровень удовлетворенности трудовой деятельностью и степень эмоционального «выгорания» у анестезиологов-реаниматологов, работающих в красной зоне COVID-госпиталя // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 17–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-17-22.
3. Alhenaidi A., Al-Haqan A., Kelendar H. et al. The association of professional burnout and turnover intentions among intensive care units physicians: a cross-sectional study // Inquiry. – 2023. – Vol. 60. – 469580231206253. DOI: 10.1177/00469580231206253.
4. Alvares M. E. M., Thomaz E. B. A. F., Lamy Z. C. et al. Burnout syndrome among healthcare professionals in intensive care units: a cross-sectional population-based study. Síndrome de burnout entre profissionais de saúde nas unidades de terapia intensiva: um estudo transversal com base populacional // Rev Bras Ter Intensiva. – 2020. – Vol. 32, № 2. – P. 251–260. DOI: 10.5935/0103-507x.20200036
5. Arrogante O., Aparicio-Zaldivar E. G. Burnout syndrome in intensive care professionals: relationships with health status and wellbeing. Síndrome de burnout en los profesionales de cuidados intensivos: relaciones con la salud y el bienestar // Enferm Intensiva (Engl Ed). – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 60–70. DOI: 10.1016/j.enfi.2019.03.004.
6. Azoulay E., Pochard F., Reignier J. et al. Symptoms of mental health disorders in critical care physicians facing the second COVID-19 wave: a cross-sectional study // Chest. – 2021. – Vol. 160, № 3. – P. 944–955. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.023.
7. Bai X., Wan Z., Tang J. et al. The prevalence of burnout among pulmonologists or respiratory therapists pre- and post-COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Ann Med. – 2023. – Vol. 55, № 1. – P. 2234392. DOI: 10.1080/07853890.2023.2234392.
8. Baillat L., Vayre E., Préau M. et al. Burnout and brownout in intensive care physicians in the era of covid-19: a qualitative study // Int J Environ Res Public Health. – 2023. – Vol. 20, № 11. – P. 6029. DOI: 10.3390/ijerph20116029.
9. Blanco-Donoso L. M., Moreno-Jiménez J., Hernández-Hurtado M. et al. Daily work-family conflict and burnout to explain the leaving intentions and vitality levels of healthcare workers: interactive effects using an experience-sampling method // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 1932. DOI:10.3390/ijerph18041932.
10. Bleicher J., Place A., Schoenhals S. et al. Drivers of moral distress in surgical intensive care providers: a mixed methods study // J Surg Res. – 2021. – Vol. 266. – P. 292–299. DOI: 10.1016/j.jss.2021.04.017.
11. Burns K. E. A., Fox-Robichaud A., Lorens E. et al. Gender differences in career satisfaction, moral distress, and incivility: a national, cross-sectional survey of Canadian critical care physicians. Différences hommes/femmes en matière de satisfaction professionnelle, de détresse morale et d'incivilité: un sondage national et transversal des médecins intensivistes canadiens // Can J Anaesth. – 2019. – Vol. 66, № 5. – P. 503–511. DOI: 10.1007/s12630-019-01321-y.
12. Carletto S., Ariotti M. C., Garelli G. et al. Moral distress and burnout in neonatal intensive care unit healthcare providers: a cross-sectional study in

REFERENCES

1. Korehova M.V., Kirov M.Yu., Novikova I.A., Soloviev A.G. Emotional state of anesthesiologists and intensivists in different periods of the COVID-19 pandemic. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 21–29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-21-29.
2. Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G. The level of satisfaction with their work and degree of burnout among anesthesiologists and emergency physicians working in the red zone of a COVID hospital. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 17–22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-17-22.
3. Alhenaidi A., Al-Haqan A., Kelendar H. et al. The association of professional burnout and turnover intentions among intensive care units physicians: a cross-sectional study. *Inquiry*, 2023, vol. 60, 469580231206253. DOI: 10.1177/00469580231206253.
4. Alvares M.E.M., Thomaz E.B.A.F., Lamy Z.C. et al. Burnout syndrome among healthcare professionals in intensive care units: a cross-sectional population-based study. Síndrome de burnout entre profissionais de saúde nas unidades de terapia intensiva: um estudo transversal com base populacional. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2020, vol. 32, no. 2, pp. 251–260. DOI: 10.5935/0103-507x.20200036.
5. Arrogante O., Aparicio-Zaldivar E.G. Burnout syndrome in intensive care professionals: relationships with health status and wellbeing. Síndrome de burnout en los profesionales de cuidados intensivos: relaciones con la salud y el bienestar. *Enferm Intensiva (Engl Ed)*, 2020, vol. 31, no. 2, pp. 60–70. DOI: 10.1016/j.enfi.2019.03.004.
6. Azoulay E., Pochard F., Reignier J. et al. Symptoms of mental health disorders in critical care physicians facing the second COVID-19 wave: a cross-sectional study. *Chest*, 2021, vol. 160, no. 3, pp. 944–955. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.023.
7. Bai X., Wan Z., Tang J. et al. The prevalence of burnout among pulmonologists or respiratory therapists pre- and post-COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*, 2023, vol. 55, no. 1, pp. 2234392. DOI: 10.1080/07853890.2023.2234392.
8. Baillat L., Vayre E., Préau M. et al. Burnout and brownout in intensive care physicians in the era of COVID-19: a qualitative study. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, vol. 20, no. 11, pp. 6029. DOI: 10.3390/ijerph20116029.
9. Blanco-Donoso L.M., Moreno-Jiménez J., Hernández-Hurtado M. et al. Daily work-family conflict and burnout to explain the leaving intentions and vitality levels of healthcare workers: interactive effects using an experience-sampling method. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, vol. 18, no. 4, 1932. DOI: 10.3390/ijerph18041932.
10. Bleicher J., Place A., Schoenhals S. et al. Drivers of moral distress in surgical intensive care providers: a mixed methods study. *J Surg Res*, 2021, vol. 266, pp. 292–299. DOI: 10.1016/j.jss.2021.04.017.
11. Burns K.E.A., Fox-Robichaud A., Lorens E. et al. Canadian Critical Care Society. Gender differences in career satisfaction, moral distress, and incivility: a national, cross-sectional survey of Canadian critical care physicians. Différences hommes/femmes en matière de satisfaction professionnelle, de détresse morale et d'incivilité: un sondage national et transversal des médecins intensivistes canadiens. *Can J Anaesth*, 2019, vol. 66, no. 5, pp. 503–511. DOI: 10.1007/s12630-019-01321-y.
12. Carletto S., Ariotti M.C., Garelli G. et al. Moral distress and burnout in neonatal intensive care unit healthcare providers: a cross-sectional study in

- Italy // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 14. – P. 8526. DOI: 10.3390/ijerph19148526.
13. Carmassi C., Dell'Oste V., Bertelloni C.A. et al. Gender and occupational role differences in work-related post-traumatic stress symptoms, burnout and global functioning in emergency healthcare workers // *Intensive Crit Care Nurs*. – 2022. – Vol. 69. – P. 103154. DOI: 10.1016/j.iccn.2021.103154.
 14. Castro C. S. A. A., Timenetsky K. T., Katz M. et al. Burnout syndrome and engagement among critical care providers: a cross-sectional study. Síndrome de burnout e engajamento em profissionais de saúde: um estudo transversal // *Rev Bras Ter Intensiva*. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 381-390. DOI: 10.5935/0103-507X.202000066.
 15. Crowe L., Young J., Turner M. J. What is the prevalence and risk factors of burnout among pediatric intensive care staff (PICU)? A review // *Transl Pediatr*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2825-2835. DOI: 10.21037/tp-20-400.
 16. Damico V., Margosio V., Teli M. et al. Sintomi burnout-correlati tra il personale sanitario italiano di terapia intensiva durante l'emergenza COVID-19. Indagine conoscitiva multicentrica [Burnout-related symptoms among Italian ICU's staff during the COVID-19 emergency. A multicentric survey study] // *Prof Inferm*. – 2021. – Vol. 74, № 3. – P. 166-172. DOI: 10.7429/pi.2021.74166.
 17. Dennis D., van Heerden P. V., Khanna R. et al. Behavioural responses of Intensivists to stressors in Intensive Care // *Occup Med (Lond)*. – 2021. – Vol. 71, № 8. – P. 343-345. DOI: 10.1093/occmed/kqab112.
 18. Dennis D., Vernon van Heerden P., Knott C. et al. The nature and sources of the emotional distress felt by intensivists and the burdens that are carried: A qualitative study // *Aust Crit Care*. – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 52-58. DOI: 10.1016/j.aucc.2021.11.006.
 19. Dombrecht L., Cohen J., Cools F. et al. Psychological support in end-of-life decision-making in neonatal intensive care units: Full population survey among neonatologists and neonatal nurses // *Palliat Med*. – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 430-434. DOI: 10.1177/0269216319888986.
 20. Dryden-Palmer K., Moore G., McNeil C. et al. Moral distress of clinicians in Canadian pediatric and neonatal ICUs // *Pediatr Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 314-323. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002189.
 21. Elay G., Bahar I., Demirkiran H. et al. Severe burnout among critical care workers in Turkey // *Saudi Med J*. – 2019. – Vol. 40, № 9. – P. 943-948. DOI: 10.15537/smj.2019.9.24520.
 22. Frigo M. G., Petrini F., Tritapepe L. et al. Burnout in Italian anesthesiologists and intensivists during the COVID-19 pandemic: a national survey // *Minerva Anestesiol*. – 2023. – Vol. 89, № 3. – P. 188-196. DOI: 10.23736/S0375-9393.22.16737-4.
 23. Fumis R. R. L., Costa E. L. V., Dal'Col S. V. C. et al. Burnout syndrome in intensive care physicians in time of the COVID-19: a cross-sectional study // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. e057272. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057272.
 24. Gershengorn H. B., Pilcher D. V., Litton E. et al. Association between consecutive days worked by intensivists and outcomes for critically ill patients // *Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 594-598. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004202.
 25. Grasso C., Massidda D., Maslak K. Z. et al. Moral distress in healthcare providers who take care of critical pediatric patients throughout Italy-cultural adaptation and validation of the Italian pediatric instrument // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 7. – P. 3880. DOI: 10.3390/ijerph19073880.
 26. Gribben J. L., Kase S. M., Waldman E. D. et al. A cross-sectional analysis of compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction in pediatric critical care physicians in the United States // *Pediatr Crit Care Med*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 213-222. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001803.
 27. Hancock J., Witter T., Comber S. et al. Understanding burnout and moral distress to build resilience: a qualitative study of an interprofessional intensive care unit team // *Can J Anaesth*. – 2020. – Vol. 67, № 11. – P. 1541-1548. DOI: 10.1007/s12630-020-01789-z.
 28. Hu Z., Wang H., Xie J. et al. Burnout in ICU doctors and nurses in mainland China-A national cross-sectional study // *J Crit Care*. – 2021. – Vol. 62. – P. 265-270. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.029.
 29. Hussain M., Amjad M. B., Ahsan J. et al. Implementation of national institute of health guidelines and other factors contributing to work-related burnout in COVID isolation ward and ICU Physicians // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 283-288.
 30. Jones G. A. L., Colville G. A., Ramnarayan P. et al. Psychological impact of working in paediatric intensive care. A UK-wide prevalence study // *Arch Dis Child*. – 2020. – Vol. 105, № 5. – P. 470-475. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317439.
- Italy. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, vol. 19, no. 14, pp. 8526. DOI: 10.3390/ijerph19148526.
13. Carmassi C., Dell'Oste V., Bertelloni C.A. et al. Gender and occupational role differences in work-related post-traumatic stress symptoms, burnout and global functioning in emergency healthcare workers. *Intensive Crit Care Nurs*, 2022, vol. 69, pp. 103154. DOI: 10.1016/j.iccn.2021.103154.
 14. Castro C.S.A.A., Timenetsky K.T., Katz M. et al. Burnout syndrome and engagement among critical care providers: a cross-sectional study. Síndrome de burnout e engajamento em profissionais de saúde: um estudo transversal. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 381-390. DOI: 10.5935/0103-507X.202000066.
 15. Crowe L., Young J., Turner M.J. What is the prevalence and risk factors of burnout among pediatric intensive care staff (PICU)? A review. *Transl Pediatr*, 2021, vol. 10, no. 10, pp. 2825-2835. DOI: 10.21037/tp-20-400.
 16. Damico V., Margosio V., Teli M. et al. Sintomi burnout-correlati tra il personale sanitario italiano di terapia intensiva durante l'emergenza COVID-19. Indagine conoscitiva multicentrica [Burnout-related symptoms among Italian ICU's staff during the COVID-19 emergency. A multicentric survey study]. *Prof Inferm*, 2021, vol. 74, no. 3, pp. 166-172. DOI: 10.7429/pi.2021.74166.
 17. Dennis D., van Heerden P.V., Khanna R. et al. Behavioural responses of Intensivists to stressors in Intensive Care. *Occup Med (Lond)*, 2021, vol. 71, no. 8, pp. 343-345. DOI: 10.1093/occmed/kqab112.
 18. Dennis D., Vernon van Heerden P., Knott C. et al. The nature and sources of the emotional distress felt by intensivists and the burdens that are carried: A qualitative study. *Aust Crit Care*, 2023, vol. 36, no. 1, pp. 52-58. DOI: 10.1016/j.aucc.2021.11.006.
 19. Dombrecht L., Cohen J., Cools F. et al. Psychological support in end-of-life decision-making in neonatal intensive care units: Full population survey among neonatologists and neonatal nurses. *Palliat Med*, 2020, vol. 34, no. 3, pp. 430-434. DOI: 10.1177/0269216319888986.
 20. Dryden-Palmer K., Moore G., McNeil C. et al. Moral distress of clinicians in Canadian pediatric and neonatal ICUs. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 314-323. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002189.
 21. Elay G., Bahar I., Demirkiran H. et al. Severe burnout among critical care workers in Turkey. *Saudi Med J*, 2019, vol. 40, no. 9, pp. 943-948. DOI: 10.15537/smj.2019.9.24520.
 22. Frigo M.G., Petrini F., Tritapepe L. et al. Burnout in Italian anesthesiologists and intensivists during the COVID-19 pandemic: a national survey. *Minerva Anestesiol*, 2023, vol. 89, no. 3, pp. 188-196. DOI: 10.23736/S0375-9393.22.16737-4.
 23. Fumis R.R.L., Costa E.L.V., Dal'Col S.V.C. et al. Burnout syndrome in intensive care physicians in time of the COVID-19: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2022, vol. 12, no. 4, pp. e057272. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057272.
 24. Gershengorn H.B., Pilcher D.V., Litton E. et al. Association between consecutive days worked by intensivists and outcomes for critically ill patients. *Crit Care Med*, 2020, vol. 48, no. 4, pp. 594-598. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004202.
 25. Grasso C., Massidda D., Maslak K.Z. et al. Moral distress in healthcare providers who take care of critical pediatric patients throughout Italy-cultural adaptation and validation of the Italian pediatric instrument. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, vol. 19, no. 7, pp. 3880. DOI: 10.3390/ijerph19073880.
 26. Gribben J.L., Kase S.M., Waldman E.D. et al. A cross-sectional analysis of compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction in pediatric critical care physicians in the United States. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, vol. 20, no. 3, pp. 213-222. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001803.
 27. Hancock J., Witter T., Comber S. et al. Understanding burnout and moral distress to build resilience: a qualitative study of an interprofessional intensive care unit team. *Can J Anaesth*, 2020, vol. 67, no. 11, pp. 1541-1548. DOI: 10.1007/s12630-020-01789-z.
 28. Hu Z., Wang H., Xie J. et al. Burnout in ICU doctors and nurses in mainland China-A national cross-sectional study. *J Crit Care*, 2021, vol. 62, pp. 265-270. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.029.
 29. Hussain M., Amjad M.B., Ahsan J. et al. Implementation of national institute of health guidelines and other factors contributing to work-related burnout in COVID isolation ward and ICU Physicians. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2021, vol. 33, no. 2, pp. 283-288.
 30. Jones G.A.L., Colville G.A., Ramnarayan P. et al. Psychological impact of working in paediatric intensive care. A UK-wide prevalence study. *Arch Dis Child*, 2020, vol. 105, no. 5, pp. 470-475. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317439.

31. Montgomery A., Panagopoulou E., Esmail A. et al. Burnout in healthcare: the case for organisational change // *BMJ*. – 2019. – Vol. 366. – P. 14774. DOI: 10.1136/bmj.l4774.
32. Nerovich C., Derrington S.F., Sorce L.R. et al. Debriefing after critical events is feasible and associated with increased compassion satisfaction in the pediatric intensive care unit // *Crit Care Nurse*. – 2023. – Vol. 43, № 3. – P. 19–27. DOI: 10.4037/ccn2023842.
33. Papazian L., Hraiech S., Loundou A. et al. High-level burnout in physicians and nurses working in adult ICUs: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med*. – 2023. – Vol. 49, № 4. – P. 387–400. DOI:10.1007/s00134-023-07025-8.
34. Purvis T. E., Neurocritical Care and Chaplaincy Study Group, Saylor D. Burnout and resilience among neurosciences critical care unit staff // *Neurocrit Care*. – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 406–410. DOI: 10.1007/s12028-019-00822-4.
35. Ravaldi C., Mosconi L., Mannetti L. et al. Post-traumatic stress symptoms and burnout in healthcare professionals working in neonatal intensive care units: Results from the STRONG study // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1050236. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1050236.
36. Sanfilippo F., Palumbo G. J., Noto A. et al. Prevalence of burnout among intensive care physicians: a systematic review // *Rev Bras Ter Intensiva*. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 458–467. DOI: 10.5935/0103-507X.20200076.
37. Shanafelt T.D., Boone S., Tan L. et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population // *Arch Intern Med*. – 2012. – Vol. 172, № 18. – P. 1377–85.
38. Siddiqui S., Bartels K., Schaefer M. S. et al. Critical Care Medicine Practice: A Pilot Survey of US Anesthesia Critical Care Medicine-trained physicians // *Anesth Analg*. – 2021. – Vol. 132, № 3. – P. 761–769. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005030.
39. Siddiqui S., Tung A., Kelly L. et al. Anxiety, worry, and job satisfaction: effects of COVID-19 care on critical care anesthesiologists // *Can J Anaesth*. – 2022. – Vol. 69, № 4. – P. 552–554. DOI: 10.1007/s12630-022-02188-2.
40. Siddiqui S., Warner M. A., Kelly L. et al. Determinants of professional fulfillment and burnout among intensivists: a national survey by the Society of Critical Care Anesthesiologists in 2022 // *Anesth Analg*. – 2023. – Vol. 137, № 2. – P. 375–382. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006384.
41. Singh R., Volner K., Marlowe D. Provider Burnout // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023.
42. Solms L., van Vianen A.E.M., Theeboom T. et al. Keep the fire burning: a survey study on the role of personal resources for work engagement and burnout in medical residents and specialists in the Netherlands // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, № 11. – e031053. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031053.
43. Trotsky D., Aizik U., Mosery J. et al. Resilience of hospital staff facing COVID-19 pandemic: Lessons from Israel // *Front Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1050261. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1050261.
44. Ugwu F.O., Ugwu C., Njemanze V.C. et al. Family cohesion and family size moderating burnout and recovery connection // *Occup Med (Lond)*. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 28–34. DOI: 10.1093/occmed/kqy155.
45. Voultsos P., Koungali M., Psaroulis K. et al. Burnout syndrome and its association with anxiety and fear of medical errors among intensive care unit physicians: A cross-sectional study // *Anaesth Intensive Care*. – 2020. – Vol. 48, № 2. – P. 134–142. DOI: 10.1177/0310057X20902780.
46. Wang J., Hu B., Peng Z. et al. Prevalence of burnout among intensivists in mainland China: a nationwide cross-sectional survey // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 8. DOI: 10.1186/s13054-020-03439-8.
47. Wei H., Kifner H., Dawes M. E. et al. Self-care strategies to combat burnout among pediatric critical care nurses and physicians // *Crit Care Nurse*. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 44–53. DOI: 10.4037/ccn2020621.
48. Welp A., Rothen H. U., Massarotto P. et al. Teamwork and clinician burnout in Swiss intensive care: the predictive role of workload, and demographic and unit characteristics // *Swiss Med Wkly*. – 2019. – Vol. 149. – w20033. DOI: 10.4414/smw.2019.20033.
49. Yazıcı M. U., Teksam O., Agın H. et al. The burden of burnout syndrome in Pediatric Intensive Care Unit and Pediatric Emergency Department: a multicenter evaluation // *Pediatr Emerg Care*. – 2021. – Vol. 37, № 12. – e955–e961. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001839.
50. Zhao D., Gao F., Liu W. et al. Worrying results on resignation intention for ICU physicians in China: a big data report from 34 provinces // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2023. – Vol. 27, № 9. – P. 3799–3808. DOI:10.26355/eur-rev_202305_32285.
31. Montgomery A., Panagopoulou E., Esmail A. et al. Burnout in healthcare: the case for organisational change. *BMJ*, 2019, vol. 366, pp. 14774. DOI: 10.1136/bmj.l4774.
32. Nerovich C., Derrington S.F., Sorce L.R. et al. Debriefing after critical events is feasible and associated with increased compassion satisfaction in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Nurse*, 2023, vol. 43, no. 3, pp. 19–27. DOI: 10.4037/ccn2023842.
33. Papazian L., Hraiech S., Loundou A. et al. High-level burnout in physicians and nurses working in adult ICUs: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2023, vol. 49, no. 4, pp. 387–400. DOI: 10.1007/s00134-023-07025-8.
34. Purvis T.E., Neurocritical Care and Chaplaincy Study Group, Saylor D. Burnout and Resilience Among Neurosciences Critical Care Unit Staff. *Neurocrit Care*, 2019, vol. 31, no. 2, pp. 406–410. DOI: 10.1007/s12028-019-00822-4.
35. Ravaldi C., Mosconi L., Mannetti L. et al. Post-traumatic stress symptoms and burnout in healthcare professionals working in neonatal intensive care units: Results from the STRONG study. *Front Psychiatry*, 2023, vol. 14, pp. 1050236. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1050236.
36. Sanfilippo F., Palumbo G.J., Noto A. et al. Prevalence of burnout among intensive care physicians: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 458–467. DOI: 10.5935/0103-507X.20200076.
37. Shanafelt T.D., Boone S., Tan L. et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med*, 2012, vol. 172, no. 18, pp. 1377–85.
38. Siddiqui S., Bartels K., Schaefer M.S. et al. Critical care medicine practice: a pilot survey of US anesthesia critical care medicine-trained physicians. *Anesth Analg*, 2021, vol. 132, no. 3, pp. 761–769. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005030.
39. Siddiqui S., Tung A., Kelly L. et al. Anxiety, worry, and job satisfaction: effects of COVID-19 care on critical care anesthesiologists. *Can J Anaesth*, 2022, vol. 69, no. 4, pp. 552–554. DOI: 10.1007/s12630-022-02188-2.
40. Siddiqui S., Warner M.A., Kelly L. et al. Determinants of professional fulfillment and burnout among intensivists: a national survey by the Society of Critical Care Anesthesiologists in 2022. *Anesth Analg*, 2023, vol. 137, no. 2, pp. 375–382. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006384.
41. Singh R., volner K., Marlowe D. Provider Burnout. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023.
42. Solms L., van Vianen A.E.M., Theeboom T. et al. Keep the fire burning: a survey study on the role of personal resources for work engagement and burnout in medical residents and specialists in the Netherlands. *BMJ Open*, 2019, vol. 9, no. 11, pp. e031053. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031053.
43. Trotsky D., Aizik U., Mosery J. et al. Resilience of hospital staff facing COVID-19 pandemic: Lessons from Israel. *Front Public Health*, 2023, vol. 11, pp. 1050261. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1050261.
44. Ugwu F.O., Ugwu C., Njemanze V.C. et al. Family cohesion and family size moderating burnout and recovery connection. *Occup Med (Lond)*, 2019, vol. 69, no. 1, pp. 28–34. DOI: 10.1093/occmed/kqy155.
45. Voultsos P., Koungali M., Psaroulis K. et al. Burnout syndrome and its association with anxiety and fear of medical errors among intensive care unit physicians: A cross-sectional study. *Anaesth Intensive Care*, 2020, vol. 48, no. 2, pp. 134–142. DOI: 10.1177/0310057X20902780.
46. Wang J., Hu B., Peng Z. et al. Prevalence of burnout among intensivists in mainland China: a nationwide cross-sectional survey. *Crit Care*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 8. DOI: 10.1186/s13054-020-03439-8.
47. Wei H., Kifner H., Dawes M.E. et al. Self-care strategies to combat burnout among pediatric critical care nurses and physicians. *Crit Care Nurse*, 2020, vol. 40, no. 2, pp. 44–53. DOI: 10.4037/ccn2020621.
48. Welp A., Rothen H.U., Massarotto P. et al. Teamwork and clinician burnout in Swiss intensive care: the predictive role of workload, and demographic and unit characteristics. *Swiss Med Wkly*, 2019, vol. 149, pp. w20033. DOI: 10.4414/smw.2019.20033.
49. Yazıcı M.U., Teksam O., Agın H. et al. The burden of burnout syndrome in Pediatric Intensive Care Unit and Pediatric Emergency Department: a multicenter evaluation. *Pediatr Emerg Care*, 2021, vol. 37, no. 12, pp. e955–e961. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001839.
50. Zhao D., Gao F., Liu W. et al. Worrying results on resignation intention for ICU physicians in China: a big data report from 34 provinces. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, vol. 27, no. 9, pp. 3799–3808. DOI: 10.26355/eur-rev_202305_32285.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
СПб ГБУЗ «Городская больница №14», 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9.

Иронос Вячеслав Евгеньевич

канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации, Городская больница № 14; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: ironosov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2723-067X

Пишенисов Константин Викторович

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

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

City Hospital № 14, 19/9, Kosinova str., Saint Petersburg, 198099, Russia.

Ironosov Vyacheslav E.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, City Hospital № 14; Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: ironosov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2723-067X

Pshenishov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, 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 Health Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630



Иммунная коррекция у пациентов с сепсисом (обзор литературы)

А. В. СТЕПАНОВ, К. Г. ШАПОВАЛОВ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, РФ

РЕЗЮМЕ

Поиск отечественных публикаций по данной тематике проводили в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных – в базах PubMed и Google Scholar в период 2022–2023 гг. Анализ их показал, что активно изучаемые подходы к иммунной коррекции сепсиса направлены на изменение содержания или активности цитокинов, факторов роста, использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения. При модуляции действия цитокинов используются разнообразные подходы: изменение сродства цитокинов к их рецепторам, продление периода полураспада цитокинов, коррекция их эффекта. Для безопасного и эффективного применения биорегуляторов с целью иммунной коррекции при сепсисе необходимы дополнительные многоцентровые исследования их клинической эффективности, в том числе с учетом стратификации пациентов на отдельные эндотипы и механизмов действия биорегуляторов.

Ключевые слова: сепсис, иммунотерапия, цитокиновый шторм, иммуносупрессия, цитокины, ингибиторы иммунных контрольных точек

Для цитирования: Степанов А. В., Шаповалов К. Г. Иммунная коррекция у пациентов с сепсисом (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 103–111. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-103-111.

Immune correction in patients with sepsis (literature review)

A. V. STEPANOV, K. G. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ABSTRACT

The search for domestic publications on this publication was conducted in the database on the RSCI website, and foreign ones in the PubMed and Google Scholar databases in the period 2022–2023. Their analysis showed that actively studied approaches to the immunocorrection of sepsis are aimed at changing the content or activity of cytokines, growth factors, the use of immune checkpoint inhibitors, as well as myeloid suppressor cells. When modulating the action of cytokines, a variety of approaches are used, such as changing the affinity of cytokines to their receptors, extending the half-life of cytokines and «fine-tuning» the action of cytokines. For the safe and effective use of bioregulators for immunocorrection in sepsis, additional multicenter studies of their clinical effectiveness are needed, including taking into account the stratification of patients into individual endotypes and the mechanisms of action of bioregulators.

Key words: sepsis, immunotherapy, cytokine storm, immunosuppression, cytokines, immune checkpoint inhibitors

For citation: Stepanov A. V., Shapovalov K. G. Immune correction in patients with sepsis (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 103–111. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-103-111.

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

Сепсис – опасный для жизни синдром дисфункции органов, вызванный нарушением регуляции реакции организма на инфекцию. Смертность от сепсиса достаточно высокая, в связи с чем идут поиски дополнительных методов лечения, которые могли бы воздействовать на определенные компоненты патофизиологических сдвигов, в частности в иммунной системе. Пациенты с сепсисом имеют как минимум 2 варианта развития отклонений состояния иммунитета: декомпенсация состояния наступает на фоне иммуносупрессии или из-за реактивации чрезмерного воспаления, вызванного инфекцией [10, 50]. При этом гиперовоспаление и иммуносупрессия могут возникать последовательно или одновременно. Если на ранней стадии системного воспалительного ответа иммунная система быстро уничтожает патогены, иммунный баланс может быть быстро восстановлен. Если возбудители не будут устранены своевременно, это приведет к дисбалансу иммунной регуляции и возможно развитие синдрома стойкого воспаления и иммуносупрессии, что и встречается при различных критических состояниях [1, 26].

За последние десятилетия при изучении патофизиологии сепсиса произошла смена парадигмы,

смещающая акцент с возбудителя на хозяина. Выясняются сложные про- и противовоспалительные механизмы, которые выявили гетерогенность различных синдромов при сепсисе [5, 38].

Неприемлемо высокая смертность от тяжелых инфекций и сепсиса обосновывает понимание необходимости дополнительной иммунотерапии для модуляции нерегулируемой реакции организма. Однако иммунная функция может существенно отличаться у разных пациентов. Подходы к лечению должны учитывать классификацию по эндотипам сепсиса. Классификация пациентов на подгруппы (на основе биомаркеров, стадии заболевания, тяжести) может оказаться эффективной и иметь решающее значение для определения более специфичного лечения, что и должно в конечном итоге привести к улучшению клинических результатов [33, 39].

Целью иммунорегулирующей терапии является восстановление функции иммунных клеток для устранения инфекции, вызвавшей сепсис, и предотвращения вторичных инфекций. У пациентов с сепсисом могут применяться несколько стратегий изменения иммунного статуса, включая воздействие на цитокины, ингибиторы иммунных контрольных точек, клеточный и гуморальный иммунитет и пр.

Влияние на клеточный и гуморальный иммунитет

В конце 1950-х гг. произошел заметный сдвиг приоритетов от иммунохимии к иммунобиологии [30]. Были заложены основные постулаты иммунологии, и началось активное использование различных соединений как из центральных органов иммунитета (тимус и сумка Фабрициуса), так и из периферических структур. Наиболее изученным из этих соединений в настоящее время является синтетический препарат Тимозин (Ta1). Ta1 вырабатывается в вилочковой железе, взаимодействуя с различными Toll-подобными рецепторами (TLR) он может влиять на функции иммунных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры. Клинические исследования продемонстрировали значительную роль Ta1 в иммунных и воспалительных реакциях, а его эффективное использование продемонстрировано при множестве заболеваний с иммунодефицитом. Отмечается, что дальнейшие исследования будут очень полезны для определения того, может ли Ta1 служить терапевтическим средством в сочетании с другими методами лечения для смягчения прогрессирования сепсиса [41].

Биорегуляторы из сумки Фабрициуса (например, бурсопентин) в настоящее время чаще всего используют для усиления иммунного ответа в качестве адьювантов, так как в предыдущих исследованиях был показан их положительный эффект стимуляции В-лимфоцитов [4].

Одними из первых иммунных препаратов использовались также **иммуноглобулины**. Было установлено, что они нейтрализуют эндотоксины и способствует фагоцитарной активности моноцитов и макрофагов. Обоснование их применения вытекает из их биологических свойств, заключающихся как в подавлении чрезмерного иммунного ответа, так и в повышении иммунологических возможностей. К основным ограничениям их использования относятся: неопределенность времени введения в связи с сепсисом и началом септического шока, отсутствие стратификации пациентов по риску, которых очень часто объединяют без учета основных хронических заболеваний, отсутствие информации о концентрациях в крови иммуноглобулина, а также других иммунологических переменных до его введения. Поликлональные внутривенные иммуноглобулины чаще вводят пациентам в критическом состоянии в качестве скорее «терапии отчаяния», чем на основании соответствующих клинических исследований [3].

Цитокиновая и антицитокиновая терапия

Цитокины – одна из наиболее интенсивно изучаемых областей иммунологии, а разработанная цитокиновая терапия представляет собой новую эволюцию иммунотерапии. В частности, пандемия

новой коронавирусной инфекции способствовала широкому изучению применения антицитокиновой терапии [5]. Цитокины могут выполнять двойную роль: быть стимуляторами или ингибиторами и обладать про- и противовоспалительными свойствами. Сложные взаимодействия между цитокинами, эндотелием и иммунными клетками ответственны за тяжелые состояния при сепсисе и приводят к «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности. В частности, проводится много исследований по восстановлению нарушенного иммунитета при сепсисе с помощью как самих цитокинов, так и их антагонистов: интерлейкин-1 (IL1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-7 (IL-7), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-15 (IL-15), интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF), трансформирующий фактор роста (TGF) и другие [6].

IL-7 увеличивает количество лимфоцитов и ускоряет их восстановление у пациентов с сепсисом. IL-7 обеспечивает важные сигналы выживания и роста для нескольких типов клеток иммунной системы, обладает сильными антиапоптотическими свойствами. Проблемы с выработкой IL-7 вызывают иммунодефицит, а избыточные функции способствуют аутоиммунитету и лейкемии. Моноклональные антитела, блокирующие рецептор IL-7, изучаются при аутоиммунных заболеваниях и лейкозах. Исследования в настоящее время направлены на усиление его активности при иммунодефицитах и сепсисе [47].

В большинстве работ подчеркивается важность мониторинга уровня IL-7 у пациентов с сепсисом и септическим шоком, поскольку низкие уровни этого цитокина были связаны с повышенным риском смертности. Перспективна возможность использования IL-7 в качестве биомаркера для выявления пациентов с более высоким риском смертности, которым может потребоваться более агрессивное лечение. У пациентов с глубокой лимфопенией и истощением Т-клеток введение рекомбинантного IL-7 приводило к коррекции иммунного статуса. Требуется определение соответствующих маркеров для тщательного отбора пациентов и установление подходящих сроков для начала такой терапии [7].

IL-15 секретируется преимущественно дендритными клетками, моноцитами и эпителиальными клетками. IL-15 может действовать как на врожденную, так и на адаптивную иммунную систему. В системе врожденного иммунитета IL-15 отвечает за развитие и поддержание гомеостаза НК-клеток и созревание макрофагов, за усиление нейтрофилов в ответ на микробную инфекцию. Для адаптивной иммунной системы роль IL-15 включает стимулирование пролиферации CD8⁺ Т-клеток памяти, индукцию Treg и усиленную пролиферацию клеток Th17 и клеток Th1/Th17 [22].

N-803 – растворимый суперагонист IL-15, используется в клинических испытаниях у больных раком. Также перспективно применение N-803 при

сепсисе, так как он регулирует работу иммунных клеток, участвующие в борьбе с инфекцией [9].

Стимуляция CD8⁺Treg рекомбинантным мышьяком IL-15 предотвращала вызванное липополисахаридом (ЛПС) повреждение тканей и в конечном итоге улучшало исход эндотоксического шока. При этом снижалась выраженность неконтролируемого иммунного ответа [31].

IL-10 является важным иммунорегуляторным цитокином, который подавляет и прекращает воспалительные иммунные реакции, в основном за счет ингибирования активации моноцитов и макрофагов. IL-10 продуцируется как лимфоцитами, так и макрофагами, и обладает как противовоспалительными, так и иммуносупрессивными свойствами. Экспериментальные исследования на грызунах и приматах продемонстрировали, что эндогенно продуцируемый, а также вводимый IL-10 может снижать выраженность воспалительной реакции и улучшать исход, прежде всего на моделях эндотоксемического и бактериемического шока. Введение рекомбинантного IL-10 привело к смещению работы макрофагов в сторону противовоспалительного ответа. Лечение IL-10 значительно подавляло выработку свободных радикалов. Повышенная антиоксидантная активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы обеспечивала защиту от сепсиса, вызванного ЛПС [36].

Применение **IL-12**, **TNF-α**, **IL-10** при сепсисе снижало уровень окислительного стресса и нарушало передачу воспалительных сигналов перитонеальными макрофагами. Также введение этих соединений уменьшало количество воспалительных осложнений инфекции *S. aureus* [8].

При сепсисе примерно у 5–10% пациентов наблюдается молниеносное гипервоспаление – состояние, известное как Macrophage activation-like syndrome (MALS). Анализ рандомизированного клинического исследования показал, что лечение анакинрой (рекомбинантным антагонистом рецептора IL-1), обеспечивало 30% снижение 28-дневной смертности среди пациентов, имеющих фенотипические характеристики, совместимые с MALS [19]. Также показано, что применение анакинры приводило к улучшению клинических исходов у пациентов при сепсисе с признаками активации макрофагов и гиперферритинемией [28].

IL-1β при лечении сепсиса обладает двояким действием, а именно – раннее лечение низкими дозами может оказывать защитный эффект за счет восстановления функции иммунных клеток, но его дополнительное введение может привести и стимуляции воспалительной реакции и увеличить смертность пациентов с сепсисом [6].

IL-6 влиял на исход инфекции у мышей и выполнял защитную роль, прежде всего через макрофаги. Дефицит IL-6 приводит к увеличению гибели макрофагов в легких и усугублению воспаления легких. Экзогенное введение IL-6 может уменьшить гибель макрофагов и облегчить воспаление легочной

ткани. IL-6 предупреждал вызванную *Streptococcus pneumoniae* гибель макрофагов легких путем ингибирования пироптоза. Авторы отмечают, что IL-6 является важным фактором контроля бактериальной инвазии и гомеостатическим координатором пневмококкового сепсиса [13].

Повышенный уровень **IL-13** благоприятен для восстановления функции сердца при сепсисе. Результаты показали, что введение IL-13 напрямую ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, вызванный ЛПС. Полученные результаты, возможно, могут помочь в лечении кардиомиопатии, вызванной сепсисом [15].

Введение экзогенного **IL-17A** может снизить летальную воспалительную реакцию, вызванную сепсисом, индуцированным перевязкой и пункцией слепой кишки. А также IL-17A уменьшает повреждение печени и почек и улучшает 7-дневную выживаемость мышей с сепсисом [23].

IFN представляет собой группу цитокинов с широкими иммунорегуляторными функциями, которые играют решающую роль в обеспечении ряда иммунных ответов, в том числе способствуют противовирусной активности, облегчают активацию макрофагов, контролируют баланс субпопуляций Т-хелперов и регулируют клеточный апоптоз и пролиферацию лимфоцитов [24]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование ImmunoSep (NCT04990232), в котором пациентов распределяют для лечения анакинрой или рекомбинантным гамма-интерфероном с учетом иммунных признаков (активации макрофагов и признаки иммунопаралича). В работе представлен многообещающий подход, направленный на ведение пациентов с сепсисом путем использования стратификации больных и идентификация иммунных эндотипов с помощью биомаркеров [12].

TNF играет центральную роль в организации воспалительного иммунного ответа. Терапия, нейтрализующая TNF, оказалась очень успешной для лечения хронических воспалительных и аутоиммунных патологий. За прошедшие годы было одобрено 5 различных препаратов, нейтрализующих TNF на основе антител, для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, болезни Крона и язвенного колита. Значительно меньше работ по роли TNF при сепсисе [27].

При сепсисе уровень TNFα в крови повышается примерно в 10 раз. Концентрация TNFα была связана со смертностью от сепсиса, но не с тяжестью сепсиса, органной дисфункцией или микробиологической причиной сепсиса [11].

Рецептор-ловушка 3 (**DcR3**), растворимый гликозилированный белок из суперсемейства рецепторов TNF, играет роль в опухолевых и воспалительных заболеваниях. DcR3 отдельно или в сочетании с другими маркерами показал многообещающие результаты в ранней диагностике сепсиса. Более того, DcR3

является мультипотентным иммуномодулятором, который может блокировать апоптоз лимфоцитов и передачу воспалительных сигналов. Он также регулирует дифференцировку Т-клеток и макрофагов, модулирует иммунный статус и может быть потенциальным препаратом для лечения сепсиса [40].

Разработка молекулярно-клонированных миелоидных гемопоэтических факторов роста (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, **G-CSF** и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, **GM-CSF**) более 30 лет назад повысила безопасность и эффективность химиотерапии и лучевой терапии при опухолях. Они восстанавливают повреждения функции костного мозга, а также используются для мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга в кровь. Хорошо известные G-CSF (филграстим, пегфилграстим и их аналоги) и GM-CSF (сарграмостим) являются 2 наиболее распространенными типами гемопоэтических факторов роста. Также достаточно широко используются антитела к этим факторам. Рассматривается применение этих препаратов при сепсисе. Так, применение молекулярно-клонированных миелоидных гемопоэтических факторов роста (G-CSF), (GM-CSF), IFN- γ и мезенхимальная терапия стволовыми клетками в определенных случаях помогает восстановить иммунный статус при сепсисе [42]. Сарграмостим (rhuGM-CSF) продемонстрировал клиническую пользу за счет сокращения продолжительности госпитализации и снижения риска вторичной инфекции. Хотя rhuGM-CSF показал пользу для разблокировки иммунопаралича, связанного с сепсисом, отсутствие стандартизированного проверенного метода использования до сих пор препятствует его широкому применению [17].

Использование супрессорных клеток миелоидного происхождения

Миелоидные супрессорные клетки (**MDSC**) представляют собой гетерогенную популяцию патологически активированных миелоидных предшественников и относительно незрелых миелоидных клеток, которые накапливаются при многих патологических состояниях. В настоящее время MDSC можно разделить на 2 основные подгруппы: полиморфно-ядерные (PMN)-MDSC и моноцитарные (M)-MDSC. PMN-MDSC имеют много общих морфологических и фенотипических характеристик с нейтрофилами, тогда как M-MDSC сходны с моноцитами [32]. К сожалению, консенсус по определению MDSC человека на основе фенотипической характеристики в настоящее время отсутствует, и опубликованные результаты были получены с использованием различных фенотипов либо из цельной крови, либо из фракции, обогащенной MDSC, выделенной на градиенте с фиколлом [34].

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) были первоначально идентифицированы у людей

и мышей с раком. Было показано, что они значительно подавляют противоопухолевый иммунитет, опосредованный Т- и NK-клетками. Воспаление является центральным признаком многих патологий и является доминирующей движущей силой накопления и функционирования MDSC. Хотя роль MDSC негативна при раке, они перспективны в условиях, когда клеточный иммунитет гиперактивен. MDSC можно использовать в качестве терапевтических средств, для снижения повреждения клеточного иммунитета. Они играют важную роль в ингибировании врожденных и адаптивных иммунных реакций и являются частью иммунного ответа при сепсисе. Число MDSC повышается при любой внутрибольничной инфекции и очень сильно увеличено у пациентов с сепсисом. Однако их характеристики и функциональные механизмы при сепсисе до конца не изучены [49].

Воздействие на контрольные иммунные точки

Другим весьма перспективным направлением является воздействие на контрольные иммунные точки на поверхности различных клеток. Наиболее изученными являются белок-1 программируемой клеточной смерти (PD-1) и природный рецептор PD-1 (PD-L1). Исследования показали, что PD-1 и PD-L1 тесно связаны с прогрессированием рака человека и являются многообещающими агентами для его терапии. Более того, взаимодействие PD-1 и PD-L1 является одним из важных механизмов, с помощью которых клетки опухоли человека вызывают ускользание от иммунитета. Несколько препаратов, нацеленных на ингибиторы контрольных точек, включая PD-1 и PD-L1, были разработаны и одобрены для лечения различных видов рака [44], но ни один такой метод лечения не был одобрен для лечения сепсиса. Направляя иммуносупрессию, особенно с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек, доклинические исследования продемонстрировали обращение вспять дисфункций иммунных клеток и установление устойчивости хозяина к инфекции [26]. Так, ингибирование PD-1 с помощью ниволумаба является перспективным методом лечения пациентов с иммуносупрессией, вызванной сепсисом. При этом происходит реактивация функции Т-лимфоцитов и восстановление иммунитета для борьбы с инфекцией [14].

Из других молекул иммунных контрольных точек наиболее интересными являются: цитотоксический антиген Т-лимфоцитов-4 – cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 (CTLA-4), Т-клеточный мембранный белок-3 – T-cell membrane-3 (TIM-3), ген активации лимфоцитов-3 – Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) и рецептор аттенуатор В- и Т-лимфоцитов – B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA).

Цитотоксический CTLA-4 представляет собой молекулу иммунного контроля, которая в основном экспрессируется на активированных Т-клетках и регуляторных Т-клетках (Treg), ингибирует

активацию Т-клеток и регулирует иммунный гомеостаз. Учитывая важное участие CTLA-4 в биологии Т-клеток, были разработаны подходы к иммунотерапии, нацеленные на CTLA-4, для лечения аутоиммунных заболеваний, а также рака [18].

ТІМ-3 идентифицирован на поверхности Т-хелперов 1 (Th1), на цитотоксических лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, естественных клетках-киллерах и дендритных клетках. ТІМ-3 играет ключевую роль в иммунорегуляции. Ингибирующая контрольная точка ТІМ-3 экспрессируется на поверхности клеток в большинстве случаев рака, при хронических аутоиммунных заболеваниях, воспалительных желудочно-кишечных заболеваниях, некоторых вирусных и паразитарных заболеваниях [2]. Экспрессия Тім-3 была повышена в CD8⁺ Т-клетках селезенки мышей с сепсисом. На ранней стадии сепсиса блокирование Тім-3 антителами против Тім-3 снижало тяжесть сепсиса. Антитела против Тім-3 также уменьшали тяжесть воспалительных реакций и апоптоз лимфоцитов у септических мышей [25]. Существует тесная корреляция между экспрессией Тім-3 и функциональным статусом НК-клеток у пациентов с сепсисом. Повышенная экспрессия Тім-3 способствовала активации и апоптозу НК-клеток на ранней стадии сепсиса, что приводило к ухудшению состояния. Блокирование активности Тім-3 защитило мышей от септического заражения [48].

LAG-3 (CD223) выполняет регуляторную роль, сравнимую с PD-L1 и CTLA-4, которая заключается в ингибировании иммунитета, пролиферации клеток и секреции цитокинов. LAG-3 после стимуляции антигеном экспрессируется на клетках Treg, естественных киллерах, НК-клетках, активированных Т-лимфоцитах хелперах, В-клетках и дендритных клетках. Высокая экспрессия LAG-3 была обнаружена при различных опухолях. Экспрессия его в основном была связана с плохими исходами, включая прогрессирование опухоли, резистентностью к лечению и метастазированием. До сих пор не ясно, будет ли положительный результат LAG-3 при выборе терапии. Для большей эффективности применения LAG-3 требуется возможность поиска новых биомаркеров [16].

Недавнее внедрение моноклональных антител, воздействующих на иммунные контрольные точки для регуляции противоопухолевого иммунитета, произвело революцию в лечении рака. Терапевтический успех терапии на основе блокады иммунных контрольных точек (ICB) в основном зависит от блокады PD-1/PD-L1 и CTLA-4. Однако иногда неэффективный общий ответ у пациента и отсутствие надежных прогностических биомаркеров являются основными ловушками, ограничивающими успех иммунотерапии. Возможно, новой мишенью для иммунотерапии рака станет BTLA. Нарушение регуляции BTLA часто встречается и связано с плохим прогнозом при солидных и гематологических злокачественных новообразованиях. Связывание рецептора BTLA с лигандом HVEM (медиатор

входа герпесвируса) на поверхности Т-клеток приводит к снижению активации клеток, продукции цитокинов и пролиферации. До сих пор комплекс BTLA-HVEM в основном изучается при раке и лечении аутоиммунных заболеваний. Однако устойчивое повышение уровня BTLA через неделю после госпитализации связано с высокой смертностью у пациентов с сепсисом. BTLA поэтому может быть индикатором устойчивой иммунной дисрегуляции и прогностическим инструментом при сепсисе [20].

Доклинические и начальные клинические исследования показали, что концентрация молекул иммунных контрольных точек, таких как цитотоксические антигены PD-1, PD-L1 CTLA-4, ТІМ-3, LAG-3 и BTLA, увеличивается на иммунных клетках во время сепсиса и предположительно является одним из основных факторов, вызывающих дисфункцию иммунных клеток. Эти ингибирующие регуляторы препятствуют иммунным реакциям, необходимым для уничтожения патогенов. Показано также, что взаимодействие этих молекул с различными иммунными клетками приводит к ингибированию функции врожденного иммунитета, а также сопровождается нарушением компетентности Т-клеток. Первые ранние клинические испытания на людях показали положительное влияние ингибиторов контрольных точек на иммунологические функции и маркеры при сепсисе. Однако необходимы дальнейшие усилия, особенно для определения подходящих пациентов для лечения (т. е. с использованием индивидуального подхода) и установления оптимального времени для начала восстановления иммунитета [35].

Проблемы в коррекции изменений иммунитета при сепсисе

Понимание гетерогенности сепсиса, изучение динамики различных фаз сепсиса и применение точной индивидуализированной терапии являются целями будущих исследований. В ряде работ авторы уже попытались разделить пациентов на более однородные подгруппы на основе общих особенностей их иммунного ответа. При этом результаты терапии были лучше, чем в общей популяции [26, 46].

Цитокины представляют собой секретлируемые сигнальные белки, которые играют важную роль в развитии иммунных ответов. Хотя уникальная способность цитокинов контролировать иммунную функцию при инфекционных заболеваниях вызвала клинический интерес, использование терапии на их основе ограничено. Частично это связано со способностью цитокинов действовать на многие типы клеток и влиять на разнообразные биологические функции, что в итоге может приводить к отсутствию их эффективности. Недавние исследования, опирающиеся на структурную биологию, белковую инженерию и фармакологию рецепторов, открыли новое понимание механизмов активации рецепторов цитокинов, продемонстрировав, что многие аспекты функции цитокинов легко настраиваемы [37].

Эффективность и безопасность клинического применения цитокинов требует проведения дополнительных исследований с позиций доказательной медицины. Такая ситуация связана с плейотропией цитокиновых рецепторов и нежелательной активацией нецелевых клеток. Искусственная модификация передачи сигналов цитокинов посредством белковой инженерии и синтетической иммунологии становится все более осуществима благодаря более глубокому пониманию структурных принципов и функциональных сигналов взаимодействий цитокинов и рецепторов [50].

Другим фактором неэффективности иммунотерапии является короткий период полувыведения большинства воспалительных цитокинов, что часто усложняет их использование. Например, TNF имеет чрезвычайно короткий период полураспада – 20 мин. У IL-1 β более длительный период полураспада – 90 мин. Период полувыведения IL-6 составляет 15 часов, а IL-10 – 2–5 часов. Цитокины могут быть полезными инструментами в прогнозировании септических осложнений, таких как ПОН или сепсис, но короткий период полувыведения большинства цитокинов резко ограничивает их как прогностический, так и лечебный потенциал [45].

Перспективы иммунокорригирующей терапии сепсиса

Хотя понимание патогенеза сепсиса в последние годы значительно улучшилось, предстоит еще пройти долгий путь, чтобы воплотить все новые открытия в эффективные методы лечения. Это требует более глубокого и всестороннего понимания иммунопатогенеза сепсиса. Ожидается, что достижения в области цитокиновой терапии будут развиваться в нескольких направлениях:

- во-первых, технологические инновации для переработки цитокинов и доставки их к месту патологических изменений;
- во-вторых, улучшенный дизайн исследований, сложная стратификация пациентов и подходы, основанные на точной медицине.

Оба направления необходимы для того, чтобы воспользоваться преимуществами новой цитокиновой терапии при сепсисе. Ожидается появление новых подходов для улучшения активности, продолжительности жизни, фармакокинетики и доставки цитокинов к органам мишеням. Текущие усилия сосредоточены главным образом на разработке агонистов цитокиновых рецепторов. Однако биоинженерия может также улучшить методы лечения, направленные на подавление экспрессии цитокинов. Также технологии, позволяющие контролировать экспрессию цитокинов на генетическом уровне, вероятно, возникнут как более эффективные варианты цитокиновой терапии [37].

При модуляции действия цитокинов используются широкие стратегии, включая изменение сродства цитокинов к их рецепторам, продление периода полураспада цитокинов *in vivo* и тонкую настройку действия цитокинов. Эта область быстро расширяется, прилагаются значительные усилия по созданию улучшенных методов лечения целого ряда заболеваний, в том числе сепсиса [21].

Наконец, расширение знаний о взаимосвязях структуры и функции наночастиц приведет к разработке лекарств на основе наномедицины с улучшенными профилями биораспределения и возможностями точного таргетирования на различные звенья иммунной системы [43].

Заключение

В настоящее время с целью иммунной коррекции при сепсисе апробированы разнообразные подходы: изменение содержания или активности цитокинов, факторов роста, использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения. Однако для безопасного и эффективного применения этих направлений терапии необходимы дополнительные многоцентровые исследования клинической эффективности предлагаемых методик, в том числе с учетом индивидуальных особенностей пациентов и механизмов действия биорегуляторов.

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. Петрова М. В., Бутров А. В., Кулабухов В. В. и др. Аспекты формирования энцефалопатии и миокардиопатии при сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 84–91. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-84-91.
2. Bailly C., Thuru X., Goossens L. et al. Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases // *Biochem. Pharmacol.* – 2023. – № 209. – P. 115445. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445.
3. Berlot G., Zanchi S., Moro E. et al. The role of the intravenous IgA and IgM-enriched immunoglobulin preparation in the treatment of sepsis and septic shock // *J. Clin. Med.* – 2023. – № 12. – P. 4614–4645. DOI: 10.3390/jcm12144645.

REFERENCES

1. Petrova M.V., Butrov A.V., Kulabukhov V.V. et al. Aspects of the formation of encephalopathy and myocardopathy in sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 5, pp. 84–91. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-84-91.
2. Bailly C., Thuru X., Goossens L. et al., Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases. *Biochem. Pharmacol.*, 2023, no. 209, pp. 115445. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445.
3. Berlot G., Zanchi S., Moro E. et al. The Role of the Intravenous IgA and IgM-Enriched Immunoglobulin Preparation in the Treatment of Sepsis and Septic Shock. *J. Clin. Med.*, 2023, no. 12, pp. 4614–4645. DOI: 10.3390/jcm12144645.

4. Cai J, Zhang Z, Li C. et al. Bursal-derived BP7 induces the mirna molecular basis of chicken macrophages and promotes the differentiation of b cells // *Vaccines (Basel)*. – 2022. – Vol. 18, № 10. – P. 1911–1960. DOI: 10.3390/vaccines10111960.
5. Cavaillon J. M. During sepsis and COVID-19, the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses are concomitant // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 65, № 2. – P. 183–187. DOI: 10.1007/s12016-023-08965-1.
6. Chen Y, Dong P, Zhang X. Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2023. – Vol. 35, № 2. – P. 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
7. Daix T, Mathonnet A., Brakenridge S. et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Ann Intensive Care.* – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 1–17. DOI: 10.1186/s13613-023-01109-w.
8. Dutta P, Bishayi B. IL-10 in combination with IL-12 and TNF- α attenuates CXCL8/CXCR1 axis in peritoneal macrophages of mice infected with *Staphylococcus aureus* through the TNFR1-IL-1R-NF- κ B pathway // *Int. Immunopharmacol.* – 2023. – № 120. – P. 110297. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110297.
9. Ellis-Connell A. L., Balgeman A. J., Harwood O. E. et al. Control of simian immunodeficiency virus infection in prophylactically vaccinated, antiretroviral treatment-naive macaques is required for the most efficacious CD8 T Cell response during treatment with the interleukin-15 superagonist N-803 // *J. Virol.* – 2022. – Vol. 96, № 20. – P. e0118522. DOI: 10.1128/jvi.01185-22.
10. Fu X., Liu Z., Wang Y. advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis // *J. Inflamm. Res.* – 2023. – Vol. 8, № 16. – P. 3967–3981. DOI: 10.2147/JIR.S426007.
11. Gharamti A. A., Samara O., Monzon A. et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy Volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis // *Cytokine.* – 2022. – № 158. – P. 156006. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156006.
12. Giamarellos-Bourboulis E. J., Dimopoulos G., Flohé S. et al. The European shock society meets the immunosep consortium for personalizet sepsis treatment // *Shock.* – 2023. – Vol. 59, № 1. – P. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001955.
13. Gou X., Xu W., Liu Y. et al. IL-6 prevents lung macrophage death and lung inflammation injury by inhibiting GSDME- and GSDMD-mediated pyroptosis during pneumococcal pneumosepsis // *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. e0204921. DOI: 10.1128/spectrum.02049-21.
14. Haak D. A. C., Otten L. S., Koenen H. J. P. M. et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression // *Clin. Transl. Sci.* – 2023. – Vol. 16, № 6. – P. 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503.
15. Hong T., Li S., Guo X. et al. IL-13 derived type 2 innate lymphocytes ameliorates cardiomyocyte apoptosis through STAT3 signaling pathway // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 742662. DOI: 10.3389/fcell.2021.742662.
16. Ibrahim R., Saleh K., Chahine C. et al. LAG-3 Inhibitors: Novel Immune Checkpoint Inhibitors Changing the Landscape of Immunotherapy // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 1878. DOI: 10.3390/biomedicines11071878.
17. Joshi I., Carney W. P., Rock E. P. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 7, № 14. – P. 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
18. Kim G. R., Choi J. M. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950451/> // *Mol. Cells.* – 2022. – Vol. 45, № 8. – P. 513–521. DOI: 10.14348/molcells.2022.2056.
19. Kotsaki A., Pickkers P., Bauer M. et al. ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis) international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomised clinical trial: study protocol // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. e067251. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067251.
20. Lange A., Cajander S., Magnuson A. et al. Sustained elevation of soluble B- and T- lymphocyte attenuator predicts long-term mortality in patients with bacteremia and sepsis // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. e0265818. DOI: 10.1371/journal.pone.0265818.
21. Leonard W. J., Lin J. X. Strategies to therapeutically modulate cytokine action // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2023. – Vol. 22, № 10. – P. 827–854. DOI: 10.1038/s41573-023-00746-x.
22. Leśnik P., Janc J., Mierzchala-Pasierb M. et al. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock: Correlation with inflammatory markers and mortality // *Cytokine.* – 2023. – № 169. – P. 156277. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156277.
23. Liang Y., Guan C., Meng H. et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37366124/> Effects of interleukin-17A on liver and kidney injury and prognosis in septic mice // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 592–597. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230110-00011.
4. Cai J, Zhang Z, Li C. et al. Bursal-Derived BP7 Induces the miRNA Molecular Basis of Chicken Macrophages and Promotes the Differentiation of B Cells. *Vaccines (Basel)*, 2022, vol. 18, no. 10, pp.1911–1960. DOI: 10.3390/vaccines10111960.
5. Cavaillon J.M. During Sepsis and COVID-19, the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses are concomitant. *Clin. Rev. Allergy Immunol*, 2023, vol. 65, no. 2, pp. 183–187. DOI: 10.1007/s12016-023-08965-1.
6. Chen Y, Dong P, Zhang X. Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2023, vol. 35, no. 2, pp. 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
7. Daix T, Mathonnet A., Brakenridge S. et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intensive Care*, 2023, vol. 12, no. 13, pp. 1–17. DOI: 10.1186/s13613-023-01109-w.
8. Dutta P, Bishayi B. IL-10 in combination with IL-12 and TNF- α attenuates CXCL8/CXCR1 axis in peritoneal macrophages of mice infected with *Staphylococcus aureus* through the TNFR1-IL-1R-NF- κ B pathway. *Int. Immunopharmacol*, 2023, no. 120, pp. 110297. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110297.
9. Ellis-Connell A.L., Balgeman A.J., Harwood O.E. et al. Control of simian immunodeficiency virus infection in prophylactically vaccinated, antiretroviral treatment-naive macaques is required for the most efficacious CD8 T cell response during treatment with the Interleukin-15 superagonist N-803. *J. Virol*, 2022, vol. 96, no. 20, pp. e0118522. DOI: 10.1128/jvi.01185-22.
10. Fu X., Liu Z., Wang Y. Advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis. *J. Inflamm. Res*, 2023, vol. 8, no. 16, pp. 3967–3981. DOI: 10.2147/JIR.S426007.
11. Gharamti A.A., Samara O., Monzon A. et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 2022, no. 158, pp. 156006. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156006.
12. Giamarellos-Bourboulis E.J., Dimopoulos G., Flohé S. et al. The European shock society meets the immunosep consortium for personalizet sepsis treatment. *Shock*, 2023, vol. 59, no. 1, pp. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001955.
13. Gou X., Xu W., Liu Y. et al. IL-6 prevents lung macrophage death and lung inflammation injury by inhibiting GSDME- and GSDMD-mediated pyroptosis during pneumococcal pneumosepsis. *Microbiol. Spectr*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. e0204921. DOI: 10.1128/spectrum.02049-21.
14. Haak D.A.C., Otten L.S., Koenen H.J.P.M. et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression. *Clin. Transl. Sci*, 2023, vol. 16, no. 6, pp. 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503.
15. Hong T., Li S., Guo X. et al. IL-13 derived type 2 innate lymphocytes ameliorates cardiomyocyte apoptosis through STAT3 signaling pathway. *Front. Cell Dev. Biol*, 2021, vol. 20, no. 9, pp. 742662. DOI: 10.3389/fcell.2021.742662.
16. Ibrahim R., Saleh K., Chahine C. et al. LAG-3 inhibitors: novel immune checkpoint inhibitors changing the landscape of immunotherapy. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 7, pp. 1878. DOI: 10.3390/biomedicines11071878.
17. Joshi I., Carney W.P., Rock E.P. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. *Front Immunol*, 2023, vol. 7, no. 14, pp. 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
18. Kim G.R., Choi J.M. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy. *Mol. Cells*, 2022, vol. 45, no. 8, pp. 513–521. DOI: 10.14348/molcells.2022.2056.
19. Kotsaki A., Pickkers P., Bauer M. et al. ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis) international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open*, 2022, vol. 12, no. 12, pp. e067251. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067251.
20. Lange A., Cajander S., Magnuson A. et al. Sustained elevation of soluble B- and T- lymphocyte attenuator predicts long-term mortality in patients with bacteremia and sepsis. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. e0265818. DOI: 10.1371/journal.pone.0265818.
21. Leonard W.J., Lin J.X. Strategies to therapeutically modulate cytokine action. *Nat. Rev. Drug. Discov*, 2023, vol. 22, no. 10, pp. 827–854. DOI: 10.1038/s41573-023-00746-x.
22. Leśnik P., Janc J., Mierzchala-Pasierb M. et al. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock: Correlation with inflammatory markers and mortality. *Cytokine*, 2023, no. 169, pp. 156277. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156277.
23. Liang Y., Guan C., Meng H. et al. Effects of interleukin-17A on liver and kidney injury and prognosis in septic mice. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2023, vol. 35, no. 6, pp. 592–597. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230110-00011.

24. Liu N., Pang X., Zhang H. et al. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity // *Front. Immunol.* – 2022. – № 12. – P. 814709. DOI: 10.3389/fimmu.2021.814709.
25. Liu S., Wang C., Jiang Z. et al. Tim-3 blockade decreases the apoptosis of CD8⁺ T cells and reduces the severity of sepsis in mice // *J. Surg. Res.* – 2022. – № 279. – P. 8–16. DOI: 10.1016/j.jss.2022.05.014.
26. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options // *Mil. Med. Res.* – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
27. Loo G., Bertrand M.J.M. Death by TNF: a road to inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2023. – Vol. 23, № 5. – P. 289–303. DOI: 10.1038/s41577-022-00792-3.
28. Manchikalapati R., Schening J., Farias A. J. et al. Clinical utility of interleukin-1 inhibitors in pediatric sepsis // *Shock.* – 2023. – Vol. 59, № 9. – P. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002223.
29. Marques A., Torre C., Pinto R. et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 2892. DOI: 10.3390/jcm12082892.
30. Martins Y. C., Ribeiro-Gomes F. L., Daniel-Ribeiro C. T. A short history of immunity // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2023. – № 118. – P. e230023. DOI: 10.1590/0074-02760230023.
31. Morita N., Hoshi M., Tezuka H. et al. CD8⁺ Regulatory T cells induced by lipopolysaccharide improve mouse endotoxin shock // *Immunohorizons.* – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. 353–363. DOI: 10.4049/immunohorizons.
32. Ostrand-Rosenberg S., Lamb T. J., Pawelec G. et al. There, and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology // *J. Immunol.* – 2023. – Vol. 210, № 9. – P. 1183–1197. DOI: 10.4049/jimmunol.2200914.
33. Papanthakos G., Andrianopoulos I., Xenikakis M. et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill patients // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 2165. DOI: 10.3390/microorganisms11092165.
34. Reizine F., Grégoire M., Lesouhaitier M. et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2022. – Vol. 119, № 8. – P. e2115139119. DOI: 10.1073/pnas.2115139119.
35. Rienzo M., Skirecki T., Monneret G. et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2022. – Vol. 31, № 9. – P. 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477.
36. Sawoo R., Dey R., Ghosh R. et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization // *J. Appl. Toxicol.* – 2023. – Vol. 43, № 10. – P. 1549–1572. DOI: 10.1002/jat.4496.
37. Saxton R. A., Glassman C. R., Garcia K. C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 21–37. DOI: 10.1038/s41573-022-00557-6.
38. Silva E. E., Skon-Hegg C., Badovinac V. P. et al. The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity // *J. Immunol.* – 2023. – Vol. 211, № 5. – P. 711–719. DOI: 10.4049/jimmunol.2300171.
39. Sinha P., Meyer N. J., Calfee C. S. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome // *Annu. Rev. Med.* – 2023. – № 74. – P. 457–471. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014005.
40. Su J., Tong Z., Wu S., Zhou F. et al. Research progress of DcR3 in the diagnosis and treatment of sepsis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 16. – P. 12916. DOI: 10.3390/ijms241612916.
41. Tao N., Xu X., Ying Y. et al. Thymosin α 1 and its role in viral infectious diseases: the mechanism and clinical application // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 8. – P. 3539. DOI: 10.3390/molecules28083539.
42. Unar A., Bertolino L., Patauner F. et al. Decoding sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a comprehensive review of existing and emerging therapies // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 19. – P. 6128. DOI: 10.3390/jcm12196128.
43. Vasconcelos I., Santos T. Nanotechnology applications in sepsis: essential knowledge for clinicians <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37376129/> // *Pharmaceutics.* – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1682. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061682.
44. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions // *Mol. Cancer.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2.
45. Weber B., Sturm R., Henrich D. et al. Diagnostic and prognostic potential of exosomal cytokines IL-6 and IL-10 in polytrauma patients // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 14. – P. 11830. DOI: 10.3390/ijms241411830.
24. Liu N., Pang X., Zhang H. et al. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity. *Front. Immunol.* 2022, no. 12, pp. 814709. DOI: 10.3389/fimmu.2021.814709. eCollection 2021.
25. Liu S., Wang C., Jiang Z. et al. Tim-3 blockade decreases the apoptosis of CD8⁺ T cells and reduces the severity of sepsis in mice. *J. Surg. Res.* 2022, no. 279, pp. 8–16. DOI: 10.1016/j.jss.2022.05.014.
26. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil. Med. Res.* 2022, vol. 9, no. 1, pp. 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
27. Loo G., Bertrand M.J.M. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 23, no. 5, pp. 289–303. DOI: 10.1038/s41577-022-00792-3.
28. Manchikalapati R., Schening J., Farias A.J. et al. Clinical utility of interleukin-1 inhibitors in pediatric sepsis. *Shock*, 2023, vol. 59, no. 9, pp. 21–25. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002223.
29. Marques A., Torre C., Pinto R. et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms. *J. Clin. Med.* 2023, vol. 12, no. 8, pp. 2892. DOI: 10.3390/jcm12082892.
30. Martins Y.C., Ribeiro-Gomes F.L., Daniel-Ribeiro C.T. A short history of innate immunity. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2023, no. 118, pp. e230023. DOI: 10.1590/0074-02760230023.
31. Morita N., Hoshi M., Tezuka H. et al. CD8⁺ regulatory T cells induced by lipopolysaccharide improve mouse endotoxin shock. *Immunohorizons*, 2023, vol. 7, no. 5, pp. 353–363. DOI: 10.4049/immunohorizons.
32. Ostrand-Rosenberg S., Lamb T.J., Pawelec G. et al. there, and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology. *J. Immunol.* 2023, vol. 210, no. 9, pp. 1183–1197. DOI: 10.4049/jimmunol.2200914.
33. Papanthakos G., Andrianopoulos I., Xenikakis M. et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill patients. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 9, pp. 2165. DOI: 10.3390/microorganisms11092165.
34. Reizine F., Grégoire M., Lesouhaitier M. et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2022, vol. 119, no. 8, pp. e2115139119. DOI: 10.1073/pnas.2115139119.
35. Rienzo M., Skirecki T., Monneret G. et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2022, vol. 31, no. 9, pp. 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477.
36. Sawoo R., Dey R., Ghosh R. et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization. *J. Appl. Toxicol.* 2023, vol. 43, no. 10, pp. 1549–1572. DOI: 10.1002/jat.4496.
37. Saxton R.A., Glassman C.R., Garcia K.C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2023, vol. 22, no. 1, pp. 21–37. DOI: 10.1038/s41573-022-00557-6.
38. Silva E.E., Skon-Hegg C., Badovinac V.P. et al. The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity. *J. Immunol.* 2023, vol. 211, no. 5, pp. 711–719. DOI: 10.4049/jimmunol.2300171.
39. Sinha P., Meyer N.J., Calfee C.S. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Annu. Rev. Med.* 2023, no. 74, pp. 457–471. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014005.
40. Su J., Tong Z., Wu S., Zhou F. et al. Research progress of DcR3 in the diagnosis and treatment of sepsis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, vol. 24, no. 16, pp. 12916. DOI: 10.3390/ijms241612916.
41. Tao N., Xu X., Ying Y. et al. Thymosin α 1 and its role in viral infectious diseases: The mechanism and clinical application. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 8, pp. 3539. DOI: 10.3390/molecules28083539.
42. Unar A., Bertolino L., Patauner F. et al. Decoding sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a comprehensive review of existing and emerging therapies. *J. Clin. Med.* 2023, vol. 12, no. 19, pp. 6128. DOI: 10.3390/jcm12196128.
43. Vasconcelos I., Santos T. Nanotechnology applications in sepsis: essential knowledge for clinicians. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 1682. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061682.
44. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol. Cancer*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2.
45. Weber B., Sturm R., Henrich D. et al. Diagnostic and prognostic potential of exosomal cytokines IL-6 and IL-10 in polytrauma patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, vol. 24, no. 14, pp. 11830. DOI: 10.3390/ijms241411830.

46. Wiersinga W. J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis // *EBioMedicine*. – 2022. – № 86. – P. 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
47. Winer H., Rodrigues G. O. L., Hixon J. A. et al. IL-7: Comprehensive review // *Cytokine*. – 2022. – № 160. – P. 156049. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156049.
48. Wu H., Tang T., Deng H. et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in Sepsis // *Clin. Immunol.* – 2023. – № 254. – P. 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249.
49. Zhang W., Fang X., Gao C. et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets // *Cytokine Growth. Factor Rev.* – 2023. – № 69. – P. 90-103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
50. Zheng X., Wu Y., Bi J. et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy // *Cell Mol. Immunol.* – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 192-209. DOI: 10.1038/s41423-021-00786-6.
46. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*, 2022, no. 86, pp. 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
47. Winer H., Rodrigues G.O.L., Hixon J.A. et al. IL-7: Comprehensive review. *Cytokine*, 2022, no. 160, pp. 156049. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156049.
48. Wu H., Tang T., Deng H. et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in sepsis. *Clin. Immunol*, 2023, no. 254, pp. 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249.
49. Zhang W., Fang X., Gao C. et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine Growth. Factor Rev*, 2023, no. 69, pp. 90-103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
50. Zheng X., Wu Y., Bi J. et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy. *Cell Mol. Immunol*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 192-209. DOI: 10.1038/s41423-021-00786-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а.

Степанов Александр Валентинович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии,
реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: avstep@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-8593-6662,
SPIN: 1871-8704

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Chita State Medical Academy,
39a, Gorkogo str., Chita, 672000, Russia

Stepanov Alexander V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: avstep@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-8593-6662,
SPIN: 1871-8704

Shapovalov Konstantin G.

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



Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Д. О. ИВАНОВ, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, Д. А. ТЕМИРОВА

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Респираторный дистресс новорожденных является одной из наиболее частых причин осложнений, необратимого поражения центральной нервной системы и летальных исходов в неонатальный период.

Цель. Анализ современных особенностей эпидемиологии, факторов риска и исходов респираторного дистресса (РД) у новорожденных по данным литературы.

Материалы и методы. В анализ включено 112 публикаций, входящих в реферативную базу данных PubMed за период с 2017 по 2023 г. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: респираторный дистресс-синдром новорожденные, respiratory distress, respiratory distress syndrome, newborns, favorable outcome, unfavorable outcome, risk factor, epidemiology. После первичного изучения абстрактов из обзора были исключены 62 статьи, посвященные прогнозированию исходов заболевания и влиянию терапевтических мероприятий на течение дыхательной недостаточности в неонатальном периоде.

Результаты. Исследования, посвященные эпидемиологии респираторного дистресса у новорожденных, весьма многочисленны, однако имеющиеся в них сведения крайне гетерогенны и не могут быть экстраполированы на всех пациентов неонатальных ОРИТ. Низкий вес и малый срок гестации на момент рождения являются основными факторами риска неблагоприятного исхода неонатального периода, особенно в развивающихся странах. Особой группой риска являются недоношенные с экстремально низкой массой тела, особенно при наличии у них тяжелых инфекций и сепсиса. Тяжелая гипоксемическая дыхательная недостаточность в неонатальном периоде у доношенных новорожденных в большинстве случаев отмечается при персистирующей легочной гипертензии, что требует значительных затрат всех ресурсов здравоохранения. Терапевтическими стратегиями, позволившими существенно снизить смертность у новорожденных с РД, являются заместительная терапия сурфактантом и различные варианты неинвазивной респираторной поддержки.

Заключение. Наиболее частой причиной гипоксемической дыхательной недостаточности в неонатальном периоде является респираторный дистресс-синдром и транзиторное тахипноэ новорожденных, что обусловлено выхаживанием недоношенных детей и увеличением показаний к оперативному родоразрешению.

Ключевые слова: респираторный дистресс, респираторный дистресс-синдром, новорожденные, благоприятный исход, неблагоприятный исход, факторы риска, эпидемиология

Для цитирования: Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Темирова Д. А. Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 112–121. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-112-121.

Respiratory distress in newborns: current state of the problem

D. O. IVANOV, YU. S. ALEKSANDROVICH, D. A. TEMIROVA

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

ABSTRACT

Introduction. Respiratory distress of newborns is one of the most common causes of complications, irreversible damage to the central nervous system and deaths in the neonatal period.

The **objective** was to analyze the current features of epidemiology, risk factors and outcomes of respiratory distress (RD) in newborns according to the literature.

Materials and methods. The analysis includes 112 publications included in the abstract PubMed database for the period from 2017 to 2023. The search was carried out using keywords: respiratory distress, respiratory distress syndrome, newborns, favorable outcome, unfavorable outcome, risk factor, epidemiology. After the initial study of abstracts, 62 articles were excluded from the review on predicting disease outcomes and the effect of therapeutic measures on the course of respiratory failure in the neonatal period.

Results. Studies on the epidemiology of respiratory distress in newborns are very numerous, but the information available in them is extremely heterogeneous and cannot be extrapolated to patients with neonatal ICUs all over the world. Low weight and short gestation at the time of birth are the main risk factors for an unfavorable neonatal period outcome, especially in developing countries. A special risk group is prematurity with extremely low body weight, especially if they have severe infections and sepsis. Severe hypoxemic respiratory failure in the neonatal period in full-term newborns, in most cases, is noted in persistent pulmonary hypertension, which requires significant costs of all health care resources. Therapeutic strategies that have significantly reduced mortality in newborns with RD are surfactant replacement therapy and various options for non-invasive respiratory support.

Conclusion. The most frequent cause of hypoxemic respiratory failure in the neonatal period is respiratory distress syndrome and transient tachypnea of newborns, which is due to nursing full-term newborns and increasing indications for surgical delivery.

Key words: respiratory distress, respiratory distress syndrome, newborns, favorable outcome, unfavorable outcome, risk factor, epidemiology

For citation: Ivanov D. O., Aleksandrovich Yu. S., Temirova J. A. Respiratory distress in newborns: current state of the problem. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 112–121. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-112-121.

Для корреспонденции:
Юрий Станиславович Александрович
E-mail: Jalex1963@mail.ru

For correspondence:
Yury S. Aleksandrovich
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Респираторный дистресс (РД) – одно из наиболее частых клинических проявлений жизнеугрожающих состояний, характеризующееся расстройствами газообмена, проявляющееся цианозом и признаками увеличения работы дыхания (частота дыхания более 60 в мин, тахикардия с ЧСС выше 160 ударов в мин, раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки и межреберных промежутков, шумное дыхание) [1, 3, 19, 46].

Термин «респираторный дистресс» широко используется в англоязычной литературе по неонатальной реаниматологии и интенсивной терапии и подразумевает под собой расстройства дыхания различной степени тяжести, начиная от минимальных проявлений ухудшения внешнего дыхания при беспокойстве вплоть до развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), сопровождающегося рефрактерной гипоксемией. В Российской Федерации термин «респираторный дистресс» отождествляется с дыхательной недостаточностью (ДН), однако это не совсем равнозначные понятия.

РД не является самостоятельной нозологической формой и не имеет патогномичных симптомов, позволяющих сразу заподозрить то или иное конкретное заболевание, поскольку является лишь универсальным патологическим процессом, развивающимся на фоне гипоксии различного генеза, начиная от нарушения проходимости дыхательных путей и заканчивая поражением различных структур функциональной кардио-респираторной системы организма, поэтому его причины весьма гетерогенны [1, 19]. РД диагностируется у 4–7% новорожденных и вносит существенный вклад в высокие показатели заболеваемости и смертности [46].

Наиболее частой причиной РД в неонатальном периоде является респираторный дистресс-синдром и транзиторное тахипноэ новорожденных, частота которых составляет 46 и 37% соответственно [46]. Кроме того, он может быть вызван метаболическим ацидозом, нервно-мышечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипоксически-ишемической энцефалопатией [1, 3, 19, 46].

В тяжелых случаях РД, когда отмечаются выраженные нарушения доставки кислорода и элиминации углекислого газа, развивается дыхательная недостаточность, поэтому эти понятия не являются синонимами. По мнению А. П. Зильбера, о дыхательной недостаточности следует говорить только при развитии состояния, когда возможности легких и аппарата вентиляции обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови ограничены [1]. Вероятность развития дыхательной недостаточности наиболее высока при рождении детей на сроке гестации 29–32 недели, при этом частота ее встречаемости может достигать 65% [3].

В настоящее время выделяют гипоксемическую (I типа) и гиперкапническую (II типа) дыхательную недостаточность. Наиболее частой причиной ДН I типа являются заболевания, сопровождающиеся

уменьшением площади легких, участвующих в газообмене, в то время как ДН II типа обусловлена поражением нейронов дыхательного центра, расстройствами нервно-мышечной передачи и повреждением аппарата внешнего дыхания. Максимальной степенью выраженности гипоксемической ДН является острый респираторный дистресс-синдром, который может быть как первичным, так и вторичным и, по сути, является синдромом полиорганной дисфункции на фоне поражения паренхимы легких [1, 2]. Как правило, первичный респираторный дистресс-синдром развивается у недоношенных новорожденных, частота его развития обратно пропорциональна сроку гестации и в структуре расстройств дыхания неонатального периода он составляет 46% [3].

Основной и несомненной причиной развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных является дефицит сурфактанта на фоне морфофункциональной незрелости дыхательной системы, что приводит к коллабированию альвеол, увеличению работы дыхания, вторичной легочной гипертензии [1, 3, 19, 46].

Впервые физиологическую роль сурфактанта продемонстрировал швейцарский физиолог Kurt von Neergaard (Курт фон Неергард), опубликовав в 1929 г. статью о фундаментальном принципе дыхательной механики: поверхностном натяжении в альвеолах, где указал, что имеется поверхностно активное вещество (surface active agent), которое способствует увеличению комплаенса легких за счет уменьшения сил поверхностного натяжения [28, 47].

В 1947 г. патологоанатом Питер Грюнвальд обнаружил, что при заполнении легких умерших новорожденных солевым раствором необходимо гораздо меньшее давление, чем при использовании воздуха, что объяснил силами поверхностного натяжения и предположил наличие в легочной ткани нерастворимого белка, препятствующего коллабированию альвеол. В эксперименте, добавляя в солевой раствор поверхностно-активные вещества, он выявил, что это сопровождалось существенным снижением давления на вдохе, практически до нуля [28].

Не имея возможности оценить клиническое значение открытия, он прекратил свои эксперименты. Прошло почти четверть века, прежде чем идея Неергаарда о существовании поверхностно-активных веществ была пересмотрена. Эта задержка была частично связана с тем, что основное внимание тогда уделяли наличию «гиалиновых мембран», которые рассматривали в качестве причины респираторных проблем у недоношенных детей, поскольку полагали, что мембраны образуются, когда плод вдыхает околоплодные воды. Теперь известно, что гиалиновые мембраны являются результатом, а не причиной респираторного дистресса [28].

Позднее, в 1950 г. британский физик Richard Pattle заметил, что «пенистое» вещество выстилает поверхность альвеол и что пузырьки из этого вещества стабильны в течение часа и даже дольше,

по сравнению с пузырьками из других жидкостей, например, крови, которые сохраняют свою форму всего лишь несколько минут, что указывает на низкое поверхностное натяжение в легких. То, что компоненты легочной жидкости теряли свои поверхностно-активные свойства при инкубации с панкреатином или трипсином, позволило ему предположить, что эти пузырьки должны быть покрыты уникальным веществом, создающим наблюдаемую им стабильность [28].

Одним из пионеров в области изучения сурфактанта был John Clements, который изучал повреждающее действие боевых газов на легочную ткань. Он первоначально назвал это вещество «антиателектазным фактором», а позже – легочным сурфактантом. Однако первые публикации, посвященные дефициту сурфактанта, как первопричине РДСН, принадлежат Mary Ellen Avery и ее коллеге Jerry Mead, которые опубликовали результаты своих исследований в 1959 г., положив конец гипотезе о том, что гиалиновые мембраны вызывают РД, что стало зарницей новой эры в понимании патогенеза и терапии респираторного дистресса неонатального периода [28].

Основной функцией легочного сурфактанта является снижение поверхностного натяжения на границе раздела воздух-жидкость дистальных дыхательных путей, что уменьшает тенденцию к альвеолярному коллапсу по закону Лапласа. В настоящее время введение экзогенного сурфактанта является одним из самых эффективных методов лечения РД у новорожденных.

Этиология гипоксемической дыхательной недостаточности в неонатальном периоде весьма разнообразна и не ограничивается одним лишь РД на фоне первичного дефицита сурфактанта, особенно у недоношенных новорожденных, она является наиболее частой причиной тяжелой неврологической дисфункции, летальных исходов и значительных затрат системы здравоохранения.

S. Pandya et al. (2019), изучив особенности течения гипоксемической ДН у 504 недоношенных и 414 доношенных новорожденных, установили, что у недоношенных детей чаще всего причиной гипоксемии был РДСН, при этом они нуждались в более длительной искусственной вентиляции легких (4,7 против 2,2 дня), большей продолжительности лечения в ОРИТ (34,1 против 17,5 дня) и стационаре (54,1 против 29,0 дня), что явилось статистически значимым по сравнению с доношенными детьми. Общая стоимость их лечения в стационаре также была значительно выше (613 350 vs 422 558 \$; $p < 0,001$). Кроме этого, для недоношенных детей была характерна более высокая вероятность летального исхода [33].

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности и клинической значимости проблемы респираторного дистресса у новорожденных, необходимости анализа современных особенностей эпидемиологии, факторов риска и исходов

дыхательной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных, что послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования – анализ современных особенностей эпидемиологии, факторов риска и исходов респираторного дистресса у новорожденных по данным литературы.

Материалы и методы

В анализ включено 112 публикаций, входящих в реферативную базу данных PubMed за период с 2017 по 2023 г. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: респираторный дистресс-синдром новорожденных, respiratory distress, respiratory distress syndrome, newborns, favorable outcome, unfavorable outcome, risk factor, epidemiology. После первичного изучения абстрактов из обзора были исключены 62 статьи, посвященные прогнозированию исходов заболевания и влиянию терапевтических мероприятий на течение дыхательной недостаточности в неонатальном периоде.

Эпидемиология респираторного дистресса у новорожденных

Исследователями из университетского госпиталя Кены (Египет) при анализе частоты, факторов риска и исходов РД у новорожденных установлено, что он имеет место у 46,5% пациентов неонатальных ОРИТ, при этом 55,9% из них – мальчики. Средний возраст детей на момент поступления в ОРИТ составил $4,33 \pm 7,19$ дня, а срок гестации – $34,49 \pm 3,31$ недели. Основными причинами респираторного дистресса были РДСН (49,6%), транзиторное тахипноэ (22%), пневмония новорожденных (17,2%) и синдром аспирации мекония (6,21%). Факторами риска РД чаще всего являлись: преждевременный разрыв околоплодных оболочек, гестационный сахарный диабет (СД) и недоношенность. Летальность составляла 26,2% и, в основном, была обусловлена РДСН и неонатальной пневмонией. Самый благоприятный исход заболевания отмечался при транзиторном тахипноэ новорожденных [9].

Аналогичные результаты относительно частоты встречаемости транзиторного тахипноэ новорожденных были получены S. Chavan et al. (2022), которые отметили, что частота данной патологии составляет 16 на 1000 детей, родившихся живыми. Чаще всего она отмечалась у мальчиков (63,5%) и при оперативном родоразрешении путем кесарева сечения (70,3%). Максимальная частота отмечалась у поздних недоношенных. Авторы обратили внимание, что никому из детей не потребовалась искусственная вентиляция легких, что подтвердило благоприятное течение данного патологического процесса [12].

N. Al Riyami et al. (2020) провели исследование, целью которого было оценка частоты развития и структуры респираторного дистресса у доношен-

ных новорожденных при плановом оперативном родоразрешении путем кесарева сечения и других критических состояний неонатального периода в зависимости от применения кортикостероидов до родов. Всего обследовано 650 новорожденных, у 20,8% из них проводилась антенатальная профилактика РДСН и лишь у 16 (2,5%) детей при рождении был диагностирован РД. Осложненное течение беременности и срок гестации менее 37,6 недель были связаны со значительным риском развития РД. Средний вес при рождении 2900 г ассоциировался с более высокой вероятностью развития РД ($p = 0,043$). Всем новорожденным с респираторным дистрессом потребовалось лечение в ОРИТ и проведение респираторной поддержки путем поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (56,2%). Основной причиной развития РД явилось транзиторное тахипноэ новорожденного, которое было выявлено в 53,8% случаев. Антенатальное введение кортикостероидов не оказало никакого положительного влияния на частоту развития РДСН [6].

T. W. Alfarwati et al. (2019) продемонстрировали, что частота развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных крайне невелика: лишь у 59 (1,64%) из 3601 включенных в исследование детей имела место дыхательная недостаточность, потребовавшая лечения в ОРИТ. Низкий вес при рождении и низкие оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни чаще всего ассоциировались с развитием тяжелых респираторных нарушений. Авторы отмечают, что у доношенных новорожденных с явлениями РД чаще имело место оперативное родоразрешение путем кесарева сечения и регистрировался длительный безводный период, хотя статистически значимые различия между основной и контрольной группами отсутствовали. Летальный исход РД имел место лишь в 5,1% случаев [7].

Факторы риска и исходы респираторного дистресса в неонатальном периоде

Основными факторами риска неблагоприятных исходов критических состояний неонатального периода, по мнению многих авторов, являются аномальное расположение плаценты, срок гестации, вес при рождении и оценка по шкале Апгар на 1–5-й минутах [27, 28, 38, 43].

N. Razaz et al. (2019), оценив вероятность развития заболеваний (инфекции, осложнения асфиксии, респираторный дистресс, гипогликемия) и летальных исходов в неонатальном периоде в зависимости от оценки по шкале Апгар, установили, что низкие показатели, особенно на 5-й и 10-й минутах, ассоциируются с увеличением риска развития патологического процесса. В частности, при оценке по шкале Апгар, равной 9 баллам, отношение шансов для манифестации респираторного дистресса составило 1 на 5-й минуте – 5,2 и на 10-й – 12,4. Уменьшение оценки к 5-й минуте жизни также сопряжено с уве-

личением риска развития критических состояний неонатального периода [36].

A. Abdul-Mumin et al. (2020) продемонстрировали, что в одном из крупных родильных домов Ганы средняя выживаемость пациентов неонатальных ОРИТ составила 60,7%, при этом минимальной она была у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (14,3%) и глубоко недоношенных (20%). Отмечена зависимость между весом при рождении, сроком гестации и показателями выживаемости, которая явилась статистически значимой ($p = 0,0001$). У недоношенных детей с гипотермией, респираторным дистресс-синдромом и желтухой смертность была соответственно в 7,2, 10,2 и 2,9 раза выше по сравнению с другими категориями пациентов. Выживаемость существенно возрастала с увеличением веса и срока гестации на момент рождения [4].

Аналогичные результаты были получены M. A. A. Ahmed et al. (2022), которые установили, что средняя летальность в неонатальном ОРИТ одного из стационаров Африки составила 21,9%. Недошенность (48,7%), респираторный дистресс-синдром (33,6%), асфиксия в родах (21,0%) и инфекции (9,0%) были наиболее частыми причинами летальных исходов. С помощью множественного регрессионного анализа установлено, что недошенность, низкий вес при рождении и низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ассоциированы с увеличением летальности в неонатальном периоде [5].

По данным T. O. Ogunkunle et al. (2020), асфиксия в родах является одной из наиболее частых причин летальных исходов в первые часы жизни при оказании помощи в условиях стационара с ограниченными ресурсами [32].

M. Bulimba et al. (2022) продемонстрировали, что независимыми факторами риска летального исхода респираторного дистресса новорожденных к 7-му дню жизни ребенка являются: вес при рождении < 1500 г, отсутствие антенатальной профилактики кортикостероидами, оценка по шкале Апгар на пятой минуте менее 7 баллов и SpO₂ менее 90% в течение 6 часов после поступления в ОРИТ [10].

Нельзя не отметить, что длительно сохраняющаяся гипоксия, даже если эпизоды снижения SpO₂ в течение суток очень кратковременные, может привести к развитию тяжелой бронхолегочной дисплазии (БЛД), что подтверждается данными E. A. Jensen et al. (2021). Снижение SpO₂ менее 80% на протяжении 60 секунд в течение нескольких дней на протяжении первой недели жизни стало причиной развития БЛД у 332 (32,6%) новорожденных с экстремально низкой массой тела [24].

В исследовании W. I. Egesa et al. (2020), выполненном в одном из стационаров III уровня Западной Уганды, внутригоспитальная неонатальная летальность составила 31,6%, при этом в 65,8% случаев дети умирали в первые 72 часа после поступления. Как и в большинстве других исследований, продемонстрировано, что факторами риска являлись

возраст матери более 35 лет, отсутствие антенатальной профилактики кортикостероидами, необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, срок гестации менее 28 недель, мужской пол, наличие апноэ, гипотермии, РДСН и малый вес к сроку гестации [20].

В ряде исследований, посвященных анализу неонатальной смертности в неонатальных ОРИТ стационаров различных регионов Эфиопии, показано, что она составляет около 20% [16]. Наиболее частыми причинами смерти являлись осложнения преждевременных родов (28,58%), асфиксия при рождении (22,45%), неонатальная инфекция (18,36%) и синдром аспирации мекония (9,18%). Низкий вес при рождении, преждевременные роды, необходимость длительного лечения в ОРИТ, а также малая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте являлись предикторами летальных исходов в неонатальном периоде [16]. M. Tefera et al. (2021) отметили, что риск неблагоприятного исхода был выше среди детей, родившихся путем кесарева сечения, что полностью совпадает с мнением других исследователей [41].

В частности, J. Thomas et al. (2021) в статье «The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section-an emerging pandemic» («Респираторная заболеваемость новорожденных, связанная с ранним кесаревым сечением – возникающая пандемия») отметили, что существует значительный риск респираторных заболеваний у детей, родившихся преждевременно путем планового кесарева сечения [42]. Авторы полагают, что акушеры должны стремиться к снижению числа оперативных родоразрешений у беременных, имеющих множественное кесарево сечение в анамнезе. На это также указывают результаты A. Toijonen et al. (2022), которые установили, что естественные роды при сроке гестации 32,0–36,6 недель не оказывают негативного влияния на краткосрочные исходы (осложнения и летальность) неонатального периода по сравнению с кесаревым сечением [44].

R. M. Hubbard et al. (2018) продемонстрировали, что в развивающихся странах прогрессирование ДН и необходимость применения инвазивной искусственной вентиляции легких при респираторном дистрессе у новорожденных ассоциируются с летальным исходом, в то время как применение сурфактанта способствует значительному улучшению результатов лечения [22]. Это подтверждается данными T. Ismaeil et al. (2019), которые также установили, что длительная искусственная вентиляция легких, причиной проведения которой стали респираторные проблемы у недоношенных новорожденных, ассоциируется с более высокой летальностью [23].

F. Wu et al., оценив краткосрочные исходы у недоношенных с ЭНМТ, родившихся в Китае, также продемонстрировали высокие показатели летальности, которая составила 52,5%. Основными заболеваниями и осложнениями у данной категории пациентов были РДСН (88%), БЛД (32,3%), ретинопатия недоношенных (45,1%) и некротический энтероко-

лит (10,1%). Внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени были выявлены в 37,4% случаев [49]. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что недоношенные мальчики с низкой и ЭНМТ имеют более высокий риск развития БЛД и других респираторных осложнений по сравнению с девочками [40, 49].

Одним из управляемых факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным течением неонатального периода, является дефицит витамина Д в пуповинной крови. M. Treiber et al. (2020), обследовав 402 новорожденных, установили, что концентрация 25-гидроксивитамина Д была менее 25 нмоль/л у 18% детей, что свидетельствовало о его дефиците и было ассоциировано с увеличением риска преждевременных родов, РДСН и высокой вероятностью госпитализации в течение 1-го года жизни в связи с острыми респираторными инфекциями или гастроэнтероколитом [45].

Следует отметить, что, несмотря на то, что во многих исследованиях гестационный сахарный диабет расценивается как фактор риска развития респираторного дистресса у новорожденных, однозначного мнения по этому поводу нет [35]. В частности, E. F. Werner et al. (2019), оценив частоту респираторных нарушений у новорожденных в зависимости от наличия сахарного диабета у матерей с высоким риском преждевременных родов на сроке гестации 34^{0/7} и 36^{5/7} недель, приходят к заключению, что он не оказывает никакого влияния на вероятность развития ДН в первые 72 часа жизни ребенка [48]. Аналогичные результаты были получены и в более ранних исследованиях, которые продемонстрировали, что при наличии достаточного количества ресурсов сахарный диабет у матери не оказывает никакого существенного влияния на показатели внутрибольничной смертности у недоношенных новорожденных с весом при рождении менее 1500 г [34]. В тоже время нельзя не упомянуть работу T. S. Mengistu et al. (2021), которые выявили, что наличие гестационного СД является фактором риска развития серьезных неонатальных осложнений у поздних недоношенных и ранних доношенных новорожденных [31].

Отдельного обсуждения заслуживает острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в неонатальном периоде, при котором первичное поражение легких (РДСН, транзиторное тахипноэ новорожденных) отсутствует.

В 2017 г. группой экспертов были предложены диагностические критерии этого состояния, которые известны как дефиниции Монтре (таблица) [15].

L. Chen et al. (2022) установили, что острый респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде встречается лишь у 1,44% пациентов ОРИТ. В 1-й день жизни он развился у 65,6% детей, на 2-й – у 86,7% и на 3-й – у 94,1%. Самыми частыми причинами тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности, диагностированной на основании дефиниций 2017 г., были пневмония (58,1%), асфиксия (24,3%) и ранний неонатальный сепсис (21,3%).

Диагностические критерии острого респираторного дистресс-синдрома неонатального периода

Diagnostic criteria for acute respiratory distress syndrome of the neonatal period (The Montreux definition of neonatal ARDS)

Признак	Характеристика
Время возникновения	Острое начало (в течение одной недели) от момента неблагоприятного воздействия или подозрения на него
Критерии исключения	Респираторный дистресс синдром и транзиторное тахипноэ новорожденных, врожденные аномалии развития как причины острых респираторных нарушений
Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки	Диффузная, двусторонняя или фокальная гиповентиляция, инфильтраты или полное коллабирование легких, которые не связаны с локальным выпотом, ателектазом, РДСН, транзиторным тахипноэ новорожденных или врожденными пороками развития
Происхождение отека	Отсутствие врожденного порока сердца (включая персистенцию артериального протока с перегрузкой малого круга кровообращения при отсутствии острого легочного кровотечения). Необходимо проведение эхокардиографии для верификации причины отека легких
Степень тяжести нарушений оксигенации	Легкая: $4 \leq OI < 8$ Средняя: $8 \leq OI < 16$ Тяжелая: $OI \geq 16$

ОРДС легкой, средней и тяжелой степени тяжести отмечался в 53,4%, 28,4% и 18,2% случаев соответственно. БЛД как исход ОРДС диагностирована у 104 (10,3%) детей, летальность составила 12,6%. Необходимость введения 2 и более доз экзогенного сурфактанта ассоциировалась с увеличением летальности, однако в литературе описаны случаи, когда его неоднократное повторное введение способствовало благоприятному исходу и полному выздоровлению, несмотря на длительно сохраняющуюся рефрактерную гипоксемию [13].

Y. F. Zhang et al. (2021) при анализе течения неонатального периода у 7150 новорожденных из 17 больниц на юго-западе Хубэя установили, что острый респираторный дистресс-синдром, соответствующий диагностическим критериям 2017 г., имел место лишь у 66 (0,92%) детей. ОРДС средней и тяжелой степени тяжести диагностирован в 42% и 23% случаев соответственно. Основными первичными заболеваниями при ОРДС были: перинатальная асфиксия (35%), пневмония (27%), сепсис (18%) и синдром аспирации мекония (15%). Летальный исход зарегистрирован у 10 (15%) детей. Авторы делают вывод, что ОРДС у новорожденных, соответствующий дефинициям Монтре, в большинстве случаев протекает в легкой или среднетяжелой форме, перинатальная асфиксия и инфекция являются его основными причинами, а внутрижелудочковое кровоизлияние – самой частой сопутствующей патологией [50].

S. Ding et al. (2022), оценив исходы гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных, установили, что чаще всего она развивается у детей, нуждавшихся в реанимационных мероприятиях в родильном зале (93%). Самыми частыми причинами гипоксемии были респираторный дистресс-синдром (36,4%) и пневмония/сепсис (35,3%). Применение сурфактанта у детей с весом при рождении менее 1500 г способствовало значительному улучшению результатов лечения. Общая летальность при гипоксемической дыхательной недостаточности составила 18,4%, однако у детей с ЭНМТ при рождении и сроком гестации менее 28 недель она была значительно выше: 70% и 54% соответственно. С помощью множественной регрес-

сии установлено, что самая высокая вероятность летального исхода при гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных отмечается при синдроме аспирации мекония, врожденных аномалиях развития, весе при рождении менее 1500 г и некротическом энтероколите [18].

О несомненной значимости инфекций неонатального периода, как причины развития ОРДС и летальных исходов у новорожденных свидетельствуют результаты исследования S. M. Dhaded et al. (2022), которые продемонстрировали, что основными материнскими факторами риска неонатальной смертности являются гипертоническая болезнь у матери, преждевременные роды, фуникулит и хориоамнионит [17]. Основными неонатальными причинами смерти были: внутриутробная гипоксия (34%), внутриамниотическая инфекция (20%), инфекции неонатального периода (20%) и респираторный дистресс-синдром (20%).

Интересные результаты были получены G. Vandoli et al. (2020), которые, оценив влияние антенатального применения антидепрессантов матерью на исходы неонатального периода, установили, что использование указанных препаратов в дозе около 40 мг/день увеличивало риск развития тяжелых пороков развития, а применение в дозах 40–75 мг/сутки было сопряжено не только с пороками развития, но и увеличивало вероятность преждевременных родов. Применение антидепрессантов в любой дозе являлось фактором риска развития респираторного дистресса [8].

Одним из наиболее тяжелых осложнений респираторного дистресс-синдрома новорожденных является БЛД, которая развивается у 50% детей с ЭНМТ при рождении [1, 3, 19, 46]. В группу высокого риска входят маловесные для данного гестационного возраста дети, у которых вероятность развития БЛД наиболее высока [11].

Несмотря на то, что выживаемость данной категории пациентов за последние десятилетия существенно увеличилась благодаря применению заместительной терапии сурфактантом и использованию протективных режимов искусственной вентиляции легких, частота выявления «новой» формы БЛД неуклонно растет, что свидетельствует о необходимости

поиска прогностических маркеров, свидетельствующих о высоком риске ее развития [25, 29].

Исследовав 115 новорожденных с ЭНМТ, X. Chen et al. (2019) продемонстрировали, что у детей с БЛД средней степени тяжести в первые часы после рождения отмечалось увеличение количества тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов, при этом средний объем тромбоцитов у них был значительно ниже, чем у здоровых детей и пациентов с БЛД средней степени тяжести. Независимым предиктором развития БЛД тяжелой степени явилось количество тромбоцитов более $207 \cdot 10^9/\text{л}$ [14].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает исследование S. Y. Shim et al. (2021), которые предприняли попытку прогнозирования развития БЛД на основании клиничко-лабораторного статуса в течение первого часа жизни. На основании значительной выборки пациентов (4600 новорожденных с ЭНМТ) установлено, что наиболее значимыми маркерами развития БЛД являются оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, вес при рождении, срок гестации, наличие клинических проявлений респираторного дистресса, необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, применение сурфактанта, температура тела на момент поступления в ОРИТ и наличие артериальной гипертензии у матери. Прогностическая способность модели для оценки вероятности развития тяжелой формы БЛД составила 81,5% [37].

Заключение

Исследования, посвященные эпидемиологии респираторного дистресса у новорожденных, весьма многочисленны, однако имеющиеся в них сведения крайне гетерогенны и не могут быть экстраполированы на пациентов неонатальных ОРИТ всех стран мира, что обусловлено различиями в имеющихся ресурсах систем здравоохранения и особенностями оказания помощи данной категории пациентов в конкретном регионе.

В последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению числа случаев респираторного дистресс-синдрома и транзиторного тахипноэ новорожденных, что обусловлено улучшением результатов выхаживания недоношенных новорожденных и ростом показаний к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения.

Низкий вес и малый срок гестации на момент рождения являются основными факторами риска

неблагоприятного исхода неонатального периода, особенно в стационарах развивающихся стран с недостаточным уровнем подготовки персонала и материально-техническим оснащением. Особой группой риска являются недоношенные с ЭНМТ, особенно при наличии у них тяжелых инфекций и сепсиса.

Частота респираторного дистресса у доношенных детей достаточно низка, при этом чаще всего он связан с развитием транзиторного тахипноэ новорожденных, особенно после оперативного родоразрешения, однако в большинстве случаев имеет место благоприятное течение с полным выздоровлением.

Реализация острого респираторного дистресс-синдрома, соответствующего дефиниция Монтре (2017), в неонатальном периоде встречается достаточно редко ($\approx 1,5\%$), при этом тяжелый ОРДС чаще всего развивается на 3-и сутки жизни у детей с пневмонией, асфиксией и ранним неонатальным сепсисом. Необходимость введения более двух доз экзогенного сурфактанта ассоциирована с неблагоприятным исходом ОРДС.

Тяжелая гипоксемическая дыхательная недостаточность в неонатальном периоде у доношенных новорожденных в большинстве случаев отмечается при персистирующей легочной гипертензии, что требует существенных затрат всех ресурсов здравоохранения.

Наиболее эффективным методом профилактики респираторного дистресса у недоношенных новорожденных является антенатальная профилактика кортикостероидами, в то время как их использование у доношенных детей не оказывает существенного влияния на частоту респираторных осложнений и течение неонатального периода. Одним из факторов риска реализации респираторного дистресса у недоношенных детей является гипотермия, что является крайне актуальной проблемой для родильных домов в странах с ограниченными ресурсами, что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга температуры тела и поддержания оптимального температурного режима в первые минуты и часы жизни ребенка.

Терапевтическими стратегиями, позволившими существенно снизить смертность у новорожденных с РДСН, являются заместительная терапия сурфактантом и различные варианты неинвазивной респираторной поддержки.

С целью получения более достоверной и объективной информации необходимо проведение мультицентровых эпидемиологических исследований с участием всех стран мира.

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., Пшениснов К. В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Respiratory support in critical conditions in pediatrics and neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2020, 272 p. (In Russ.)

2. Иванов Д. О., Кирьяков К. С., Пшениснов К. В. и др. Эндобронхиальное введение сурфактанта у доношенного новорожденного с респираторным дистресс-синдромом (клинический случай) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 6. – С. 107–115. DOI: 10.17816/PED136107-115.
3. Руководство по перинатологии в двух томах; издание 2-е, переработанное и дополненное / под ред. Д.О. Иванова. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2019.
4. Abdul-Mumin A., Owusu S. A., Abubakari A. Factors associated with treatment outcome of preterm babies at discharge from the neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Tamale Teaching Hospital, Ghana // *Int J Pediatr.* – 2020. – Vol. 2020. – 5696427. DOI: 10.1155/2020/5696427.
5. Ahmed M. A. A., Mahgoub H. M., Al-Nafeesah A. et al. Neonatal mortality and associated factors in the Neonatal Intensive Care Unit of Gadarif Hospital, Eastern Sudan // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9, № 11. – P. 1725. DOI: 10.3390/children9111725.
6. Al Riyami N., Al Hadhrami A., Al Lawati T. et al. Respiratory Distress Syndrome in neonates delivered at term-gestation by elective cesarean section at Tertiary Care Hospital in Oman // *Oman Med J.* – 2020. – Vol. 35. – e133. DOI: 10.5001/omj.2020.51.
7. Alfarwati T. W., Alamri A. A., Alshahrani M. A. et al. Incidence, risk factors and outcome of Respiratory Distress Syndrome in term infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia // *Med Arch.* – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 183–186. DOI: 10.5455/medarch.2019.73.183-186.
8. Bandoli G., Chambers C. D., Wells A. et al. Prenatal antidepressant use and risk of adverse neonatal outcomes // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – e20192493. DOI: 10.1542/peds.2019-2493.
9. Baseer K. A. A., Mohamed M., Abd-Elmawgood E. A. Risk factors of respiratory diseases among neonates in neonatal intensive care unit of Qena University Hospital, Egypt // *AnnGlob Health.* – 2020. – Vol. 86, № 1. – P. 22. DOI: 10.5334/aogh.2739.
10. Bulimba M., Cosmas J., Abdallah Y. et al. Early outcomes of preterm neonates with respiratory distress syndrome admitted at Muhimbili National Hospital, a prospective study // *BMC Pediatr.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 731. DOI: 10.1186/s12887-022-03731-2.
11. Charles E., Hunt K. A., Harris C. et al. Small for gestational age and extremely low birth weight infant outcomes // *J Perinat Med.* – 2019. – Vol. 47, № 2. – P. 247–251. DOI: 10.1515/jpm-2018-0295.
12. Chavan S., Malwade S. D., Kumari S. et al. Incidence, clinical features, and outcomes of transient tachypnea of the newborn at a tertiary care center in Western India // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – e23939. DOI: 10.7759/cureus.23939.
13. Chen L., Li J., Shi Y. Chinese Neonatal ARDS (ChiNARDS) study group. Clinical characteristics and outcomes in neonates with perinatal acute respiratory distress syndrome in China: Anational, multicentre, cross-sectional study // *EclinicalMedicine.* – 2022. – Vol. 55. – P. 101739. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101739.
14. Chen X., Li H., Qiu X. et al. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 138. DOI: 10.1186/s12887-019-1515-6.
15. 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.
16. Desalew A., Sintayehu Y., Teferi N. et al. Cause and predictors of neonatal mortality among neonates admitted to neonatal intensive care units of public hospitals in eastern Ethiopia: a facility-based prospective follow-up study // *BMC Pediatr.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 160. DOI: 10.1186/s12887-020-02051-7.
17. Dhaded S. M., Saleem S., Goudar S. S. et al. The causes of preterm neonatal deaths in India and Pakistan (PURPOSE): a prospective cohort study // *Lancet Glob Health.* – 2022. – Vol. 10, № 11. – e1575–e1581. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00384-9.
18. Ding S., Xu Y., Wang H. et al. Outcome of neonatal hypoxemic respiratory failure: a livebirth population-based retrospective survey // *BMC Pediatr.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 552. DOI: 10.1186/s12887-022-03603-9.
19. Dumpa V., Avulakunta I., Bhandari V. Respiratory management in the premature neonate // *Expert Rev Respir Med.* – 2023. – Vol. 17, № 2. – P. 155–170. DOI: 10.1080/17476348.2023.2183843.
20. Egesa W. I., Odong R. J., Kalubi P. et al. Preterm neonatal mortality and its determinants at a Tertiary Hospital in Western Uganda: a prospective cohort study // *Pediatric Health Med Ther.* – 2020. – Vol. 11. – P. 409–420. DOI: 10.2147/PHMT.S266675.
21. Halliday H. L. Surfactants: past, present and future // *J Perinatol.* – 2008. – Vol. 28, Suppl 1. – P. 47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50.
2. Ivanov D.O., Kiriakov K.S., Pshenisnov K.V. et al. Endobronchial surfactant administration in full-term newborn with respiratory distress syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2022, vol. 13, no. 6, pp. 107–115. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED136107-115.
3. Manual of Perinatology in two volumes, vol. 2nd edition, revised and supplemented / D. O. Ivanov, eds. SPb, LLC. “Inform-Navigator”, 2019. (In Russ.)
4. Abdul-Mumin A., Owusu S.A., Abubakari A. factors associated with treatment outcome of preterm babies at discharge from the neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Tamale Teaching Hospital, Ghana. *Int J Pediatr*, 2020, vol. 2020, pp. 5696427. DOI: 10.1155/2020/5696427.
5. Ahmed M.A.A., Mahgoub H.M., Al-Nafeesah A. et al. Neonatal mortality and associated factors in the neonatal intensive care unit of gadarif hospital, eastern sudan. *Children (Basel)*, 2022, vol. 9, no. 11, pp. 1725. DOI: 10.3390/children9111725.
6. Al Riyami N., Al Hadhrami A., Al Lawati T. et al. Respiratory distress syndrome in neonates delivered at term-gestation by elective cesarean section at tertiary care hospital in oman. *Oman Med J*, 2020, vol. 2020, no. 35, pp. e133. DOI: 10.5001/omj.2020.51.
7. Alfarwati T.W., Alamri A.A., Alshahrani M.A., Al-Wassia H. Incidence, risk factors and outcome of Respiratory Distress Syndrome in term infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia. *Med Arch*, 2019, vol. 73, no. 3, pp. 183–186. DOI: 10.5455/medarch.2019.73.183-186.
8. Bandoli G., Chambers C.D., Wells A., Palmsten K. Prenatal antidepressant use and risk of adverse neonatal outcomes. *Pediatrics*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. e20192493. DOI: 10.1542/peds.2019-2493.
9. Baseer K.A.A., Mohamed M., Abd-Elmawgood E.A. Risk factors of respiratory diseases among neonates in Neonatal Intensive Care Unit of Qena University Hospital, Egypt. *AnnGlob Health*, 2020, vol. 86, no. 1, pp. 22. DOI: 10.5334/aogh.2739.
10. Bulimba M., Cosmas J., Abdallah Y. et al. Early outcomes of preterm neonates with respiratory distress syndrome admitted at Muhimbili National Hospital, a prospective study. *BMC Pediatr*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 731. DOI: 10.1186/s12887-022-03731-2.
11. Charles E., Hunt K.A., Harris C. et al. Small for gestational age and extremely low birth weight infant outcomes. *J Perinat Med*, 2019, vol. 47, no. 2, pp. 247–251. DOI: 10.1515/jpm-2018-0295.
12. Chavan S., Malwade S.D., Kumari S. et al. Incidence, clinical features, and outcomes of transient tachypnea of the newborn at a Tertiary Care Center in Western India. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. e23939. DOI: 10.7759/cureus.23939.
13. Chen L., Li J., Shi Y. et al. Clinical characteristics and outcomes in neonates with perinatal acute respiratory distress syndrome in China: A national, multicentre, cross-sectional study. *E Clinical Medicine*, 2022, vol. 55, pp. 101739. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101739.
14. Chen X., Li H., Qiu X. et al. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *BMC Pediatr*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 138. DOI: 10.1186/s12887-019-1515-6.
15. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G. et al. The Montreux definition of neonatal ARDS, pp. 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.
16. Desalew A., Sintayehu Y., Teferi N. et al. Cause and predictors of neonatal mortality among neonates admitted to neonatal intensive care units of public hospitals in eastern Ethiopia, pp. a facility-based prospective follow-up study. *BMC Pediatr*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 160. DOI: 10.1186/s12887-020-02051-7.
17. Dhaded S.M., Saleem S., Goudar S.S. et al. T The causes of preterm neonatal deaths in India and Pakistan (PURPOSE): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*, 2022, vol. 10, no. 11, pp. e1575–e1581. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00384-9.
18. Ding S., Xu Y., Wang H. et al. Outcome of neonatal hypoxemic respiratory failure: a livebirth population-based retrospective survey. *BMC Pediatr*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 552. DOI: 10.1186/s12887-022-03603-9.
19. Dumpa V., Avulakunta I., Bhandari V. Respiratory management in the premature neonate. *Expert Rev Respir Med*. 2023, vol. 17, no. 2, pp. 155–170. DOI: 10.1080/17476348.2023.2183843.
20. Egesa W.I., Odong R.J., Kalubi P. et al. Preterm neonatal mortality and its determinants at a Tertiary Hospital in Western Uganda: a prospective cohort study. *Pediatric Health Med Ther*, 2020, vol. 11, pp. 409–420. DOI: 10.2147/PHMT.S266675.
21. Halliday H.L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*, 2008, vol. 28, Suppl 1, pp. 47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50.

22. Hubbard R. M., Choudhury K. M., Lim G. Treatment patterns and clinical outcomes in neonates diagnosed with Respiratory Distress Syndrome in a low-income country: a report from Bangladesh // *AnesthAnalg.* – 2018. – Vol. 126, № 5. – P. 1684-1686. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002865.
23. Ismaeil T., Almutairi J., Alshaikh R. et al. Survival of mechanically ventilated patients admitted to intensive care units. Results from a tertiary care center between 2016-2018 // *Saudi Med J.* – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 781-788. DOI: 10.15537/smj.2019.8.24447.
24. Jensen E. A., Whyte R. K., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 204, № 10. – P. 1192-1199. DOI: 10.1164/rccm.202105-1150OC.
25. Jeon G. W., Lee J. H., Oh M. et al. Serial short-term outcomes of very-low-birth-weight infants in the Korean Neonatal Network From 2013 to 2020 // *J Korean MedSci.* – 2022. – Vol. 37, № 29. – P. e229. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e229.
26. Jia C.H., Feng Z.S., Lin X.J. et al. Short term outcomes of extremely low birth weight infants from a multicenter cohort study in Guangdong of China // *SciRep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 11119. DOI: 10.1038/s41598-022-14432-2.
27. Khasawneh W., Khriesat W. Assessment and comparison of mortality and short-term outcomes among premature infants before and after 32-week gestation: A cross-sectional analysis // *Ann Med Surg (Lond).* – 2020. – Vol. 60. – P. 44-49. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.017.
28. Kiatchoosakun P., Jirapradittha J., Paopongsawan P. et al. Mortality and comorbidities in extremely low birth weight thai infants: a nationwide data analysis // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9, № 12. – P. 1825. DOI: 10.3390/children9121825.
29. Lee J. H., Youn Y., Chang Y. S. Short- and long-term outcomes of very low birth weight infants in Korea: Korean Neonatal Network update in 2019 // *Clin Exp Pediatr.* – 2020. – Vol. 63, № 8. – P. 284-290. DOI: 10.3345/cep.2019.00822.
30. Li S. J., Feng Q., Tian X. Y. et al. Delivery room resuscitation and short-term outcomes of extremely preterm and extremely low birth weight infants: a multicenter survey in North China // *ChinMed J (Engl).* – 2021. – Vol. 134, № 13. – P. 1561-1568. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001499.
31. Mengistu T. S., Schreiber V., Flatley C. et al. Factors associated with increased risk of early severe neonatal morbidity in late preterm and early term infants // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1319. DOI: 10.3390/jcm10061319.
32. Ogunkunle T. O., Odiachi H., Chuma J. R. et al. Postnatal outcomes and risk factors for in-hospital mortality among asphyxiated newborns in a low-resource hospital setting: experience from North-Central Nigeria // *Ann Glob Health.* – 2020. – Vol. 86, № 1. – P. 63. DOI: 10.5334/aogh.2884.
33. Pandya S., Baser O., Wan G. J. et al. The burden of hypoxic respiratory failure in preterm and term/near-term infants in the United States 2011-2015 // *J Health Econ Res.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 130-141. DOI: 10.36469/9682.
34. Persson M., Shah P. S., Rusconi F. et al. Association of maternal diabetes with neonatal outcomes of very preterm and very low-birth-weight infants: an international cohort study // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172, № 9. – P. 867-875. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1811.
35. Plunkett B. A., Sandoval G., Bailit J. L. et al. Association of labor with neonatal respiratory outcomes at 36-40 weeks of gestation // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, № 3. – P. 495-501. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003415.
36. Razaz N., Cnattingius S., Joseph K. S. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden // *BMJ.* 2019. – Vol. 365. – P. 11656. DOI: 10.1136/bmj.11656.
37. Shim S. Y., Yun J. Y., Cho S. J. et al. The prediction of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants through clinical indicators within 1 hour of delivery // *J Korean MedSci.* – 2021. – Vol. 36, № 11. – P. e81. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e81.
38. Spillane N. T., Zamudio S., Alvarez-Perez J. et al. Increased incidence of respiratory distress syndrome in neonates of mothers with abnormally invasive placentation // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0201266. DOI: 10.1371/journal.pone.0201266.
39. Su Z., Lin L., Fan X. et al. Increased risk for respiratory complications in male extremely preterm infants: a propensity score matching study // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 823707. DOI: 10.3389/fendo.2022.823707.
40. Su Z. W., Lin L. L., Shi B. J. et al. Sex differences in clinical outcomes of extremely preterm infants/extremely low birth weight infants: a propensity score matching study // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 514-520. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2201049.
41. Tefera M., Assefa N., Roba K. T., Gedefa L. Adverse neonatal outcome are more common among babies born by cesarean section than naturally born
22. Hubbard R.M., Choudhury K.M., Lim G. Treatment patterns and clinical outcomes in neonates diagnosed with Respiratory Distress Syndrome in a low-income country: a report from Bangladesh. *Anesth Analg*, 2018, vol. 126, no. 5, pp. 1684-1686. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002865.
23. Ismaeil T., Almutairi J., Alshaikh R. et al. Survival of mechanically ventilated patients admitted to intensive care units. Results from a tertiary care center between 2016-2018. *Saudi Med J*, 2019, vol. 40, no. 8, pp. 781-788. DOI: 10.15537/smj.2019.8.24447.
24. Jensen E.A., Whyte R.K., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, vol. 204, no. 10, pp. 1192-1199. DOI: 10.1164/rccm.202105-1150OC.
25. Jeon G.W., Lee J.H., Oh M., Chang Y.S. Serial short-term outcomes of very-low-birth-weight infants in the Korean Neonatal Network From 2013 to 2020. *J Korean MedSci*, 2022, vol. 37, no. 29, pp. e229. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e229
26. Jia C.H., Feng Z.S., Lin X.J. et al. Short term outcomes of extremely low birth weight infants from a multicenter cohort study in Guangdong of China. *SciRep*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 11119. DOI: 10.1038/s41598-022-14432-2.
27. Khasawneh W., Khriesat W. Assessment and comparison of mortality and short-term outcomes among premature infants before and after 32-week gestation: A cross-sectional analysis. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020, vol. 60, pp. 44-49. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.017.
28. Kiatchoosakun P., Jirapradittha J., Paopongsawan P. et al. Mortality and comorbidities in extremely low birth weight thai infants: a nationwide data analysis. *Children (Basel)*, 2022, vol. 9, no. 12, pp. 1825. DOI: 10.3390/children9121825.
29. Lee J.H., Youn Y., Chang Y.S. Short- and long-term outcomes of very low birth weight infants in Korea: Korean Neonatal Network update in 2019. *Clin-ExpPediatr*, 2020, vol. 63, no. 8, pp. 284-290. DOI: 10.3345/cep.2019.00822.
30. Li S.J., Feng Q., Tian X.Y. et al. Delivery room resuscitation and short-term outcomes of extremely preterm and extremely low birth weight infants, pp. a multicenter survey in North China. *ChinMed J (Engl)*, 2021, vol. 134, no. 13, pp. 1561-1568. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001499.
31. Mengistu T.S., Schreiber V., Flatley C. et al. Factors associated with increased risk of early severe neonatal morbidity in late preterm and early term infants. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 6, pp. 1319. DOI: 10.3390/jcm10061319.
32. Ogunkunle T.O., Odiachi H., Chuma J.R. et al. Postnatal outcomes and risk factors for in-hospital mortality among asphyxiated newborns in a low-resource hospital setting: Experience from North-Central Nigeria. *Ann Glob Health*, 2020, vol. 86, no. 1, pp. 63. DOI: 10.5334/aogh.2884.
33. Pandya S., Baser O., Wan G.J. et al. The burden of hypoxic respiratory failure in preterm and term/near-term infants in the United States 2011-2015. *J Health Econ Res*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. 130-141. DOI: 10.36469/9682.
34. Persson M., Shah P.S., Rusconi F. et al. Association of maternal diabetes with neonatal outcomes of very preterm and very low-birth-weight infants: an international cohort study. *JAMA Pediatr*, 2018, vol. 172, no. 9, pp. 867-875. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1811.
35. Plunkett B.A., Sandoval G., Bailit J.L. et al. Association of labor with neonatal respiratory outcomes at 36-40 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*, 2019, vol. 134, no. 3, pp. 495-501. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003415.
36. Razaz N., Cnattingius S., Joseph K.S. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ*, 2019, vol. 365, pp. 11656. DOI: 10.1136/bmj.11656.
37. Shim S.Y., Yun J.Y., Cho S.J. et al. The prediction of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants through clinical indicators within 1 hour of delivery. *J Korean MedSci*, 2021, vol. 36, no. 11, pp. e81. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e81.
38. Spillane N.T., Zamudio S., Alvarez-Perez J. et al. Increased incidence of respiratory distress syndrome in neonates of mothers with abnormally invasive placentation. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0201266. DOI: 10.1371/journal.pone.0201266,
39. Su Z., Lin L., Fan X. et al. Increased risk for respiratory complications in male extremely preterm infants: a propensity score matching stud. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, vol. 13, pp. 823707. DOI: 10.3389/fendo.2022.823707.
40. Su Z.W., Lin L.L., Shi B.J. et al. Sex differences in clinical outcomes of extremely preterm infants/extremely low birth weight infants, pp. a propensity score matching study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2022, vol. 24, no. 5, pp. 514-520. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2201049.
41. Tefera M., Assefa N., Roba K. T., Gedefa L. Adverse neonatal outcome are more common among babies born by cesarean section than naturally

- babies at public hospitals in Eastern Ethiopia: a comparative prospective follow-up study at Eastern Ethiopia // *Glob Pediatr Health*. – 2021. – Vol. 8. – P. 2333794X211018350. DOI: 10.1177/2333794X211018350.
42. Thomas J., Olukade T. O., Naz A. et al. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section - an emerging pandemic // *J PerinatMed*. – 2021. – Vol. 49, № 7. – P. 767-772. DOI: 10.1515/jpm-2020-0402.
 43. Tibaijuka L., Bawakanya S. M., Owaraganise A. et al. Incidence and predictors of preterm neonatal mortality at Mbarara Regional Referral Hospital in South Western Uganda // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 11. – e0259310. DOI: 10.1371/journal.pone.0259310.
 44. Toijonen A., Heinonen S., Gissler M. et al. Neonatal outcome in vaginal breech labor at 32+0-36+0 weeks of gestation: a nationwide, population-based record linkage study // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 211. DOI: 10.1186/s12884-022-04547-9.
 45. Treiber M., Mujezinović F., Pečovnik Balon B. et al. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes // *J Int Med Res*. – 2020. – Vol. 48, № 10. – 300060520955001. DOI: 10.1177/0300060520955001.
 46. Yadav S., Lee B., Kamity R. Neonatal respiratory distress syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 32809614 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809614/>.
 47. Von Neergaard K. Neue auffassungen uber einengrundbegriff der atemmechanik. Die retraktionskraft der lunge, abhangig von der oberflachenspannung in den alveolen // *Z Gesamt Exp Med*. – 1929. – Vol. 66. – P. 373-394. DOI: 10.1007/BF02621963.
 48. Werner E. F., Romano M. E., Rouse D. J. et al. Association of gestational diabetes mellitus with neonatal respiratory morbidity // *Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 133, № 2. – P. 349-353. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003053.
 49. Wu F., Liu G., Feng Z. et al. Short-term outcomes of extremely preterm infants at discharge: a multicenter study from Guangdong province during 2008-2017 // *BMC Pediatr*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 405. DOI: 10.1186/s12887-019-1736-8.
 50. Zhang Y. F., Yu X. Q., Liao J. H. et al. A clinical epidemiological investigation of neonatal acute respiratory distress syndrome in southwest Hubei // *China Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 942-947. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003271.
- born babies at public hospitals in Eastern Ethiopia: a comparative prospective follow-up study at Eastern Ethiopia. *Glob Pediatr Health*, 2021, vol. 8, pp. 2333794X211018350. DOI: 10.1177/2333794X211018350.
42. Thomas J., Olukade T.O., Naz A. et al. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section - an emerging pandemic. *J PerinatMed*, 2021, vol. 49, no. 7, pp. 767-772. DOI: 10.1515/jpm-2020-0402.
 43. Tibaijuka L., Bawakanya S.M., Owaraganise A. et al. Incidence and predictors of preterm neonatal mortality at Mbarara Regional Referral Hospital in South Western Uganda. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 11, pp. e0259310. DOI: 10.1371/journal.pone.0259310.
 44. Toijonen A., Heinonen S., Gissler M., Macharey G. Neonatal outcome in vaginal breech labor at 32+0-36+0 weeks of gestation: a nationwide, population-based record linkage study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 211. DOI: 10.1186/s12884-022-04547-9.
 45. Treiber M., Mujezinović F., Pečovnik Balon B. et al. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. *J Int Med Res*, 2020, vol. 48, no. 10, pp. 300060520955001. DOI: 10.1177/0300060520955001.
 46. Yadav S., Lee B., Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *StatPearls*, Treasure Island (FL), Stat Pearls Publishing, 2023. PMID: 32809614 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809614/>.
 47. Von Neergaard K. Neue auffassungen uber einengrundbegriff der atemmechanik. Die retraktionskraft der lunge, abhangig von der oberflachenspannung in den alveolen. *Z Gesamt Exp Med*, 1929, vol. 66, pp. 373-394. DOI: 10.1007/BF02621963.
 48. Werner E.F., Romano M.E., Rouse D.J. et al. Association of gestational diabetes mellitus with neonatal respiratory morbidity. *ObstetGynecol*, 2019, vol. 133, no. 2, pp. 349-353. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003053.
 49. Wu F., Liu G., Feng Z. et al. Short-term outcomes of extremely preterm infants at discharge: a multicenter study from Guangdong province during 2008-2017. *BMC Pediatr*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 405. DOI: 10.1186/s12887-019-1736-8.
 50. Zhang Y.F., Yu X.Q., Liao J.H. et al. A clinical epidemiological investigation of neonatal acute respiratory distress syndrome in southwest Hubei. *China Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, vol.22, no. 9, pp. 942-947. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003271.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Иванов Дмитрий Олегович

д-р мед. наук, профессор, ректор.
E-mail:spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168,
SPIN: 4437-9626

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813,
SPIN: 2225-1630

Темирова Джамиля Алибулатовна

врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: temirova.2013@list.ru, ORCID: 0009-0003-2854-8473

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.
D. O. Ivanov, Yu. S. Aleksandrovich, J. A. Temirova

Ivanov Dmitriy O.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector.
E-mail:spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168,
SPIN: 4437-9626

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813,
SPIN: 2225-1630

Temirova Jamilya A.

Anesthesiologist and Intensivist, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: temirova.2013@list.ru, ORCID: 0009-0003-2854-8473



Место кетамина для церебропротекции в детской кардиохирургии

А. А. ИВКИН, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема церебропротекции в кардиохирургии актуальна несмотря на все применяемые методики. Благодаря своим свойствам кетамин может занять нишу в решении данной проблемы. В обзоре представлен анализ литературы с описанием его применения для анальгезии, седации и церебропротекции, а также снижения системного воспалительного ответа. Освещены механизмы его действия и рекомендуемые дозы, а также представлены схемы использования как во время анестезии, так и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: дети, кетамин, церебропротекция, кардиохирургия, нейроваскулярная единица

Для цитирования: Ивкин А. А., Григорьев Е. В. Место кетамина для церебропротекции в детской кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 122–130. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-122-130.

The importance of ketamine for cerebral protection in pediatric cardiac surgery

A. A. IVKIN, E. V. GRIGORIEV

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The problem of cerebral protection in cardiac surgery is relevant, despite all the techniques used. Due to its properties, ketamine can occupy its niche in solving this problem. The article analyzes current literature sources and describes the use of ketamine for analgesia, sedation and cerebral protection, and analyzes its properties for reducing the systemic inflammatory response. The mechanisms of its action and recommended doses are given, and schemes for its use both during anesthesia and the postoperative period are presented.

Keywords: children, ketamine, cerebral protection, cardiac surgery, neurovascular unit

For citation: Ivkin A. A., Grigoriev E. V. The importance of ketamine for cerebral protection in pediatric cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 122–130. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-122-130.

Для корреспонденции:

Ивкин Артем Александрович

E-mail: aai-tema@mail.ru

Correspondence:

Artem A. Ivkin

E-mail: aai-tema@mail.ru

Введение

Тренды развития современной кардиохирургии и кардиоанестезиологии у детей направлены на снижение объема вмешательства, времени анестезии и искусственного кровообращения. Все это вкупе с мерами по ограничению системного воспалительного ответа (ультрафильтрация, ограничение трансфузии, модификации искусственного кровообращения) должно приводить к снижению выраженности церебрального повреждения [1, 8]. Однако частота развития послеоперационных когнитивных нарушений остается высокой. К примеру, показательным является сравнение частоты возникновения послеоперационного делирия у детей после хирургических вмешательств: в абдоминальной хирургии – 13%, урологии и ортопедии – 15%, оториноларингологии – 26% [47]. При этом в кардиохирургии послеоперационный делирий фиксировался у 49% пациентов детского возраста [36].

2 главных причины способствуют такой высокой частоте послеоперационных когнитивных нарушений при коррекции врожденных пороков сердца у детей. Во-первых, большинство таких операций выполняется в первые годы жизни, а, как известно, детский мозг активно формируется до 3 лет, происходят процессы синаптогенеза и миелинизации, развитие глии [21]. Соответственно, любое вмешательство в данном возрастном периоде сильнее

отражается на головном мозге ребенка и с большей вероятностью приводит к последующей его дисфункции.

Второй причиной является то, что любая кардиохирургическая операция располагает широким набором факторов, негативно влияющих на головной мозг. Эпизоды нарушения гемодинамики и газового состава крови, микроэмболия, температурные колебания – все это способно напрямую поражать компоненты нейроваскулярной единицы [24, 25]. Механизм такого повреждения заключается в нарушении питания компонентов нейроваскулярной единицы, что приводит к дисфункции Na^+ , K^+ -АТФ-азы. Снижается активность АТФ-зависимых K^+ -каналов, открытие K^+ -зависимых Ca^{2+} -каналов нарушается, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и последующему отсутствию электрической активности, следующему за периодом энергетического голода. Наступление деполяризации замедляется из-за накопления K^+ во внеклеточном пространстве, а массивный поток натрия и кальция вовнутрь клетки приводит к полной потере мембранного потенциала. Деполяризация приводит к выбросу эксайтотоксичного глутамата из нервных окончаний, который стимулирует глутаматные рецепторы NMDA и AMPA, что дополнительно увеличивает поток натрия и кальция вовнутрь клетки, а калия из нейронов. Значительное увеличение концентрации кальция приводит к некрозу и/или апоптозу нейрональной



*Патогенез развития повреждения нейроваскулярной единицы и церебропротективные эффекты кетамина
Pathogenesis of the development of neurovascular unit damage and cerebroprotective effects of ketamine*

клетки. Более того, активация NMDA-рецепторов приводит к выключению транскрипционного фактора, ответственного за продукцию нейротрофического фактора, что приводит к замедлению процессов нейропластичности и нейрогенерации [19, 30]. Данные процессы сопровождаются развитием нейровоспаления, характеризующегося локальной продукцией цитокинов, разрушающих не только нейроны и глию, но также и гематоэнцефалический барьер, который в норме оберегает нейроваскулярную единицу от воздействия системных цитокинов [16]. При этом активен и ряд факторов, инициирующих и потенцирующих тот самый системный воспалительный ответ: контакт крови с экстракорпоральным контуром, гемолиз, трансфузия, обширная хирургическая травма тканей [2, 23]. Таким образом, свое влияние на нейроваскулярную единицу будут оказывать и системные цитокины. Наглядно схема патогенеза церебрального повреждения представлена на рисунке.

На сегодняшний день в мире нет препаратов с доказанной эффективностью для периоперационной церебропротекции кроме дексметомидина – именно к таким выводам пришли авторы 2 крупных метаанализов, посвященных данной группе препаратов [31]. Однако с каждым годом появляется все большее количество публикаций, посвященных кетамину, но не как анестетику, а как средству для седации, анальгезии и церебропротекции. Описанные свойства кетамина могли бы существенно улучшить результаты лечения пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца в виде снижения числа послеоперационных когнитивных нарушений через различные механизмы. Изучение таких эффектов кетамина и публикаций по его применению в периоперационном

периоде и стало целью нашего литературного обзора. Поиск литературных источников был произведен по ключевым словам в научных базах Scopus, PubMed и Elibrary. Приоритет при выборе источников был отдан метаанализам, систематическим обзорам и рандомизированным исследованиям, опубликованным не более 5 лет назад.

Фармакология кетамина

Кетамин является производным фенициклидина, синтезирован в 1962 г. По химической формуле это 2-(О-хлорофенил)-2-метил-амино-циклогексанон, то есть он содержит в себе кетонную и амидную группу, за что и получил свое название. Молекула кетамина состоит из хлорфенилового и циклогексанового кольца. Наличие хирального центра у циклогексанового кольца обуславливает наличие двух изомеров кетамина – S и R. Во многих странах доступен S-кетамин, в России же используется только рацемическая смесь из S- и R-кетамин. Такая смесь является менее эффективной по своим клиническим эффектам из-за того, что аффинность S-кетамин к NMDA-рецепторам (основной точке приложения кетамина) выше в 4 раза. По этой причине активность такой изоформы кетамина выше, а частота психомиметических эффектов ниже [34, 51]. Именно психомиметические эффекты обуславливают то, что в настоящее время кетамин все реже используется для анестезии. К ним относятся: головная боль, галлюцинации, двоение в глазах, психомоторное возбуждение, тошнота, рвота, а также головокружение и парестезии [40].

Именно благодаря действию на NMDA-рецепторы кетамин обладает церебропротективным эффек-

том. Ингибирование NMDA-рецепторов приводит к замедлению патологических процессов повреждения нейроваскулярной единицы, описанных ранее. Играет свою роль и влияние кетамина на системный воспалительный ответ, которому будет уделено внимание позднее. При этом кетамин способен воздействовать и на другие рецепторы, вызывая разнообразные клинические эффекты: ингибирует потенциал-зависимые натриевые каналы, чем обусловлен его гипнотический эффект; блокирует ацетилхолиновые рецепторы, вызывая бронходилатацию, а также стимулирует пуринергические и опиоидные рецепторы, способствуя анальгетическому эффекту [45]. Помимо этого, кетамин имеет дозозависимый ингибирующий эффект на транспорт моноаминов, чем обусловлен симпатомиметический эффект и его роль в качестве антидепрессанта [33]. Биодоступность кетамина при внутривенном введении составляет 99–100% и время наступления действия – 40–50 секунд, при внутримышечном введении – 90–93% и 4–5 мин соответственно. Биодоступность интраназальной формы кетамина, которая сейчас набирает популярность для премедикации, находится в диапазоне 45–50% [26, 37]. Однако стоит отметить заранее, что, несмотря на высокую эффективность, назальная форма кетамина в РФ пока не зарегистрирована. В процессе метаболизма из кетамина образуется норкетамин, обладающий анестетической и анальгетической активностью, которая составляет примерно 20–30% от таковой у кетамина [50].

Анальгезия кетамином

Любая кардиохирургическая операция обладает большим количеством триггеров для возникновения выраженного болевого синдрома – большой объем операции и ее длительность, длительное стояние дренажей и нарушенная целостность грудной клетки, затрудняющая дыхание [18]. Однако адекватная анальгезия необходима не только по этой причине. В статье J. L. Vincent (2016) указано, что анальгезия является одним из ключевых моментов в пациент-ориентированной стратегии пребывания пациента в отделении реанимации, направленной в том числе на снижение вероятности возникновения послеоперационных когнитивных расстройств [46]. Проблема в том, что анальгезия, основанная на нестероидных противовоспалительных средствах, не всегда обладает должной эффективностью в борьбе с болевым синдромом после операции, а применение опиоидных препаратов имеет ряд ограничений за счет снижения уровня сознания, а также собственного побочного действия на дыхательный центр и желудочно-кишечный тракт [7]. Кетамин лишен таких недостатков, однако обладает свойством анальгезии, которая реализуется путем воздействия на чувствительные волокна типа А в спинном мозге [32]. При этом его анальгетическая эффективность была многократно доказана. Многие работы демонстрируют,

что анальгетические свойства кетамина возможно использовать начиная с момента самой операции, даже без его дальнейшей инфузии. В одном из исследований с участием детей, которым выполняли аденотонзиллэктомию, продемонстрирована меньшая интенсивность послеоперационной боли и частота возбуждения у исследуемых, получивших однократный болюс кетамина в дозе 0,25 мг/кг на операции по сравнению с контрольной группой [15]. Подобные данные были получены и в работе другого коллектива авторов, изучивших применение кетамина при таком же оперативном вмешательстве и доказавших снижение болевого синдрома в течение 24 часов послеоперационного периода в группе с кетамином [9].

Эффективностью обладает не только внутривенная форма кетамина. При анализе ряда работ, в которых применяли интраназальное его введение, выявлены эффективные анальгетические свойства кетамина при травмах конечностей у детей, почечной колике и мигрени. Однако авторы исследования отмечают, что преимуществ перед опиоидной анальгезией назальный кетамин не имел. Более того, побочные эффекты в виде головокружения и тошноты фиксировались чаще у пациентов, которым вводили кетамин [38]. В систематическом обзоре V. Pansini et al. (2021) приведено сравнение по нескольким исследованиям интраназального кетамина в дозе 1–1,5 мг/кг и фентанила в дозе 1,5 мкг/кг при травмах конечностей. Ими сделан вывод об их равном анальгетическом эффекте, но большей частоте возникновения тошноты у пациентов в группе с кетамином [35]. При этом интраназальная форма кетамина обладает рядом неоспоримых преимуществ перед внутривенной, таких как легкость введения и отсутствие потребности в сосудистом доступе, особенно когда речь заходит о догоспитальной анальгезии или оказании экстренной помощи [13]. Безусловно, такой путь введения кетамина мог бы быть полезен и при коротких хирургических манипуляциях в послеоперационном периоде – удалении дренажей или болезненных перевязках.

Итогом большого количества работ по описанию анальгетических свойств кетамина стал метаанализ 2017 г., в котором были изучены 45 исследований различных методов анальгезии в послеоперационном периоде и был сделан однозначный вывод о безопасности и высокой эффективности кетамина [6]. Ввиду наличия достаточной доказательной базы в 2018 г. в США были опубликованы рекомендации Американского общества анестезиологов по применению кетамина для лечения боли [10]. В них введение кетамина в послеоперационном периоде было рекомендовано следующим категориям пациентов: пациенты после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта; пациенты, которым требуется быстрая активизация после операции; пациенты, которые толерантны или зависимы от опиоидных веществ; пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна. Не рекомендовано введение кетамина было только пациентам с тяжелой пече-

ночной недостаточностью, ишемической болезнью сердца высокого риска и пациентам с повышенным внутричерепным или внутриглазным давлением, с психическими заболеваниями, а также беременным. Касательно дозировок были даны следующие рекомендации: болюсное однократное введение – не более 0,35 мг/кг, постоянная внутривенная инфузия – не более 1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. При этом вопрос выбора дозы кетамина для продленной инфузии остается дискуссионным. Ряд работ по пациентам детского возраста, где применяли инфузию кетамина и доказана его анальгетическая активность, рекомендуют дозировку от 0,5 до 0,8 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ [4, 43]. По этой причине, вероятно, необходимо титровать дозировку до достижения оптимального эффекта в диапазоне 0,5–1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. Интересен контраст дозировок, использованных в последних исследованиях, с тем, что рекомендовали для анальгезии у детей еще в конце 20 века, когда описывали инфузию кетамина в дозе 1 и даже 2 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ с целью анальгезии после кардиохирургических операций [22]. При этом все работы едины в том, что описывают гемодинамическую и респираторную стабильность пациентов при продленной инфузии кетамина с целью анальгезии. При необходимости возможна и длительная инфузия кетамина в течение нескольких послеоперационных суток. Еще в 1997 г. было опубликовано исследование и показано, что после 72 часов инфузии не наблюдалось значимого накопления кетамина или его метаболитов в крови пациентов при применении его в субанестетической дозе [44]. Никаких литературных упоминаний об увеличении числа побочных эффектов в связи с длительной инфузией кетамина также не обнаружено.

Седация кетамином

Помимо анальгезии, весомый вклад в профилактику послеоперационных когнитивных расстройств и делирия вносит седация. Если говорить о короткой седации для каких-либо непродолжительных по времени процедур, то в современной литературе лидирует тренд не моноседации кетамином, а его сочетания с другими препаратами. Например, в исследовании V. S. Joshi et al. (2017) проводилось сравнение седации для выполнения эндоваскулярной катетеризации полостей сердца 2 разными стратегиями: в 1-й группе дексмететомидин вводили внутривенно болюсно в дозе 1 мкг/кг с дальнейшей инфузией 0,5 мкг·кг⁻¹·ч⁻¹, во 2-й группе болюсно вводили пропофол в дозе 1 мг/кг с дальнейшей его инфузией 0,1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. Кетамин в обеих группах применяли одинаково – 1 мг/кг в виде болюсного введения и инфузия также в дозе 1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ [29]. Обе стратегии авторами работ были признаны безопасными, однако в группе с дексмететомидином была больше выражена склонность к брадикардии, а также медленнее происходило восстановление сознания после седации. В другом исследовании детей, которым проводили такие же процедуры,

было выделено уже 4 группы: пропофол + кетамин, пропофол + дексмететомидин, дексмететомидин + кетамин и кетамин + мидазолам [42]. Все стратегии оказались безопасными, однако наименьшую гемодинамическую и респираторную стабильность имели пациенты в группе пропофол+дексмететомидин, а наибольшее время восстановления сознания зафиксировано в группе кетамин+мидазолам. Наиболее быстро и почти одинаково по времени сознание восстановилось в группах кетамина с пропофолом и дексмететомидином. Другой коллектив авторов использовал 2 вида седации у 347 детей для проведения у них МРТ [41]. В одной группе была применена моноседация пропофолом в дозе 10 мг·кг⁻¹·ч⁻¹, в другой сочетание болюсного введения кетамина в дозе 1 мг/кг и инфузии пропофола 5 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. В обеих группах не выявлено значимых гемодинамических или респираторных нарушений, также не отличались они по частоте развития послеоперационного делирия, тошноты и рвоты. При этом время восстановления сознания было значительно меньше в группе с кетамином – в среднем 38 против 54 мин. Стоит только отметить, что дозы пропофола в обеих группах скорее анестетические, но авторы в своей работе использовали термин «седация».

Отдельного внимания заслуживает назальная форма кетамина. В одном из исследований интраназальный кетамин показал лучшую гемодинамическую стабильность по сравнению с интраназальным дексмететомидином для короткой седации в сочетании с внутривенным введением мидазолама [27]. Однако седация возможна и с внутривенным введением препарата, что указано выше. Большой проблемой становится премедикация у детей младшего возраста при разлучении их с родителями и попытке установить внутривенный катетер или провести масочную индукцию анестезии. Крупный метаанализ 2022 г., включивший работы именно о таком применении интраназального кетамина, демонстрирует вывод о его высокой эффективности в предоперационном периоде у детей. Стоит отметить, что в этом же исследовании, как и во многих других, проводилось сравнение с назальной формой дексмететомидина, которая по эффективности оказалась равной кетамину, главным отличием стала только склонность к брадикардии у пациентов с дексмететомидином по понятным причинам его фармакодинамики [13]. Преимущества интраназальной формы кетамина описаны и в другой работе, где авторы представили его применение в отделении реанимации и в своих выводах сделали акцент на том, что главным преимуществом перед внутривенной седацией является простота применения. При этом большинство опрошенных врачей отметили высокую эффективность кетамина для анальгезии и короткой седации [20].

Церебропротективные свойства кетамина

Отдельно стоит остановиться на церебропротективных свойствах кетамина. Применение его

Рекомендуемые дозы кетамина и его положительные эффекты

Recommended doses of ketamine and its beneficial effects

Эффект	Методика применения
Анальгезия	Однократное болюсное введение – не более 0,35 мг/кг Постоянная внутривенная инфузия – не более 1 мг · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ Однократное интраназальное введение – 1–1,5 мг/кг *
Седация	Однократное болюсное введение в дозе 1 мг/кг в дальнейшей инфузией 0,1 мг · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ в сочетании с пропофолом или дексмедетомидином
Профилактика психомоторного возбуждения и делирия после оперативного вмешательства	Однократное болюсное введение в конце оперативного вмешательства в дозе 0,25–0,5 мг/кг
Уменьшение системного воспалительного ответа	Однократное болюсное введение при индукции анестезии в дозе 0,25–0,5 мг/кг

* – данная лекарственная форма не зарегистрирована для применения в РФ.

для анальгезии и седации, как мы уже поняли из предыдущих разделов, также имеет эффективность для снижения частоты когнитивных нарушений. Тем не менее, возможно применять кетамин даже в меньших дозах, чем седативные, и все равно получать клинически значимый эффект в послеоперационном периоде. К примеру, в одной из работ, изучивших течение периоперационного периода у детей при тонзиллоэктомии, выявили, что болюсное введение кетамина в дозе 0,5 мг/кг или фентанила в дозе 1 мкг/кг в конце операции при анестезии севофлураном уменьшало частоту возникновения возбуждения. Учитывая, что введение фентанила имело такой же эффект, как кетамин, можно предположить, что здесь, вероятно, большую роль сыграл анальгетический компонент кетамина, но это никак не умаляет его роли в снижении частоты развития психомоторного возбуждения в конце операции, особенно учитывая тот факт, что анестезия с применением севофлурана предрасполагает к возбуждению [3]. Аналогичные данные получены и в крупном метаанализе, посвященном снижению степени выраженности возбуждения после анестезии с севофлураном у детей, но большой интерес здесь представляет доза – всего 0,25 мг/кг кетамина, введенного болюсно в конце оперативного вмешательства, значимо снижала число случаев психомоторного возбуждения [11]. Заслуживает внимания и еще одно исследование, направленное на поиск стратегии снижения психомоторного возбуждения после анестезии на основе изофлурана. Хорошие результаты в отношении уровня развития возбуждения и времени пробуждения показала группа детей с введением комбинации из кетамина 0,5 мг/кг и мидазолама 0,01 мг/кг за 10 мин до конца операции, немного опередив группу, в которой вводили только кетамин в такой же дозе [17]. Таким образом, можно уверенно говорить об эффективности кетамина для профилактики послеоперационного возбуждения.

Влияние кетамина на системный воспалительный ответ

Ранее мы уже упомянули, что в развитии церебрального повреждения и нейровоспаления имеет

большое значение системный воспалительный ответ, который проявляется при любой кардиохирургической операции. Существуют механизмы влияния кетамина и на это звено развития когнитивных нарушений. Благодаря экспериментальным работам стало известно, что кетамин в субанестетических дозах способен снижать концентрацию в крови медиаторов воспаления IL-6 и TNF-α, а также подавлять продукцию аутофагических белков [48]. Помимо этого, кетамин способен ингибировать амфотерин – провоспалительный медиатор, инициирующий высвобождение цитокинов в эндотелиальных клетках и миграцию лейкоцитов [49]. Однако при всей успешности и логичности действия кетамина в экспериментальных работах на сегодняшний день не существует убедительных доказательств эффективности кетамина для лимитирования системного воспаления у кардиохирургических больных. К примеру, в работе А. Т. Bhutta (2012) проведено сравнение 2 групп детей, которым проводили пластику дефекта межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения, при этом пациенты одной из групп получали кетамин в дозе 2 мг/кг. Когнитивные расстройства были оценены по шкале Бейли; при этом не зафиксировано различия между группами. Уровни различных медиаторов воспаления в крови в группах (за исключением С-реактивного белка) также не различались [5]. Другое исследование, в которое включили пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, получавших во время индукции кетамин в дозе 0,25 мг/кг, показало снижение концентрации интерлейкина-6 в крови по сравнению с контрольной группой [39]. Главным ограничением этих 2 исследований являлась малая выборка исследуемых – 24 и 31 пациент соответственно. Другое, несколько более крупное исследование, с участием 52 пациентов, подтвердило выводы о снижении концентрации С-реактивного белка в крови при применении кетамина во время индукции анестезии в дозе 0,5 мг/кг. При этом интересно, что нейропротективный эффект кетамина вновь был подтвержден: так, частота послеоперационного делирия в группе с кетамином была 3% против 31% в контрольной группе [27]. Метаанализ, в котором было рассмотрено 14 исследований с участием

пациентов при кардиохирургических и абдоминальных операциях, продемонстрировал эффективность кетамина для снижения интерлейкина-6 [12]. Исходя из анализа исследований о влиянии кетамина можно сделать вывод о наличии у него лимитирующего эффекта на развитие системного воспаления. Тем не менее, нельзя не отметить дефицит исследований по данной тематике у кардиохирургической когорты пациентов, особенно в последние 10 лет.

Заключение

Изученные исследования позволяют сделать вывод о высокой эффективности кетамина для анальгезии и седации, что, несомненно, вносит свой

вклад в снижение числа когнитивных нарушений у пациентов после оперативных вмешательств. Учитывая наличие интраназальной формы кетамина и простоту ее применения в сочетании с хорошими показателями седации, она сможет занять прочное место в премедикации у детей, как только появится возможность ее использования в РФ. Касательно церебропротективных свойств кетамина в малых дозах также существуют исследования с достаточной доказательной базой, однако отмечается дефицит исследований церебропротективных свойств кетамина с применением нейроспецифических маркеров, и, вероятно, это является перспективной темой для дальнейшего изучения с разработкой схемы использования кетамина для таких целей.

Финансирование: исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-75-01029, <https://rscf.ru/project/23-75-01029/>.

Funding: the research was supported by the grant from the Russian Science Foundation № 23-75-01029, <https://rscf.ru/project/23-75-01029/>.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ивкин А. А., Борисенко Д. В., Цепочкина А. В. и др. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 4. – С. 54–61. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104154.
- Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л., Корнелюк Р. А. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 30–37. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
- Abdelhalim A. A., Alarfaj A. M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy // *Saudi J Anaesth*. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 392–398. DOI: 10.4103/1658-354X.121047.
- Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review // *Am J Emerg Med*. – 2022. – Vol. 61. – P. 143–151. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.08.004.
- Bhutta A. T., Schmitz M. L., Swearingen C. et al. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pediatr Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 328–337. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9.
- Boric K., Dosenovic S., Jelacic Kadic A. et al. for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews // *Paediatr Anaesth*. – 2017. – Vol. 27, № 9. – P. 893–904. DOI: 10.1111/pan.13203.
- Carcamo-Cavazos V., Cannesson M. Opioid-free anesthesia: the pros and cons // *Adv Anesth*. – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. 149–166. DOI: 10.1016/j.aan.2022.07.003.
- Chen F., You Y., Ding P. et al. Effects of balanced ultrafiltration during extracorporeal circulation for children with congenital heart disease on postoperative serum inflammatory response // *Fetal and pediatric pathology*. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 401–408. DOI: 10.1080/15513815.2019.1661050.
- Cho H. K., Kim K. W., Jeong Y. M. Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e101259. DOI: 10.1371/journal.pone.0101259.
- Cohen S. P., Bhatia A., Buvanendran A. et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists // *Regional*

REFERENCES

- Ivkin A.A., Borisenko D.V., Tsepokina A.V. et al. Renouncement of red blood cells for heart-lung machine filling for perioperative prevention of cerebral injury in children undergoing cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, no. 4, pp. 54–61. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202104154.
- Borisenko D., Ivkin A., Shukevich D., Kornelyuk R. The Effect of erythrocyte-containing donor blood components in the priming of the cardiopulmonary bypass circuit on the development of systemic inflammation during correction of congenital heart defects in children. *General Reanimatology*, 2022, vol. 18, no. 3, pp. 30–37. (In Russ. and Engl.) DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
- Abdelhalim A.A., Alarfaj A.M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 392–398. DOI: 10.4103/1658-354X.121047.
- Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review. *Am J Emerg Med*, 2022, vol. 61, pp. 143–151. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.08.004.
- Bhutta A.T., Schmitz M.L., Swearingen C. et al. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 328–337. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9.
- Boric K., Dosenovic S., Jelacic Kadic A. et al. for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth*, 2017, vol. 27, no. 9, pp. 893–904. DOI: 10.1111/pan.13203.
- Carcamo-Cavazos V., Cannesson M. Opioid-free anesthesia: the pros and cons. *Adv Anesth*, 2022, vol. 40, no. 1, pp. 149–166. DOI: 10.1016/j.aan.2022.07.003.
- Chen F., You Y., Ding P. et al. Effects of balanced ultrafiltration during extracorporeal circulation for children with congenital heart disease on postoperative serum inflammatory response. *Fetal and pediatric pathology*, 2020, vol. 39, no. 5, pp. 401–408. DOI: 10.1080/15513815.2019.1661050.
- Cho H.K., Kim K.W., Jeong Y.M. Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. e101259. DOI: 10.1371/journal.pone.0101259.
- Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A. et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Re-*

- Anesthesia and Pain Medicine. – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 521–546. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000808.
11. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
 12. Dale O., Somogyi A. A., Li Y. et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis // *Anesth Analg.* – 2012. – Vol. 115, № 4. – P. 934–43. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182662e30.
 13. Del Pizzo J., Callahan J. M. Intranasal medications in pediatric emergency medicine // *Pediatric Emergency Care.* – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 496–501. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000171.
 14. Dwivedi P., Patel T. K., Bajpai V. et al. Efficacy and safety of intranasal ketamine compared with intranasal dexmedetomidine as a premedication before general anesthesia in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Can J Anaesth.* – 2022. – Vol. 69, № 11. – P. 405–1418. DOI: 10.1007/s12630-022-02305-1.
 15. Eghbal M. H., Taregh S., Amin A. et al. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial // *Middle East Journal of Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 155–160. PMID: 24180163.
 16. Enzmann G., Kargaran S., Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: Impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1–15. DOI: 10.1177/1756286418794184.
 17. Fattahi-Saravi Z., Jouybar R., Haghighat R. et al. Comparison of the effect of ketamine, ketamine-midazolam and ketamine-propofol on post-tonsillectomy agitation in children // *Malays J Med Sci.* – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 72–81. DOI: 10.21315/mjms2021.28.5.7.
 18. Gerbershagen H. J., Aduckathil S., van Wijck A. J. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 118, № 4. – P. 934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
 19. Guerriero R. M., Giza C. C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 27. DOI: 10.1007/s11910-015-0545-1.
 20. Guthrie A. M., Baum R. A., Carter C. et al. Use of intranasal ketamine in pediatric patients in the Emergency Department // *Pediatr Emerg Care.* – 2021. – Vol. 37, № 12. – P. e1001–e1007. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001863.
 21. Hansen T. G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children // *Paediatric Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 65–72. DOI: 10.1111/pan.12548.
 22. Hartvig P., Larsson E., Joachimsson P. O. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 1993. – Vol. 7, № 2. – P. 148–53. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90207-2.
 23. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.
 24. Hogue C. W. Jr., Palin C. A., Arrowsmith J. E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices // *Anesthesia and Analgesia.* – 2006. – Vol. 103, № 1. – P. 21–37. DOI: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79.
 25. Hori D., Brown C., Ono M. et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium // *British Journal of Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 113, № 6. – P. 1009–1017. DOI: 10.1093/bja/aeu319.
 26. Hornik C. P., Gonzalez D., van den Anker J. et al. Pediatric trial network steering committee. population pharmacokinetics of intramuscular and intravenous ketamine in children // *J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 58, № 8. – P. 1092–1104. DOI: 10.1002/jcph.1116.
 27. Hudetz J. A., Patterson K. M., Iqbal Z. et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 651–657. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
 28. Ibrahim M. A prospective, randomized, double blinded comparison of intranasal dexmedetomidine vs intranasal ketamine in combination with intravenous midazolam for procedural sedation in school aged children undergoing MRI // *Anesthesia, Essays and Researches.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 179–186. DOI: 10.4103/0259-1162.134495.
 29. Joshi V. S., Kollu S. S., Sharma R. M. Comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing minor cardiac procedures in cardiac catheterization laboratory // *Ann Card Anaesth.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 422–426. DOI: 10.4103/aca.ACA_16_17.
 11. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, vol. 12, no. 9, pp. CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
 12. Dale O., Somogyi A.A., Li Y. et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012, vol. 115, no. 4, pp. 934–43. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182662e30.
 13. Del Pizzo J., Callahan J.M. Intranasal medications in pediatric emergency medicine. *Pediatric Emergency Care*, 2014, vol. 30, no. 7, pp. 496–501. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000171.
 14. Dwivedi P., Patel T.K., Bajpai V. et al. Efficacy and safety of intranasal ketamine compared with intranasal dexmedetomidine as a premedication before general anesthesia in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2022, vol. 69, no. 11, pp. 405–1418. DOI: 10.1007/s12630-022-02305-1.
 15. Eghbal M.H., Taregh S., Amin A. et al. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 2013, vol. 22, no. 2, pp. 155–160. PMID: 24180163.
 16. Enzmann G., Kargaran S., Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: Impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function. *Ther. Adv. Neurol. Disord*, 2018, vol. 11, pp. 1–15. DOI: 10.1177/1756286418794184.
 17. Fattahi-Saravi Z., Jouybar R., Haghighat R. et al. Comparison of the effect of ketamine, ketamine-midazolam and ketamine-propofol on post-tonsillectomy agitation in children. *Malays J Med Sci*, 2021, vol. 28, no. 5, pp. 72–81. DOI: 10.21315/mjms2021.28.5.7.
 18. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 2013, vol. 118, no. 4, pp. 934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
 19. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. 27. DOI: 10.1007/s11910-015-0545-1.
 20. Guthrie A.M., Baum R.A., Carter C. et al. Use of intranasal ketamine in pediatric patients in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*, 2021, vol. 37, no. 12, pp. e1001–e1007. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001863.
 21. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia*, 2015, vol. 25, no. 1, pp. 65–72. DOI: 10.1111/pan.12548.
 22. Hartvig P., Larsson E., Joachimsson P.O. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993, vol. 7, no. 2, pp. 148–53. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90207-2.
 23. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018, vol. 66, no. 2, pp. 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.
 24. Hogue C.W.Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia*, 2006, vol. 103, no. 1, pp. 21–37. DOI: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79.
 25. Hori D., Brown C., Ono M. et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *British Journal of Anaesthesia*, 2014, vol. 113, no. 6, pp. 1009–1017. DOI: 10.1093/bja/aeu319.
 26. Hornik C.P., Gonzalez D., van den Anker J. et al. Pediatric trial network steering committee. population pharmacokinetics of intramuscular and intravenous ketamine in children. *J Clin Pharmacol*, 2018, vol. 58, no. 8, pp. 1092–1104. DOI: 10.1002/jcph.1116.
 27. Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z. et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, vol. 23, no. 5, pp. 651–657. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
 28. Ibrahim M. A prospective, randomized, double blinded comparison of intranasal dexmedetomidine vs intranasal ketamine in combination with intravenous midazolam for procedural sedation in school aged children undergoing MRI. *Anesthesia, Essays and Researches*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 179–186. DOI: 10.4103/0259-1162.134495.
 29. Joshi V.S., Kollu S.S., Sharma R.M. Comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing minor cardiac procedures in cardiac catheterization laboratory. *Ann Card Anaesth*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 422–426. DOI: 10.4103/aca.ACA_16_17.

30. Kim K.S., Jeon M.T., Kim E.S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability // *Fluids Barriers CNS.* – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 70. DOI: 10.1186/s12987-022-00364-6.
31. Mart M.F., Williams Roberson S., Salas B. et al. Prevention and management of delirium in the Intensive Care Unit // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 112-126. DOI: 10.1055/s-0040-1710572.
32. Mihaljević S., Pavlović M., Reiner K. et al. Therapeutic mechanisms of ketamine // *Psychiatr Danub.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 325-333. DOI: 10.24869/psyd.2020.325.
33. Nishimura M., Sato K., Okada T. et al. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 88. – P. 768-774. DOI: 10.1097/0000542-199803000-00029.
34. Noppers I., Niesters M., Aarts L. et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain // *Expert Opin Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11, № 14. – P. 2417-2419. DOI: 10.1517/14656566.2010.515978.
35. Pansini V., Curatola A., Gatto A. et al. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review // *Ann Transl Med.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 189. DOI: 10.21037/atm-20-5177.
36. Patel A.K., Biagas K.V., Clarke E.C. et al. Delirium in children after cardiac bypass surgery // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 165-171. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001032.
37. Riediger C., Haschke M., Bitter C. et al. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study // *J Pain Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 87-94. DOI: 10.2147/JPR.S75928.
38. Rocchio R.J., Ward K.E. Intranasal ketamine for acute pain // *Clin J Pain.* – 2021. – Vol. 37, № 4. – P. 295-300. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000918. PMID: 33555694.
39. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M. et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass // *AnesthAnalg.* – 1998. – Vol. 87, № 2. – P. 266-271. DOI: 10.1097/0000539-199808000-00006.
40. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures // *Pak J Med Sci.* – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 483-488. DOI: 10.12669/pjms.37.2.2787.
41. Schmitz A., Weiss M., Kellenberger C. et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics-A prospective randomized double-blinded study // *Paediatr Anaesth.* – 2018. – № 3. – P. 264-274. DOI: 10.1111/pan.13315.
42. Simsek M., Bulut M.O., Ozel D. et al. Comparison of sedation method in pediatrics cardiac catheterization // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 1490-1494. PMID: 27160119.
43. Sperotto F., Giarretta I., Mondardini M.C. et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 73-80. DOI: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
44. Stubhaug A., Breivik H., Eide P.K. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1997. – Vol. 41, № 9. – P. 1124-1132. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04854.x.
45. Trimmel H., Helbok R., Staudinger T. et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine // *Wien Klin Wochenschr.* – 2018. – Vol. 130, № 9. – P. 356-366. DOI: 10.1007/s00508-017-1299-3.
46. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S. et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 962-971. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4.
47. Voepel-Lewis T., Malviya S., Tait A.R. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit // *Anesthesia and Analgesia.* – 2003. – Vol. 96, № 6. – P. 1625-1630. DOI: 10.1213/01.ane.0000062522.21048.61.
48. Wang C.Q., Ye Y., Chen F. et al. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy // *Neuroscience.* – 2017. – Vol. 343. – P. 30-38. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.
49. Xu D., Sun X., Zhang Y. et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway // *Adv Clin Exp Med.* – 2020. – Vol. 29, № 7. – P. 813-817. DOI: 10.17219/acem/121936.
50. Yanagihara Y., Ohtani M., Kariya S. et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers // *Biopharm Drug Dispos.* – 2003. – Vol. 24. – P. 37-43. DOI: 10.1002/bdd.336.
30. Kim K.S., Jeon M.T., Kim E.S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. *Fluids Barriers CNS*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 70. DOI: 10.1186/s12987-022-00364-6.
31. Mart M.F., Williams Roberson S., Salas B. et al. Prevention and management of delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, vol. 42, no. 1, pp. 112-126. DOI: 10.1055/s-0040-1710572.
32. Mihaljević S., Pavlović M., Reiner K. et al. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatr Danub*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 325-333. DOI: 10.24869/psyd.2020.325.
33. Nishimura M., Sato K., Okada T. et al. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Anesthesiology*, 1998, vol. 88, pp. 768-774. DOI: 10.1097/0000542-199803000-00029.
34. Noppers I., Niesters M., Aarts L. et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, vol. 11, no. 14, pp. 2417-2419. DOI: 10.1517/14656566.2010.515978.
35. Pansini V., Curatola A., Gatto A. et al. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 189. DOI: 10.21037/atm-20-5177.
36. Patel A.K., Biagas K.V., Clarke E.C. et al. Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 165-171. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001032.
37. Riediger C., Haschke M., Bitter C. et al. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study. *J Pain Res*, 2015, vol. 8, pp. 87-94. DOI: 10.2147/JPR.S75928.
38. Rocchio R.J., Ward K.E. Intranasal ketamine for acute pain. *Clin J Pain*, 2021, vol. 37, no. 4, pp. 295-300. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000918. PMID: 33555694.
39. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M. et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *AnesthAnalg*, 1998, vol. 87, no. 2, pp. 266-271. DOI: 10.1097/0000539-199808000-00006.
40. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures. *Pak J Med Sci*, 2021, vol. 37, no. 2, pp. 483-488. DOI: 10.12669/pjms.37.2.2787.
41. Schmitz A., Weiss M., Kellenberger C. et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics-A prospective randomized double-blinded study. *Paediatr Anaesth*, 2018, no. 3, pp. 264-274. DOI: 10.1111/pan.13315.
42. Simsek M., Bulut M.O., Ozel D. et al. Comparison of sedation method in pediatrics cardiac catheterization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, vol. 20, no. 8, pp. 1490-1494. PMID: 27160119.
43. Sperotto F., Giarretta I., Mondardini M.C. et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 73-80. DOI: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
44. Stubhaug A., Breivik H., Eide P.K. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 1997, vol. 41, no. 9, pp. 1124-1132. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04854.x.
45. Trimmel H., Helbok R., Staudinger T. et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, vol. 130, no. 9, pp. 356-366. DOI: 10.1007/s00508-017-1299-3.
46. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S. et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*, 2016, vol. 42, pp. 962-971. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4.
47. Voepel-Lewis T., Malviya S., Tait A.R. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesthesia and Analgesia*, 2003, vol. 96, no. 6, pp. 1625-1630. DOI: 10.1213/01.ane.0000062522.21048.61.
48. Wang C.Q., Ye Y., Chen F. et al. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience*, 2017, vol. 343, pp. 30-38. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.
49. Xu D., Sun X., Zhang Y. et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. *Adv Clin Exp Med*, 2020, vol. 29, no. 7, pp. 813-817. DOI: 10.17219/acem/121936.
50. Yanagihara Y., Ohtani M., Kariya S. et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*, 2003, vol. 24, pp. 37-43. DOI: 10.1002/bdd.336.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Ивкин Артем Александрович

старший научный сотрудник лаборатории
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии
критических состояний.
E-mail: aai-tema@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642,
SPIN: 7708-9960

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора
по научной и лечебной работе.
E-mail: grigoriev@hotmail.com,
ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular
Diseases,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russia.

Ivkin Artem A.

Senior Research Fellow at the Laboratory of Anesthesiology
and Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions.
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642,
SPIN: 7708-9960

Grigoriev Eugeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy
of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work.
E-mail: grigoriev@hotmail.com,
ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287