



**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

Киров Михаил Юрьевич

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

Козлов Игорь Александрович

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

Кондратьева 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

Никола Владимир Владимирович

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

Остерманн Марлиес

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

Проценко Денис Николаевич

д. м. н., главный врач Городской клинической больницы № 40, заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии факультета ДПО РНИМУ им. В. И. Пирогова, Москва,
Россия

Пырегов Алексей Викторович

д. м. н., профессор, 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, больницы
им. Эдуарда-Эррио, профессор Университета Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

Шарипова Висолат Хамзаевна

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

Щеголев Алексей Валерианович

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

Яворовский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii



4 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, B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery,
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,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Kirov

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

Ekaterina A. Kondratieva

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

Igor A. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at Università Vita-Salute San Raffaele, Head of Research of the
Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

MD, PhD, Director, Burn ICU, General ICU, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

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

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altaysk State Medical University,
Barnaul, Russia

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protzenko

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

Aleksey V. Pyregov

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, № 4, 2024

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций серия ПИ № ФС77-86085 от 06 октября 2023 г.

Периодичность – 6 раз в год**Тираж** – 1 000 экз.

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Ответственный за выпуск

академик РАН, д. м. н., профессор Ю. С. Полушин

Корректор

В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28Подписан в печать 2024. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 16,5. Заказ № /24.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

Подписка через ГН «Урал-Пресс»: индекс 20804.**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Для публикации в журнале статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

**«Messenger of Anesthesiology
and Resuscitation»**

scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is intended for anesthesiologists, emergency physicians and other medical doctors. It is aimed to popularize various ideas and points of view, facilitating the development of the Russian anesthesiology and intensive care.

Volume 21, no. 4, 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

А. А. Чиркова

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28Passed for printing 2024. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 16,5. Order № /24.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

For publication in the journal the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF MESSENGER OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

СОДЕРЖАНИЕ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

Козлов И. А., Кричевский Л. А., Рыбаков В. Ю.

Информативность натрийуретического пептида В-типа при реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением 6

Паромов К. В., Свирский Д. А., Хуссейн А., Неледова Л. А., Киров М. Ю.

Влияние регионарной анестезии на производительность левого и правого желудочков сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце: рандомизированное контролируемое исследование 19

Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А., Кабаков Д. Г., Выжигина М. А., Дубровин К. В., Базаров Д. В.

Современные подходы к выбору метода регионарной анестезии при видео-ассистированных торакоскопических вмешательствах 32

Румянцева М. В., Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н.

Влияние дексметомидина на показатели гемодинамики во время нейроонкологических операций 43

Pratiwi A., Rum M., Palinrungi A. S., Salahuddin A., Faisal F., Nurdin H.

Спинальная анестезия с применением прилокаина и бупивакаина в урологической эндоскопии: клинические испытания и исторический обзор 50

Purwoko P., Dewi F. H., Prihandana P. A.

Корреляция между повышенным уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, показателем вазотропности и инотропности, суммарным балансом жидкости и уровнем активных форм кислорода у пациентов с сепсисом 60

Фомин С. А., Иванов Д. О., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Дитковская Л. В., Фомин А. М.

Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития 69

Голомидов А. В., Крючкова О. Г., Григорьев Е. В., Черных А. А., Лукашов К. В., Мальцева Е. В., Мозес В. Г., Голомидов К. А., Мозес К. Б.

Эпидемиологические особенности полиорганной недостаточности у новорожденных в Кемеровской области – Кузбассе 78

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

*Селиванова Л. В., Балалаева М. А., Дымова О. В., Чернова Е. В., Лукина М. В., Круценко А. А., Петренко Д. А., Дмитриева С. С., Ерёменко А. А.*Клинический случай успешного лечения инвазивного микоза, вызванного полирезистентным штаммом *Candida auris* 85

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Медведева В. Ю., Храпов К. Н., Хряпа А. А., Канькова К. Ю.

Применение ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (обзор литературы) 92

Мандель И. А., Яворовский А. Г., Выжигина М. А., Ногтев П. В., Халикова Е. Ю., Козлова Д. С., Байрашевская А. В., Темирова К. А., Демура Т. А., Золотова Е. Н.

Системная органопротекция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы) 104

Александрович Ю. С., Агафонова А. В., Пшениснов К. В.

Применение милринона при сердечной недостаточности у детей 115

Кучина С. Н., Спивак И. М., Щеголев А. В., Левшанков А. И.

Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии когнитивного дефицита у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий (обзор литературы) 124

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

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

B-type natriuretic peptide informativeness in myocardial revascularization with cardio-pulmonary bypass 6

Paromov K. V., Svirskii D. A., Hussain A., Neledova L. A., Kirov M. Yu.

Impact of regional anesthesia on left and right ventricular performance after off-pump coronary artery bypass grafting: randomized controlled study 19

Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Yu., Kavochkin A. A., Kabakov D. G., Vyzhigina M. A., Dubrovin K. V., Bazarov D. V.

Modern approaches to choosing the method of regional anesthesia during video-assisted thoracoscopic surgery 32

Rumiantseva M. V., Tsentsiper L. M., Kondratyev A. N.

The effect of dexmedetomidine on hemodynamic parameters during neuro-oncological surgery 43

Pratiwi A., Rum M., Palinrungi A. S., Salahuddin A., Faisal F., Nurdin H.

Prilocaine vs bupivacaine in spinal anesthesia for urologic endoscopy: clinical trials & historical overview 50

Purwoko P., Dewi F. H., Prihandana P. A.

Correlation between elevated neutrophil lymphocyte ratio, vasotropic inotropic score, cumulative fluid balance and level of reactive oxygen species in septic patients 60

Fomin S. A., Ivanov D. O., Pshenishov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Ditkovskaya L. V., Fomin A. M.

The effect of the steroid profile on the severity and the outcome of treatment of newborns with congenital malformations 69

Golomidov A. V., Kryuchkova O. G., Grigoriev E. V., Chernykh A. A., Lukashov K. V., Maltseva E. V., Moses V. G., Golomidov K. A., Moses K. B.

Epidemiological features of multiple organ dysfunction syndrome in newborns in the Kemerovo region – Kuzbass 78

NOTES FROM PRACTICE

Selivanova L. V., Balalaeva M. A., Dymova O. V., Chernova E. V., Lukina M. V., Krutsenko A. A., Petrenko D. A., Dmitrieva S. S., Eremenko A. A.

Clinical case of effective treatment of invasive mycosis caused by polyresistant strain of *Candida auris* 85

LITERATURE REVIEW

Medvedeva V. Yu., Khrapov K. N., Khryapa A. A., Kankova K. Yu.

The use of fibrinolysis inhibitors in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (literature review) 92

Mandel I. A., Yavorovsky A. G., Vyzhigina M. A., Nogtev P. V., Khalikova E. Yu., Kozlova D. S., Bayrashevskaya A. V., Temirova K. A.

Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review) 104

Aleksandrovich Yu. S., Agafonova A. V., Pshenishov K. V.

Milrinone in pediatric heart failure 115

Kuchina S. N., Spivak I. M., Shchegolev A. V., Levshankov A. I.

The role of genetic and epigenetic factors on the development of cognitive deficits in patients with severe trauma after repeated anesthesia (literature review) 124



Информативность натрийуретического пептида В-типа при реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением

И. А. КОЗЛОВ¹, Л. А. КРИЧЕВСКИЙ^{2,3}, В. Ю. РЫБАКОВ²

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

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

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить динамику натрийуретического пептида В-типа (BNP) и его взаимосвязи с показателями кровообращения в периоперационный период реваскуляризации миокарда (РМ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), а также оценить информативность биомаркера для прогнозирования миокардиальной дисфункции.

Материалы и методы. Обследовали 127 больных ишемической болезнью сердца в возрасте 59 [54–66,75] лет, которым выполнили РМ. Уровень BNP определяли в операционной на этапах: I – перед кожным разрезом (BNP₁), II – в конце операции (BNP₂). Показатели гемодинамики анализировали на тех же этапах. Использовали корреляционный анализ, логистическую регрессию с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) и ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (ППК).

Результаты. Уровень BNP₁ составил 49 [25,6–91,6], BNP₂ – 90 [47,8–140,2] пг/мл ($p < 0,0001$). BNP₁ коррелировал с центральным венозным давлением (ДПП) на I этапе ($\rho = 0,212$; $p = 0,017$) и с заклинивающим давлением легочной артерии (ЗДЛА) на II этапе ($\rho = 0,204$; $p = 0,045$). BNP₂ коррелировал с ЗДЛА на II этапе ($\rho = 0,282$; $p = 0,015$). BNP₁ > 52,1 пг/мл был предиктором длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) > 24 часов (ОШ 1,0290, 95% ДИ 1,0154–1,0427, $p < 0,0001$, ППК 0,775), BNP₁ > 71 пг/мл – инотропного индекса > 5 у. е. (ОШ 1,0076, 95% ДИ 1,0015–1,0138, $p = 0,014$, ППК 0,705) и BNP₁ > 90,8 пг/мл – вазоактивно-инотропного индекса > 10 у. е. (ОШ 1,0070, 95% ДИ 1,0014–1,0126, $p = 0,013$, ППК 0,727). BNP₂ > 67,5 пг/мл был предиктором длительности пребывания в ОРИТ > 24 ч (ОШ 1,0179, 95% ДИ 1,0073–1,0287, $p < 0,0009$, ППК 0,763), BNP₂ > 94,3 пг/мл – инотропного индекса > 5 у. е. (ОШ 1,0063, 95% ДИ 1,0010–1,0117, $p = 0,020$, ППК 0,713), BNP₂ > 144 пг/мл – применения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ОШ 1,0037, 95% ДИ 1,0000–1,0074, $p = 0,048$, ППК 0,854), BNP₂ > 159 пг/мл – вазоактивно-инотропного индекса > 10 у. е. (ОШ 1,0072, 95% ДИ 1,0006–1,0139, $p = 0,033$, ППК 0,729) и BNP₂ > 161 пг/мл – летальности в ОРИТ (ОШ 1,0040, 95% ДИ 1,0000–1,0080, $p = 0,049$, ППК 0,845).

Заключение. У 78,7% больных, которым выполняют РМ с ИК, содержание BNP в крови не превышает верхнюю границу нормы; к концу операции уровень биомаркера возрастает на 32,9 [17,7–62,0] пг/мл. До начала и в конце операции значения BNP слабо взаимосвязаны с ДПП и ЗДЛА и не коррелируют с другими параметрами ЦГД. До начала операции значения BNP в диапазоне 52,1–90,8 пг/мл являются предикторами пребывания в ОРИТ > 24 часов (ППК 0,0775), ИИ > 5 у. е. (ППК 0,705) и ВИИ > 10 у. е. (ППК 0,727). В конце операций BNP > 67,5 пг/мл ассоциируется с пребыванием в ОРИТ > 24 часов (ППК 0,763), а BNP > 90,4 пг/мл – с ИИ > 5 у. е. (ППК 0,713). BNP, повышенный до 144,0–161,0 пг/мл, указывает на тяжелую дисфункцию миокарда – необходимость использовать ВАБК (ППК 0,854), ВИИ > 10 у. е. (ППК 0,729) и риск ранней летальности в ОРИТ (ППК 0,845).

Ключевые слова: натрийуретический пептид В-типа, мозговой натрийуретический пептид, BNP, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда с искусственным кровообращением, аортокоронарное шунтирование, дисфункция миокарда

Для цитирования: Козлов И. А., Кричевский Л. А., Рыбаков В. Ю. Информативность натрийуретического пептида В-типа при реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 6–18. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-6-18.

B-type natriuretic peptide informativeness in myocardial revascularization with cardio-pulmonary bypass

I. A. KOZLOV¹, L. A. KRICHEVSKY^{2,3}, V. Yu. RYBAKOV²

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

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

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

ABSTRACT

The objective was to study the dynamics of B-type natriuretic peptide (BNP) and its relationship with hemodynamic parameters during on-pump coronary artery bypass grafting (CABG), and to evaluate the informativeness of the biomarker as a predictor of myocardial dysfunction.

Materials and methods. The study involved 127 patients aged 59 [54–66.75] years with ischemic heart disease who underwent CABG. The BNP blood level was determined in the operating room at stages: I – before surgery (BNP₁), II – at the end of surgery (BNP₂). Hemodynamic parameters were analyzed at the same stages. Correlation analysis, logistic regression with the calculation of the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) and ROC analysis with the calculation of the area under the ROC curve (AUC) were used.

Results. BNP₁ blood level was 49 [25.6–91.6], BNP₂ – 90 [47.8–140.2] pg/ml ($p < 0.0001$). BNP₁ correlated with central venous pressure (CVP) at stage I ($\rho = 0.212$; $p = 0.017$) and with pulmonary artery wedge pressure (PAWP) at stage II ($\rho = 0.204$; $p = 0.045$). BNP₁ > 52.1 pg/ml was the predictor of ICU length of stay > 24 hours (OR 1.0290, 95% CI 1.0154–1.0427, $p < 0.0001$, AUC 0.775), BNP₁ > 71 pg/ml was the predictor of inotropic index > 5 c. u. (OR 1.0076, 95% CI 1.0015–1.0138, $p = 0.014$, AUC 0.705) and BNP₁ > 90.8 pg/ml was the predictor of vasoactive inotropic index > 10 c. u. (OR 1.0070, 95% CI 1.0014–1.0126, $p = 0.013$, AUC 0.727). BNP₂ > 67.5 pg/ml was the predictor of ICU length of stay > 24 hours (OR 1.0179, 95% CI 1.0073–1.0287, $p < 0.0009$, AUC 0.763), BNP₂ > 94.3 pg/ml was the predictor of inotropic index > 5 c. u. (OR 1.0063, 95% CI 1.0010–1.0117, $p = 0.020$, AUC 0.713), BNP₂ > 144 pg/ml was the predictor of intra-aortic balloon pumping (OR 1.0037, 95% CI 1.0000–1.0074, $p = 0.048$, AUC 0.854), BNP₂ > 159 pg/ml was the predictor of vasoactive inotropic index > 10 c. u. (OR 1.0072, 95% CI 1.0006–1.0139, $p = 0.033$, AUC 0.729) and BNP₂ > 161 pg/ml was the predictor of early mortality in the ICU (OR 1.0040, 95% CI 1.0000–1.0080, $p = 0.049$, AUC 0.845).

Conclusion. In 78.7% of patients undergoing on-pump CABG, BNP blood level does not exceed the upper limit of normal; by the end of surgery, the biomarker level increases by 32.9 [17.7–62.0] pg/ml. Before and at the end of surgery, BNP values are weakly correlated with CVP and

PAWP and do not correlate with other hemodynamic parameters. Before surgery, BNP blood level in the range of 52.1–90.8 pg/ml are predictors of ICU stay > 24 hours (AUC 0.775), inotropic scale > 5 (AUC 0.705) and vasoactive-inotropic scale > 10 c. u. (AUC 0.727). At the end of surgery, BNP > 67.5 pg/ml is associated with an ICU stay > 24 hours (AUC 0.763), and BNP > 90.4 pg/ml is associated with inotropic scale > 5 c. u. (AUC 0.713). The BNP, increased to 144.0–161.0 pg/ml, indicates severe myocardial dysfunction, including hemodynamic support with intra-aortic balloon pumping (AUC 0.854), vasoactive-inotropic scale > 10 c. u. (AUC 0.729) and the risk of early mortality in the ICU (AUC 0.845).

Key words: B-type natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, BNP, ischemic heart disease, on-pump myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, myocardial dysfunction

For citation: Kozlov I. A., Krichevsky L. A., Rybakov V. Yu. B-type natriuretic peptide informativeness in myocardial revascularization with cardio-pulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 6–18. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-6-18.

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

Введение

Несмотря на более чем 25-летнее изучение информативности натрийуретического пептида В-типа (BNP) при операциях с искусственным кровообращением (ИК) [7, 27], продолжается дискуссия о прогностической значимости биомаркера в этой клинической ситуации [14, 23, 34]. В отличие от кардиологии [35] и некардиальной хирургии [24], при кардиохирургических вмешательствах, в том числе при реваскуляризации миокарда (РМ), определение BNP не стало стандартным диагностически-прогностическим тестом. Неоднородна информация об ассоциированности уровня биомаркера перед этими операциями с летальностью, выраженностью миокардиальной дисфункции и другими клиническими показателями, причем скрининговые значения BNP, указывающие на риск осложнений, значимо варьируются [8, 14, 16, 19, 20, 23, 34].

Остается не вполне ясной информативность послеоперационного уровня биомаркера [19, 23, 26]. Отдельные исследователи считают, что использование последнего как предиктора в кардиохирургии не имеет достаточной доказательной базы [10, 31] и не обеспечивает каких-либо прогностических преимуществ [34]. Кроме того, интерпретация результатов определения BNP, который является пептидным гормоном, имеет определенную специфику, обусловленную особенностями его синтеза, инкреции и биodeградации [13, 21]. При операциях с ИК эти свойства могут влиять на периоперационный уровень биомаркера [10, 27] и, возможно, его ассоциированность с клиническими показателями.

Отечественные анестезиологи-реаниматологи успешно применяли определение BNP в ряде клинических ситуаций [3, 5] и указали на сопоставимую диагностическую ценность этого гормона и другого кардиального биомаркера – N-терминального отрезка предшественника BNP [1]. Тем не менее, исследования, посвященные предикторной значимости BNP при операциях с ИК, остаются крайне немногочисленными [2, 4].

Цель исследования – изучить динамику BNP и его взаимосвязи с показателями кровообращения в периоперационный период РМ в условиях ИК, а также оценить информативность биомаркера для прогнозирования миокардиальной дисфункции.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» (протокол № 1 от 03.03.2023 г.). Выполнили одноцентровое проспективное когортное исследование. Проанализировали данные периоперационного обследования больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполняли РМ с ИК. Исходя из дизайна планируемого исследования определили объем выборки, необходимый для корреляционного и регрессионного анализа. При уровне значимости (α) 0,05 и мощности критерия ($1-\beta$) 0,80 объем выборки, достаточный для корректной корреляции, составил > 120 наблюдений. Объем выборки (N), необходимый для валидной оценки данных при регрессии, определили по формуле: $N > 104 + \text{число предикторов}$ [22].

Критерии включения в исследование: возраст 35–75 лет, плановая изолированная РМ или РМ в сочетании с пластикой аневризмы левого желудочка (ЛЖ) в условиях ИК и кардиоплегической остановки сердца, наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании. **Критерии невключения:** наличие поражения клапанного аппарата сердца, фракция изгнания (ФИ) ЛЖ < 30% при эхокардиографии (ЭхоКГ), сопутствующие тяжелые заболевания легких, печени, почек, системы крови, беременность, морбидное ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м².

Критерии исключения: отмена операции, изменение варианта вмешательства, тяжелые интраоперационные осложнения (нарушение функции шунтов, кровотечение, травма миокарда, аллергические реакции), повторные оперативные вмешательства, невозможность лабораторного определения BNP или инвазивной оценки функции сердца по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 133 больных. Не включили 2 больных в связи с выявлением клапанных пороков сердца, подлежащих коррекции. Исключили 4 больных в связи с отменой операции (1 наблюдение), выполнением повторных операций по поводу послеоперационного кровотечения (2 наблюдения) и тяжелой аллергической реакцией после введения протамина

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика клинических наблюдений**Table 1. Demographic and clinical characteristics of clinical observations**

Показатель	Min	Max	Me [P25–P75]
Возраст, лет	40	75	59,0 [54,0–66,75]
Функциональный класс по шкале CCS	1	4	3,0 [3,0–3,0]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,7	1,4	1,10 [1,05–1,22]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,9	1,6	1,16 [1,1–1,32]
ФИЛЖ, %	31	77	51,0 [39,25–64,0]
КДОЛЖ, мл	71,0	341,0	150,0 [123,0–199,5]
КСОЛЖ, мл	22,0	262,6	66,1 [45,8–127,2]
Длительность ИК, мин	55,0	423,0	109,0 [91,25–138,25]
Длительность пережатия аорты, мин	33,0	161,0	66,0 [55,0–81,0]
Коронарные анастомозы, n	1	5	3 [3–4]
Пластика аневризмы ЛЖ, n (%)	9 (7,1)		
Применение ВАБК, n (%)	3 (2,4)		
Летальность в ОРИТ, n (%)	5 (3,9)		

Примечание: CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество, ЛЖ – левый желудочек, ФИ – фракция изгнания, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ИК – искусственное кровообращение, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

сульфата (1 наблюдение). Проанализировали данные обследования 127 больных (107 мужчин и 20 женщин). Демографические данные и клиническая характеристика клинических наблюдений представлены в табл. 1.

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

После ИК симпатомиметические инотропные и вазопрессорные средства использовали в 107 (85,0%) наблюдениях. Допамин в дозах 1,5–10 (4,0 [2,0–5,0]) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ был назначен 94 (74,0%) больным, добутамин в дозах 2–10 (3,0 [2,0–3,4]) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ – 43 (33,8%) больным, эпинефрин в дозах 20–350 (50,0 [30,0–80,0]) нг·кг⁻¹·мин⁻¹ – 17 (13,4%) больным и норэпинефрин в дозах 20–500 (50,0 [27,5–200,0]) нг·кг⁻¹·мин⁻¹ – 5 (3,9%) пациентам. При недостаточной эффективности инотропно-вазопрессорной терапии начинали внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК) с помощью систем AutoCAT 2 Wave (Arrow) или Datascope CS-300 (Maquet). В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больные находились от 0,8 до 15,0 (1,2 [0,85–1,8]) суток. Госпитализация в ОРИТ превышала 24 часа в 79 (62,2%) наблюдениях.

Исследование BNP в пробах цельной венозной крови, стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой, выполняли в операционной на этапах: I – перед кожным разрезом (BNP₁) и II – в конце операции (BNP₂). Концентрацию биомаркера определяли методом иммунофлюоресцентного анализа на портативном анализаторе Triage Meter Plus (Biosite Diagnostics) с помощью диагностических

панелей Triage Cardio3. Верхняя граница референсных значений показателя составляла 100 пг/мл.

Мониторинг центральной гемодинамики (ЦГД) осуществляли с помощью систем IntelliVue (Philips). Термодилуционные многопросветные катетеры типа Swan–Ganz заводили в легочную артерию по стандартной методике через интродьюсер во внутренней яремной вене. Сердечный выброс измеряли методом болюсной холодовой термодилуции. Артериальное давление (АД) регистрировали через катетер, введенный в лучевую артерию. Анализировали среднее АД (АД_{ср}), давление в правом предсердии (ДПП), среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}), заклинивающее давление в легочной артерии (ЗДЛА), сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс ударной работы (ИУР) ЛЖ и индекс ударной работы правого желудочков (ИУРПЖ). Показатели ЦГД регистрировали на тех же двух этапах, что и при определении BNP.

При анализе данных, характеризующих насосную функцию сердца, учитывали следующие референсные значения показателей [6]: АД_{ср} – 70–105 мм рт. ст., ДПП – 2–6 мм рт. ст., ДЛА_{ср} – 9–19 мм рт. ст., ЗДЛА – 6–12 мм рт. ст., СИ – 2,5–4,0 л·мин⁻¹·м², ИУО – 33–50 мл/м², ИУРЛЖ – 50–62 гс·м/м², ИУРПЖ – 5–10 гс·м/м². Наряду с реальными количественными показателями ЦГД в качестве предикторов, закодированных бинарно, использовали клинически значимые отклонения параметров от нормы: АД_{ср} < 65 мм рт. ст., ДПП > 8 мм рт. ст., ДЛА_{ср} > 22 мм рт. ст., ЗДЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,4 л·мин⁻¹·м², ИУО < 30 мл/м², ИУРЛЖ < 40 гс·м/м², ИУРПЖ < 4 гс·м/м².

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

Таблица 2. Уровень BNP и показатели ЦГД на этапах исследования

Table 2. BNP blood level and hemodynamics parameters at the study stages

Показатель	Этап I, Ме [IQR]	Этап II, Ме [IQR]	p
BNP, пг/мл	49,0 [25,6–91,6]	90,0 [47,85–140,25]	< 0,0001
ЧСС, мин ⁻¹	67,0 [61,0–77,75]	94,5 [84,0–103,0]	< 0,0001
АДср, мм рт. ст.	91,0 [80,0–99,0]	85,0 [78,0–92,0]	0,0003
ДПП, мм рт. ст.	8,0 [6,0–9,0]	8,0 [6,0–9,0]	0,663
СИ, л · мин ⁻¹ · м ⁻²	2,0 [1,7–2,4]	3,1 [2,8–3,525]	< 0,0001
ИУО, мл/м ²	29,0 [23,9–36,05]	33,0 [29,0–40,3]	0,029
ДЛАСр, мм рт. ст.	18,0 [16,0–20,0]	19,0 [17,0–22,0]	0,006
ЗДЛА, мм рт. ст.	9,0 [8,0–11,0]	9,0 [8,0–11,0]	0,540
ИУРЛЖ, гс · м/м ²	32,6 [26,2–37,1]	33,5 [28,2–39,0]	< 0,0001
ИУРПЖ, гс · м/м ²	4,0 [3,0–5,2]	4,9 [3,9–6,9]	0,0002
ИИ, у. е.	–	4,0 [2,0–5,725]	–
ВИИ, у. е.	–	4,0 [2,0–5,95]	–

ИИ (у. е.) = доза допамина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) + доза добутамина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) + доза адреналина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) · 100;
 ВИИ (у. е.) = доза норэпинефрина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) · 100 + доза допамина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) + доза добутамина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) + доза адреналина (мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) · 100.

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Характер распределения данных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представили в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха (IQR) между 25 и 75 перцентилями. Для описания номинальных данных рассчитывали их относительную частоту (fi). Сравнение количественных данных в двух связанных выборках выполняли с помощью критерия Вилкоксона.

Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rho). При значениях rho < 0,29 связь считали слабой, при значениях 0,3–0,69 – умеренной и > 0,7 – сильной. С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимой переменной (предиктор) на зависимую (предиктант), закодированную бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (p). Для оценки разделительной способности предиктора (уровень BNP) выполнили ROC-анализ, в который включили только те предиктанты, которые были ассоциированы с предиктором по результатам логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95% ДИ и статистической значимости (p) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК > 0,9 – отличным, 0,89–0,8 – очень хорошим, 0,79–0,7 – хорошим, 0,69–0,6 – средним, < 0,6 – неудовлетворительным. Пороговое значение переменной определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности и специфичности теста, приближающимся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минималь-

ная разность между этими значениями). За пороговое принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

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

Результаты

Значения BNP₁ колебались от 7,9 до 343,6 пг/мл и превышали верхнюю границу референсных значений в 27 (21,3%) наблюдениях. Уровень BNP₂ составил 5,0–687,0 пг/мл, превышая норму у 36 (28,3%) больных.

Увеличение медианы биомаркера к концу операций было значимым (табл. 2). Прирост BNP составил 32,9 [17,7–62,0] пг/мл и не зависел от длительности пережатия аорты (rho = 0,077; p = 0,478) и продолжительности ИК (rho = 0,006; p = 0,955). Значения BNP₁ и BNP₂ находились в тесной прямой корреляционной связи: rho = 0,903 (p < 0,0001).

На I этапе (табл. 2) отметили умеренно сниженные по отношению к норме медианы СИ, ИУО, ИУРЛЖ и ИУРПЖ, симпатомиметические средства при этом не использовали. На II этапе на фоне назначения инотропных и вазоактивных препаратов медианы большинства параметров ЦГД, за исключением ДПП и ЗДЛА, изменились, став нормальными или близкими к норме.

BNP₁ на I этапе слабо коррелировал (табл. 3) со значениями ДПП, а на II этапе – с ЗДЛА, ИИ и ВИИ, причем выраженность двух последних связей приближалась к умеренной. Корреляций между BNP₂ и показателями ЦГД на I этапе не было (табл. 4), на II этапе показатель слабо коррелировал с ЗДЛА и умеренно – с ИИ и ВИИ. Все значимые корреляции были прямыми.

BNP₁ не ассоциировался с патологическими значениями показателей ЦГД в конце операций (табл. 5), но был предиктором ИИ > 5 у. е. (рис. 1), ВИИ > 10 у. е. (рис. 2), и длительности лечения в ОРИТ > 24 часов (рис. 3). Разделительная способность BNP₁ в отношении указанных показателей

Таблица 3. Корреляции BNP1 и показателей ЦГД на этапах исследования**Table 3. Correlations between BNP1 and hemodynamic parameters at the study stages**

Показатель	I этап		II этап	
	rho	p	rho	p
ЧСС	0,048	0,594	-0,082	0,363
АДср	0,049	0,586	-0,017	0,852
ДПП	0,212	0,017	0,140	0,116
СИ	0,043	0,683	-0,018	0,860
ИУО	-0,025	0,804	0,032	0,752
ДЛАср	0,159	0,118	0,134	0,186
ЗДЛА	0,153	0,133	0,204	0,045
ИУРЛЖ	-0,031	0,771	0,039	0,701
ИУРПЖ	-0,074	0,479	0,074	0,468
ИИ	-	-	0,292	0,0008
ВИИ	-	-	0,287	0,001

Таблица 4. Корреляции BNP2 и показателей ЦГД на этапах исследования**Table 4. Correlations between BNP2 and hemodynamic parameters at the study stages**

Показатель	I этап		II этап	
	rho	p	rho	p
ЧСС	0,155	0,152	-0,023	0,835
АДср	0,177	0,102	-0,065	0,550
ДПП	0,126	0,245	0,091	0,402
СИ	0,127	0,311	-0,090	0,485
ИУО	0,027	0,832	-0,082	0,527
ДЛАср	0,109	0,363	0,114	0,378
ЗДЛА	0,035	0,772	0,282	0,015
ИУРЛЖ	0,086	0,493	0,139	0,283
ИУРПЖ	0,003	0,980	-0,075	0,562
ИИ	-	-	0,372	0,0004
ВИИ	-	-	0,362	0,0006

Таблица 5. Прогностическая значимость BNP1 в отношении патологического уровня показателей ЦГД в конце операций и проявлений миокардиальной дисфункции**Table 5. The value of BNP1 as a predictor of the pathological level of hemodynamic parameters at the end of surgery and myocardial dysfunction signs**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
АДср < 65 мм рт. ст.	1,0028	0,9982–1,0074	0,236
ДПП > 8 мм рт. ст.	1,0017	0,9980–1,0055	0,370
СИ < 2,4 л · мин ⁻¹ · м ⁻²	1,0060	0,9998–1,0122	0,059
ИУО < 30 мл/м ²	0,9987	0,9944–1,0030	0,560
ДЛАср > 22 см рт. ст.	1,0000	0,9955–1,0046	0,994
ЗДЛА > 15 мм рт. ст.	0,9981	0,9896–1,0067	0,672
ИУРЛЖ < 40 гс · м/м ²	1,0004	0,9966–1,0042	0,826
ИУРПЖ < 4 гс · м/м ²	0,9992	0,9936–1,0047	0,767
ИИ > 5 у. е.	1,0076	1,0015–1,0138	0,014
ВИИ > 10 у. е.	1,0072	1,0006–1,0139	0,033
Лечение в ОРИТ > 24 часов	1,0290	1,0154–1,0427	< 0,0001
Применение ВАБК	1,0033	0,9990–1,0077	0,127
Летальность в ОРИТ	1,0026	0,9977–1,0076	0,301

Таблица 6. Характеристики разделительной способности BNP1 в отношении проявлений миокардиальной дисфункции**Table 6. BNP1 ROC-curves characteristics in relation to myocardial dysfunction signs**

Показатель	ППК	95% ДИ	ПЗ, пг/мл	Чувствительность / Специфичность	p
ИИ > 5 у. е.	0,705	0,617–0,782	> 71,0	65,5%/71,4%	0,0003
ВИИ > 10 у. е.	0,727	0,641–0,802	> 90,8	66,7%/80,4%	0,002
Лечение в ОРИТ > 24 часов	0,775	0,692–0,844	> 52,1	66,7%/83,7%	< 0,0001

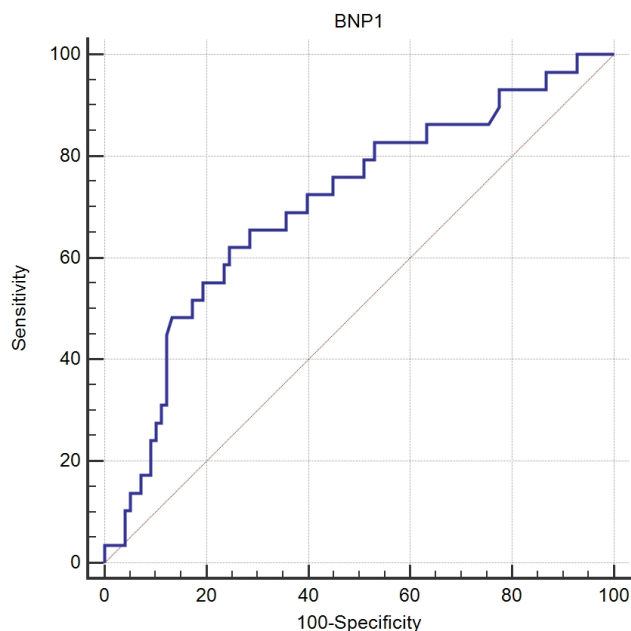


Рис. 1. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP_1 в отношении ИИ > 5 у. е. в конце операций
Fig. 1. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP_1 in relation to the inotropic scale > 5 c. u. at the end of surgery

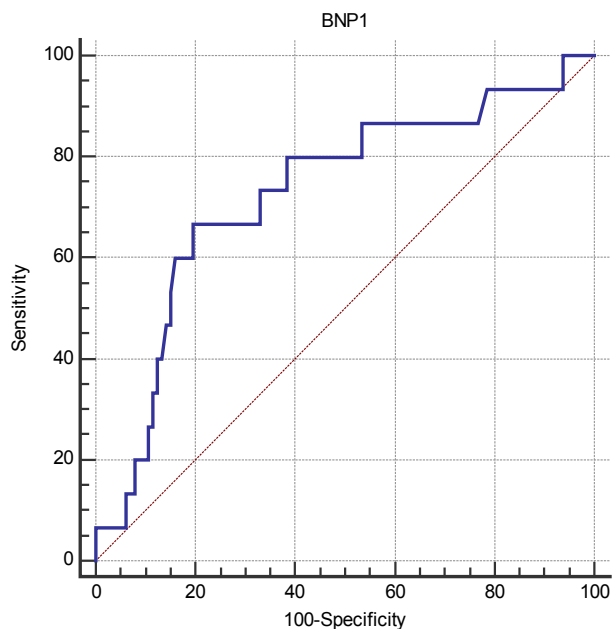


Рис. 2. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP_1 в отношении ВИИ > 10 у. е. в конце операций
Fig. 2. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP_1 in relation to the inotropic-vasoactive scale > 10 c. u. at the end of surgery

характеризовалась моделями хорошего качества, хотя их чувствительность и специфичность либо не достигали 80%, либо были недостаточно сбалансированными. ПЗ BNP_1 всех 3 предиктантов находились в диапазоне нормальных значений биомаркера.

Уровень BNP_2 ассоциировался с АДср < 65 мм рт. ст., СИ $< 2,4$ л·мин $^{-1}$ ·м $^{-2}$, ИИ > 5 у. е., ВИИ > 10 у. е., длительностью лечения в ОРИТ > 24 часов, применением ВАБК и летальностью в ОРИТ (табл. 7). Способность BNP_2 дискриминировать сниженные значения параметров ЦГД (табл. 8) статистически не подтвердилась. Разделительная способность BNP_2 в отношении ИИ > 5 у. е. (рис. 4), ВИИ > 10 у. е. (рис. 5) и длительности лечения в ОРИТ > 24 ч (рис. 6) характеризовалась моделями хорошего качества. По ППК, чувствительности и специфичности эти предикторы практически не отличались от характеристик моделей, которые обеспечил BNP_1 . ПЗ BNP_2 были выше, чем ПЗ BNP_1 , однако лишь уровень биомаркера, ассоциированный с ВИИ > 10 у. е., превышал верхнюю границу референсных значений. В отношении применения ВАБК (рис. 7) и летальности (рис. 8) BNP_2 обеспечил модели очень хорошего качества с ПЗ, превышавшими верхнюю границу нормы. BNP_2 дискриминировал клинические наблюдения, в которых использовали ВАБК, с хорошо сбалансированными чувствительностью и специфичностью, превышавшими 80%. Разделительная способность биомаркера в отношении летальности характеризовалась более низкой чувствительностью.

Обсуждение

Медиана значений BNP_1 соответствовала уровню биомаркера (около 50 пг/мл), описанному у кардиохирургических больных с ИБС [28, 33].

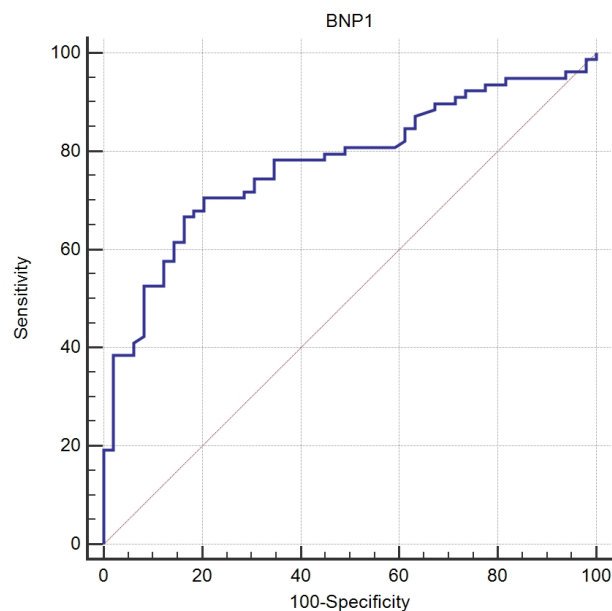


Рис. 3. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP_1 в отношении послеоперационного лечения в ОРИТ > 24 часов

Fig. 3. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP_1 in relation to postoperative ICU stay > 24 hours

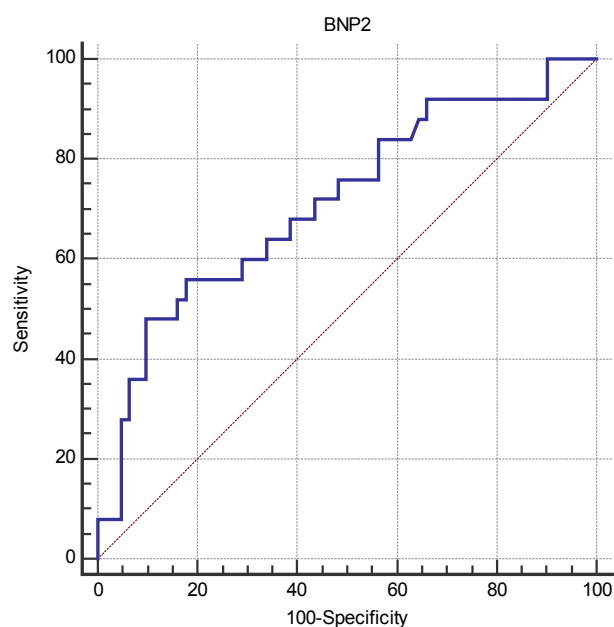
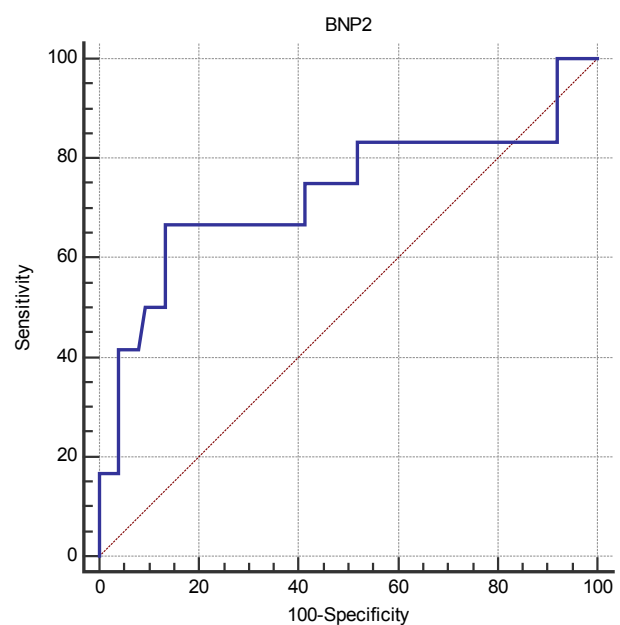
Интраоперационная динамика содержания BNP в крови была близка к результатам авторов, описавших значимый прирост уровня биомаркера через 2–3 часа после ИК [9, 10] и практически совпала с данными [33] о приросте уровня гормона с 57 до 90 пг/мл. Отдельные клиницисты указывали на снижение уровня BNP в постперфузионный период с последующим восстановлением его концентрации до исходного уровня к концу операции [30]. Показано, что после кардиopleгической

Таблица 7. Ассоциированность BNP2 с патологическим уровнем показателей ЦГД в конце операций и проявлениями миокардиальной дисфункции**Table 7. The association of BNP2 with pathological levels of hemodynamic parameters at the end of surgery and myocardial dysfunction sings**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
АДср < 65 мм рт. ст.	1,0038	1,0001–1,0075	0,045
ЦВД > 8 мм рт. ст.	1,0012	0,9982–1,0043	0,423
СИ < 2,4 л · мин ⁻¹ · м ⁻²	1,0077	1,0015–1,0139	0,014
ДЛАср > 22 см рт. ст.	0,9996	0,9956–1,0037	0,865
ЗДЛА > 15 мм рт. ст.	0,9989	0,9918–1,0061	0,772
ИУРЛЖ < 40 гс · м/м ²	1,0019	0,9976–1,0062	0,385
ИУРПЖ < 4 гс · м/м ²	1,0018	0,9985–1,0052	0,279
ИИ > 5 у. е.	1,0063	1,0010–1,0117	0,020
ВИИ > 10 у. е.	1,0070	1,0014–1,0126	0,013
Лечение в ОРИТ > 24 часов	1,0179	1,0073–1,0287	0,0009
Применение ВАБК	1,0037	1,0000–1,0074	0,048
Летальность в ОРИТ	1,0040	1,0000–1,0080	0,049

Таблица 8. Характеристики разделительной способности BNP2 в отношении патологического уровня показателей ЦГД в конце операции и проявлений миокардиальной дисфункции**Table 8. BNP2 ROC-curves characteristics in relation to the pathological level of hemodynamic parameters at the end of surgery and myocardial dysfunction sings**

Показатель	ППК	95% ДИ	ПЗ, пг/мл	Чувствительность / Специфичность	p
АДср < 65 мм рт. ст.	0,708	0,601–0,800	> 159,0	66,7%/82,7%	0,168
СИ < 2,4 л · мин ⁻¹ · м ⁻²	0,718	0,589–0,826	> 197,0	67,7%/89,7%	0,108
ИИ > 5 у. е.	0,713	0,606–0,805	> 94,3	64,0%/66,1%	0,0009
ВИИ > 10 у. е.	0,729	0,624–0,819	> 159,0	66,7%/86,7%	0,024
Лечение в ОРИТ > 24 часов	0,763	0,660–0,847	> 67,5	74,1%/69,0%	< 0,0001
Применение ВАБК	0,854	0,762–0,921	> 144,0	83,3%/80,2%	< 0,0001
Летальность в ОРИТ	0,845	0,752–0,914	> 161,0	66,7%/82,1%	< 0,0001

**Рис. 4. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP₂ в отношении ИИ > 5 у. е. в конце операций****Fig. 4. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP₂ in relation to the inotropic scale > 5 c. u. at the end of surgery****Рис. 5. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP₂ в отношении ВИИ > 10 у. е. в конце операций****Fig. 5. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP₂ in relation to the inotropic-vasoactive scale > 10 c. u. at the end of surgery**

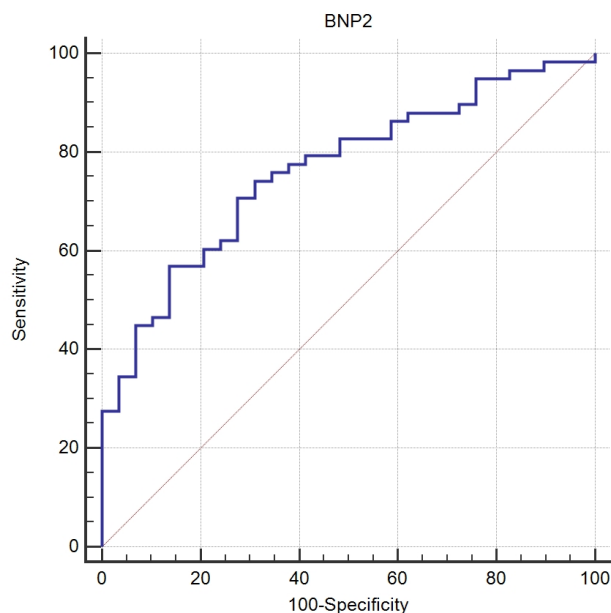


Рис. 6. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP_1 в отношении послеоперационного лечения в ОРИТ > 24 часов

Fig. 6. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP_1 in relation to postoperative ICU stay > 24 hours

остановки сердца выброс BNP в кровь резко возрастает, а затем начинает снижаться [25]. Авторы отметили, что при миокардиальной дисфункции инкреция гормона остается высокой и может превышать исходную в несколько раз [25].

Ряд клиницистов отмечали наличие отчетливых корреляций (коэффициенты корреляции > 0,6) между значениями биомаркера до операции и в различные сроки после ИК [9, 27]. Установленная нами тесная корреляционная связь соответствует данным [9], которые описали взаимосвязь уровня BNP до и через 2 часа после ИК с $\rho = 0,92$.

Вполне очевидно, что кардиоплегическая остановка сердца и прекращение коронарной перфузии на основном этапе РМ приводит к резкому снижению содержания BNP в крови, поскольку основным продуцентом гормона является миокард желудочков [13, 21, 25]. Отдельные исследователи выявили корреляцию между изменением уровня биомаркера в постперфузионный период и длительностью пережатия аорты, причем эти связи могли быть как обратными [10], так и прямыми [12, 33]. Мы, как и некоторые другие авторы [9, 25], такой линейной связи не отметили.

По мере восстановления нормального метаболизма и функции миокарда желудочков после перехода на самостоятельное кровообращение в нем восстанавливаются биосинтетические процессы и, вероятно, начинают реализовываться стимулы для синтеза и инкреции BNP, прежде всего, за счет увеличения преднагрузки [13, 21]. Показано, что в послеоперационный период повышенные значения BNP прямо коррелируют с определяемыми при ЭхоКГ характеристиками наполнения ЛЖ [32]. Динамика процесса нормализации и активизации инкреции BNP,

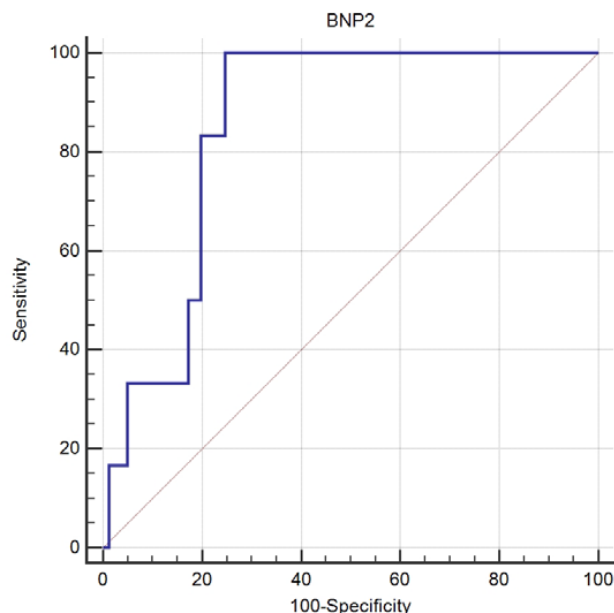


Рис. 7. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP_2 в отношении использования ВАБК

Fig. 7. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP_2 in relation to the use of intra-aortic balloon pumping

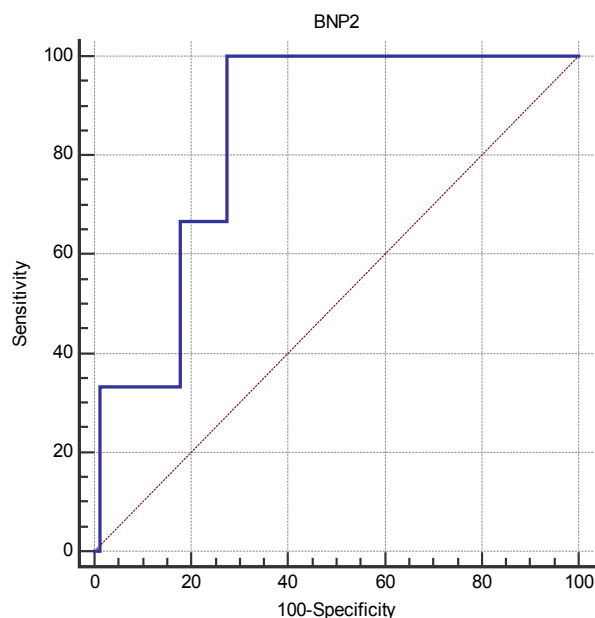


Рис. 8. ROC-кривая (чувствительность-специфичность) BNP_2 в отношении летальности в ОРИТ

Fig. 8. ROC-curve (sensitivity-specificity) of BNP_2 in relation to mortality rate in the ICU

вероятно, зависит от методики и особенностей ИК и кардиopleгии, степени волемии, а также развития осложнений, в частности ишемии миокарда, которые влияют на экспрессию гена, регулирующего синтез гормона [10, 13, 21]. Уровень BNP в крови зависит от изменения активности ферментных систем, участвующих в его синтезе и в биотрансформации. Угнетение фермент-зависимых процессов может быть следствием гипотермии и медикаментозных воздействий во время кардиopleгии и ИК. Показано, что после РМ с ИК в плазме крови значительно

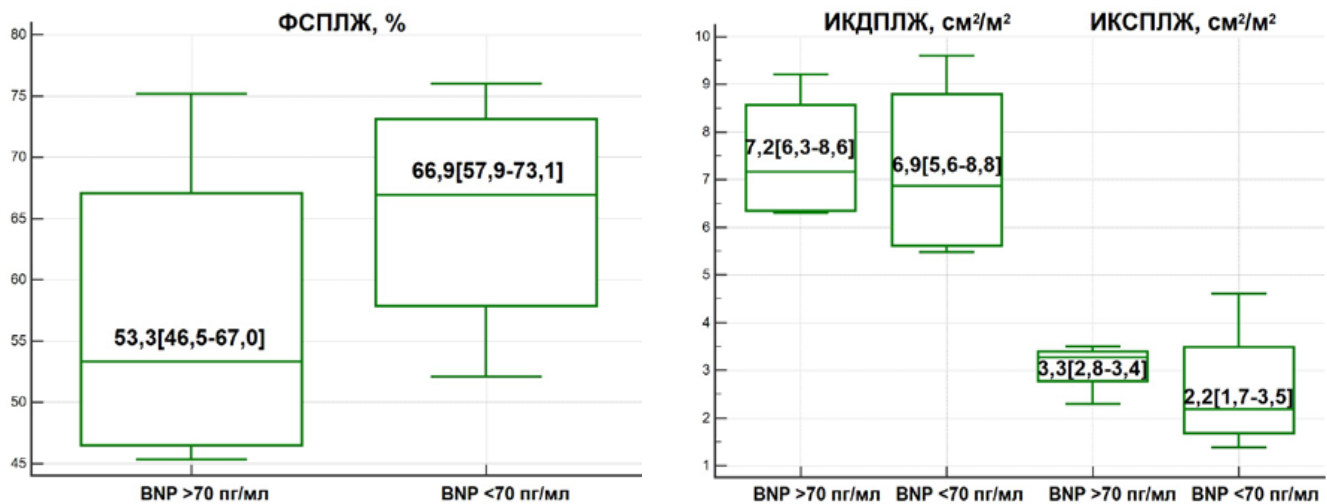


Рис. 9. Значения фракции сокращения площади ЛЖ (ФСЛЖ), индексов конечно-диастолической и конечно-систолической площади ЛЖ (ИКДПЛЖ и ИКСЛЖ) после ИК у больных с предоперационным уровнем BNP > 70 пг/мл ($n = 5$) и < 70 пг/мл ($n = 5$)

Fig. 9. Values of the left ventricular area fractional shortening, indices of the left ventricular end-diastolic and end-systolic areas in the post-bypass period in patients with preoperative BNP levels > 70 pg/ml ($n = 5$) and < 70 pg/ml ($n = 5$)

снижается концентрация корина – фермента, расщепляющего предшественник BNP до активного гормона и его неактивной части [11].

Вопрос о связи значений BNP с периоперационной ЦГД остается до настоящего времени открытым. По нашим данным, уровень биомаркера на этапах исследования не коррелировал с большинством параметров кровообращения и не обладал дискриминационной способностью в отношении патологического уровня показателей насосной функции сердца. BNP слабо коррелировал только с ДПП и ЗДЛА. Аналогичные зависимости были показаны отдельными исследователями. Умеренные связи послеоперационного уровня BNP с ДПП и ЗДЛА были описаны после РМ с ИК у больных с исходно сниженной ФИЛЖ; при нормальной ФИЛЖ такие корреляции не проявлялись [10]. Эти же авторы не обнаружили связей предоперационного BNP с параметрами кровообращения через 2 часа после ИК. В другом исследовании выявили умеренную обратную корреляцию между BNP и СИ перед РМ с ИК. При этом не было связей с другими показателями ЦГД [33]. На отсутствие значимых корреляций между BNP и параметрами кровообращения до и после операций на открытом сердце указывали и другие авторы [27].

У кардиохирургических больных с ИБС предпринимали сравнительное изучение BNP и характеристик насосной функции сердца, определенных с помощью ЭхоКГ. До операций были показаны корреляции BNP с ФИЛЖ и объемами ЛЖ [4, 27, 33]. После операций с ИК связи повышенного уровня биомаркера с ФИЛЖ, объемными характеристиками ЛЖ и рядом других параметров ЭхоКГ обнаружены не были [12, 32]. Вместе с тем, этот вопрос имеет не только научный, но и практический интерес. Возможность прогнозировать по уровню биомаркера вариант дисфункции оперированного

сердца способен существенно повлиять на выбор лечебной тактики.

В нескольких клинических наблюдениях мы выполнили определение BNP до операции и чреспищеводную ЭхоКГ после ИК. У больных с предоперационным уровнем BNP < 70 пг/мл (табл. 6) при трансагстральном расположении датчика регистрировали явно большую фракцию сокращения площади ЛЖ (рис. 9) и меньший индекс конечно-систолической площади ЛЖ, чем при значениях биомаркера > 70 пг/мл. Это может свидетельствовать о систолической дисфункции миокарда и определять потребность в инотропной поддержке. Малый объем выборки не позволяет сделать окончательные выводы, тем не менее, изучение зависимостей между BNP и показателями интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ представляется перспективным направлением исследований.

Мы отметили корреляции BNP на обоих этапах исследования с ИИ и ВИИ. Более того, ПЗ BNP₁ и BNP₂ явились предикторами активного назначения инотропных и вазопрессорных препаратов. Сходные зависимости описаны рядом авторов [8, 15, 28, 33]. Дискриминационная способность BNP в отношении применения инотропов характеризовалась моделями очень хорошего (ППК более 0,8) или хорошего (ППК около 0,7) качества [15, 29], что соответствует ППК для ИИ и ВИИ в настоящем исследовании. Наличие таких зависимостей отрицают крайне редко [10].

Опубликованные данные о ПЗ биомаркера, предсказывающих назначение инотропных препаратов, варьируются в широком диапазоне: для предоперационного BNP – от 77 до 141 пг/мл, для послеоперационного – от 240 до 450 пг/мл [15, 28, 29, 33]. В нашем исследовании ПЗ для BNP₁ находились в указанном диапазоне, а для BNP₂ были явно ниже. У этого факта возможно несколько объяснений. В смешанных выборках кардиохирургических боль-

ных (РМ и протезирование клапанов сердца) ПЗ выше, чем при выполнении изолированной РМ [8]. На уровень BNP может влиять интервал времени между снятием зажима с аорты и взятием пробы. Максимальные значения биомаркера, как правило, регистрируют на 2-е–3-и сутки после операции с ИК [4, 19]. ПЗ, указанные упоминавшимися клиницистами, определялись в пробах, взятых через 2–6 часов после ИК [15, 28, 33] или несколько позже [29]. Взятие проб в настоящем исследовании происходило быстрее. Нельзя исключить отличий концентраций биомаркера вследствие различной динамики восстановления активности ферментных систем, участвующих в синтезе и биотрансформации гормона [11]. Наконец, значения BNP могут варьироваться в зависимости от лабораторной методики его определения [17].

Использование инотропных лекарственных средств клиницисты, как правило, включают в композитный показатель «миокардиальная дисфункция» и указывают на отчетливую связь последнего с повышенным BNP [8, 16, 20, 28, 29]. Описание признаков миокардиальной дисфункции у отдельных авторов может варьироваться, но в него всегда включают интенсивное использование инотропных лекарственных средств и применение ВАБК. По нашим данным, BNP_1 не был ассоциирован с проявлениями тяжелой миокардиальной дисфункции (применение ВАБК, ранняя летальность), что совпадает с выводом [23] о том, что предоперационный уровень биомаркера не предсказывает раннюю летальность. Дискриминируя больных с дисфункцией оперированного сердца, для предоперационного BNP установили ППК 0,67–0,82, а для послеоперационного – до 0,89, что практически соответствует модели отличного качества [15, 20, 29]. В смешанной популяции кардиохирургических больных уровень биомаркера > 240 пг/мл при поступлении в ОРИТ указывал на риск ВАБК, интенсивной и длительной инотропной терапии, продолжительных ИВЛ и пребывания в ОРИТ [28]. В аналогичной клинической ситуации послеоперационный $BNP > 450$ пг/мл дискриминировал больных с дисфункцией миокарда с чувствительностью 70% и специфичностью 71% [29]. Прогнозирование риска применения ВАБК и ранней летальности по уровню BNP_2 в нашем исследовании обеспечило практически такую же или меньшую вероятность ошибок первого и второго рода. ПЗ биомаркера при этом превышали верхнюю границу нормы в 1,5 раза.

Другие авторы, напротив, считают, что в кардиохирургии предоперационный уровень BNP более надежно прогнозирует неблагоприятные исходы [19]. В смешанной популяции больных, оперированных с ИК, предоперационный $BNP > 317$ пг/мл предсказывал различные послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения и/или раннюю летальность с чувствительностью 77% и специфичностью 75% [16], что дало авторам основания подчеркнуть большую точность предиктора в сравнении со шкалой

EuroSCORE. Однако в дальнейшем было показано, что при сопоставлении с EuroSCORE II предоперационный BNP уступает ей в точности прогноза и не улучшает оценку риска операции [34].

По данным других авторов при хирургическом лечении ИБС предоперационный уровень биомаркера 141 пг/мл обеспечил прогноз дисфункции миокарда с чувствительностью 50% и специфичностью 78% [20]. Это соответствует результатам метаанализа 2023 г., в котором ПЗ биомаркера, ассоциированное с ранней летальностью, составило всего 145,5 пг/мл [14]. Скрининговые уровни предоперационного BNP могут быть еще ниже: сообщают, что у больных с $BNP > 80$ пг/мл летальность после РМ с ИК повышается в 2,7 раза [12]. Следует отметить, что по нашим данным на вероятную потребность в симпатомиметической терапии после ИК указывали значения BNP_1 , не выходящие за верхнюю границу нормы. Такую особенность биомаркера, очевидно, необходимо учитывать при его клиническом использовании. Кроме того, не вполне удовлетворительная чувствительность предикторов как в нашем исследовании (менее 70%), так и в упоминавшейся работе [20] снижает качество прогноза на основе предоперационного BNP.

Наличие предикторной значимости BNP_1 и BNP_2 в отношении длительности пребывания в ОРИТ > 24 часов соответствует данным ряда авторов [8, 15, 16, 20, 28]. Однако ПЗ биомаркера были значительно ниже описанных в литературе и находились в середине диапазона нормальных значений. Вероятным объяснением этого является то, что удлинение послеоперационной интенсивной терапии может быть связано не только с острой сердечной недостаточностью, но и с рядом других осложнений. Вместе с тем, временной показатель становится важным признаком в совокупности с другими характеристиками миокардиальной дисфункции [15, 16].

Таким образом, предикторную значимость в отношении всех проявлений тяжелой острой сердечной недостаточности, включая летальность в ОРИТ, продемонстрировал только BNP_2 . Значения BNP_1 предсказывали потребность в назначении симпатомиметических инотропов и вазопрессоров, которая могла быть обусловлена умеренной дисфункцией миокарда. В связи с этим представляет интерес мнение [36], что BNP в большей степени чувствителен к тяжелым нарушениям систолической функции ЛЖ, чем к ранним нарушениям сократимости. Умеренная депрессия инотропизма, которая может predispose к симпатомиметической терапии после ИК, не указывает на риск тяжелой сердечной недостаточности. При развитии последней снижается эффективность реализации преднагрузки и увеличивается растяжение миокарда желудочков, что сопровождается экспрессией гена, ответственного за синтез BNP. Определенный вклад в этот процесс может вносить относительная или коронарогенная ишемия миокарда [13, 21]. В этих условиях BNP становится информативным маркером выраженной

дисфункции миокарда и у него появляется ассоциированность с ее различными проявлениями. В качестве гипотезы, можно предположить, что к моменту завершения оперативного вмешательства сердце, восстановившее эндокринную функцию, активно реагирует на гемодинамическую перегрузку, в то время как другие факторы, стимулирующие синтез BNP – системное воспаление, нейрогормональные расстройства и некоторые другие [13, 21] еще не проявились. В дальнейшем значимость этих неспецифических послеоперационных стимулов нарастает и информативность BNP как маркера дисфункции миокарда начинает снижаться.

Наконец, есть основания полагать, что у ряда больных гормон является не только маркером нарушения сократимости миокарда при РМ с ИК, но и играет важную роль в этиопатогенезе этого осложнения. Получены данные, подтверждающие, что определенные вариации генов, регулирующих синтез белка-предшественника BNP и рецепторов натрийуретических пептидов, ассоциируются с многократным повышением риска дисфункции миокарда в послеоперационный период [18].

Завершая обсуждение результатов, можно отметить, что прогностически-диагностическая роль BNP, особенно определенного в конце кардиохирургических вмешательств, остается недооцененной. Выявленная ассоциированность BNP₂ с риском тяжелой недостаточности оперированного сердца может создать показания к расширению мониторинга ЦГД и опережающей инотропной терапии, а, возможно, и ускорить решение вопроса об использовании того или иного варианта вспомо-

гательного кровообращения. Полагаем, целесообразны дальнейшие исследования предикторной, диагностической и этиопатогенетической роли BNP у кардиохирургических больных.

Основными ограничением настоящего исследования является отсутствие данных интраоперационной ЭхоКГ. Кроме того, в исследование не включали больных с резким снижением сократительных резервов миокарда (ФИЛЖ < 30%), у которых прогностически-диагностическая значимость BNP может иметь существенную специфику.

Выводы

1. У 78,7% больных, которым выполняют РМ с ИК, содержание BNP в крови не превышает верхнюю границу нормы; к концу операции уровень биомаркера возрастает на 32,9 [17,7–62,0] пг/мл. До начала и в конце операции значения BNP слабо взаимосвязаны с ДПП и ЗДЛА и не коррелируют с другими параметрами ЦГД.

2. До начала операции значения BNP в диапазоне 52,1–90,8 пг/мл являются предикторами пребывания в ОРИТ > 24 часов (ППК 0,0775), ИИ > 5 (ППК 0,705) и ВИИ > 10 у. е. (ППК 0,727).

3. В конце операций BNP > 67,5 пг/мл ассоциируется с пребыванием в ОРИТ > 24 часов (ППК 0,763), а BNP > 90,4 пг/мл – с ИИ > 5 у. е. (ППК 0,713). BNP, повышенный до 144,0–161,0 пг/мл, указывает на тяжелую дисфункцию миокарда – необходимость использовать ВАБК (ППК 0,854), ВИИ > 10 у. е. (ППК 0,729) и риск ранней летальности в ОРИТ (ППК 0,845).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Осовских В. В. Острая правожелудочковая недостаточность // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15 – С. 74–86. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86.
2. Бахарева Ю. А., Надирадзе З. З., Муравская А. В. Уровень мозгового натрийуретического пептида как предиктор течения послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением // Acta biomedica scientifica. – 2018. – Т. 3, № 6. – С. 114–120. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.16.
3. Еременко А. А., Фоминых М. В., Колпаков П. Е. и др. Использование левосимендана для оценки резервных возможностей миокарда у кардиохирургических пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 81–84.
4. Козлов И. А., Буржунова М. Г., Чумаков М. В., Тимербаев В. Х. Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 133–138. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-133.
5. Кондратьева Е. А., Дрягина Н. В., Айбазова М. И. и др. Прогноз исхода хронического нарушения сознания на основании определения некоторых гормонов и натрийуретического пептида // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 16–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22.
6. Кузков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Изд-е 2-е. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 392 с.

REFERENCES

1. Bautin A.E., Osovskikh V.V. Acute right ventricular failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 74–86. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86.
2. Bakhareva Yu.A., Nadiradze Z.Z., Muravskaya A.V. The level of brain natriuretic peptide as a predictor of the postoperative period at operations with artificial blood circulation. *Acta biomedica scientifica*, 2018, vol. 3, no. 6, pp. 114–120. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.16.
3. Eremenko A.A., Fominykh M.V., Kolpakov P.E. et al. Levosimendan in evaluation of myocardial reserves in cardiosurgical patients with heart failure. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2013, vol. 6, no. 1, pp. 81–84. (In Russ.)
4. Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chumakov M.V., Timerbayev V.Kh. The perioperative changes in and clinical value of B-type natriuretic peptide levels in the blood of cardiosurgical patients. *General Reanimatology*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 133–138. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-133
5. Kondratieva E.A., Dryagina N.V., Aybazova M.I. et al. Prognosis of prolonged disorders of consciousness outcome based on the determination of certain hormones and natriuretic peptide. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 16–22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22.
6. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivnyy monitoring gemodinamiki v intensivnoj terapii i anesteziologii*. 2 izd. Arhangel'sk: Severnyy gosudarstvennyy meditsinskij universitet, 2015, 392 p. (In Russ.)

7. Ationu A., Burch M., Elliott M. et al. Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis – studies during cardiopulmonary bypass surgery // *Clin Auton Res.* – 1993. – Vol. 3, № 4. – P. 275–280. DOI: 10.1007/BF01829018.
8. Attaran S., Sherwood R., Desai J. et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 662–666. DOI: 10.1510/icvts.2008.189837.
9. Avidan M. S., Meehan N., Ponte J. et al. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest // *Clin Chim Acta.* – 2001. – Vol. 303, № 1–2. – P. 127–132. DOI: 10.1016/s0009-8981(00)00393-4.
10. Bail D. H., Kofler M., Ziemer G. Brain natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 135–140. DOI: 10.1055/s-2004-817875.
11. Barnett C. S., Liu X., Body S. C. et al. Plasma corin decreases after coronary artery bypass graft surgery and is associated with postoperative heart failure: a pilot study // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 374–381. DOI: 10.1053/j.jvca.2014.11.001.
12. Berendes E., Schmidt C., Van Aken H. et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures // *Anesth Analg.* – 2004. – Vol. 98, № 1. – P. 11–19. DOI: 10.1213/01.ANE.0000093249.35075.F1.
13. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 1820. DOI: 10.3390/ijms20081820.
14. Comanici M., Nadarajah D., Katumalla E. et al. Use of preoperative natriuretic peptide in predicting mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2023. – Vol. 37, № 9. – P. 1785–1792. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.04.020.
15. Cuthbertson B. H., McKeown A., Croal B. L. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting the level of peri- and postoperative cardiovascular support required after coronary artery bypass grafting // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 2. – P. 437–42. DOI: 10.1097/01.ccm.0000150822.10160.0a.
16. Fellahi J. L., Daccache G., Rubes D. et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 256–262. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.05.009.
17. Fox A. A. Perioperative B-type natriuretic peptide/n-terminal pro-B-type natriuretic peptide: next steps to clinical practice // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 123, № 2. – P. 246–248. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000729.
18. Fox A. A., Collard C. D., Shernan S. K. et al. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 738–747. DOI: 10.1097/aln.0b013e31819c7496.
19. Fox A. A., Muehlschlegel J. D., Body S. C. et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112, № 4. – P. 842–851. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d23168.
20. Fox A. A., Shernan S. K., Collard C. D. et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is as independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 136, № 2. – P. 452–461. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.036.
21. Goetze J. P., Bruneau B. G., Ramos H. R. et al. Cardiac natriuretic peptides // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 698–717. DOI: 10.1038/s41569-020-0381-0.
22. Green S. B. How many subjects does it take to do a regression analysis // *Multivariate Behav Res.* – 1991. – Vol. 26, № 3. – P. 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
23. Lim J. Y., Jung S. H., Choo S. J. et al. B-type natriuretic peptide as a surrogate marker for survival in patients undergoing cardiac surgery // *J Thorac Dis.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 955–967. DOI: 10.21037/jtd-20-2375.
24. 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.
25. Mair P., Mair J., Bleier J. et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest // *Clin Chim Acta.* – 1997. – Vol. 261, № 1. – P. 57–68. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)06518-2.
26. Mauermann E., Bolliger D., Fassl J. et al. Absolute postoperative B-Type Natriuretic Peptide concentrations, but not their general trend, are associated with 12-month, all-cause mortality after on-pump cardiac surgery // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 3. – P. 753–761. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002291.
27. Morimoto K., Mori T., Ishiguro S. et al. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery // *Surg Today.* – 1998. – Vol. 28, № 1. – P. 23–29. DOI: 10.1007/BF02483604.
7. Ationu A., Burch M., Elliott M. et al. Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis--studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Auton Res*, 1993, vol. 3, no. 4, pp. 275–280. DOI: 10.1007/BF01829018.
8. Attaran S., Sherwood R., Desai J. et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, vol. 9, no. 4, pp. 662–666. DOI: 10.1510/icvts.2008.189837.
9. Avidan M.S., Meehan N., Ponte J. et al. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta*, 2001, vol. 303, no. 1–2, pp. 127–132. DOI: 10.1016/s0009-8981, no. 00)00393-4.
10. Bail D.H., Kofler M., Ziemer G. Brain natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, vol. 52, no. 3, pp. 135–140. DOI: 10.1055/s-2004-817875.
11. Barnett C.S., Liu X., Body S.C. et al. Plasma corin decreases after coronary artery bypass graft surgery and is associated with postoperative heart failure: a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 374–381. DOI: 10.1053/j.jvca.2014.11.001.
12. Berendes E., Schmidt C., Van Aken H. et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg*, 2004, vol. 98, no. 1, pp. 11–19. DOI: 10.1213/01.ANE.0000093249.35075.F1.
13. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci*, 2019, vol. 20, no. 8, pp. 1820. DOI: 10.3390/ijms20081820.
14. Comanici M., Nadarajah D., Katumalla E. et al. Use of preoperative natriuretic peptide in predicting mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2023, vol. 37, no. 9, pp. 1785–1792. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.04.020.
15. Cuthbertson B.H., McKeown A., Croal B.L. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting the level of peri- and postoperative cardiovascular support required after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*, 2005, vol. 33, no. 2, pp. 437–42. DOI: 10.1097/01.ccm.0000150822.10160.0a.
16. Fellahi J.L., Daccache G., Rubes D. et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, vol. 25, no. 2, pp. 256–262. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.05.009.
17. Fox A.A. Perioperative B-type Natriuretic Peptide/N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide: Next Steps to Clinical Practice. *Anesthesiology*, 2015, vol. 123, no. 2, pp. 246–248. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000729.
18. Fox A.A., Collard C.D., Shernan S.K. et al. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, no. 4, pp. 738–747. DOI: 10.1097/aln.0b013e31819c7496.
19. Fox A.A., Muehlschlegel J.D., Body S.C. et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 2010, vol. 112, no. 4, pp. 842–851. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d23168.
20. Fox A.A., Shernan S.K., Collard C.D. et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is as independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, vol. 136, no. 2, pp. 452–461. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.036.
21. Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R. et al. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*, 2020, vol. 17, no. 11, pp. 698–717. DOI: 10.1038/s41569-020-0381-0.
22. Green S.B. How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate Behav Res*, 1991, vol. 26, no. 3, pp. 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
23. Lim J.Y., Jung S.H., Choo S.J. et al. B-type natriuretic peptide as a surrogate marker for survival in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Dis*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 955–967. DOI: 10.21037/jtd-20-2375.
24. Lurati Buse G., Bollen Pinto B. 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.
25. Mair P., Mair J., Bleier J. et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta*, 1997, vol. 261, no. 1, pp. 57–68. DOI: 10.1016/s0009-8981, no. 97)06518-2.
26. Mauermann E., Bolliger D., Fassl J. et al. Absolute postoperative B-Type natriuretic peptide concentrations, but not their general trend, are associated with 12-month, all-cause mortality after on-pump cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2017, vol. 125, no. 3, pp. 753–761. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002291.
27. Morimoto K., Mori T., Ishiguro S. et al. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today*, 1998, vol. 28, no. 1, pp. 23–29. DOI: 10.1007/BF02483604.

28. Nozohoor S., Nilsson J., Algotsson L. et al. Postoperative increase in B-type natriuretic peptide levels predicts adverse outcome after cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 469–475. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.07.002.
29. Provenchère S., Berroeta C., Reynaud C. et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 4. – P. 995–1000. DOI: 10.1097/01.CCM.0000206110.94385.C4.
30. Rahman A., Aydin S., Bayar M.K. et al. Changes of ghrelin and brain natriuretic peptide levels in systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass // *J Physiol Biochem.* – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 221–230. DOI: 10.1007/BF03178845.
31. Raja S.G., Chowdhury S. Validity of brain natriuretic peptide as a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 472–473. DOI: 10.1510/icvts.2010.252601A.
32. Salustri A., Cerquetani E., Piccoli M. et al. Relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic indices of left ventricular filling pressures in post-cardiac surgery patients // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2009. – Vol. 7. – P. 49. DOI: 10.1186/1476-7120-7-49.
33. Saribulbul O., Alat I., Coskun S. et al. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting // *Tex Heart Inst J.* – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 298–304. PMID: 14677740.
34. Suc G., Estagnasie P., Brusset A. et al. Effect of BNP on risk assessment in cardiac surgery patients, in addition to EuroScore II // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 10865. DOI: 10.1038/s41598-020-67607-0.
35. Tsutsui H., Albert N. M., Coats A. J. S. et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society // *Eur J Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25, № 5. – P. 616–631. DOI: 10.1002/ehf.2848.
36. Wang Y., Zhang R., Huang Y. et al. Combining the use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the prognosis of hospitalized heart failure patients // *Clin Chim Acta.* – 2019. – Vol. 491. – P. 8–14. DOI: 10.1016/j.cca.2018.12.025.
28. Nozohoor S., Nilsson J., Algotsson L. et al. Postoperative increase in B-type natriuretic peptide levels predicts adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, vol. 25, no. 3, pp. 469–475. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.07.002.
29. Provenchère S., Berroeta C., Reynaud C. et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med*, 2006, vol. 34, no. 4, pp. 995–1000. DOI: 10.1097/01.CCM.0000206110.94385.C4.
30. Rahman A., Aydin S., Bayar M.K. et al. Changes of ghrelin and brain natriuretic peptide levels in systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. *J Physiol Biochem*, 2008, vol. 64, no. 3, pp. 221–230. DOI: 10.1007/BF03178845.
31. Raja S.G., Chowdhury S. Validity of brain natriuretic peptide as a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 472–473. DOI: 10.1510/icvts.2010.252601A.
32. Salustri A., Cerquetani E., Piccoli M. et al. Relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic indices of left ventricular filling pressures in post-cardiac surgery patients. *Cardiovasc Ultrasound*, 2009, vol. 7, pp. 49. DOI: 10.1186/1476-7120-7-49.
33. Saribulbul O., Alat I., Coskun S. et al. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J*, 2003, vol. 30, no. 4, pp. 298–304. PMID: 14677740.
34. Suc G., Estagnasie P., Brusset A. et al. Effect of BNP on risk assessment in cardiac surgery patients, in addition to EuroScore II. *Sci Rep*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 10865. DOI: 10.1038/s41598-020-67607-0.
35. Tsutsui H., Albert N.M., Coats A.J.S. et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail*, 2023, vol. 25, no. 5, pp. 616–631. DOI: 10.1002/ehf.2848.
36. Wang Y., Zhang R., Huang Y. et al. Combining the use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the prognosis of hospitalized heart failure patients. *Clin Chim Acta*, 2019, vol. 491, pp. 8–14. DOI: 10.1016/j.cca.2018.12.025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

ФГБОУ ДПО МЗ РФ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3.

Козлов Игорь Александрович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN-код: 9019-8498, Author ID: 646202

Кричевский Лев Анатольевич

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 2, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина», зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
E-mail: levkrich72@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8886-7175, SPIN-код: 7835-0136, Author ID: 557814

Рыбаков Владислав Юрьевич

врач отделения анестезиологии-реанимации № 2, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: vladrybakoff@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3020-6873

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 3, Rakhmanovsky str., Moscow, 127994, Russia.

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN-код: 9019-8498, AuthorID: 646202

Krichevskiy Lev A.

Dr. of Sci. (Med.), Head of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2, S. S. Yudin City Clinical Hospital, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
E-mail: levkrich72@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8886-7175, SPIN-код: 7835-0136, AuthorID: 557814

Rybakov Vladislav Yu.

Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: vladrybakoff@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3020-6873



Влияние регионарной анестезии на производительность левого и правого желудочков сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце: рандомизированное контролируемое исследование

К. В. ПАРОМОВ¹, Д. А. СВИРСКИЙ², А. ХУССЕЙН^{1,2}, Л. А. НЕЛЕДОВА^{1,2}, М. Ю. КИРОВ^{1,2}

¹ Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, г. Архангельск, РФ

² Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Новые методики анестезии требуют доказательств безопасности их выполнения, при этом сохраняется мнение о негативном влиянии регионарной анестезии на производительность сердца и показатели центральной гемодинамики.

Цель – оценить влияние методик регионарной анестезии на систолическую и диастолическую функцию миокарда при аортокоронарном шунтировании (АКШ) на работающем сердце.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование включены 45 пациентов, перенесших плановое АКШ на работающем сердце, поровну разделенных на 3 группы – общая анестезия в комбинации с эпидуральной анестезией (ОА+ЭА), общая анестезия с блокадой нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ОА+ЕСРВ), и общая анестезия без методик регионарной анестезии (ОА). С помощью эхокардиографии и термодилуции с использованием катетера Сван–Ганца оценивали систолическую функцию левого (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ), а также диастолическую функцию ЛЖ на 5 этапах периоперационного периода.

Результаты. Межгрупповых различий по показателям, характеризующим систолическую функцию ЛЖ и ПЖ, а также диастолическую функцию ЛЖ, в ходе исследования выявлено не было. В периоперационном периоде отмечали снижение конечно-диастолического объема в группах ОА+ЕСРВ ($p = 0,001$) и ОА ($p = 0,003$). К концу первых суток давление заклинивания легочной артерии уменьшалось в группах ОА+ЭА ($p = 0,003$) и ОА+ЕСРВ ($p = 0,008$), а время изгнания ($p = 0,003$) и временной интеграл скорости из ПЖ ($p = 0,005$) – только в группе ОА+ЕСРВ. В группе ОА+ЭА к концу первых суток после операции снижались резервуарный стрейн левого предсердия ($p = 0,022$) и время изоволюмического расслабления ($p = 0,006$).

Заключение. При АКШ на работающем сердце эпидуральная анестезия и ЕСРВ не приводят к ухудшению систолической и диастолической функции ЛЖ и не оказывают негативного эффекта на ПЖ.

Ключевые слова: эхокардиография, термодилуция, коронарное шунтирование, регионарная анестезия, эпидуральная анестезия

Для цитирования: Паромов К. В., СвиРСкий Д. А., Хуссейн А., Неледова Л. А., Киров М. Ю. Влияние регионарной анестезии на производительность левого и правого желудочков сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце: рандомизированное контролируемое исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 19–31. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-19-31.

Impact of regional anesthesia on left and right ventricular performance after off-pump coronary artery bypass grafting: randomized controlled study

K. V. PAROMOV¹, D. A. SVIRSKII², A. HUSSAIN^{1,2}, L. A. NELEDOVA^{1,2}, M. Yu. KIROV^{1,2}

¹ Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. New anesthesia techniques require evidence of the safety of their implementation, however there is still the opinion about negative impact of regional anesthesia on heart performance and central hemodynamics.

The objective of our study was to evaluate effect of regional anesthesia on systolic and diastolic myocardial function in off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB).

Materials and methods. A prospective randomized controlled trial included 45 patients who underwent elective OPCAB, equally divided into 3 groups – general anesthesia in combination with epidural anesthesia (GA+EA), general anesthesia with erector spinae plane block (GA+ESPB) and general anesthesia without regional anesthesia (GA). The systolic function of the left (LV) and right ventricle (RV), as well as the diastolic function of the LV were evaluated during five stages perioperatively, using echocardiography and thermodilution via Swan-Ganz catheter.

Results. There were no intergroup differences in parameters of LV or RV systolic function and LV diastolic function during study stages. Perioperatively, there was a decrease in LV end-diastolic volume in the groups of OA+ESPB ($p = 0.001$) and OA ($p = 0.003$). At the end of the first postoperative day (POD), pulmonary artery wedge pressure decreased in the groups of OA+EA ($p = 0.003$) and OA+ESPB ($p = 0.008$); meanwhile, ejection time ($p = 0.003$) and velocity-time integral ($p = 0.005$) from RV reduced only in the OA+ESPB group. In the OA+EA group at the end of POD1, the reservoir strain of left atrium ($p = 0.022$) and isovolumic relaxation time ($p = 0.006$) decreased.

Conclusion. In OPCAB, epidural anesthesia and ESPB do not result in deterioration of LV systolic and diastolic function and do not have a negative impact on the RV.

Key words: echocardiography, thermodilution, coronary artery bypass grafting, regional anesthesia, epidural anesthesia

For citation: Paromov K. V., Svirkii D. A., Hussain A., Neledova L. A., Kirov M. Yu. Impact of regional anesthesia on left and right ventricular performance after off-pump coronary artery bypass grafting: randomized controlled study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 19–31. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-19-31.

Для корреспонденции:
Константин Валентинович Паромов
E-mail: kp-82@mail.ru

Correspondence:
Konstantin V. Paromov
E-mail: kp-82@mail.ru

Введение

Применение методик регионарной анестезии, в том числе при кардиохирургических вмешательствах, в последние годы находит все больше сторонников [1, 13]. Этому способствовали разработка новых методик анестезии, а также внедрение и широкое распространение ультразвука для навигации, что, безусловно, повысило безопасность и эффективность используемых технологий [5].

Тем не менее, гемодинамические эффекты регионарных блокад остаются недостаточно изученными. Ряд авторов указывают на повышение потребности в вазопрессорной терапии при использовании регионарной анестезии, однако это опровергается другими исследователями [45]. Для верификации фенотипа сердечной недостаточности и патогенеза нарушений гемодинамики требуется адекватный мониторинг, однако даже калибруемые методики определения производительности сердца и сердечного выброса неспецифичны в оценке лево- и правожелудочковой недостаточности, поэтому необходимо рационально совмещать имеющиеся в арсенале опции мониторинга [20, 34, 39].

В настоящее время предложены достоверные методы неинвазивной оценки систолической функции левого и правого желудочка, а также параметров их наполнения с помощью эхокардиографических показателей [22, 40]. Хотя термодилуция остается золотым стандартом оценки производительности сердца, неинвазивные методы измерения сердечного выброса на основании доплеровских методов обладают достаточной согласованностью с этой технологией [48], однако не все авторы разделяют это мнение и не всегда считают эти методы взаимозаменяемыми [19, 25].

Цель работы – оценить с помощью эхокардиографии и термодилуции производительность сердца и функции левого и правого желудочка в условиях эпидуральной анестезии (ЭА) и блокады нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB блок), в периоперационном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ (г. Архангельск) – протокол № 03/04-20 от 29.04.2020 г.

Дизайн: на базе ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск) проведено рандомизированное контролируемое исследование пациентов после коронарной реваскуляризации без искусственного кровообращения. При рандомизации методом конвертов пациенты были разделены перед плановым аортокоронарным шунтированием (АКШ) в соотношении 1:1:1 соответственно методикам анестезии на следующие группы: 1 – комбинация общей анестезии севофлу-

раном с эпидуральной анестезией (ЭА) 0,75% ропивакаином 10–14 мл на уровне Th2-4 и последующей продленной инфузией 0,2% ропивакаина (группа ОА+ЭА, $n = 15$), 2 – комбинация общей анестезии севофлураном с блокадой нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), на уровне Th5 билатеральным введением 0,5% ропивакаина 20 мл в интраоперационном периоде и последующей продленной инфузией 0,2% ропивакаина после АКШ (группа ОА + ESPB, $n = 15$) и 3 – общая анестезия севофлураном без использования регионарной анестезии (группа ОА, $n = 15$).

Критериями включения были: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 и не более 70 лет, планируемое изолированное АКШ на работающем сердце, фракция выброса более 40% и устойчивый синусовый ритм.

Критериями невключения служили отказ от участия в исследовании, отказ от регионарной анестезии (ЭА или ESPB), перенесенный острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 30 суток, наличие тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких с дыхательной недостаточностью более 0 ст., хроническая болезнь почек IV и V стадии, неудовлетворительный контроль гликемии при диагностированном сахарном диабете, морбидное ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м². Интраоперационная конверсия на искусственное кровообращение, интраоперационная необходимость резкого изменения инфузионной терапии (например, при кровотечении) или несостоятельная регионарная анестезия считались критериями исключения пациента из исследования.

Исследуемые группы. В группе ОА+ЭА до индукции анестезии выполняли катетеризацию эпидурального пространства (Perifix, BBraun, Германия) срединным доступом, на уровне Th2–Th3 или Th3–Th4. Анестезию формировали 0,75% раствором ропивакаина в объеме 10–14 мл. В интраоперационном периоде для поддержания анестезии применяли севофлуран. Послеоперационная аналгезия обеспечивалась постоянным введением ропивакаина 0,2% со скоростью 3–6 мл/ч и фентанила 4–10 мкг/ч.

В группе ОА+ESPB перед индукцией в анестезию в положении на боку при УЗИ-навигации (Philips CX-50, США) осуществляли билатеральную катетеризацию нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, на уровне поперечного отростка Th5 (Perifix, BBraun, Германия). Анестезию формировали 0,5% раствором ропивакаина по 20 мл на каждую сторону. В послеоперационном периоде аналгезию обеспечивали постоянным введением 0,2% ропивакаина со скоростью 5–12 мл/ч в зависимости от выраженности болевого синдрома до момента перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Контрольная группа. В группе ОА методики регионарной анестезии не применяли.

Интубацию трахеи во всех группах проводили после введения индукционных доз фентанила, пропофола и рокурония. Периоперационная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) обеспечивала нормокапнию и нормоксию. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном на уровне MAC 0,7–1,0. Рутинный мониторинг инвазивного артериального давления дополняли катетеризацией легочной артерии (Corodyn TDF7, B Braun, Германия). Поддержание анестезии интраоперационно обеспечивали севофлураном 0,7–1,5 MAC, анальгетический компонент анестезии поддерживали введением фентанила 2–3 мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. Пробуждение проходило в палате ОРИТ.

Интраоперационная инфузионная программа была регламентирована и составила 1000 мл у всех пациентов. Для коррекции периоперационной гипотензии препаратом первой линии был норадреналин в дозе до 0,2–0,3 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. При недостаточном гемодинамическом эффекте (среднее артериальное давление (АДср) на фоне инфузии норадреналина менее 65 мм рт. ст.) рассматривали подключение добутина 5–7 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ или изменение хирургической тактики, в частности конверсию на искусственное кровообращение. Оптимизация инфузионной терапии в послеоперационном периоде осуществлялась на усмотрение лечащего врача, исходя из состояния пациента.

Мониторинг. В дополнение к рутинному гемодинамическому мониторингу – частоте сердечных сокращений (ЧСС), среднему артериальному давлению (АДср) и центральному венозному давлению (ЦВД), интраоперационная катетеризация легочной артерии позволила мониторировать сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС), среднее давление в легочной артерии (ДЛАср), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и комплайнс легочной артерии. Накануне операции до назначения премедикации функцию левого и правого желудочков оценивали с помощью эхокардиографии (Philips CX-50, США) одним исследователем. Для оценки систолической функции левого желудочка определяли конечно-систолический объем (КСО ЛЖ), конечно-диастолический объем (КДО ЛЖ), измеряли фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), глобальную продольную деформацию (GLS ЛЖ); анализ видеопетель в режиме постпроцессинга проводили с применением пакета Qlab 10.0. Кроме того, оценивали время изгнания из левого желудочка (ЕТ ЛЖ), временной интеграл скорости в выходном тракте левого желудочка (VTI ВЛЖ), время открытия аортального клапана (АВО), пиковую тканевую скорость базального сегмента ЛЖ (s' ЛЖ) и индекс производительности миокарда ЛЖ (tei). Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли соотношение скорости раннего наполнения ЛЖ к

скорости фронта трансмитрального потока (Е/Vp) или давление наполнения левого желудочка на основании тканевой доплерометрии. Для исследования диастолической функции ЛЖ измеряли время изоволемического расслабления (IVRT) и время спада быстрого трансмитрального наполнения ЛЖ (DT_Е).

Для оценки систолической функции правого желудочка (ПЖ) измеряли экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE), продольную деформацию свободной стенки правого желудочка (GLS ПЖ), пиковую систолическую скорость при тканевой доплерометрии (s' ПЖ), а также время изгнания (ЕТ ПЖ) и временной интеграл скорости в выходном тракте правого желудочка (VTI ПЖ).

В связи с невозможностью использования трансторакального исследования в интраоперационном периоде доступные параметры оценивали с помощью чреспищеводной эхокардиографии, синхронизируя их с термодилуционными измерениями.

Исследование межгрупповых различий проведено на 5 этапах: накануне операции (только эхокардиографически), в начале операции, по окончании операции, после транспортировки в ОРИТ и в конце первых послеоперационных суток. Одновременное применение термодилуции и эхокардиографии было доступно на этапах начала операции, в конце операции и при переводе из ОРИТ.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS v 21.0 (SPSS Inc, США). Нормальность распределения данных оценена критерием Шапиро–Уилка. Для оценки межгрупповых множественных отличий применяли критерий Краскала–Уоллеса с последующей попарной проверкой тестом Манна–Уитни. Внутригрупповую динамику оценивали критерием Вилкоксона. Оценку корреляции проводилась с помощью критериев Пирсона и Спирмена. Данные представлены в виде M±SD или Me (IQR) в зависимости от правильности распределения. Значимыми различия считали при p < 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Результаты

В исследование включено 48 пациентов, которым в плановом порядке выполнено АКШ на работающем сердце в период с мая 2020 г. по февраль 2023 г. После исключения по одному пациенту из каждой группы в связи с отклонениями от протокола исследования в анализ включены 45 пациентов (37 мужчин и 8 женщин). В группах не выявлено отличий по демографическим и антропометрическим параметрам, а также по выраженности сердечной недостаточности и периоперационным показателям (табл. 1).

Интраоперационный гидробаланс ввиду регламентированной дизайном исследования интраоперационной инфузии не отличался между группами. Частота использования вазопрессор-

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Table 1. General description of the study groups

Параметр	Значение			Р
	Группа ОА + ЭА	Группа ОА + ESPB	Группа ОА	
Возраст, лет	60,7±8,0	60,1±4,8	62,7±7,3	0,550
Доля мужчин, %	80	73	93	0,345
ИМТ, кг/м²	28,2±4,3	26,2±2,8	27,1±3,0	0,279
ХСН NYHA	2,0 (0)	2,0 (0)	2,0 (0)	0,799
NT-proBNP исходно, нг/мл	181,5 (389,0)	395,5±299,2	384,0 (469,0)	0,437
ТпТ исходно, пг/мл	10,7 (17,5)	12,6±7,7	15,4±9,8	0,780
Длительность операции, мин	179,7±41,0	174,7±18,8	195,0±34,8	0,223
Интраоперационный ГБ, мл	641,3±262,1	612,0±206,0	600,0 (250,0)	0,518
EuroSCORE, %	0,84 (0,42)	1,23±0,58	1,29±0,55	0,056
ГБ в 1-е сутки ПОП, мл	506,0±369,5	242,7±580,4	624,7±375,4	0,088
Частота использования вазопрессоров, %	53,3	66,7	66,7	0,685
NT-proBNP*, нг/мл в конце 1-х суток ПОП	735,0 (261,0)	814,9±504,9	887,0 (763,0)	0,691
ТпТ*, пг/мл в конце 1-х суток ПОП	199,8±110,9	127,5 (109,3)	180,5±71,1	0,263

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХСН NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, NT-proBNP – N-концевая терминаль предшественника мозгового натрийуретического пептида, ТпТ – тропонин Т, ГБ – гидробаланс, EuroSCORE – оценка прогнозируемой 28-дневной летальности по шкале EuroSCORE II, ПОП – послеоперационный период, * – $p < 0,05$ в сравнении со значением до операции.

ной поддержки в ходе операции была одинаковой, причем дозы используемого норадреналина после индукции в анестезию составляли 0 (0,14), 0 (0,1) и 0 (0) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ ($p = 0,283$), а после окончания операции – 0,09 (0,15), 0 (0,05) и 0,02 (0,1) мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ ($p = 0,153$) соответственно для групп ОА+ЭА, ОА+ESPB и ОА. Ни абсолютные значения ТпТ и NT-proBNP (табл. 1), ни их периоперационная динамика не имели статистически значимых межгрупповых различий (выраж тропонина Т за периоперационные сутки для групп ОА+ЭА, ОА+ESPB и ОА составил 14,6 (13,5), 11,2 (12,9) и 17,5 (18,7) раз ($p = 0,701$) соответственно. Показатель NT-proBNP в группах увеличивался в 4,3±3,6, 2,6±1,2 и 1,8 (2,9) раз ($p = 0,342$) соответственно.

Межгрупповых отличий эхокардиографических показателей левожелудочковой недостаточности на всех этапах исследования не выявлено (табл. 2). Отмечено снижение VTИвлж относительно исходного значения в группе ОА в начале операции ($p = 0,003$), а в группе ОА+ESPB – к концу операции ($p = 0,008$). Время изгнания снижалось в группе ОА+ЭА к концу первых послеоперационных суток ($p = 0,004$), в группе ОА+ESPB в начале операции ($p = 0,002$) и к концу первых послеоперационных суток ($p = 0,001$), в группе ОА – на всех этапах исследования ($p = 0,002$, $p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). В группах ОА+ESPB и ОА отмечено повышение индекса te_i в начале операции ($p = 0,004$ и $p = 0,001$, соответственно) и в конце операции ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно). При однонаправленном снижении показателя продольной деформации ($p = 0,001$ для всех групп), достоверное повышение рассчитанного на основании соотношения E/e' давления в левом предсердии выявлено только в группе ОА+ESPB ($p = 0,027$).

Показатель СИ в группе ОА+ESPB достоверно увеличился уже к концу операции ($p = 0,003$), других межгрупповых отличий гемодинамических показателей, характеризующих производительность ЛЖ, на этапах исследования не выявлено (рис. 1).

При корреляционном анализе VTИвлж показал взаимосвязь с ИУО только в конце операции в группе ОА+ESPB ($r = 0,695$, $p = 0,004$) и в группе ОА ($r = 0,555$, $p = 0,032$); в начале операции и в конце первых послеоперационных суток статистически значимой связи не выявлено. Перед операцией ФВ при автоматическом определении коррелировала с результатами традиционного бипланового измерения по методу Симпсона ($r = 0,299$, $p = 0,049$), при переводе из ОПИТ связь утрачивалась ($p = 0,066$).

Отмечена корреляция значений ФВ и GLS на двух этапах исследования (до операции: $r = -0,726$, $p = 0,001$; в конце первых послеоперационных суток: $r = -0,585$, $p = 0,001$). Кроме того, отмечена связь этих показателей в динамике – исходных значений и при переводе из ОПИТ ($r = 0,441$, $p = 0,003$ и $r = 0,677$, $p = 0,001$ соответственно для ФВ и GLS). Достоверных корреляций СИ с ФВ и с GLS не обнаружено.

Значения GLSлж и ФВ за первые сутки послеоперационного периода снижались, отличаясь от исходных значений ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ для GLS и $p = 0,004$, $p = 0,001$, $p = 0,012$ для ФВ соответственно) (табл. 2). КДО статистически значимо уменьшался в группах ОА+ESPB и ОА ($p = 0,05$, $p = 0,001$, $p = 0,003$).

В группах ОА+ESPB и ОА отмечено снижение VTИвлж относительно исходного значения в начале операции ($p = 0,005$ и $p = 0,001$ соответственно), а в группе ОА+ESPB показатель VTИвлж оставался сниженным и в конце первых послеоперационных

Таблица 2. Эхокардиографические параметры, характеризующие систолическую функцию левого желудочка
Table 2. Parameters of left ventricular systolic function, assessed by echocardiography

Этап	Параметр	Значение			Р
		Группа ОА + ЭА	Группа ОА + ESPB	Группа ОА	
Накануне операции	ДЛП, мм рт. ст.	11,6 (2,4)	11,1±2,2	10,9±2,1	0,153
	GLS ЛЖ, %	-14,3±3,2	-15,6±2,1	-15,1±1,9	0,218
	КСО, мл	70,8±27,0	62,9 (20,0)	61,4±15,0	0,456
	КДО, мл	132,4±40,2	110,9±23,9	118,8±22,9	0,220
	ФВСимпсон, %	54,0 (10,0)	55,1±6,9	55,1±5,2	0,164
	ФВавто, %	47,5±7,8	48,6±4,5	49,5 (4,2)	0,678
	Время AVO, мс	66,3±19,0	76,0 (30,0)	62,2±20,7	0,362
	ЕТ ЛЖ, мс	298,5±37,3	309,6±25,7	318,7±26,9	0,239
	VTI ЛЖ, см	16,6±4,2	18,1±4,1	18,4±2,8	0,333
	S' ЛЖ, см/с	6,5±1,5	6,9±1,7	7,1 (2,0)	0,459
	Tei	0,57±0,18	0,53±0,14	0,41±0,13	0,027
В начале операции	VTI ЛЖ, см	13,9±3,5	12,6 (4,3)	13,9±3,1**	0,909
	ЕТ ЛЖ, мс	292,8±44,2	274,0 (22,0) **	283,8±31,2**	0,668
	ФВСимпсон, %	50,0 (4,7)	48,0 (4,6)	53,3±8,0	0,376
	Tei	0,73±0,24	0,79 (0,16) **	0,72±0,17**	0,555
В конце операции	VTI ЛЖ, см	12,7±5,0	15,1±3,2**	15,8±3,4	0,112
	ЕТ ЛЖ, мс	272,3±49,7	284,0±38,9	285,4±28,4**	0,505
	ФВСимпсон, %	51,0 (6,0)	55,0±9,7	53,2±8,2	0,738
	Tei	0,78±0,27	0,74±0,25**	0,62±0,15**	0,231
В конце 1-х суток ПОП	GLS ЛЖ, %	-11,0±2,3*	-12,6±2,2*	-12,1±1,7*	0,275
	ДЛП, мм рт. ст.	14,0±3,5	12,6±2,6*	12,5±3,0	0,278
	КСО, мл	68,8±26,1	56,2±16,5	54,1±17,9	0,233
	КДО, мл	113,1±37,7	90,4±28,0*	93,8±23,2*	0,206
	ФВСимпсон, %	52,0 (7,2)	55,0±9,7	53,2±8,0	0,320
	ФВавто, %	39,6±6,5*	41,6±6,4*	43,4±6,5*	0,278
	Время AVO, мс	67,0 (26,5)	72,0 (20,0)	68,9±24,3	0,856
	ЕТ ЛЖ, мс	255,6±30,1**	251,3±19,6**	264,8±31,8**	0,397
	VTI ЛЖ, см	15,4±3,5	14,5 (3,2)	15,9±3,8	0,757
	S' ЛЖ, см/с	6,4±2,0	6,4±1,8	6,6±1,6	0,907
	Tei	0,54±0,21	0,46±0,09	0,41 (0,15)	0,655

Примечание: ДЛП – давление в левом предсердии, GLS ЛЖ – глобальный продольный стрейн левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, ФВСимпсон – фракция выброса, измеренная методом дисков в двух перпендикулярных плоскостях (метод Симпсона), ФВавто – фракция выброса, измеренная с использованием машинного интерфейса QLAB 10.0 при анализе трех видеопетель, AVO – открытие аортального клапана (задержка механической систолы), ЕТ ЛЖ – время изгнания из левого желудочка, VTI ЛЖ – временной интеграл скорости в выходном тракте левого желудочка, s' ЛЖ – пиковая систолическая скорость базального отдела левого желудочка в тканевом доплере, Tei – индекс производительности левого желудочка. * – $p < 0,05$ в сравнении со значением до операции, ** – $p < 0,008$ в сравнении со значением до операции.

суток ($p = 0,005$). Время изгнания из ПЖ через сутки после АКШ было меньше исходных значений ($p = 0,003$). Во всех группах отмечено снижение показателей систолической функции ПЖ – GLS ($p = 0,027$, $p = 0,003$ и $p = 0,008$), s' ($p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,001$) и TAPSE ($p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,002$) (табл. 3).

В конце первых суток послеоперационного периода отмечено снижение ДЗЛА в группах ОА+ЭА ($p = 0,003$) и ОА+ESPB ($p = 0,008$). Изменений ДЛАСр относительно его значения в начале операции не выявлено. В течение первых послеоперационных суток во всех группах отмечено снижение ЦВД, а в группе ОА – уже к моменту поступления в ОРИТ ($p = 0,007$). Комплаинс легочной артерии к

моменту перевода из ОРИТ снижался относительно исходного в группах ОА+ЭА ($p = 0,003$) и ОА ($p = 0,001$), при этом межгрупповой разницы не выявлено ($p = 0,439$) (рис. 2). Корреляции комплайнса легочной артерии и индекса Горовица также не обнаружили ($r = 0,202$, $p = 0,470$, $r = 0,209$, $p = 0,474$ и $r = 0,086$, $p = 0,761$).

Межгрупповых отличий показателей диастолической функции ЛЖ не выявлено (табл. 4). Время изоволемиического расслабления в группах ОА+ЭА и ОА+ESPB превышало исходное значение в начале операции ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно); это повышение сохранялось до конца операции ($p = 0,005$ и $p = 0,006$). К концу первых суток послеоперационного периода показатель IVRT в группах

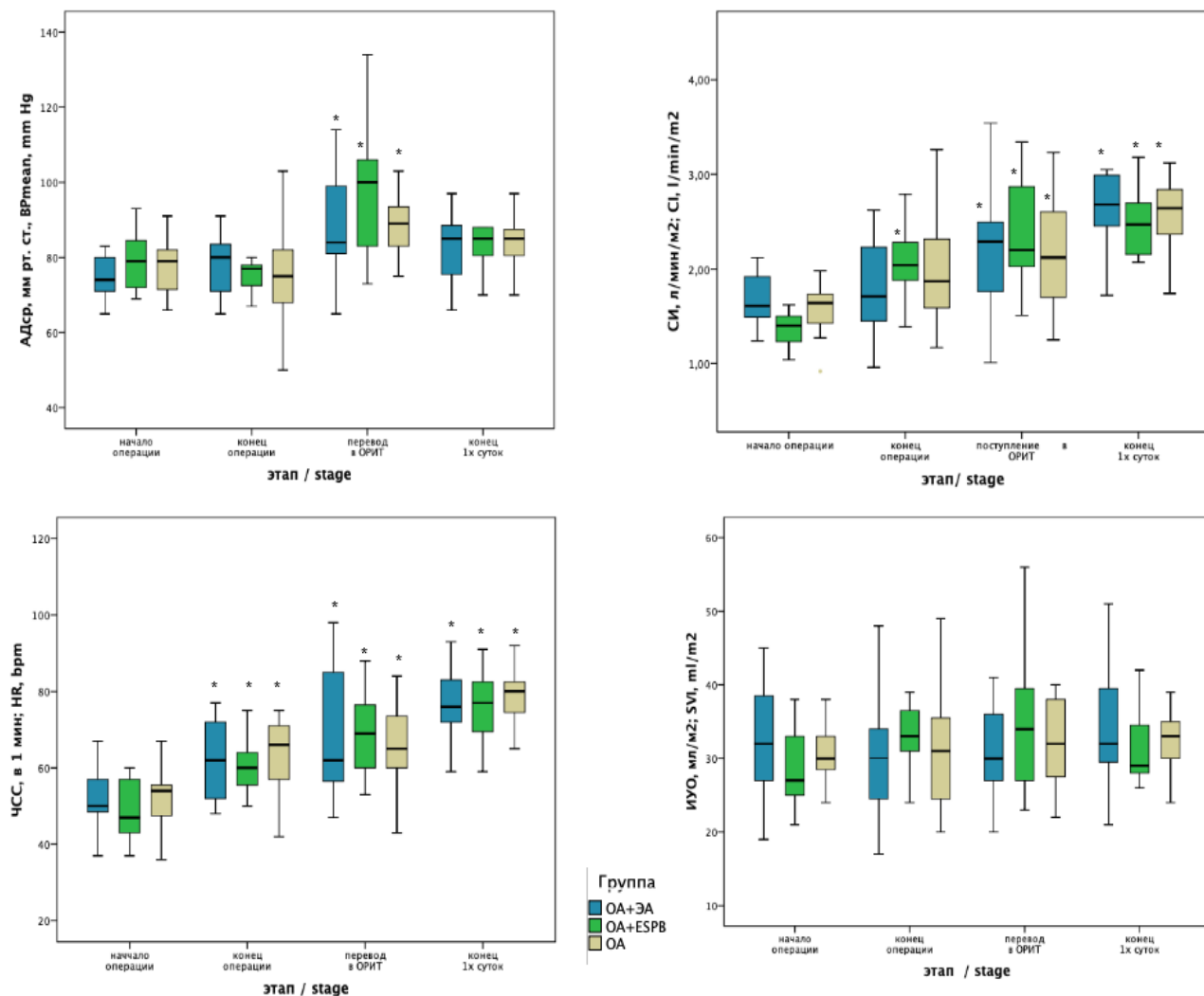


Рис. 1. Динамика гемодинамических показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка на этапах исследования. * – внутригрупповая разница с исходным значением

Fig. 1. Changes of hemodynamic parameters characterizing left ventricular systolic function at the study stages. * – intra-group difference from the initial value

Таблица 3. Эхокардиографические параметры, характеризующие систолическую функцию правого желудочка

Table 3. Parameters of right ventricular systolic function, assessed by echocardiography

Этап	Параметр	Значение			P
		Группа OA + 3A	Группа OA + ESPB	Группа OA	
Накануне операции	GLS ПЖ, %	-13,1 (6,8)	-13,1±2,6	-14,9±2,8	0,290
	VTI ПЖ, см	13,8±5,2	14,9±3,2	14,9±3,1	0,675
	ЕТ ПЖ, мс	268,5±87,4	299,8±35,7	304,5±26,1	0,179
	s' ПЖ, см/с	13,4±2,6	11,6±1,9	13,5±1,9	0,026
	TAPSE, мм	24,0±5,2	21,1±3,5	25,5 (6,0)	0,032
В начале операции	VTI ПЖ, см	10,2±3,0	10,0±3,0**	10,2±2,5**	0,965
	ЕТ ПЖ, мс	307,1±43,0	313,8±41,5	296,3±52,2	0,578
В конце операции	VTI ПЖ, см	10,4±2,6	12,4±2,3	12,3±2,7	0,077
	ЕТ ПЖ, мс	295,7±56,1	314,0±33,3	307,8±33,3	0,488
В конце 1-х суток ПОП	GLS ПЖ, %	-11,3±3,7*	-9,6±2,8*	-12,0 (1,6)*	0,046
	VTI ПЖ, см	12,1±3,5	12,4±1,9**	13,1±2,5	0,626
	ЕТ ПЖ, мс	256,0 (45,0)	254,7±24,2**	274,6±40,5	0,249
	s' ПЖ, см/с	8,1±2,3*	7,7±1,3*	7,7±1,5*	0,894
	TAPSE, мм	12,6±3,1*	10,5 (3,9) *	10,8±3,1*	0,454
	PaO ₂ /FiO ₂	360,5±100,0	364,2±81,1	356,7±65,7	0,973

Примечание: GLS ПЖ – продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, VTI ПЖ – временной интеграл скорости в выходном тракте правого желудочка, ЕТ ПЖ – время изгнания из правого желудочка, s' ПЖ – пиковая систолическая скорость базального отдела правого желудочка в тканевом доплере, TAPSE – систолическая экскурсия трикуспидального кольца. PaO₂/FiO₂ – индекс Горовица.

* – p < 0,05 в сравнении со значением до операции, ** – p < 0,0085 в сравнении со значением до операции.

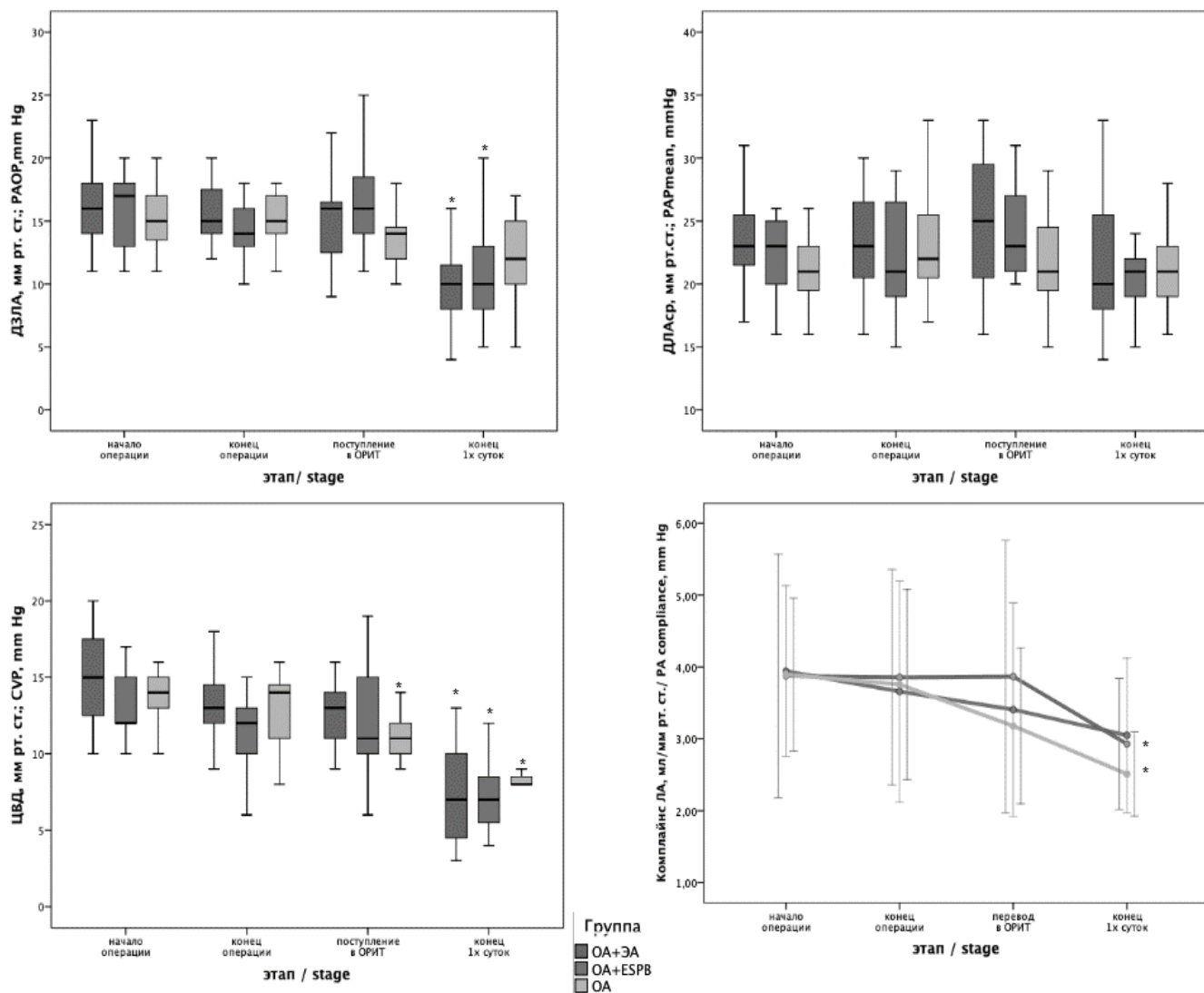


Рис. 2. Динамика показателей, оценивающих систолическую функцию правого желудочка на этапах исследования: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ДЛА – среднее давление в легочной артерии, ЦВД – центральное венозное давление, ПЖ – правый желудочек, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.
* – внутригрупповая разница с исходным значением

Fig. 2. Changes of parameters assessing right ventricular systolic function at the study stages: PAW – pulmonary artery wedge pressure, mPAP – mean pulmonary arterial pressure, CVP – central venous pressure, RV – right ventricle, ICU – intensive care unit.
* – intra-group difference from the initial value

ОА и ОА+ЕСРВ постепенно восстанавливался до предоперационных значений, но оставался сниженным в группе ОА+ЭА ($p = 0,006$ по сравнению с исходным значением). Время спада скорости трансмитрального кровотока увеличивалось только в группе ОА на этапе начала операции ($p = 0,004$).

Значения ДЗЛА не продемонстрировали достоверных корреляций с эхокардиографическими показателями E/V_r и E/e' в начале операции, в конце операции и при переводе из ОРИТ. При этом одновременно измеренные значения E/V_r и E/e' при переводе из ОРИТ показали наличие взаимосвязи ($r = 0,337$, $p = 0,024$). Стрейн ЛП при переводе из ОРИТ статистически значимо не отличался между группами, при этом данный показатель снизился относительно исходного в группе ОА+ЭА ($p = 0,022$) и имел тенденцию к снижению в группе ОА+ЕСРВ ($p = 0,05$).

Обсуждение

Традиционно для фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью используется эхокардиографическая фракция выброса ЛЖ. Однако даже при правильном ее определении она остается оператор-зависимой и весьма неточной, в ряде случаев с ошибкой более 10% [14]. Существенные методологические неточности метода [29] не позволяют считать его золотым стандартом определения производительности сердца или его систолической функции, но использование новых методов оценки фракции выброса, в том числе на основании автоматической аппаратной оценки [31] или машинного обучения [7] дают возможность увеличить его точность. Помня о недостатках методики, неоспоримым преимуществом эхокардиографии является возможность оперативного прикроватного

Таблица 4. Эхокардиографические параметры, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка

Table 4. Parameters of left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography

Этап	Параметр	Значение			Р
		Группа ОА + ЭА	Группа ОА + ESPB	Группа ОА	
Накануне операции	E/Vp	1,9±0,9	1,9±1,1	2,3±1,1	0,440
	GLS ЛП, %	23,0 (10,0)	24,9±9,7	24,3±7,2	0,990
	IVRT, мс	89,1±18,7	90,1±39,1	95,3±24,0	0,818
	DT, мс	153,9±35,6	162,3±44,1	151,9±26,9	0,707
После индукции в анестезию	E/Vp	2,2±0,7	1,8±0,6	1,8±0,6	0,281
	IVRT, мс	124,5±28,0**	127,7 (29,6) **	130,0±38,0	0,905
	DT, мс	177,9±31,8	170,9±38,8	197,3±30,2**	0,099
В конце операции	E/Vp	1,9±0,7	1,9±0,8	1,6±0,6	0,485
	IVRT, мс	112,2±29,7**	119,1±34,2**	107,1±40,1	0,643
	DT, мс	153,0±35,4	173,9±28,0	159,3±34,2	0,214
В конце 1-х суток ПОП	E/Vp	1,9±0,8	2,3±1,1	1,9 (0,6)	0,679
	GLS ЛП, %	18,0±8,1*	19,9±5,1	19,8±7,9	0,714
	IVRT, мс	66,3±21,6**	68,7±24,3	72,0 (16,0)	0,530
	DT, мс	112,0 (51,5)	144,0 (31,5)	130,7±33,7	0,103

Примечание: E/Vp – отношение скорости быстрого диастолического наполнения к скорости фронта трансмитрального потока, GLS ЛП – пиковый продольный стрейн левого предсердия, IVRT – время изоволемиического расслабления левого желудочка, DT – время спада скорости раннего трансмитрального потока. * – $p < 0,05$ в сравнении со значением до операции, ** – $p < 0,0085$ в сравнении со значением до операции.

использования и огромный накопленный статистический материал по клиническому использованию фракции выброса для оценки функции сердца. Тем не менее, новые методики на основании анализа деформации миокарда позволяют дополнить и подтвердить имеющуюся систолическую дисфункцию ЛЖ, обладают большей чувствительностью и меньшей субъективностью [38]. В нашем исследовании также показана корреляция этих двух показателей фракции выброса на всех этапах исследования, тем самым подтвердив хорошую воспроизводимость метода и его пригодность для оценки систолической и сократительной функции ЛЖ. При этом не выявлено межгрупповых различий по показателям фракции выброса и стрейна ЛЖ, и нет оснований говорить о снижении сократительной функции ЛЖ при использовании эпидуральной анестезии или ESPB в тех схемах, которые применялись в нашей работе. Стоит также отметить разницу автоматически определяемой фракции выброса с помощью математической обработки трех кинопетель от традиционно измеряемой фракции выброса с помощью метода Симпсона, что подчеркивает субъективность и недостаточную воспроизводимость этого показателя, а также зависимость от метода ее определения [26].

Для прикроватной оценки ударного объема используется интеграл скорости кровотока в выходном тракте ЛЖ, а его динамика позволяет без оценки площади выходного тракта ЛЖ (именно в этом измерении кроется наиболее вероятная причина ошибки) судить о величине ударного объема [9]. В нашем исследовании отмечена лишь незначительная корреляция этих показателей в конце операции, далее эта взаимосвязь утрачивается. Вероятными причинами данных результатов являются изменение конфигурации выходного тракта ЛЖ, межжелу-

дочковые взаимоотношения и достаточно высокая встречаемость малого ударного объема и сердечного выброса при АКШ. Эти данные подтверждают исследования Н. Isogai et al. (2022), также показавшие слабую связь данных параметров у кардиохирургических пациентов [23].

С точки зрения изменения геометрии ЛЖ в ответ на периоперационный стресс в группе ОА+ESPB и ОА к концу первых суток послеоперационного периода отмечено снижение конечно-диастолического объема, что должно привести к сокращению ударного объема и, при несостоятельности механизмов хронотропной адаптации, сердечного выброса в этих группах, но этого эффекта не отмечено. Наше исследование подтверждает экспериментальные данные об отсутствии значимого влияния парасимпатической блокады на сердечный выброс [16], при этом незначительный отрицательный хронотропный эффект, отмеченный рядом исследователей [15], не подтвердился – не отмечено как межгрупповой разницы по ЧСС на этапах исследования, так и негативного влияния методик регионарной анестезии на систолическую функцию в целом [30]. Увеличение СИ относительно исходного значения в группе ESPB уже к концу операции, в отличие от других групп, вероятно обусловлено «эффектом низкой базы» за счет кумулятивного эффекта большей дозы ропивакаина при двусторонней ESPB и его системными эффектами на этапе начала операции на фоне индукционных доз анестетиков до успешной реваскуляризации миокарда, которые полностью нивелировались уже к концу операции. Кроме того, определенным негативным гемодинамическим эффектом на СИ в ходе операции может обладать ИВЛ [41], использования которой при кардиохирургических операциях практически невозможно избежать.

Современные исследования физиологии сердечного сокращения указывают, что при сокращении КДО (преднагрузки) сохранение ударного объема возможно или за счет повышения конечно-диастолического давления, или за счет повышения постнагрузки, но оба этих варианта ассоциируются с повышением ударной работы сердца [33]. Отсутствие межгрупповой разницы по СИ, TnT и NT-proBNP не позволяет сделать вывод о положительном эффекте эпидуральной анестезии на миокардиальное повреждение при АКШ, этот эффект требует дальнейшего изучения и интерпретации. Тем не менее, ряд исследователей обнаружили, что использование эпидуральной анестезии снижает после АКШ пиковые концентрации TnI на 72% и мозгового натрийуретического пептида на 43% [8].

Эпидуральная анестезия и десимпатизация снижают систолическую функцию правого и левого желудочков, но при этом сохраняется способность бивентрикулярной физиологической адаптации при физической нагрузке, что объясняется дополнительными механизмами регуляции работы сердца [46]. Однако есть экспериментальные данные, подтверждающие, что при использовании эпидуральной анестезии подавляется инотропизм ПЖ в условиях повышения постнагрузки, например, при гипоксии или левожелудочковой дисфункции [35]. Этот эффект не нашел подтверждения в клинических условиях [44], хотя авторы отметили снижение сократимости ПЖ при использовании эпидуральной анестезии.

Дисфункция ПЖ в послеоперационном периоде кардиохирургических операций является достоверным предиктором летальности [10], поэтому ее профилактика особенно актуальна. Тем не менее, традиционные показатели, оценивающие функцию ПЖ (TAPSE и s'), недостаточно эффективны в ее диагностике. Альтернативным современным способом эхокардиографической оценки функции ПЖ, в том числе у пациентов реанимационного профиля, служит оценка деформации и стрейна свободной стенки ПЖ [27]. При этом показатель GLS ПЖ обладает хорошей чувствительностью для выявления правожелудочковой дисфункции [43]. Это подтверждается и нашими данными – не отмечено связи GLS с TAPSE, s' , VTпж и ETпж.

В нашем исследовании отмечена конкордантная отрицательная динамика систолической функции ПЖ во всех группах в первые послеоперационные сутки АКШ. Изменения эхокардиографических характеристик производительности ПЖ, а именно VTпж и ET, на этапах исследования не сопровождались одновременным повышением ЦВД или снижением СИ, что, вероятно, объясняется изменением конфигурации ВПЖ и регуляторным действием автономной иннервации сердца. Хотя статистические показатели (ЦВД, ДЗЛА) не доказали своей состоятельности в протоколах целенаправленной терапии при ряде критических состояний [28, 39], они остаются ценными показателями преднагрузки, а отсутствие межгрупповой разницы по

данным параметрам в периоперационном периоде в нашей работе позволяет исключить влияние периферического вазоактивного эффекта десимпатизации при эпидуральной анестезии на систолическую функцию ПЖ.

Изучению функции ПЖ всегда уделялось меньшее внимание ввиду объективной сложности диагностики. Различные методы оценки его систолической функции неоднозначны для интерпретации. Так, выявлены отличия в оценке правожелудочковой дисфункции при трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии [36]. Наибольшую доказательную базу получили трехмерная оценка фракции выброса при эхокардиографии или его инвазивная оценка с помощью катетера Сван–Ганца с быстро реагирующим термистором [11, 22, 47], однако их применение в рутинной практике ограничено. Тем не менее, при ограниченной доступности МРТ или 3D-эхокардиографии на первый план в диагностике дисфункции ПЖ по-прежнему выходят катетеризация легочной артерии и трансторакальная/чреспищеводная эхокардиография [22].

С учетом неоднозначности в выявлении правожелудочковой дисфункции с помощью какого-то одного показателя предложен интегративный подход, в частности оценка комплайенса легочной артерии, определяемого как отношение ударного объема к пульсовому давлению в легочной артерии. Единичные исследования показывают, что при снижении комплайенса легочной артерии, особенно в условиях дисфункции левого желудочка, правожелудочковая недостаточность развивается стремительно, вне зависимости от статического уровня легочного сосудистого сопротивления [42], но прогностическую значимость этих данных еще предстоит доказать. Согласно актуальной в настоящее время модели Виндкесселя комплаинс легочной артерии вносит вклад в общую постнагрузку ПЖ не более чем на 15–20% за счет динамического компонента пульсирующего потока [37], но в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств именно он играет значимую роль в ухудшении прогноза. Согласно нашим данным, использование ESPB позволяет минимизировать эффект снижения комплайенса легочной артерии в послеоперационном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце. Примечательно, что в нашей работе не отмечено связи артериальной оксигенации (индекса Горовица) с комплайнсом легочной артерии, поэтому гипоксической вазоконстрикцией этот эффект не объясняется.

Оценка восприимчивости к инфузионной терапии и уровня миокардиального стресса без исследования диастолической функции ЛЖ невозможно. И, хотя эффективно повлиять на люзитропную функцию сердца практически невозможно [6], укорочение времени диастолического наполнения ЛЖ и перегрузка объемом при ее недооценке могут губительно сказаться на систолической функции ЛЖ и быть причиной повышения в нем

конечно-диастолического давления. Интегральным параметром, вносящим вклад в оценку диастолической дисфункции, является определение конечно-диастолического давления в полости ЛЖ. В настоящее время прямая манометрия для его мониторинга считается избыточно инвазивной опцией. В качестве альтернативы предлагается использовать определение ДЗЛА при катетеризации легочной артерии, а также эхокардиографический показатель давления в левом предсердии на основании соотношений E/e' или E/Vp [18]. Для повышения диагностической значимости рекомендован интегративный подход с использованием нескольких критериев диастолической дисфункции [24]. Интересные возможности появляются при определении деформации левого предсердия, но клиническая ценность этих данных пока неясна [12, 32]. Кроме того, для диагностики диастолической дисфункции используются такие традиционные показатели диастолической функции ЛЖ как время спада скорости быстрого диастолического наполнения (DT) или время изоволевического расслабления (IVRT).

Диастолическая дисфункция ассоциируется с осложнениями послеоперационного периода в кардиохирургии и приводит к удлинению сроков госпитализации [3]. В нашем исследовании увеличение IVRT при использовании методик регионарной анестезии в ходе АКШ и более интенсивное снижение IVRT и GLS на фоне эпидуральной анестезии может свидетельствовать об ухудшении диастолической функции ЛЖ [2, 17]. Тем не менее, снижение ДЗЛА в группе ОА+ЭА не позволяет однозначно говорить об ухудшении диастолической функции ЛЖ при использовании регионарной анестезии. Такие же противоречия обнаружены М. Miro et al. (2017), которые показали, что ЭА незначительно ухудшала диастолическую функцию ЛЖ [30], но без значимых клинических эффектов.

Эпидуральная анестезия в эксперименте не оказывает большого влияния на формирование потенциала действия и процессы реполяризации, но при внешней симпатической стимуляции на фоне увеличения времени восстановления потенциала действия и чувствительности миокарда к симпатическому триггеру ЭА может уменьшить вегетативный дисбаланс [21]. Эти механизмы объясняют антиаритмический эффект ЭА и последующую кардиопротекцию в периоперационном периоде. В нашем исследовании не отмечено межгрупповых отличий индекса производительности миокарда ЛЖ (tei) и временных интервалов, характеризующих миокардиальный стресс и субклиническую дисфункцию ЛЖ – времени задержки механической систолы ЛЖ (AVO) и времени изгнания, что также подтверждает отсутствие негативного влияния методик регионарной анестезии на производительность сердца.

Заключение

У пациентов с АКШ на работающем сердце при использовании методик регионарной анестезии не отмечено ухудшения лизотропной и инотропной функции ЛЖ. Снижение СИ в начале операции при использовании ESPB обусловлено большей дозой местного анестетика для формирования блокады, носит транзиторный характер и не приводит к повышению потребности в вазопрессорах и выраженным гемодинамическим эффектам. Эпидуральная анестезия в периоперационном периоде АКШ оказывает протективный эффект на систолическую функцию ЛЖ. При общей анестезии без использования методик регионарной анестезии в конце первых суток после АКШ происходит снижение комплайенса легочной артерии без изменений параметров оксигенации и уменьшение КДО ЛЖ без усугубления периоперационного повреждения миокарда.

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. Лахин Р.Е., Шаповалов П.А., ШегOLEV А.В., Стукалов А.В., Цветков В.Г., Уваров Д.Н. Эффективность использования erector spinae plane блокады при кардиохирургических операциях: системный обзор и мета-анализ // *Анестезиология и реаниматология*. – 2022. – Т. 6. – С. 29–43. DOI: 10.17116/anaesthesiology202206129.
2. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О. Деформация левого предсердия в оценке сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 56–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5099.
3. Паромов К.В., Киров М.Ю. Оценка предикторов осложнений при переводе из реанимационного отделения после кардиохирургических вмешательств // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 65–75. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-3-65-75.
4. Паромов К.В., Волков Д.А., Низовцев Н.В., Киров М.Ю. Функция миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной эпидуральной и ингаляционной анестезии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 6–14. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.

REFERENCES

1. Lakhin R.E., Shapovalov P.A., Shchegolev A.V. et al. Effectiveness of erector spinae plane blockade in cardiac surgery: a systemic review and meta-analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2022, vol. 6, pp. 29–43. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202206129.
2. Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D. et al. Left atrial strain in assessing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*, 2022, vol. 27, no. 8, pp. 5099. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5099.
3. Paromov K.V., Kirov M.Yu. Predictors of complications when transferring postoperative cardiac patients from the intensive care unit. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 65–75. (In Russ.) DOI: 10.21688-1681-3472-2017-3-65-75.
4. Paromov K.V., Volkov D.A., Nizovtsev N.V., Kirov M.Yu. Myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting with combined epidural and inhalation anesthesia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 6–14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14.

5. Паромов К. В., Свирский Д. А., Киров М. Ю. Регионарные методики в практике кардиоанестезиолога: есть ли выбор? // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 6. – С. 75–81. DOI: 10.17116/anaesthesiology202106175.
6. Aboonabi A., McCauley M. D. Myofilament dysfunction in diastolic heart failure // *Heart Fail Rev.* – 2024. – Vol. 29, № 1. – P. 79–93. DOI: 10.1007/s10741-023-10352-z.
7. Batool S., Taj I. A., Ghafoor M. Ejection fraction estimation from echocardiograms using optimal left ventricle feature extraction based on clinical methods // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, № 13. – P. 2155. DOI: 10.3390/diagnostics13132155.
8. Berendes E., Schmidt C., Van Aken H. et al. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial // *Arch Surg.* – 2003. – Vol. 138, № 12. – P. 1283–1290. DOI: 10.1001/archsurg.138.12.1283.
9. Blanco P. Rationale for using the velocity-time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings // *Ultrasound J.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 21. DOI: 10.1186/s13089-020-00170-x.
10. Bootsma I. T., de Lange F., Koopmans M. et al. Right ventricular function after cardiac surgery is a strong independent predictor for long-term mortality // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 1656–1662. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.008.
11. Bootsma I. T., Boerma E. C., Scheeren T. W. L. et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 2: measurements, limitations, and clinical applications // *J Clin Monit Comput.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 17–31. DOI: 10.1007/s10877-021-00673-5.
12. Cicetti M., Bagate F., Lapenta C. et al. Effects of volume infusion on left atrial strain in acute circulatory failure // *Ann. Intensive Care.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 53. DOI: 10.1186/s13613-024-01274-6.
13. Fabris L. K., Biberić M., Zrna S. New concept of fusion technics in regional anesthesia // *Acta Clin Croat.* – 2022. – Vol. 61. – P. 135–144. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s2.18.
14. Farsalinos K. E., Daraban A. M., Ünlü S. et al. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: The EACVI/ASE inter-vendor comparison study // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 10. – P. 1171–1181. DOI: 10.1016/j.echo.2015.06.011.
15. Fesenko U. A., Myhal I. Cardiac function during mini-invasive repair of pectus excavatum with the NUSS procedure // *Wiad Lek.* – 2021. – Vol. 74, № 8. – P. 1809–1815. PMID: 34537725.
16. Fontollet T., Bringard A., Adami A. et al. Vagal blockade suppresses the phase I heart rate response but not the phase I cardiac output response at exercise onset in humans // *Eur J Appl Physiol.* – 2021. – Vol. 121, № 11. – P. 3173–3187. DOI: 10.1007/s00421-021-04769-3.
17. Gan G. C. H., Bhat A., Chen H. H. L. et al. Left atrial reservoir strain by speckle tracking echocardiography: association with exercise capacity in chronic kidney disease // *Journal of American heart association.* – 2021. – Vol. 10. – P. e017840. DOI: 10.1161/JAHA.120.017840.
18. Gonzalez F. A., Santonocito C., Maybauer M. O. et al. Diastology in the intensive care unit: Challenges for the assessment and future directions // *Echocardiography.* – 2024. – Vol. 41, № 2. – P. e15773. DOI: 10.1111/echo.15773.
19. Graeser K., Zemtsovski M., Kofoed K. F. et al. Comparing methods for cardiac output: intraoperatively doppler-derived cardiac output measured with 3-dimensional echocardiography is not interchangeable with cardiac output by pulmonary catheter thermodilution // *Anesth Analg.* – 2018. – Vol. 127, № 2. – P. 399–407. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002800.
20. Grant M. C., Salenger R., Lobdell K. W. Perioperative hemodynamic monitoring in cardiac surgery // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2024. – Vol. 37, № 1. – P. 1–9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001327.
21. Howard-Quijano K., Takamiya T., Dale E. A. et al. Effect of thoracic epidural anesthesia on ventricular excitability in a porcine model // *Anesthesiology.* – 2017. – Vol. 126, № 6. – P. 1096–1106. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001613.
22. Ibekwe O. S., Deschamps J., Grocott M. P. W. et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) consensus statement on perioperative assessment of right ventricular function // *Perioper Med.* – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 66. DOI: 10.1186/s13741-023-00351-x.
23. Isogai H., Ogasawara O. Is there a correlation between left ventricular outflow tract velocity time integral and stroke volume index in patients undergoing cardiac surgery? // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. e27257. DOI: 10.7759/cureus.27257.
24. Jones R., Varian F., Alabed S. et al. Meta-analysis of echocardiographic quantification of left ventricular filling pressure // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 566–576. DOI: 10.1002/ehf2.13119.
5. Paromov K.V., Svirskiy D.A., Kirov M.Yu. Regional anesthesia in cardiac surgery: is there a choice? *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, vol. 6, pp. 75–81. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202106175.
6. Aboonabi A., McCauley M.D. Myofilament dysfunction in diastolic heart failure. *Heart Fail Rev*, 2024, vol. 29, no. 1, pp. 79–93. DOI: 10.1007/s10741-023-10352-z.
7. Batool S., Taj I.A., Ghafoor M. Ejection fraction estimation from echocardiograms using optimal left ventricle feature extraction based on clinical methods. *Diagnostics (Basel)*, 2023, vol. 13, no. 13, p. 2155. DOI: 10.3390/diagnostics13132155.
8. Berendes E., Schmidt C., Van Aken H. et al. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Arch Surg*, 2003, vol. 138, no. 12, pp. 1283–90. DOI: 10.1001/archsurg.138.12.1283.
9. Blanco P. Rationale for using the velocity-time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J*, 2020, vol. 12, no. 1, p. 21. DOI: 10.1186/s13089-020-00170-x.
10. Bootsma I.T., de Lange F., Koopmans M. et al. Right ventricular function after cardiac surgery is a strong independent predictor for long-term mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, vol. 31, no. 5, pp. 1656–1662. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.008.
11. Bootsma I.T., Boerma E.C., Scheeren T.W.L. et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 2: measurements, limitations, and clinical applications. *J Clin Monit Comput*, 2022, vol. 36, no. 1, pp. 17–31. DOI: 10.1007/s10877-021-00673-5.
12. Cicetti M., Bagate F., Lapenta C. et al. Effects of volume infusion on left atrial strain in acute circulatory failure. *Ann. Intensive Care*, 2024, vol. 14, no. 1, p. 53. DOI: 10.1186/s13613-024-01274-6.
13. Fabris L.K., Biberić M., Zrna S. New concept of fusion technics in regional anesthesia. *Acta Clin Croat*, 2022, vol. 61, pp. 135–144. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s2.18.
14. Farsalinos K.E., Daraban A.M., Ünlü S. et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, vol. 28, no. 10, pp. 1171–1181. DOI: 10.1016/j.echo.2015.06.011.
15. Fesenko U.A., Myhal I. Cardiac function during mini-invasive repair of pectus excavatum with the NUSS procedure. *Wiad Lek*, 2021, vol. 74, no. 8, pp. 1809–1815. PMID: 34537725.
16. Fontollet T., Bringard A., Adami A. et al. Vagal blockade suppresses the phase I heart rate response but not the phase I cardiac output response at exercise onset in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2021, vol. 121, no. 11, pp. 3173–3187. DOI: 10.1007/s00421-021-04769-3.
17. Gan G.C.H., Bhat A., Chen H.H.L. et al. Left atrial reservoir strain by speckle tracking echocardiography: association with exercise capacity in chronic kidney disease. *Journal of American heart association*, 2021, vol. 10, p. e017840. DOI: 10.1161/JAHA.120.017840.
18. Gonzalez F.A., Santonocito C., Maybauer M.O. et al. Diastology in the intensive care unit: Challenges for the assessment and future directions. *Echocardiography*, 2024, vol. 41, no. 2, p. e15773. DOI: 10.1111/echo.15773.
19. Graeser K., Zemtsovski M., Kofoed K.F. et al. Comparing methods for cardiac output: intraoperatively doppler-derived cardiac output measured with 3-dimensional echocardiography is not interchangeable with cardiac output by pulmonary catheter thermodilution. *Anesth Analg*, 2018, vol. 127, no. 2, pp. 399–407. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002800.
20. Grant M.C., Salenger R., Lobdell K.W. Perioperative hemodynamic monitoring in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2024, vol. 37, no. 1, pp. 1–9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001327.
21. Howard-Quijano K., Takamiya T. et al. Effect of thoracic epidural anesthesia on ventricular excitability in a porcine model. *Anesthesiology*, 2017, vol. 126, no. 6, pp. 1096–1106. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001613.
22. Ibekwe O.S., Deschamps J., Grocott M.P.W. et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) consensus statement on perioperative assessment of right ventricular function. *Perioper Med*, 2023, vol. 12, no. 1, p. 66. DOI: 10.1186/s13741-023-00351-x.
23. Isogai H., Ogasawara O. Is there a correlation between left ventricular outflow tract velocity time integral and stroke volume index in patients undergoing cardiac surgery? *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 7, p. e27257. DOI: 10.7759/cureus.27257.
24. Jones R., Varian F., Alabed S. et al. Meta-analysis of echocardiographic quantification of left ventricular filling pressure. *ESC Heart Fail*, 2021, vol. 8, no. 1, pp. 566–576. DOI: 10.1002/ehf2.13119.

25. Komanek T., Rabis M., Omer S. et al. Quantification of left ventricular ejection fraction and cardiac output using a novel semi-automated echocardiographic method: a prospective observational study in coronary artery bypass patients // *BMC Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 65. DOI: 10.1186/s12871-023-02025-z.
26. Kouris N. T., Kostopoulos V. S., Psarrou G. A. et al. Left ventricle ejection fraction and global longitudinal strain variability between methodology and experience // *Echocardiography.* – 2021. – Vol. 38, № 4. – P. 582–589. DOI: 10.1111/echo.15025.
27. Lee J. H., Park J. H. Strain analysis of the right ventricle using two-dimensional echocardiography // *J Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 111–124. DOI: 10.4250/jcvi.2018.26.e11.
28. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? // *Curr Opin Crit Care.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 369–375. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000238.
29. Marwick T. H. Ejection fraction pros and cons: jacc state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2360–2379. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.
30. Miró M., Sanfilippo F., Pérez F. et al. Influence of the thoracic epidural anesthesia on the left ventricular function: an echocardiographic study // *Minerva Anestesiol.* – 2017. – Vol. 83, № 7. – P. 695–704. DOI: 10.23736/S0375-9393.16.11582-2.
31. Moal O., Roger E., Lamouroux A. et al. Explicit and automatic ejection fraction assessment on 2D cardiac ultrasound with a deep learning-based approach // *Comput Biol Med.* – 2022. – Vol. 146. – P. 105637. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.105637.
32. Nagueh S. F., Khan S. U. Left atrial strain for assessment of left ventricular diastolic function: focus on populations with normal LVEF // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2023. – Vol. 16, № 5. – P. 691–707. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.10.011.
33. Protti L., van den Enden A., Van Mieghem N. M. et al. Looking back, going forward: understanding cardiac pathophysiology from pressure-volume loops // *Biology (Basel).* – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 55. DOI: 10.3390/biology13010055.
34. Raymond M., Gronlykke L., Couture E. J. et al. Perioperative Right ventricle pressure monitoring in cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 1090–1104. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.08.198.
35. Rex S., Missant C., Segers P. et al. Thoracic epidural anesthesia impairs the hemodynamic response to acute pulmonary hypertension by deteriorating right ventricular-pulmonary arterial coupling // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 1. – P. 222–229. DOI: 10.1097/01.CCM.0000250357.35250.A2.
36. Roberts S. M., Klick J., Fischl A. et al. A comparison of transesophageal to transthoracic echocardiographic measures of right ventricular function // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 1252–1259. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.11.039.
37. Saouti N., Westerhof N., Postmus P. E. et al. The arterial load in pulmonary hypertension // *Eur Respir Rev.* – 2010. – Vol. 19, № 117. – P. 197–203. DOI: 10.1183/09059180.00002210.
38. Sanna G. D., Canonico M. E., Santoro C. et al. Echocardiographic longitudinal strain analysis in heart failure: real usefulness for clinical management beyond diagnostic value and prognostic correlations? A comprehensive review // *Curr Heart Fail Rep.* – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 290–303. DOI: 10.1007/s11897-021-00530-1.
39. Schmidt C., Berggreen A. E., Heringlake M. Perioperative hemodynamic monitoring: Still a place for cardiac filling pressures? // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 155–163. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.04.004.
40. Surkova E., Cosyns B., Gerber B. et al. The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 885–897. DOI: 10.1093/ehjci/jeac037.
41. Tauber H., Streif W., Gebetsberger J. et al. Cardiac output and cerebral blood flow during carotid surgery in regional versus general anesthesia: A prospective randomized controlled study // *J Vasc Surg.* – 2021. – Vol. 74, № 3. – P. 930–937.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.03.042.
42. Thenappan T., Prins K. W., Pritzker M. R. et al. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 276–84. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-599FR.
43. Vos M. E., Cox E. G. M., Schagen M. R. et al. SICS Study Group. Right ventricular strain measurements in critically ill patients: an observational SICS sub-study // *Ann Intensive Care.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 92. DOI: 10.1186/s13613-022-01064-y.
44. Wink J., de Wilde R. B., Wouters P. F. et al. Thoracic epidural anesthesia reduces right ventricular systolic function with maintained ventricular-pulmonary coupling // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, № 16. – P. 1163–1175. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022415.
25. Komanek T., Rabis M., Omer S. et al. Quantification of left ventricular ejection fraction and cardiac output using a novel semi-automated echocardiographic method: a prospective observational study in coronary artery bypass patients. *BMC Anesthesiol.* 2023, vol. 23, no. 1, p. 65. DOI: 10.1186/s12871-023-02025-z.
26. Kouris N.T., Kostopoulos V.S., Psarrou G.A. et al. Left ventricle ejection fraction and global longitudinal strain variability between methodology and experience. *Echocardiography*, 2021, vol. 38, no. 4, pp. 582–589. DOI: 10.1111/echo.15025.
27. Lee J.H., Park J.H. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*, 2018, vol. 26, no. 3, pp. 111–124. DOI: 10.4250/jcvi.2018.26.e11.
28. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? *Curr Opin Crit Care*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 369–75. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000238.
29. Marwick T.H. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 19, pp. 2360–2379. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.
30. Miró M., Sanfilippo F., Pérez F. et al. Influence of the thoracic epidural anesthesia on the left ventricular function: an echocardiographic study. *Minerva Anestesiol*, 2017, vol. 83, no. 7, pp. 695–704. DOI: 10.23736/S0375-9393.16.11582-2.
31. Moal O., Roger E., Lamouroux A. et al. Explicit and automatic ejection fraction assessment on 2D cardiac ultrasound with a deep learning-based approach. *Comput Biol Med*, 2022, vol. 146, p. 105637. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.105637.
32. Nagueh S.F., Khan S.U. Left atrial strain for assessment of left ventricular diastolic function: focus on populations with normal LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023, vol. 16, no. 5, pp. 691–707. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.10.011.
33. Protti L., van den Enden A., Van Mieghem N.M. et al. Looking back, going forward: understanding cardiac pathophysiology from pressure-volume loops. *Biology (Basel)*, 2024, vol. 13, no. 1, p. 55. DOI: 10.3390/biology13010055.
34. Raymond M., Gronlykke L., Couture E.J. et al. Perioperative Right ventricle pressure monitoring in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, vol. 33, no. 4, pp. 1090–1104. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.08.198.
35. Rex S., Missant C., Segers P., Wouters P.F. Thoracic epidural anesthesia impairs the hemodynamic response to acute pulmonary hypertension by deteriorating right ventricular-pulmonary arterial coupling. *Crit Care Med*, 2007, vol. 35, no. 1, pp. 222–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000250357.35250.A2.
36. Roberts S.M., Klick J., Fischl A. et al. A comparison of transesophageal to transthoracic echocardiographic measures of right ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, vol. 34, no. 5, pp. 1252–1259. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.11.039.
37. Saouti N., Westerhof N., Postmus P.E., Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2010, vol. 19, no. 117, pp. 197–203. DOI: 10.1183/09059180.00002210.
38. Sanna G.D., Canonico M.E., Santoro C. et al. Echocardiographic longitudinal strain analysis in heart failure: real usefulness for clinical management beyond diagnostic value and prognostic correlations? A Comprehensive Review. *Curr Heart Fail Rep*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 290–303. DOI: 10.1007/s11897-021-00530-1.
39. Schmidt C., Berggreen A.E., Heringlake M. Perioperative hemodynamic monitoring: Still a place for cardiac filling pressures? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2019, vol. 33, no. 2, pp. 155–163. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.04.004.
40. Surkova E., Cosyns B., Gerber B. et al. The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, vol. 23, no. 7, pp. 885–897. DOI: 10.1093/ehjci/jeac037.
41. Tauber H., Streif W., Gebetsberger J. et al. Cardiac output and cerebral blood flow during carotid surgery in regional versus general anesthesia: A prospective randomized controlled study. *J Vasc Surg*, 2021, vol. 74, no. 3, pp. 930–937. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.03.042.
42. Thenappan T., Prins K.W., Pritzker M.R. et al. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 276–84. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-599FR.
43. Vos M.E., Cox E.G.M., Schagen M.R. et al. Right ventricular strain measurements in critically ill patients: an observational SICS sub-study. *Ann Intensive Care*, 2022, vol. 12, no. 1, p. 92. DOI: 10.1186/s13613-022-01064-y.
44. Wink J., de Wilde R.B., Wouters P.F. et al. Thoracic epidural anesthesia reduces right ventricular systolic function with maintained ventricular-pulmonary coupling. *Circulation*, 2016, vol. 134, no. 16, pp. 1163–1175. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022415.

45. Wink J., Veering B. T., Aarts L. P. H. J. et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on neuronal cardiac regulation and cardiac function // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 130, № 3. – P. 472–491. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002558.
46. Wink J., Steendijk P., Tsonaka R. et al. Biventricular function in exercise during autonomic (thoracic epidural) block // *Eur J Appl Physiol*. – 2021. – Vol. 121, № 5. – P. 1405–1418. DOI: 10.1007/s00421-021-04631-6.
47. Yano K., Toyama Y., Iida T. et al. Comparison of right ventricular function between three-dimensional transesophageal echocardiography and pulmonary artery catheter // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 1663–1669. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.11.012.
48. Zhang Y., Wang Y., Shi J. et al. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. e0222105. DOI: 10.1371/journal.pone.0222105.
45. Wink J., Veering B. T., Aarts L. P. H. J. et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on neuronal cardiac regulation and cardiac function. *Anesthesiology*, 2019, vol. 130, no. 3, pp. 472–491. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002558.
46. Wink J., Steendijk P., Tsonaka R. et al. Biventricular function in exercise during autonomic (thoracic epidural) block. *Eur J Appl Physiol*, 2021, vol. 121, no. 5, pp. 1405–1418. DOI: 10.1007/s00421-021-04631-6.
47. Yano K., Toyama Y., Iida T. et al. Comparison of right ventricular function between three-dimensional transesophageal echocardiography and pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 6, pp. 1663–1669. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.11.012.
48. Zhang Y., Wang Y., Shi J. et al. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 10, p. e0222105. DOI: 10.1371/journal.pone.0222105.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»,
163000, Россия, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

Паромов Константин Валентинович

канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог,
Первая ГКБ им. Е. Е. Волосевич.
E-mail: kp-82@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5138-3617,
eLibrary SPIN: 9673-1896

Свирский Дмитрий Алексеевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии, Северный государственный
медицинский университет.
E-mail: dsvirskiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5798-9209,
eLibrary SPIN: 9740-9109

Хуссейн Айяз

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии, Северный государственный
медицинский университет.
E-mail: ayyaz@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1476-3693,
eLibrary SPIN: 9966-9690.

Неледова Людмила Александровна

канд. мед. наук, ассистент института хирургии,
Северный государственный медицинский университет.
E-mail: neluda85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3432-2951,
eLibrary SPIN: 7065-7467

Киров Михаил Юрьевич

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,
зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
Северный государственный медицинский университет.
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com,
ORCID: 0000-0002-4375-3374, eLibrary SPIN: 6813-2450

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volosevich First City Clinical hospital,
1, Suworova str., Arkhangelsk, 163000, Russia.

Northern State Medical University,
51, Troitzky str., Arkhangelsk, 163000, Russia.

Paromov Konstantin V.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist,
Volosevich First City Clinical hospital.
E-mail: kp-82@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5138-3617,
eLibrary SPIN: 9673-1896

Svirskii Dmitrii A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Anesthesiology and
Intensive Care Department, Northern State Medical University.
E-mail: dsvirskiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5798-9209,
eLibrary SPIN: 9740-9109

Hussain Ayyaz

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Anesthesiology and
Intensive Care Department, Northern State Medical University.
E-mail: ayyaz@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1476-3693,
eLibrary SPIN: 9966-9690

Neledova Lyudmila A.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant at the Institute of Surgery,
Northern State Medical University.
E-mail: neluda85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3432-2951,
eLibrary SPIN: 7065-7467

Kirov Mikhail Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Department, Northern State Medical University.
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com,
ORCID: 0000-0002-4375-3374, eLibrary SPIN: 6813-2450



Современные подходы к выбору метода регионарной анестезии при видео-ассистированных торакоскопических вмешательствах

Ю. А. ИВАНИЩЕВА¹, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, А. А. КАВОЧКИН^{1,2}, Д. Г. КАБАКОВ^{1,2}, М. А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, Д. В. БАЗАРОВ¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ литературы на тему современных подходов к выбору метода регионарной анестезии при торакоскопических оперативных вмешательствах.

Материалы и методы. Произведен обзор наиболее распространенных подходов к выбору метода регионарной анестезии при торакоскопических оперативных вмешательствах.

Результаты. Проведенный анализ литературы показал, что на сегодняшний день в практике врача – анестезиолога-реаниматолога нет единого стандарта обезболивания пациентов во время и после торакоскопических операций, однако использование методов регионарной анестезии позволяет увеличить положительные эффекты малоинвазивных методов, к которым относятся видео-ассистированные торакоскопические вмешательства (ВАТС). Необходимо проведение дальнейших исследований, сравнивающих эффективность методов регионарной анестезии в торакальной хирургии.

Заключение. На данный момент собранные в мировой специализированной литературе доказательства подтверждают, что торакальная эпидуральная анальгезия (ТЭА), паравerteбральная блокада, блокада пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, и блокада передней зубчатой мышцы могут считаться сравнимо эффективными методами регионарной анестезии при ВАТС. Между тем, качественные сравнительные клинические работы, позволяющие подобрать наиболее эффективный и безопасный метод регионарной анестезии, ограничены.

Ключевые слова: анестезиология, регионарная анестезия, торакальная эпидуральная анестезия, паравerteбральная блокада, блокада пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, блокада передней зубчатой мышцы, торакоскопия, ВАТС, легкие, органы средостения, торакальная хирургия

Для цитирования: Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А., Кабаков Д. Г., Выжигина М. А., Дубровин К. В., Базаров Д. В. Современные подходы к выбору метода регионарной анестезии при видео-ассистированных торакоскопических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 32–42. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-32-42.

Modern approaches to choosing the method of regional anesthesia during video-assisted thoracoscopic surgery

Yu. A. IVANISHCHEVA¹, A. YU. ZAITSEV^{1,2}, A. A. KAVOCHKIN^{1,2}, D. G. KABAKOV^{1,2}, M. A. VYZHIGINA^{1,2}, K. V. DUBROVIN^{1,2}, D. V. BAZAROV¹

¹ B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective was to analyze the literature on modern approaches to the choice of regional anesthesia method for thoracoscopic surgical interventions.

Materials and methods. A review of the most common approaches to the choice of regional anesthesia method for thoracoscopic surgical interventions was carried out.

Results. The analysis of the literature has shown that to date, in the practice of an anesthesiologist and intensivist, there is no single standard for anesthesia of patients during and after thoracoscopic operations, but the use of regional anesthesia methods can increase the positive effects of minimally invasive methods, which include video-assisted thoracoscopic surgeries (VATS). Further studies comparing the efficacy of regional anesthesia methods in thoracic surgery are needed.

Conclusion. At the moment, the evidence collected in the world specialized literature confirms that thoracic epidural analgesia (TEA), paravertebral block, erector spinae plane block, and serratus anterior plane block can be considered comparatively effective methods of regional anesthesia in VATS. Meanwhile, high-quality comparative clinical studies that allow us to choose the most effective and safe method of regional anesthesia are limited.

Key words: anesthesiology, regional anesthesia, thoracic epidural anesthesia, paravertebral block, erector spinae plane block, serratus anterior plane block, thoracoscopy, VATS, lungs, mediastinal organs, thoracic surgery

For citation: Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Yu., Kavochkin A. A., Kabakov D. G., Vyzhigina M. A., Dubrovin K. V., Bazarov D. V. Modern approaches to choosing the method of regional anesthesia during video-assisted thoracoscopic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 32–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-32-42.

Для корреспонденции:

Юлия Андреевна Иванищева
E-mail: Ivanishcheva_yulya@mail.ru

Correspondence:

Yulya A. Ivanishcheva
E-mail: Ivanishcheva_yulya@mail.ru

Введение

Одним из важных направлений в развитии торакальной хирургии является снижение количества осложнений, улучшение результатов хирургического лечения и сокращение сроков госпитализации. Этому способствуют малотравматичные методы

хирургического вмешательства, к которым можно отнести торакоскопические операции на органах грудной полости. Благодаря использованию небольших портов для доступа к органам грудной клетке во время операции удается избежать большого разреза и, что более важно, разведения ребер. Это значительно уменьшает «хирургический след»

при резекции легкого и, следовательно, не только позволяет снизить риски для каждого пациента, но и позволяет большему количеству пациентов получить необходимое хирургическое лечение [25, 32].

Однако даже при таком высокотехнологичном вмешательстве, как VATC, сохраняется риск возникновения послеоперационной боли, которая оказывает заметное влияние на качество жизни пациентов и ассоциирована с нагрузкой на систему здравоохранения и социально-экономическими затратами [5, 16, 48]. На сегодняшний день проблема интра- и послеоперационной боли, ассоциированной с торакальными хирургическими вмешательствами, остается нерешенной и значительно ухудшает качество жизни и прогноз пациентов.

Ряд авторов отмечает, что в настоящее время хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС) встречается гораздо чаще, чем считалось ранее. Заболеваемость ХПБС сильно колеблется в зависимости от типа операции, с частотой встречаемости, по разным данным, от 5 до 65% после торакальных операций [29, 30]. Между тем, сообщалось, что при проведении VATC частота развития ХПБС значительно ниже, чем после открытой торакотомии [5]. Оценки распространенности ХПБС после VATC, опубликованные в специализированной литературе, значительно варьируются (7,7–50%), предположительно из-за различий в определении болевого синдрома и периодах послеоперационного наблюдения, а также небольших размеров выборок в доступных исследованиях [35, 40].

Таким образом, учитывая высокие риски развития стойкого болевого синдрома в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, пациентам требуется адекватная аналгезия как во время операции, так и после оперативного лечения, что во многом определяет исход лечения. Анестезия, сводящая к минимуму хирургический стресс, соответствует целям fast-track хирургии. Использование методов регионарной анестезии позволяет увеличить положительные эффекты малоинвазивных методов, к которым относится VATC [3, 46]. Однако единого стандарта обезболивания пациентов во время и после торакоскопических оперативных вмешательств нет.

Материалы и методы

Литературный поиск осуществлялся по базам данных PubMed, eLibrary, Google Scholar за период 2018–2023 гг. Ключевыми словами для поиска были: анестезиология, регионарная анестезия, торакальная эпидуральная анестезия, паравертебральная блокада, блокада пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, блокада передней зубчатой мышцы, торакоскопия, VATC, легкие, органы средостения, торакальная хирургия. Критерии включения: оригинальные обзорные статьи, рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, посвященные методам

регионарных блокад при торакоскопических оперативных вмешательствах. Критерии исключения: клинические случаи, комментарии к статьям, авторефераты диссертационных работ.

Результаты

По результатам литературного поиска было идентифицировано 1654 источника, отобрано по результатам скрининга 274, после удаления комментариев к статьям, авторефератов, дублирующих исследований, пропущенных при проведении скрининга, включены в исследование – 25. Результаты литературного поиска отражены в блок-схеме PRISMA (рис. 1).

Обсуждение

Общая характеристика методов обезболивания после проведения VATC. *Факторы риска послеоперационной боли.* В своей работе Е. О. Bayman et al. (2019) проанализировали данные проспективного обсервационного исследования с целью определить предикторы развития среднего и тяжелого болевого синдрома в течение 3 дней после проведения VATC [2]. В рамках исследования 82 пациента были включены за 1 неделю до VATC и обследованы в течение первых 3 послеоперационных дней. Первичной конечной переменной было наличие острой умеренной или сильной боли после VATC. Авторы выявили, что у 59% участников исследования после операции развилась острая боль от умеренной до сильной. Факторами, однозначно связанными с наличием острого болевого синдрома умеренно-сильной выраженности, были: более высокая средняя ожидаемая послеоперационная боль, более выраженный болевой ответ при надпороговом холодом раздражителе и большая продолжительность вмешательства и пребывания в стационаре.

В ретроспективном исследовании Y. Tong et al. (2020) были проанализированы данные пациентов, перенесших VATC по поводу рака легких. Авторы использовали числовую оценочную шкалу (NRS) для верификации интенсивности послеоперационной боли. Выраженность болевого синдрома оценивали ежедневно в течение недели после операции, а также через 3 месяца после VATC. Сообщается, что 3,4% ($n = 105$) из 3072 включенных в исследование больных испытывали сильную боль в 1-й день после операции и 0,6% ($n = 17$) во 2-й день [40]. Курение в анамнезе, трехпортовая VATC, длительное время операции и отсутствие контролируемой пациентом аналгезии (КПА) коррелировали с увеличением частоты выраженной боли. Среди всех пациентов у 7,7% ($n = 237$) развился ХПБС, а тип VATC, время операции, продолжительность дренирования и выраженная боль в 1-е сутки были четырьмя независимыми факторами риска, связанными с вероятностью хронической боли. Между тем, авторы сообщают, что пациенты имели более низкую частоту



Рис. 1. Блок-схема PRISMA

Fig. 1. PRISMA block diagram

развития острой сильной боли и ХПБС после ВАТС, чем при традиционной открытой операции [40].

В другой работе был проведен ретроспективный анализ данных 3200 пациентов, перенесших ВАТС. Из них у 14,3% (n = 459) и 17,4% (n = 558) пациентов диагноз ХПБС был установлен в сроки 3 и 36 месяца после операции. Выявлено, что частота ХПБС снизилась с течением времени. Кроме того, у 3,1% (n = 99) пациентов был впервые диагностирован ХПБС через 6 месяцев после операции. Значимыми предикторами ХПБС в течение 36 месяцев после операции были женский пол, большая продолжительность операции, послеоперационная химиотерапия и лучевая терапия [48].

K. Sun et al. (2020) был проведен ретроспективный когортный анализ с использованием медицинских карт взрослых пациентов, перенесших ВАТС в период с января 2015 г. по декабрь 2016 г. Для выявления прогностических факторов умеренной и сильной боли (визуально-аналоговая шкала, ВАШ ≥ 4) в течение 24 часов и в течение 48 часов после вмешательства была использована логистическая регрессия. В общей группе 1164 участников исследования частота умеренно-сильной боли составила 12,7% в течение первых 24 часов и 15,6% в течение первых 48 часов после операции [38]. При мультипараметрическом анализе независимыми факторами риска, связанными с умеренно-сильной болью в течение 24 часов после операции, были более молодой возраст, повышенный индекс массы тела,

предоперационная боль в течение 1 месяца и курение в анамнезе. Факторы риска умеренно-сильной острой боли в течение 48 часов были практически идентичными, за исключением влияния количества плевральных дренажей. Авторы пришли к выводу, что умеренно-сильный послеоперационный болевой синдром после ВАТС не является редкостью, и наличие нескольких факторов риска требует более агрессивных стратегий обезболивания в периоперационном периоде [38].

W. Chen et al. (2023 г.) в рамках проведенного систематического обзора установили, что женский пол, возраст и острая послеоперационная боль были определенными предикторами ХПБС после ВАТС. Количество торакоскопических портов, время операции, продолжительность дренирования и недостаточное обезболивание также считались факторами риска [5].

Таким образом, многие факторы, среди которых пол, возраст, курение острый болевой синдром в первые сутки после операции, продолжительность операции, влияют на риск развития стойкого болевого синдрома после проведения ВАТС. Данные факторы риска необходимо учитывать в клинической практике для разработки оптимальных индивидуализированных подходов к анальгезии при проведении ВАТС.

Основные подходы к обезболиванию при торакальных операциях. Профилактика болевого синдрома является важнейшим звеном интраопера-

ционного и послеоперационного этапов, поскольку было показано, что адекватная анальгезия ускоряет выздоровление пациентов и предотвращает респираторные осложнения [33, 34]. Контроль боли в основном достигается за счет комбинации системных и регионарных методов. Внутривенная анальгезия в виде системных опиоидов и КПА являются основой обезболивания после ВАТС [19, 25, 43, 44].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются в качестве базисной терапии у пациентов, переносящих ВАТС [9, 17]. Ряд авторов сообщает, что терапия НПВП дает возможность снизить частоту и дозы опиоидов у пациентов после торакоскопических вмешательств на 30–50% [1, 24], при этом они не вызывают угнетения дыхания. Эпидуральная анальгезия и блокады межреберных нервов также могут дополнять обезболивание. Сообщается, что адекватная анальгезия коррелирует с улучшением дыхательной функции пациентов в послеоперационном периоде [25].

В отечественных рекомендациях по обезболиванию после ВАТС упоминаются методы регионарной анестезии, системное обезбоживание, блокада нервных окончаний, местная анестезия, лимфотропное введение анестетиков, а также непосредственно варианты ушивания торакотомной раны [1].

Важно отметить, что опубликованные в литературе рекомендации по обезболиванию пациентов, переносящих видеоторакоскопические вмешательства, значительно различаются. S. Feray et al. (2022) провели систематический обзор для оценки доступной литературы и разработки рекомендаций по оптимальному обеспечению анальгезии после ВАТС. Для проведения анализа применялась методология процедурно-специфического управления послеоперационной болью (procedure-specific postoperative pain management – PROSPECT). Авторы обнаружили в общей сложности 1070 исследований, из которых соответствовали критериям включения 69 рандомизированных контролируемых испытаний и два обзора. В ходе работы был сформулирован ряд рекомендаций [9].

Для купирования болевого синдрома после ВАТС рекомендуются регионарные методы обезболивания, такие как паравerteбральная блокада и блокада пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник, а блокада передней зубчатой мышцы может использоваться в качестве метода второй линии. Авторы отмечают, что системная анальгезия должна включать парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты или ингибиторы циклооксигеназы-2, вводимые до или во время операции и продолжающиеся после оперативного вмешательства. Кроме того, интраоперационное введение дексметомидина внутривенно рекомендуется, когда невозможно применение базисной анальгетической терапии. Стоит отметить, что опиоиды следует использовать в качестве неотложных анальгетиков в послеоперационном периоде. Торакальная эпидуральная анальгезия не рекомендуется для послеоперационного обезболивания [9].

Системная анальгезия обладает рядом недостатков. Следует учитывать, что основным минусом применения опиоидных анальгетиков являются такие побочные эффекты как: гипотония, нарушение мочеиспускания, диспепсические расстройства (тошнота, рвота), избыточная седация и угроза угнетения функции внешнего дыхания. Кроме того, прием НПВП связан с риском повреждения желудочно-кишечного тракта, а также нарушением функции почек [1, 9, 42].

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное исследование с 3 группами, сравнивающее методики продолжительного паравerteбрального блока, однократной блокады межреберного нерва и торакального эпидурального блока в соотношении 1:1:1 для боли (non-inferiority, не меньшая эффективность) и качества жизни (superiority, преимущество) у 450 взрослых пациентов, перенесших анатомическую резекцию легкого с помощью ВАТС. Первичные исходы: (1) частота оценок боли ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале (NRS), измеренных в течение послеоперационных дней 0–2; и (2) качество жизни, оцененное с помощью опросника QoR-15 в 1-й и 2-й послеоперационные дни. Вторичными показателями также являются кумулятивное использование опиоидов и анальгетиков, послеоперационные осложнения, длительность госпитализации, удовлетворенность пациентов и степень мобильности. Авторы отмечают, что результаты данной работы помогут обновить текущие рекомендации [36].

Преимущества и недостатки методов регионарной анестезии в торакальной хирургии. На сегодняшний день применение регионарной анестезии является перспективной тактикой обезболивания пациентов, подвергающихся ВАТС, позволяющей избежать системных побочных эффектов и быстро купировать болевой синдром, а также увеличить потенциальные преимущества мини-инвазивных подходов в торакальной хирургии. Практикуются такие регионарные методы обезболивания как торакальная эпидуральная анальгезия, паравerteбральная блокада (ПВБ), блокада пространства мышцы, разгибающей позвоночник, а также блокада пространства передней зубчатой мышцы [23, 37, 42]. Следует отметить, что не существует идеального метода обезболивания и все перечисленные подходы обладают индивидуальными ограничениями.

Торакальная эпидуральная анальгезия. Эпидуральная блокада местными анестетиками исторически продемонстрировала достоверный эффект в снижении ответа симпатической нервной системы на хирургический стимул, улучшении коагуляционного профиля, а также положительное влияние на эндокринную и иммунную функции [42]. Данный метод обладает особыми преимуществами у пациентов с предоперационными сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [7].

Важно отметить, что, несмотря на преимущества, ТЭА характеризуется многочисленными потенци-

альными осложнениями, как местными (эпидуральная гематома, пункция твердой мозговой оболочки, неправильное положение или разрыв катетера, неравномерная анестезия, абсцесс, радикулит, хроническая корешковая боль, мозговая ишемия, травма позвоночника), так и системными (гипотензия, угнетение дыхания, озноб, головная боль, тошнота, задержка мочи, попадание местного анестетика в кровоток); некоторые из них представляют собой абсолютные противопоказания к данному виду анестезии, ограничивающие ее использование у определенных категорий пациентов (например, при коагулопатии) [42].

В своей работе W. C. Tseng et al. (2019) сравнили ТЭА и внутривенное введение фентанила и низких доз кетамина. Базисное обезболивание обеспечивалось блокадой межреберных нервов, выполненной хирургами. Кроме того, все больные получали кетопрофен. Авторы не обнаружили различий в показателях боли в покое и при мобилизации через 48 часов. Также не было отмечено различий в частоте возникновения послеоперационной тошноты и рвоты [41].

Н. Okajima et al. (2015) сравнили ТЭА с паравертебральной блокадой и не обнаружили различий в улучшении показателей боли и потреблении опиоидов. Выяснено, что у пациентов, получавших ТЭА, гипотония возникала чаще [26].

Q.-W. Huang et al. (2020) сравнили эффективность ТЭА с непрерывной паравертебральной блокадой под ультразвуковым контролем, выполняемой парасагиттальным или поперечным доступом. Все больные получали НПВП. Авторы установили, что показатели боли были ниже в группе ТЭА, и была достигнута большая протяженность сенсорного блока. В группе ТЭА наблюдался высокий процент неспособности достигнуть эпидурального пространства (14,6%) и гипотонии, при этом еще более высокая частота неудач при установке катетера отмечалась в группе парасагиттального паравертебрального доступа (27,1%) [14].

A. Narky et al. (2019) в своей работе попытались сравнить ТЭА и паравертебральные блокады в отношении обезболивания и послеоперационных осложнений у пациентов, переносивших VATS. Они включали 3 небольших рандомизированных контролируемых испытания и одно когортное исследование [12].

Убедительных доказательств, чтобы однозначно рекомендовать ТЭА или паравертебральную блокаду не обнаружено. Так, одно исследование Y. Kashiwagi et al. (2015) продемонстрировало значительно более низкий уровень боли при ТЭА [32]. При этом S. Kosinski et al. (2016) сообщили о лучшем контроле болевого синдрома при паравертебральной блокаде, а в третьем исследовании Н. Okajima et al. (2015 г.) не обнаружили различий между этими двумя методами. Стоит отметить, что паравертебральная блокада была связана с более низкой частотой задержки мочи и гипотензии по сравнению с ТЭА [12, 20, 22, 26]. Кроме того,

К. Hotta et al. (2011) в своем исследовании сравнили эффективность ТЭА и экстраплевральной блокады. Базисную анальгезию пациентов обеспечивали внутривенным введением флурбипрофена. Авторы не обнаружили существенной разницы между двумя методами в обезболивающем эффекте и потреблении опиоидов [13].

Паравертебральная блокада. ПВБ обладает сходным с ТЭА уровнем анальгезии, при этом риск нежелательных явлений значительно ниже. В этом случае, действие анестетика более селективно и гемодинамический ответ развивается реже [21]. Так, в работе F. Raveglia et al. (2014) было выявлено превосходство ПВА над ТЭА у пациентов, перенесших торакотомию, в виде более эффективного обезболивания, насыщения крови кислородом и лучших показателей функции внешнего дыхания [28]. Однако в данном случае требуется наличие специального оборудования, так как выполнение ПВБ осуществляется под рентгенологическим или ультразвуковым контролем.

В литературе доступны 3 исследования, в которых оценивали непрерывные паравертебральные блокады с установкой катетера, выполняемые хирургами во время операции. В одной из работ сравнили данную методику с внутривенным введением морфина (контролируемого пациентом) и отметили достоверно более низкие показатели боли только в течение первых 4 часов после операции. Потребность больных в дополнительных опиоидах была выше в группе анальгезии морфином. Авторы не обнаружили разницы в частоте побочных эффектов.

В работе Z. Wu et al. (2018 г.) проводилось сравнение эффективности анестезии через паравертебральный катетер с системной анальгезией суфентанилом. Средние значения ВАШ существенно не отличались между группами, но потребление морфина было значительно выше в группе суфентанила. Кроме того, в группе суфентанила значительно чаще отмечались послеоперационная тошнота и рвота, а также большие дозы обезболивающих средств [45].

Ряд исследований посвящен оценке эффективности и безопасности паравертебрального блока с однократным введением анестетика. X. Zhang et al. (2015) зафиксировали более низкий балл по ВАШ при кашле и меньшую потребность в опиоидных анальгетиках в группе пациентов VATS, перенесших однократные паравертебральные инъекции (выполняемые хирургом под визуальным контролем) по сравнению с локальной инфильтрацией раны. Все пациенты получали НПВП и в/в морфин по требованию [49].

Недавнее исследование Н. Chu et al. (2020) обнаружило более низкие показатели боли и более низкую потребность в опиоидах в группе однократной ПВБ (выполняемой анестезиологом) по сравнению с контрольной группой без блокады. Все пациенты получали НПВП и в/в суфентанил [6].

В другой работе оценивалось влияние ПВБ под ультразвуковым контролем на реабилитацию паци-

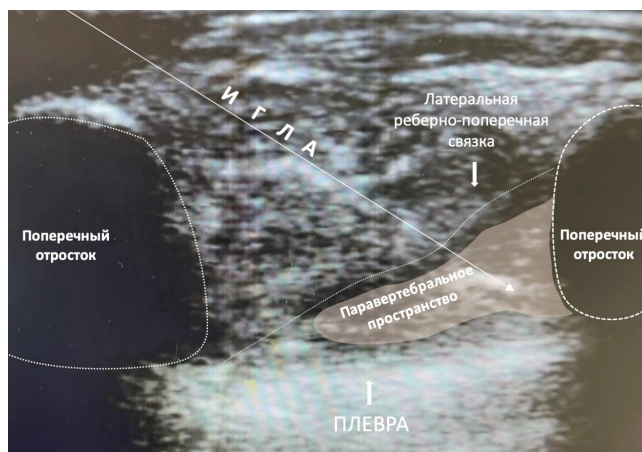


Рис. 2. Блокада паравертебрального пространства под УЗ-навигацией (снимок автора)

Fig. 2. Blockade of the paravertebral space under ultrasound navigation (the author's picture)

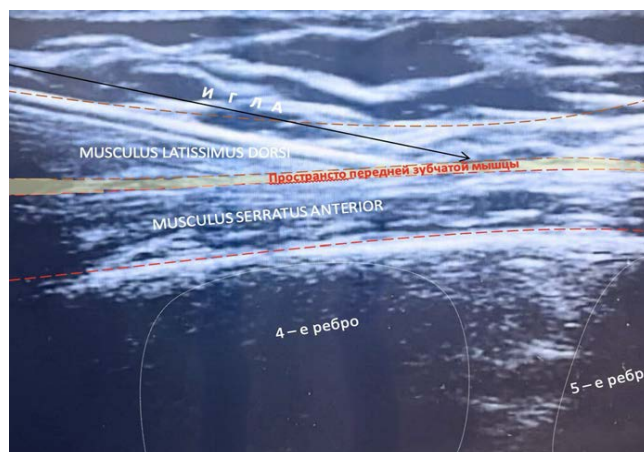


Рис. 3. Блокада пространства передней зубчатой мышцы под УЗ-навигацией (снимок автора)

Fig. 3. Blockade of the space of the anterior dentate muscle under ultrasound navigation (the author's picture)

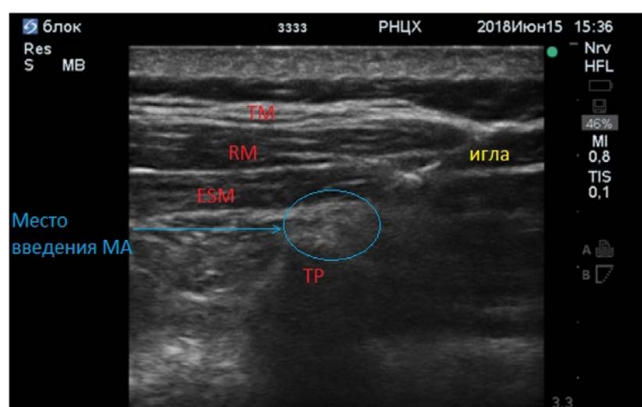


Рис. 4. Блокада пространства мышцы, разгибающей позвоночник. Тип 1, местный анестетик вводится в пространство под мышцей, разгибающей позвоночник: TM – трапециевидная мышца, RM – ромбовидная мышца, ESM – мышца, разгибающая позвоночник, ТР – поперечный отросток, МА – местный анестетик (снимок автора)

Fig. 4. Blockade of the space of the erector spinae muscle. Type 1, a local anesthetic is injected into the space under the erector spinae muscle: TM – trapezius muscle, RM – rhomboid muscle, ESM – erector spinae muscle, TP – transverse process, MA – local anesthetic (author's picture)

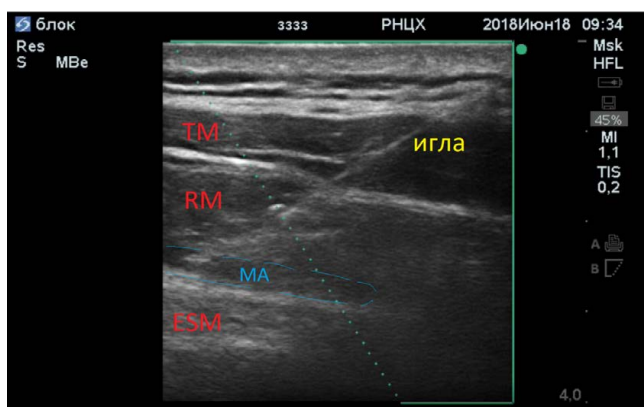


Рис. 5. Блокада пространства мышцы, разгибающей позвоночник. Тип 2, местный анестетик вводится в пространство над мышцей, разгибающей позвоночник: TM – трапециевидная мышца, RM – ромбовидная мышца, ESM – мышца, разгибающая позвоночник, ТР – поперечный отросток, МА – местный анестетик (снимок автора)

Fig. 5. Blockade of the space of the erector spinae muscle. Type 2, a local anesthetic is injected into the space above the erector spinae muscle: TM – trapezius muscle, RM – rhomboid muscle, ESM – erector spinae muscle, TP – transverse process, MA – local anesthetic (author's picture)

ентов после ВАТС, при этом анализировалась скорость снижения показателей теста с шестиминутной ходьбой (6MWT) в первый послеоперационный день. Отмечено, что 6MWT и потребление анальгетиков были ниже в послеоперационном периоде в группах с ПВБ [18].

J. Hutchins et al. (2017) сравнили непрерывную ПВБ ропивакаином 2 мг/мл, вводимым через катетер, установленный анестезиологом, с однократной блокадой межреберных нервов ропивакаином 2,5–5,0 мг/мл, выполненной хирургом, у пациентов, перенесших ВАТС. Авторы обнаружили более низкие показатели боли в группе с паравертебральным катетером, но не было отмечено никакой разницы в использовании опиоидов [15].

В работе W. Ding et al. (2018) сравнивали три группы пациентов ВАТС: 1) получавшие ТЭА плюс

однократную дозу морфина эпидурально; 2) однократный паравертебральный блок; 3) однократную паравертебральную блокаду с дексмететомидином. Авторы обнаружили, что пациенты в группе ПВБ с дексмететомидином и в группе ТЭА имели значительно более низкие показатели боли [8].

Таким образом, в литературе собраны данные, подтверждающие эффективность и безопасность ПВБ как метода регионарного обезболивания при проведении ВАТС (рис. 2).

Блокада передней зубчатой мышцы и пространства мышцы, разгибающей позвоночник (рис. 3–5). Известно, что блокада передней зубчатой мышцы может быть выполнена путем введения местного анестетика над передней зубчатой мышцей, между ней и широчайшей мышцей спины (поверхностная блокада передней зубчатой мышцы) или под зубча-

той мышцей, между ней и межреберными мышцами (глубокая блокада передней зубчатой мышцы) [9].

К. Ökmen et al. (2018) пришли к выводу, что выраженность боли была ниже в группе блокады глубокой передней зубчатой мышцы по сравнению с больными, не получавшими данную блокаду, при этом больным вводили меньше трамадола в качестве препарата неотложной помощи. В обеих группах в качестве рутинной аналгезии назначали НПВП [27].

М. Семенов и др. (2019) задокументировали более низкие показатели боли в первые 8 часов и значительно более низкое потребление опиоидов среди пациентов ВАТС, которым была проведена блокада передней зубчатой мышцы (либо глубокая, либо поверхностная инъекция на усмотрение врача) по сравнению с больными, не переносившими данную процедуру. Важно отметить, что послеоперационная тошнота и рвота были ниже в группе блокады передней зубчатой мышцы. Парацетамол и НПВП назначали пациентам обеих групп в качестве основного обезболивания [31].

Стоит добавить, что в одной из работ проводилось сравнение блока передней плоскости зубчатой мышцы и блокады пространства мышцы, разгибающей позвоночник (ESP или ПМРП). Авторы обнаружили более низкие показатели боли и меньшую потребность в применении опиоидов в группе ПМРП по сравнению с блокадой зубчатой мышцы. Базисная аналгезия обеспечивалась только НПВП [10].

В другом исследовании, где для обезболивания пациентов во время ВАТС выполняли поверхностную блокаду передней плоскости зубчатой мышцы, были получены сопоставимые результаты, при этом авторы использовали как НПВП, так и парацетамол в качестве базисной терапии [11]. D. T. Finnerty et al. (2020) не обнаружили различий между глубокой блокадой передней плоскости зубчатой мышцы и блоком ПМРП как в аналгетическом эффекте, так и в потреблении опиоидов. Обе группы пациентов ВАТС в данном исследовании получали парацетамол и НПВП в качестве базисной терапии [10].

В систематическом обзоре и метаанализе X. Zhang et al. (2020) исследовали, является ли периперационная блокада передней плоскости зубчатой мышцы под ультразвуковым контролем в сочетании с общей анестезией более эффективной и безопасной, чем системная аналгезия после ВАТС. Авторы включили в анализ 3 рандомизированных контролируемых исследования и 1 ретроспективное исследование. Они обнаружили, что периперационная блокада передней плоскости зубчатой мышцы снижает послеоперационную боль и потребление аналгетиков после общей анестезии. Более того, блокаду передней плоскости зубчатой мышцы положительно оценивали сами пациенты. Между тем, не было обнаружено существенной разницы в продолжительности операции, времени до удаления плевральной дренажной трубки, продолительно-

сти пребывания в больнице или в частоте побочных эффектов [49].

Известно, что блокада ПМРП – это параспинальный фасциальный блок, основой которого является инъекция местного анестетика глубоко под мышцу разгибателя спины и поверхностно к концам поперечных грудных отростков. Место инъекции находится вдали от плевры, больших кровеносных сосудов и спинного мозга. Считается, что данную манипуляцию выполнить проще, чем грудную эпидуральную аналгезию и грудной паравerteбральный блок. В основе механизма действия лежит диффузия местного анестетика к передним и задним ветвям спинных нервов.

В 2 исследованиях блокаду ПМРП, сравнивали с паравerteбральной блокадой. H. Zhao et al. (2020) сравнили однократную блокаду пространства мышцы, разгибающей позвоночник, с однократной паравerteбральной блокадой у пациентов, получающих инфузии НПВП для базисного обезболивания. Авторы не обнаружили существенной разницы в показателях боли, скорости послеоперационного восстановления или потребности в опиоидных аналгетиках в течение первых 48 часов [50].

Кроме того, Y. Taketa et al. сравнили непрерывную блокаду ПМРП с паравerteбральной блокадой без базисной аналгезии. Они также не обнаружили различий в показателях боли или потреблении опиоидов в течение первых 48 часов [39].

В своей работе N. Chen et al. сравнили 3 группы, получавшие: блокаду пространства мышцы, разгибающей позвоночник, ПВБ или блокаду межреберных нервов. Сообщалось, что потребность в применении опиоидов и показатели боли в покое и при кашле были значительно ниже в группе ПВБ по сравнению с другими группами в течение 8 часов после операции. В течение первых 48 часов не было существенной разницы в показателях боли между группами блокады пространства мышцы, разгибающей позвоночник, и блокады межреберных нервов [4].

Известно, что применение блокады пространства мышцы, разгибающей позвоночник, у пациентов при проведении ВАТС оправдано, так как ее эффективность сопоставима с таковой у ПВБ. Она может быть показана при повреждении париетального листка плевры, препятствующем проведению ПВБ [9].

Заключение

В настоящее время ВАТС хорошо зарекомендовала себя как хирургический метод. Накопленные в течение десятилетий клинические данные подтвердили, что резекция легкого торакоскопическим доступом безопасна, эффективна и проходит с лучшими по сравнению с открытой торакотомией послеоперационными результатами. Кроме того, ВАТС ассоциирована с меньшей хирургической травмой, количественно определяемой по объективным послеоперационным показателям, а также эквивалентной

или лучшей выживаемостью по сравнению с открытой операцией. ВАТС также постоянно обновляется за счет внедрения малоинвазивных методов следующего поколения и совершенствования подходов к обезболиванию пациентов.

Поиск метода интраоперационной анестезии, сводящей к минимуму хирургический стресс и сохраняющей качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, остается актуальным для fast-track хирургии. Использование методов регионарной анестезии позволяет увеличить положительные эффекты торакоскопических вмешательств. Однако единый стандарт обезбоживания пациентов

во время и после торакоскопических оперативных вмешательств не разработан. На настоящий момент собранные в мировой специализированной литературе доказательства подтверждают, что ТЭА, паравертебральная блокада, блокада пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник и блокада передней зубчатой мышцы могут считаться сравнимо эффективными формами регионарной анальгезии при ВАТС. Между тем, качественные сравнительные клинические работы, позволяющие подобрать наиболее оптимальный и безопасный метод регионарной анестезии ограничены, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

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. Базаров Д. В., Тонеев Е. А., Выжигина М. А. и др. Мультидисциплинарный подход к терапии послеоперационной боли в современной торакальной хирургии // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 14–19. DOI: 10.25731/RASP.2019.02.15.
2. Bayman E. O., Parekh K. O., Keech J. et al. Preoperative patient expectations of postoperative pain are associated with moderate to severe acute pain after VATS // *Pain Med.* – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 543–554. DOI: 10.1093/pm/pny096.
3. Brodsky J. B., Cohen E. Video-assisted thoracoscopic surgery // *Current opinion in Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 13, № 1. – P. 41. DOI: 10.1097/0001503-200002000-00007.
4. Chen N., Qiao Q., Chen R. et al. The effect of ultrasound-guided intercostal nerve block, single-injection erector spinae plane block and multiple-injection paravertebral block on postoperative analgesia in thoracoscopic surgery: A randomized, double-blinded, clinical trial // *J Clin Anesth.* – 2020. – Vol. 59. – P. 106–111. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.07.002.
5. Chen W., Bai Y.-Y., Zhang L.-H. et al. Prevalence and predictors of chronic postsurgical pain after video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis // *Pain Ther.* – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 117–139. DOI: 10.1007/s40122-022-00439-0.
6. Chu H., Dong H., Wang Y. et al. Effects of ultrasound-guided paravertebral block on MMP-9 and postoperative pain in patients undergoing VATS lobectomy: a randomized, controlled clinical trial // *BMC Anesthesiology.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 59. DOI: 10.1186/s12871-020-00976-1
7. Davies R. G., Myles P. S., Graham J. M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Br J Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 4. – P. 418–426. DOI: 10.1093/bja/ael020.
8. Ding W., Chen Y., Li D. et al. Investigation of single-dose thoracic paravertebral analgesia for postoperative pain control after thoracoscopic lobectomy – A randomized controlled trial // *International Journal of Surgery.* – 2018. – Vol. 57. – P. 8–14. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.07.006.
9. Feray S., Lubach J., Joshi G. P. et al. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // *Anaesthesia.* – 2022. – Vol. 77, № 3. – P. 311–325. DOI: 10.1111/anae.15609.
10. Finnerty D. T., McMahon A., McNamara J. R. et al. Comparing erector spinae plane block with serratus anterior plane block for minimally invasive thoracic surgery: a randomised clinical trial // *Br J Anaesth.* – 2020. – Vol. 125, № 5. – P. 802–810. DOI: 10.1016/j.bja.2020.06.020.
11. Gaballah K. M., Soltan W. A., Bahgat N. M. Ultrasound-guided serratus plane block versus erector spinae block for postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopy: a pilot randomized controlled trial // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 7. – P. 1946–1953. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.02.028.
12. Harky A., Clarke C. G., Kar A. et al. Epidural analgesia versus paravertebral block in video-assisted thoracoscopic surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 404–406. DOI: 10.1093/icvts/ivy265.
13. Hotta K., Endo T., Taira K. et al. Comparison of the analgesic effects of continuous extrapleural block and continuous epidural block after video-assisted thoracoscopic surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 1009–1013. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.07.026.

REFERENCES

1. Bazarov D.V., Toneev E.A., Vyzhigina M.A. et al. Multidisciplinary approach in management of postoperative pain in modern thoracic surgery. *Russian journal of pain*, 2019, no. 2, pp. 14–19. (In Russ.) DOI: 10.25731/RASP.2019.02.15.
2. Bayman E.O., Parekh K.O., Keech J. et al. Preoperative patient expectations of postoperative pain are associated with moderate to severe acute pain after VATS. *Pain Med*, 2019, no. 3, pp. 543–554. DOI: 10.1093/pm/pny096.
3. Brodsky J.B., Cohen E. Video-assisted thoracoscopic surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2000, no. 1, pp. 41. DOI: 10.1097/00001503-200002000-00007.
4. Chen N., Qiao Q., Chen R. et al. The effect of ultrasound-guided intercostal nerve block, single-injection erector spinae plane block and multiple-injection paravertebral block on postoperative analgesia in thoracoscopic surgery: A randomized, double-blinded, clinical trial. *J Clin Anesth*, 2020, pp. 106–111. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.07.002.
5. Chen W., Bai Y.-Y., Zhang L.-H. et al. Prevalence and predictors of chronic postsurgical pain after video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther*, 2023, no. 1, pp. 117–139. DOI: 10.1007/s40122-022-00439-0.
6. Chu H., Dong H., Wang Y., Niu Z. Effects of ultrasound-guided paravertebral block on MMP-9 and postoperative pain in patients undergoing VATS lobectomy: a randomized, controlled clinical trial. *BMC Anesthesiology*, 2020, no. 1, pp. 59. DOI: 10.1186/s12871-020-00976-1.
7. Davies R.G., Myles P.S., Graham J.M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 2006, no. 4, pp. 418–426. DOI: 10.1093/bja/ael020.
8. Ding W., Chen Y., Li D. et al. Investigation of single-dose thoracic paravertebral analgesia for postoperative pain control after thoracoscopic lobectomy – A randomized controlled trial. *International Journal of Surgery*, 2018, vol. 57, pp. 8–14. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.07.006.
9. Feray S., Lubach J., Joshi G.P., Bonnet F., Van de Velde M. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 2022, no. 3, pp. 311–325. DOI: 10.1111/anae.15609.
10. Finnerty D.T., McMahon A., McNamara J.R. et al. Comparing erector spinae plane block with serratus anterior plane block for minimally invasive thoracic surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth*, 2020, no. 5, pp. 802–810. DOI: 10.1016/j.bja.2020.06.020.
11. Gaballah K.M., Soltan W.A., Bahgat N.M. Ultrasound-guided serratus plane block versus erector spinae block for postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopy: a pilot randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, no. 7, pp. 1946–1953. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.02.028.
12. Harky A., Clarke C.G., Kar A., Bashir M. Epidural analgesia versus paravertebral block in video-assisted thoracoscopic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, no. 3, pp. 404–406. DOI: 10.1093/icvts/ivy265.
13. Hotta K., Endo T., Taira K. et al. Comparison of the analgesic effects of continuous extrapleural block and continuous epidural block after video-assisted thoracoscopic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, no. 6, pp. 1009–1013. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.07.026.

14. Huang Q.-W., Li J.-B., Huang Y. et al. A comparison of analgesia after a thoracoscopic lung cancer operation with a sustained epidural block and a sustained paravertebral block: a randomized controlled study // *Adv Ther.* – 2020. – Vol. 37, № 9. – P. 4000–4014. DOI: 10.1007/s12325-020-01446-3.
15. Hutchins J., Sanchez J., Andrade R. et al. Ultrasound-guided paravertebral catheter versus intercostal blocks for postoperative pain control in video-assisted thoracoscopic surgery: a prospective randomized trial // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 458–463. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.08.010.
16. Imperatori A., Rotolo N., Gatti M. et al. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) // *International Journal of Surgery.* – 2008. – Vol. 6. – P. S78–S81. DOI: 10.1016/j.ijsu.2008.12.014.
17. Jahangiri Fard A., Farzanegan B., Khalili A. et al. Paracetamol instead of ketorolac in post-video-assisted thoracic surgery pain management: a randomized trial // *Anesth Pain Med.* – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. e39175. DOI: 10.5812/aapm.39175.
18. Kang K., Meng X., Li B. et al. Effect of thoracic paravertebral nerve block on the early postoperative rehabilitation in patients undergoing thoracoscopic radical lung cancer surgery // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 298. DOI: 10.1186/s12957-020-02071-8.
19. Kaplowitz J., Papadakis P. J. Acute pain management for video-assisted thoracoscopic surgery: an update // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 312–321. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.04.010.
20. Kashiwagi Y., Iida T., Kunisawa T. et al. Efficacy of ultrasound-guided thoracic paravertebral block compared with the epidural analgesia in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery // *Masui.* – 2015. – Vol. 64, № 10. – P. 1010–1014.
21. Komatsu T., Kino A., Inoue M. et al. Paravertebral block for video-assisted thoracoscopic surgery: analgesic effectiveness and role in fast-track surgery // *Int J Surg.* – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. 936–939. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.272.
22. Kosiński S., Fryźlewicz E., Wilkojć M. et al. Comparison of continuous epidural block and continuous paravertebral block in postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a randomised, non-inferiority trial // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 280–287. DOI: 10.5603/AIT.2016.0059.
23. Loop T. Fast track in thoracic surgery and anaesthesia: update of concepts // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 20–25. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000282.
24. Maund E., McDaid C., Wright K. et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 292–297. DOI: 10.1093/bja/aeq406.
25. Mehrotra M., D'Cruz J.R., Arthur M.E. Video-assisted thoracoscopy // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* – 2022.
26. Okajima H., Tanaka O., Ushio M. et al. Ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral block provides comparable analgesia and fewer episodes of hypotension than continuous epidural block after lung surgery // *J Anesth.* – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 373–378. DOI: 10.1007/s00540-014-1947-y.
27. Ökmen K., Metin Ökmen B. Evaluation of the effect of serratus anterior plane block for pain treatment after video-assisted thoracoscopic surgery // *Anaesth Crit Care Pain Med.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 349–353. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.09.005.
28. Raveglia F., Rizzi A., Leporati A. et al. Analgesia in patients undergoing thoracotomy: Epidural versus paravertebral technique. A randomized, double-blind, prospective study // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2014. – Vol. 147, № 1. – P. 469–474. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.024.
29. Schug S. A., Lavand'homme P., Barke A. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain // *Pain.* – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 45–52. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001413.
30. Schug S. A., Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain // *Pain Rep.* – 2017. – Vol. 2, № 6. – P. e627. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000627.
31. Semyonov M., Fedorina E., Grinshpun J. et al. Ultrasound-guided serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery // *J Pain Res.* – 2019. – Vol. 12. – P. 953–960. DOI: 10.2147/JPR.S191263.
32. Sihoe A. D. L. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery // *Respirology.* – 2020. – Vol. 25, № S2. – P. 49–60. DOI: 10.1111/resp.13920.
33. Simpson W. Anaesthesia for thoracic surgery // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 593–597. DOI: 10.1016/j.mpaic.2017.09.010.
34. Sinha A., Carli F. The role of regional anaesthesia in patient outcome: thoracic and abdominal surgeries // *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management.* – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 183–193. DOI: 10.1053/j.trap.2008.09.003.
35. Solaini L., Prusciano F., Bagioni P. et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) of the lung // *Surg Endosc.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 298–310. DOI: 10.1007/s00464-007-9586-0.
36. Spaans L. N., Dijkgraaf M. G. W., Meijer P. et al. Optimal postoperative pain management after VATS lung resection by thoracic epidural analgesia, con-
14. Huang Q.-W., Li J.-B., Huang Y. et al. A comparison of analgesia after a thoracoscopic lung cancer operation with a sustained epidural block and a sustained paravertebral block: a randomized controlled study. *Adv Ther*, 2020, no. 9, pp. 4000–4014. DOI: 10.1007/s12325-020-01446-3.
15. Hutchins J., Sanchez J., Andrade R. et al. Ultrasound-guided paravertebral catheter versus intercostal blocks for postoperative pain control in video-assisted thoracoscopic surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, no. 2, pp. 458–463. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.08.010.
16. Imperatori A., Rotolo N., Gatti M. et al. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). *International Journal of Surgery*, 2008, pp. S78–S81. DOI: 10.1016/j.ijsu.2008.12.014.
17. Jahangiri Fard A., Farzanegan B., Khalili A. et al. Paracetamol instead of ketorolac in post-video-assisted thoracic surgery pain management: a randomized trial. *Anesth Pain Med*, 2016, no. 6, pp. e39175. DOI: 10.5812/aapm.39175.
18. Kang K., Meng X., Li B. et al. Effect of thoracic paravertebral nerve block on the early postoperative rehabilitation in patients undergoing thoracoscopic radical lung cancer surgery. *World Journal of Surgical Oncology*, 2020, no. 1, pp. 298. DOI: 10.1186/s12957-020-02071-8.
19. Kaplowitz J., Papadakis P.J. Acute Pain Management for Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: An Update. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2012, no. 2, pp. 312–321. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.04.010.
20. Kashiwagi Y., Iida T., Kunisawa T., Iwasaki H. Efficacy of ultrasound-guided thoracic paravertebral block compared with the epidural analgesia in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery. *Masui*, 2015, no. 10, pp. 1010–1014.
21. Komatsu T., Kino A., Inoue M. et al. Paravertebral block for video-assisted thoracoscopic surgery: analgesic effectiveness and role in fast-track surgery. *Int J Surg*, 2014, no. 9, pp. 936–939. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.272.
22. Kosiński S., Fryźlewicz E., Wilkojć M. et al. Comparison of continuous epidural block and continuous paravertebral block in postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2016, no. 5, pp. 280–287. DOI: 10.5603/AIT.2016.0059.
23. Loop T. Fast track in thoracic surgery and anaesthesia: update of concepts. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, no. 1, pp. 20–25. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000282.
24. Maund E., McDaid C., Wright K. et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*, 2011, no. 3, pp. 292–297. DOI: 10.1093/bja/aeq406.
25. Mehrotra M., D'Cruz J.R., Arthur M.E. Video-assisted thoracoscopy. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022.
26. Okajima H., Tanaka O., Ushio M. et al. Ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral block provides comparable analgesia and fewer episodes of hypotension than continuous epidural block after lung surgery. *J Anesth*, 2015, no. 3, pp. 373–378. DOI: 10.1007/s00540-014-1947-y.
27. Ökmen K., Metin Ökmen B. Evaluation of the effect of serratus anterior plane block for pain treatment after video-assisted thoracoscopic surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2018, no. 4, pp. 349–353. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.09.005.
28. Raveglia F., Rizzi A., Leporati A. et al. Analgesia in patients undergoing thoracotomy: Epidural versus paravertebral technique. A randomized, double-blind, prospective study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014, no. 1, pp. 469–474. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.024.
29. Schug S.A., Lavand'homme P., Barke A. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, no. 1, pp. 45–52. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001413.
30. Schug S.A., Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep*, 2017, no. 6, pp. e627. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000627.
31. Semyonov M., Fedorina E., Grinshpun J. et al. Ultrasound-guided serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery. *J Pain Res*, 2019, pp. 953–960. DOI: 10.2147/JPR.S191263.
32. Sihoe A.D.L. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology*, 2020, no. S2, pp. 49–60. DOI: 10.1111/resp.13920.
33. Simpson W. Anaesthesia for thoracic surgery. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2017, no. 12, pp. 593–597. DOI: 10.1016/j.mpaic.2017.09.010.
34. Sinha A., Carli F. The role of regional anaesthesia in patient outcome: thoracic and abdominal surgeries. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 2008, no. 4, pp. 183–193. DOI: 10.1053/j.trap.2008.09.003.
35. Solaini L., Prusciano F., Bagioni P. et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) of the lung. *Surg Endosc*, 2008, no. 2, pp. 298–310. DOI: 10.1007/s00464-007-9586-0.
36. Spaans L.N., Dijkgraaf M.G.W., Meijer P. et al. Optimal postoperative pain management after VATS lung resection by thoracic epidural analgesia, con-

- tinuous paravertebral block or single-shot intercostal nerve block (OPtrial): study protocol of a three-arm multicentre randomised controlled trial // *BMC Surgery*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 330. DOI: 10.1186/s12893-02-0176-y.
37. Steinhorsdottir K. J., Wildgaard L., Hansen H. J. et al. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2014. – Vol. 45, № 6. – P. 959–966. DOI: 10.1093/ejcts/ezt525.
 38. Sun K., Liu D., Chen J. et al. Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A retrospective study // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 795. DOI: 10.1038/s41598-020-57620-8.
 39. Taketa Y., Irisawa Y., Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgery: a randomized controlled non-inferiority clinical trial // *Reg Anesth Pain Med*. – 2020. – Vol. 45. – P. 10–15. DOI: 10.1136/rapm-2019-100827.
 40. Tong Y., Wei P., Wang S. et al. Characteristics of postoperative pain after VATS and pain-related factors: the experience in national cancer center of China // *JPR*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1861–1867. DOI: 10.2147/JPR.S249134.
 41. Tseng W.-C., Lin W.-L., Lai H.-C. et al. Fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post-thoracotomy pain following video-assisted thoracic surgery: A randomized controlled study // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 28. – P. e16403. DOI: 10.1097/MD.00000000000016403.
 42. Umari M., Falini S., Segat M. et al. Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice // *J Thorac Dis*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. S542–S554. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.83.
 43. Veit S. Pain Management in video-assisted thoracic surgery (VATS) // *Zentralbl Chir*. – 2014. – Vol. 139, Suppl 1. – P. S34–8. DOI: 10.1055/s-0034-1383030.
 44. Wolf A., Liu B., Leoncini E. et al. Outcomes for thoracoscopy versus thoracotomy not just technique dependent: a study of 9,787 patients // *Ann Thorac Surg*. – 2018. – Vol. 105, № 3. – P. 886–891. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.059.
 45. Wu Z., Fang S., Wang Q. et al. Patient-controlled paravertebral block for video-assisted thoracic surgery: a randomized trial // *Ann Thorac Surg*. – 2018. – Vol. 106, № 3. – P. 888–894. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.036.
 46. Yan T. D., Cao C., D'Amico T. A. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 45, № 4. – P. 633–639. DOI: 10.1093/ejcts/ezt463.
 47. Yeap Y. L., Wolfe J. W., Backfish-White K. M. et al. Randomized prospective study evaluating single-injection paravertebral block, paravertebral catheter, and thoracic epidural catheter for postoperative regional analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2020. – Vol. 34, № 7. – P. 1870–1876. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.01.036.
 48. Yoon S., Hong W.-P., Joo H. et al. Long-term incidence of chronic postsurgical pain after thoracic surgery for lung cancer: a 10-year single-center retrospective study // *Reg Anesth Pain Med*. – 2020. – Vol. 45, № 5. – P. 331–336. DOI: 10.1136/rapm-2020-101292.
 49. Zhang X., Shu L., Lin C. et al. Comparison between intraoperative two-space injection thoracic paravertebral block and wound infiltration as a component of multimodal analgesia for postoperative pain management after video-assisted thoracoscopic lobectomy: a randomized controlled trial // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 1550–1556. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.06.013.
 50. Zhao H., Xin L., Feng Y. The effect of preoperative erector spinae plane vs. paravertebral blocks on patient-controlled oxycodone consumption after video-assisted thoracic surgery: A prospective randomized, blinded, non-inferiority study // *J Clin Anesth*. – 2020. – Vol. 62. – P. 109737. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.109737.
 - tinuous paravertebral block or single-shot intercostal nerve block (OPtrial): study protocol of a three-arm multicentre randomised controlled trial. *BMC Surgery*, 2022, no. 1, pp. 330. DOI: 10.1186/s12893-022-01765-y.
 37. Steinhorsdottir K.J., Wildgaard L., Hansen H.J. et al. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, no. 6, pp. 959–966. DOI: 10.1093/ejcts/ezt525.
 38. Sun K., Liu D., Chen J. et al. Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A retrospective study. *Sci Rep*, 2020, no. 1, pp. 795. DOI: 10.1038/s41598-020-57620-8.
 39. Taketa Y., Irisawa Y., Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgery: a randomized controlled non-inferiority clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2020, vol. 45, pp. 10–15. DOI: 10.1136/rapm-2019-100827.
 40. Tong Y., Wei P., Wang S. et al. Characteristics of postoperative pain after VATS and pain-related factors: the experience in national cancer center of china. *JPR*, 2020, pp. 1861–1867. DOI: 10.2147/JPR.S249134.
 41. Tseng W.-C., Lin W.-L., Lai H.-C. et al. Fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post-thoracotomy pain following video-assisted thoracic surgery: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*, 2019, no. 28, pp. e16403. DOI: 10.1097/MD.00000000000016403.
 42. Umari M., Falini S., Segat M. et al. Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice. *J Thorac Dis*, 2018, suppl. 4, pp. S542–S554. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.83.
 43. Veit S. Pain Management in video-assisted thoracic surgery (VATS). *Zentralbl Chir*, 2014, pp. S34–8. DOI: 10.1055/s-0034-1383030.
 44. Wolf A., Liu B., Leoncini E. et al. Outcomes for thoracoscopy versus thoracotomy not just technique dependent: a study of 9,787 patients. *Ann Thorac Surg*, 2018, no. 3, pp. 886–891. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.059.
 45. Wu Z., Fang S., Wang Q. et al. Patient-controlled paravertebral block for video-assisted thoracic surgery: a randomized trial. *Ann Thorac Surg*, 2018, no. 3, pp. 888–894. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.036.
 46. Yan T.D., Cao C., D'Amico T.A. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014, no. 4, pp. 633–639. DOI: 10.1093/ejcts/ezt463.
 47. Yeap Y.L., Wolfe J.W., Backfish-White K.M. et al. Randomized prospective study evaluating single-injection paravertebral block, paravertebral catheter, and thoracic epidural catheter for postoperative regional analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, no. 7, pp. 1870–1876. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.01.036.
 48. Yoon S., Hong W.-P., Joo H. et al. Long-term incidence of chronic post-surgical pain after thoracic surgery for lung cancer: a 10-year single-center retrospective study. *Reg Anesth Pain Med*, 2020, no. 5, pp. 331–336. DOI: 10.1136/rapm-2020-101292.
 49. Zhang X., Shu L., Lin C. et al. Comparison between intraoperative two-space injection thoracic paravertebral block and wound infiltration as a component of multimodal analgesia for postoperative pain management after video-assisted thoracoscopic lobectomy: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, no. 6, pp. 1550–1556. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.06.013.
 50. Zhao H., Xin L., Feng Y. The effect of preoperative erector spinae plane vs. paravertebral blocks on patient-controlled oxycodone consumption after video-assisted thoracic surgery: A prospective randomized, blinded, non-inferiority study. *J Clin Anesth*, 2020, pp. 109737. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.109737.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского» МЗ РФ, 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

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

Иванищева Юлия Андреевна

младший научный сотрудник, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского. E-mail: ivanishcheva_yulya@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

B. N. Petrovsky National Research Center of Surgery, 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia.

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

Ivanishcheva Yulia A.

Junior Research Fellow, Anesthesiologist and Intensivist, Anesthesiology and Intensive Care Department I, Scientific and Clinical Center 1, State Scientific Center of the Russian Federation, B. N. Petrovsky National Research Center of Surgery. E-mail: ivanishcheva_yulya@mail.ru

Зайцев Андрей Юрьевич

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации
I НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова.

E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X,
SPIN: 3013-9774, Author ID: 168722

Кавочкин Алексей Алексеевич

младший научный сотрудник, врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского,
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова.

E-mail: sprayker-med@mail.ru

Кабаков Дмитрий Геннадьевич

младший научный сотрудник, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского,
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

E-mail: doctermma@yandex.ru

Выжигина Маргарита Александровна

д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник
отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.

E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Дубровин Кирилл Викторович

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

E-mail: tts801@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4677-0508,
SPIN: 3102-4356, Author ID: 701800

Базаров Дмитрий Владимирович

д-р мед. наук, зав. отделением торакальной хирургии
и онкологии НКЦ 1 ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.

E-mail: dbazarov@rambler.ru

Zaytsev Andrey Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Chief of Anesthesiology and Intensive Care
Department I, Scientific and Clinical Center 1, State Scientific
Center of the Russian Federation, Petrovsky National Research
Center of Surgery, Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).

E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X,
SPIN: 3013-9774, Author ID: 168722

Kavochkin Aleksey A.

Junior Research Fellow, Anesthesiologist and Intensivist,
Anesthesiology and Intensive Care Department I, Scientific
and Clinical Center 1, State Scientific Center of the Russian
Federation, B. V. Petrovsky National Research Center of Sur-
gery, Assistant, Anesthesiology and Intensive Care Department,
N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: sprayker-med@mail.ru

Kabakov Dmitry G.

Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Fellow, Anesthesiologist
and Intensivist, Anesthesiology and Intensive Care Department
I, Scientific and Clinical Center 1, State Scientific Center
of the Russian Federation, B. V. Petrovsky National Research
Center of Surgery, Assistant, Anesthesiology and Intensive Care
Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University).

E-mail: doctermma@yandex.ru

Vyzhigina Margarita A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow,
Anesthesiologist and Intensivist, Anesthesiology and Intensive
Care Department I, Scientific and Clinical Center 1, State
Scientific Center of the Russian Federation, B. V. Petrovsky
National Research Center of Surgery.

E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Dubrovin Kirill V.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Anesthe-
siology and Intensive Care Department I, Scientific and Clini-
cal Center 1, State Scientific Center of the Russian Federation,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Associate
Professor, Anesthesiology and Intensive Care Department,
N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: tts801@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4677-0508,
SPIN: 3102-4356, Author ID: 701800

Bazarov Dmitry V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracic Surgery
and Oncology, Scientific and Clinical Center 1, State Scientific
Center of the Russian Federation, B. V. Petrovsky National
Research Center of Surgery.

E-mail: dbazarov@rambler.ru



Влияние дексмедетомидина на показатели гемодинамики во время нейроонкологических операций

М. В. РУМЯНЦЕВА¹, Л. М. ЦЕНЦИПЕР¹⁻³, А. Н. КОНДРАТЬЕВ¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение альфа2-адrenoагониста дексмедетомидина как адъюванта при анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций позволяет создавать и поддерживать стабильную гемодинамику в ходе оперативного вмешательства. Наблюдаемые гемодинамические эффекты зависят от дозы дексмедетомидина.

Цель – оценить влияние высоко селективного альфа2-адrenoагониста дексмедетомидина на показатели гемодинамики во время анестезии при операциях по поводу удаления опухоли головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента, оперированных по поводу опухолей головного мозга. В 1-й группе ($n = 58$) использовали дексмедетомидин, который вводили в течение первых 30–40 мин со скоростью $1,4 \pm 0,4$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹, а после вводной анестезии – в поддерживающей дозировке $0,4 \pm 0,2$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. Во 2-й группе ($n = 34$) дексмедетомидин вводили в течение первых 30–40 мин со скоростью $0,7 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹, а после индукции анестезии – с поддерживающей дозировкой $0,2 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. Подгруппа А – больные, оперированные в положении сидя, подгруппа Б – больные, оперированные в положении лежа.

Результаты. При применении дексмедетомидина в начальной дозе $0,7 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ и поддерживающей $0,2 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ отмечали более устойчивую гемодинамику и легкую парасимпатикотонию на всех этапах оперативного вмешательства.

Заключение. Исследование показало, что для достижения центрального симпатомодулирующего эффекта оптимальной дозировкой дексмедетомидина является $0,7 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ начальная и $0,2 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ поддерживающая.

Ключевые слова: опухоль головного мозга, анестезия, гемодинамика, альфа2-адrenoагонист, дексмедетомидин

Для цитирования: Румянцева М. В., Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н. Влияние дексмедетомидина на показатели гемодинамики во время нейроонкологических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 43–49. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-43-49.

The effect of dexmedetomidine on hemodynamic parameters during neuro-oncological surgery

M. V. RUMIANTCEVA, L. M. TSENTSIPER, A. N. KONDRATYEV

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

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. The use of alpha 2-adrenoagonist dexmedetomidine, as an adjuvant for anesthesiological aid in neuro-oncological surgery, allows to create and maintain stable hemodynamics throughout the entire surgical intervention. The observed hemodynamic effects depend on the dose of dexmedetomidine.

The objective was to evaluate the effect of the highly selective alpha2-adrenoagonist dexmedetomidine on hemodynamic parameters during anesthesia in surgeries for the removal of a brain tumor.

Materials and methods. The study included 92 patients operated on for a brain tumor. The division into groups was carried out depending on the dosage of dexmedetomidine and the position on the operating table. In group 1 ($n = 58$), dexmedetomidine was used, which was administered during the first 30–40 minutes at a rate of 1.4 ± 0.4 mkg/kg/h, and after introductory anesthesia at a maintenance dosage of 0.4 ± 0.2 mkg/kg/h. In group 2 ($n = 34$), dexmedetomidine was administered during the first 30–40 minutes at a rate of 0.7 ± 0.1 mkg/kg/h, and after induction of anesthesia with a maintenance dosage of 0.2 ± 0.1 mkg/kg/h. Subgroup A – patients operated in a sitting position, subgroup B – patients operated in a lying position.

Results. More stable hemodynamics and mild parasympathicotonia were noted at all stages of surgery when dexmedetomidine was used at an initial dose of 0.7 ± 0.1 mkg/kg/h and a maintenance dose of 0.2 ± 0.1 mkg/kg/h.

Conclusion. The study revealed that the optimal dosage of dexmedetomidine to achieve a central sympathomodulating effect is 0.7 ± 0.1 mkg/kg/h in the initial stages and 0.2 ± 0.1 mkg/kg/h in the maintenance.

Key words: brain tumor, anesthesia, hemodynamics, alpha2-adrenoagonist, dexmedetomidine

For citation: Rumiantceva M. V., Tsentziper L. M., Kondratyev A. N. The effect of dexmedetomidine on hemodynamic parameters during neuro-oncological surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 43–49. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-43-49.

Для корреспонденции:

Марина Викторовна Румянцева
E-mail: Rumyantseva-MV@yandex.ru

Correspondence:

Marina V. Rumiantceva
E-mail: Rumyantseva-MV@yandex.ru

Введение

Определение адекватности анестезии принято оценивать на основе анализа реакций организма, которые возникают в ответ на хирургические манипуляции. «Хирургическая стадия наркоза» представляет собой функциональное состояние, характеризу-

ющееся определенными показателями, и в первую очередь, уровнем артериального давления (АД) и частотой сердечных сокращений (ЧСС). Индукция анестезии – это период от начала анестезии до достижения хирургической стадии. Период вводной анестезии, несмотря на свою непродолжительность, является ответственным этапом за счет происходящих

изменений гемодинамики, дыхания, внутричерепного давления (ВЧД). Часть этих осложнений может быть связано с фармакодинамическими свойствами применяемых в процессе анестезии препаратов.

Особенностью пациентов с опухолью головного мозга (ОГМ) является внутричерепная гипертензия, а также нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. Мозговой кровоток у нейроонкологических пациентов нередко линейно связан с показателями артериального давления. Одна из задач анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций – создание стабильной гемодинамики и нейровегетативной стабильности. Как было показано в работах А. Н. Кондратьева и др. (1992, 2020), для решения этой задачи показано использование α 2-адреноагонистов в течение всего периода анестезии [4, 6].

Адренергическая система занимает одну из ведущих ролей в поддержании гомеостаза организма в условиях реального или потенциального стрессового воздействия за счет пресинаптического торможения выброса норадрепина, регулируемое по принципу обратной связи. Основными функциями центральной норадренергической системы являются: интегративная, регуляторная, антиноцицептивная, анксиолитическая, противовоспалительная, антиапоптогическая, нейропротекторная [6]. Также адренергическая система участвует в формировании механизмов медленного сна.

Дексмететомидин является высокоселективным агонистом альфа2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств за счет широкого распространения альфа2-адренорецепторов в организме человека [2].

Дексмететомидин обладает всеми органами эффектами, характерными для альфа2-адреноагонистов, а в частности нейропротективным или антиэксайтотоксическим [5], кардиопротективным [3], гастропротективным [8] и другими [1, 6]. Наиболее частыми сообщаемыми нежелательными реакциями в ответ на введение дексмететомидина являются снижение или повышение АД и брадикардия [7, 9]. Гемодинамические изменения носят двухфазный характер и зависят как от дозы, так и от способа введения препарата. Эти эффекты определяются преимущественным воздействием как на периферические, так и на центральные адренорецепторы, и связаны с подавлением избыточной активности симпатической системы [2].

Цель исследования – оценить влияние различных дозировок высоко селективного альфа2-адреноагониста дексмететомидина на показатели гемодинамики во время анестезиологического обеспечения нейроонкологических операций.

Материалы и методы

В исследование были включены 92 пациента в возрасте от 20 до 69 лет (54 [42; 61]), которых в плановом порядке оперировали по поводу объемного образования головного мозга. В исследование не включали пациентов с: гиперчувствительностью

к дексмететомидину; физическим статусом выше IV по классификации Американского общества анестезиологов (ASA); хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации; постинфарктным кардиосклерозом; наличием кардиостимулятора; атриовентрикулярной блокадой II–III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма); а также беременных. Из исследования исключали пациентов с аллергической реакцией на дексмететомидин и с неконтролируемой артериальной гипотензией.

Анестезиологическое обеспечение – тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Индукция анестезии включала последовательное внутривенное введение: гипнотик – пропופол 2 мг/кг; недеполяризующий миорелаксант в стандартной рекомендуемой дозировке – пипекуроний 0,1 мг/кг или рокуроний 0,6 мг/кг; опиоидный анальгетик – фентанил $4,76 \pm 0,6$ мкг/кг. Для поддержания анестезии применяли: гипнотик пропופол $4,46 \pm 0,9$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ внутривенно микроструйно; опиоидный анальгетик фентанил $1,3 \pm 0,4$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; недеполяризующий миорелаксант в стандартной рекомендуемой дозировке.

Деление на группы проводили на основании используемой дозировки дексмететомидина. Введение α 2-адреноагониста начинали в операционной сразу после катетеризации периферической вены и заканчивали с окончанием введением фентанила.

В 1-й группе ($n = 58$) дексмететомидин вводили в течение первых 30–40 мин со скоростью $1,4 \pm 0,4$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹, а после вводной анестезии в поддерживающей дозировке $0,4 \pm 0,2$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹.

Во 2-й группе ($n = 34$) дексмететомидин вводили в течение первых 30–40 мин со скоростью $0,7 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹, а после индукции анестезии – в поддерживающей дозировке $0,2 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹.

С целью оценки влияния дексмететомидина на постуральные реакции группы были разделены на подгруппы в зависимости от положения больного на операционном столе: А – сидя, Б – лежа.

Пациенты статистически значимо не отличались по полу ($p < 0,05$), возрасту ($p < 0,05$), исходному артериальному давлению (АД) ($p < 0,05$), частоте сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,05$), положению на операционном столе ($p < 0,05$) и локализации объемного образования головного мозга ($p < 0,05$).

Проводили неинвазивный мониторинг: систолическое артериальное давление (АДсист.), диастолическое артериальное давление (АДдиаст.), частота сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиография, пульсоксиметрия. Среднее артериальное давление (АДср.) рассчитывали по формуле: $АДср. = (2АДдиаст. + АДсист.)/3$. Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовали индекс Кердо ($Index = 100 \cdot (1 - АДдиаст./PS)$). Пациентам с субтенториальной локализацией опухоли после индукции анестезии дополнительно начинали инвазивный мониторинг системой PICCO Pulsion. Показатели инвазивного мониторинга, выбранные

Таблица 1. Динамика АД ср. (мм рт. ст.), ЧСС (уд./мин) и индекса Кердо на основных этапах анестезии и операции у больных в подгруппах 1-й группы на основании неинвазивного мониторинга гемодинамики

Table 1. Dynamics of mean BP (mm Hg), HR (bpm) and index Kerdo at the main stages of anesthesia and surgery in patients in subgroups of group 1 based on non-invasive hemodynamic monitoring

Этап операции	АД ср.		ЧСС		Индекс Кердо	
	1А (n = 12)	1Б (n = 46)	1А (n = 12)	1Б (n = 46)	1А (n = 12)	1Б (n = 46)
При поступлении в операционную	93 (91; 110)	100 (92; 113)	65 (60; 80)	75 (65; 80)	-18 (-30; -1,5)	-10,5 (-23; 0)
После индукции анестезии	110* (101,5; 124)	112* (93; 118)	35* (35; 45)	45* (40; 50)	-150* (-243; -108)	-95* (-125; -56)
Через 20 мин после индукции анестезии	97* (92; 100)	90* (83; 105)	50* (45; 55)	50* (45; 55)	-67* (-78; -50)	-36,5* (-70; -18)
Перед разрезом кожи	87,5* (74,5; 93,5)	95 (82; 103)	55 (50; 60)	55 (50; 55)	-21* (-66,5; 0)	-44,5 (-67; -19)
До вскрытия ТМО	80 (72,5; 86)	90 (82; 100)	55 (50; 57,5)	52,5 (50; 55)	-22,5 (-38; -4)	-31,5* (-60; -17)
После вскрытия ТМО	75,5 (72; 87)	86* (78; 95)	55 (50; 57,5)	52,5 (50; 55)	-13,5 (-36,5; 0)	-30 (-50; -10)
Удаление опухоли	84 (74; 92,5)	87,5 (77; 97)	55 (52,5; 57,5)	55 (50; 55)	-33 (-38; -5)	-33 (-50; -11)
Ушивание операционной раны	91 (85; 97,5)	88 (77; 97)	55 (50; 60)	55 (45; 60)	-45 (-55; -33,5)	-26 (-45; -11)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме (Q25%; Q75%).

* – статистически значимая разница внутри группы в сравнении с предыдущим этапом мониторинга (при $p < 0,05$).

для оценки: АД ср., ударный объем (SV), системное сосудистое сопротивление (SVR), сердечный выброс (CO), индекс функции сердца (CFI), глобальная фракция изгнания (GEF), индекс сократимости левого желудочка (dPmx), вариация ударного объема (SVV), вариабельность пульсового давления (PPV), индекс глобального конечно-диастолического объема (GEDV), внутригрудной объем крови (ITBV), внесосудистая вода легких (EVLW), индекс проницаемости легочных сосудов (PVPI).

Сравнивали показатели неинвазивного мониторинга на следующих этапах: исходно, при поступлении в операционную, после индукции анестезии, через 20 мин после индукции, на момент разреза кожи, до вскрытия твердой мозговой оболочки (ТМО), после вскрытия ТМО, на этапе удаления ОГМ, ушивание операционной раны. Этапами для регистрации инвазивного мониторинга выбраны: после подключения системы PICCO; после усадки пациента на операционном столе; на этапе формирования костного лоскута (до вскрытия ТМО); после вскрытия ТМО; на этапе ушивания операционной раны (после ушивания ТМО).

Для статистического анализа результатов исследования использовали программу Statistica. Статистика представлена в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение» (Mean $\pm$ Std) и медианы (Q25%; Q75% процентилей). Статистический анализ проводили с использованием непараметрических тестов Манна–Уитни и Манна–Кендалла, статистического теста МакНемара. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

На основании сравнения показателей неинвазивного мониторинга каждого предыдущего с последующим этапом в подгруппах 1 группы выявлены следующие различия (табл. 1).

В 1А и 1Б подгруппах после индукции анестезии наблюдали повышение АД ср. ($p = 0,04$, $p = 0,003$),

снижение ЧСС ($p = 0,001$, $p < 0,001$) и индекса Кердо ($p = 0,009$, $p < 0,001$). Данные изменения гемодинамики связывали с периферическим сосудосуживающим эффектом дексмететомидина. Через 20 мин после индукции анестезии в 1А и 1Б подгруппах отмечали снижение АД ср. ($p = 0,009$, $p < 0,001$), повышение ЧСС ($p = 0,008$, $p < 0,001$) и индекса Кердо ($p = 0,016$, $p < 0,001$). В 1А подгруппе на этапе разреза кожи продолжалось снижение АД ср. ($p = 0,04$) и повышение индекса Кердо ($p = 0,009$) при стабильной ЧСС. Данные изменения гемодинамики связаны с депримирующим действием на сердечно-сосудистую систему (ССС) препаратов для анестезии (пропофол, фентанил), а также с центральным симпатолитическим эффектом дексмететомидина. В 1Б подгруппе на этапе до вскрытия ТМО фиксировали повышение индекса Кердо ($p = 0,03$). Индекс Кердо на данном этапе изменялся изолированно, без значимого изменения АД ср. и ЧСС, что было следствием изменений гемодинамики на предыдущих этапах. В 1Б подгруппе после вскрытия ТМО отмечали снижение АД ср. ($p < 0,001$), что связано с декомпрессией головного мозга и прекращением большинства патологических центральных влияний на ССС. На остальных этапах оперативного вмешательства в 1-й группе отсутствовали достоверные изменения АД ср., ЧСС и индекса Кердо.

При сравнении А и Б подгрупп 1-й группы были выявлены несколько различий: в 1А подгруппе после индукции анестезии регистрировали более низкую ЧСС ($p = 0,03$), индекс Кердо ($p < 0,001$). Вероятно, изменения ЧСС связаны с более выраженным депримирующим влиянием препаратов для анестезии и адьюванта. В 1А подгруппе до вскрытия ТМО и после вскрытия ТМО отмечали более низкий уровень АД ср. ($p = 0,023$, $p = 0,04$ соответственно). Изменения АД ср. также связаны с более выраженным депримирующим влиянием на ССС препаратов для анестезии и адьюванта, а также с постуральными изменениями гемодинамики на усадке пациента.

В 1-й группе инвазивный мониторинг проводили 35 пациентам. Результаты представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2. Динамика показателей инвазивного мониторинга гемодинамики (АД ср., SV, SVR, CO, CFI, GEF, dPmx, SVV, PPV) в 1-й группе**Table 2. Dynamics of parameters of invasive hemodynamic monitoring (MBP, SV, SVR, CO, CFI, GEF, dPmx, SVV, PPV) in group 1**

Этап операции	АД ср.	SV	SVR	CO	CFI	GEF	dPmx	SVV	PPV
После подключения системы PICCO	91 (78;108)	67 (54;77)	2090 (1470; 2540)	3,6 (2,8; 4,2)	3,5 (3,1; 3,8)	26 (23;28)	738 (660; 860)	10 (6,5;12)	8 (5;10)
После усадки	89 (82;101)	62 (48;74)	2190 (1670; 2630)	3,2 (2,8; 3,7)	3,4 (2,6; 4,1)	26 (22;30)	708 (600; 840)	10 (5;13)	8 (4;11)
До вскрытия ТМО	88 (81;99)	60 (48;68)	2191 (1810; 2520)	3,2 (2,7; 3,5)	3,4 (2,6; 4,1)	25 (21;29)	675 (570; 780)	10 (7;13)	9 (6;13)
После вскрытия ТМО	89 (80;99)	61 (52;72)	2151 (1790; 2510)	3,3 (2,8; 3,7)	3,5 (2,8; 4,2)	26 (23;29)	697 (640; 790)	10 (8;13)	9 (7;12)
Ушивание операционной раны	92 (81;107)	63 (54;69)	2101 (1630; 2570)	3,5* (3,0; 4,0)	3,6 (2,9; 4,6)	26 (23;28)	736* (660; 810)	8 (5;11)	8 (5;11)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме (Q25%; Q75%).

* – статистически значимая разница внутри подгруппы в сравнении с предыдущим этапом мониторинга ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей инвазивного мониторинга гемодинамики на основании транспульмональной термодилуции (GEDV, ITBV, EVLW, PVPI) в 1-й группе**Table 3. Dynamics of parameters of invasive hemodynamic monitoring based on transpulmonary thermodilution (GEDV, ITBV, EVLW, PVPI) in group 1**

Этап операции	GEDV	ITBV	EVLW	PVPI
После подключения системы PICCO	1084 (847;1222)	1354 (1058; 1527)	375 (333; 435)	1,5 (1,3;1,7)
После усадки	949 (765; 1067)	1186 (956; 1333)	430* (356; 492)	1,7 (1,4;2)
До вскрытия ТМО	918 (772;1062)	1147 (965; 1327)	412 (333; 477)	1,7 (1,4;2,1)
После вскрытия ТМО	944 (802;1120)	1180 (1002;1400)	408 (300;462)	1,7 (1,4;1,8)
Ушивание операционной раны	981 (826;1135)	1226 (1032;1418)	416 (326;462)	1,6 (1,4;1,9)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме (Q25%; Q75%).

* – статистически значимая разница внутри подгруппы в сравнении с предыдущим этапом мониторинга ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика АД ср. (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин) и индекса Кердо на основных этапах анестезии и операции у больных в подгруппах 2-й группы на основании неинвазивного мониторинга гемодинамики**Table 4. Dynamics of mean BP (mm Hg), HR (bpm) and index Kerdo at the main stages of anesthesia and surgery in patients in subgroups of group 2 based on non-invasive hemodynamic monitoring**

Этап операции	АД ср.		ЧСС		Индекс Кердо	
	2А (n = 6)	2Б (n = 28)	2А (n = 6)	2Б (n = 28)	2А (n = 6)	2Б (n = 28)
При поступлении в операционную	111 (98;118)	103 (94; 112)	80 (70;90)	75 (65; 85)	-15,5 (-36; 11)	-9,5 (-26,5; 6)
После индукции анестезии	119 (93;132)	105 (92,5; 121)	45* (45;50)	45* (35;50)	-105,5* (-144; -60)	-100* (-127,5; -65,5)
Через 20 мин после индукции анестезии	96 (80;117)	81,5* (75; 91)	57,5* (50;65)	55* (45;55)	-38 (-80; -8)	-23,5* (-44,5; -10)
Перед разрезом кожи	72,5* (57;92)	74 (70; 83)	65 (50;65)	55 (45; 55)	-16 (-23; 15)	-21 (-42; 0)
До вскрытия ТМО	74 (60;92)	77 (72; 82)	65 (55;65)	50 (45; 55)	-9 (-23; 15)	-20 (-33; -9,5)
После вскрытия ТМО	67 (60;98)	77 (69; 82)	60 (55;70)	50 (45; 55)	0 (-13; 9)	-18,5 (-41; -4)
Удаление опухоли	70 (67;80)	78 (71,5; 83)	57,5 (50;60)	50 (45; 55)	-2 (-22; 17)	-20 (-38; -9)
Ушивание операционной раны	96,5* (78;107)	83* (77; 90)	60 (55;70)	50 (45; 55)	-26 (-64; 8)	-33 (-49; -14)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме (Q25%; Q75%).

* – статистически значимая разница внутри подгруппы в сравнении с предыдущим этапом мониторинга ($p < 0,05$).

В 1-й группе с момента начала регистрации показателей отмечали отклонения показателей инвазивной гемодинамики от референсных значений: выше уровни SVR, ниже уровни CO, CFI, dPmx, GEDV, ITBV и PVPI. Данные отклонения сохранялись до конца мониторинга.

В 1-й группе на этапе ушивания операционной раны фиксировали повышение CO ($p = 0,01$) и dPmx ($p = 0,004$). Изменения гемодинамики связаны с целенаправленным повышением АД на этап гемостаза за счет кратковременного увеличения скорости инфузии (табл. 2).

В 1-й группе после усадки на операционном столе отмечали повышение EVLW ($p = 0,03$). Вероятно,

данное изменение связано с компенсаторными реакциями на смену положения. Несмотря на повышение данного показателя в динамике, среднее значение показателя оставалось в пределах референсных значений (табл. 3).

Результаты основных показателей неинвазивного мониторинга гемодинамики и индекса Кердо у больных 2-й группы представлены в табл. 4.

Во 2А и 2Б подгруппах после индукции анестезии отмечали снижение ЧСС ($p = 0,04$, $p < 0,001$) и индекса Кердо ($p = 0,04$, $p < 0,001$). Данные изменения ЧСС связаны с периферическим сосудосуживающим эффектом дексметомидина, а также с депримирующим действием на ССС препаратов для анестезии

Таблица 5. Динамика показателей инвазивного мониторинга гемодинамики (АД ср., SV, SVR, CO, CFI, GEF, dPmx, SVV, PPV) во 2-й группе

Table 5. Dynamics of parameters of invasive hemodynamic monitoring (MBP, SV, SVR, CO, CFI, GEF, dPmx, SVV, PPV) in group 2

Этап операции	АД ср.	SV	SVR	CO	CFI	GEF	dPmx	SVV	PPV
После подключения системы PICCO	82 (71;92)	75 (66;84)	1753 (1150;1990)	3,9 (3,3; 4,5)	3,5 (2,8; 4,1)	26 (22;32)	690 (530; 810)	10 (6;13)	9 (5;9)
После усадки	72* (65;78)	68 (56;85)	1651 (1330;2040)	3,5 (2,9; 4,2)	3,5 (3;4)	26 (23;31)	591 (430; 820)	10 (7;12)	11* (8;13)
До вскрытия ТМО	75 (68;80)	67 (61;76)	1731 (1485;1860)	3,4 (2,9; 3,9)	3,5 (2,8; 3,9)	27 (22;31)	593 (455; 740)	11 (8;12)	10 (7;12)
После вскрытия ТМО	78 (69;83,5)	68 (62;73)	1800 (1485;2140)	3,5 (3,1; 4,0)	3,5 (2,8; 4,2)	27 (23;31)	648 (540; 720)	10 (7;12)	9 (6;11)
Ушивание операционной раны	89* (81,5;98)	70 (62;79)	1982 (1655;2255)	3,7 (2,9; 4,5)	3,6 (3,1; 4,2)	27 (23;32)	761* (600; 835)	9* (5;12)	9 (6;11)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме (Q25%; Q75%).

* – статистически значимая разница внутри подгруппы в сравнении с предыдущим этапом мониторинга ($p < 0,05$).

Таблица 6. Динамика показателей инвазивного мониторинга гемодинамики на основании транспульмональной термодилуции (GEDV, ITBV, EVLW, PVPI) во 2-й группе

Table 6. Dynamics of parameters of invasive hemodynamic monitoring based on transpulmonary thermodilution (GEDV, ITBV, EVLW, PVPI) in group 2

Этап операции	GEDV	ITBV	EVLW	PVPI
После подключения системы PICCO	1171 (883; 1362)	1467 (1103; 1702)	408 (302; 486)	1,4 (1,3;1,7)
После усадки	1002 (767; 1253)	1252 (958; 1566)	479* (371; 604)	1,9* (1,6;2,0)
До вскрытия ТМО	989 (807; 1165)	1236 (1008; 1456)	493 (364; 525)	2,0 (1,6;2,0)
После вскрытия ТМО	1029 (841; 1226)	1285 (1051; 1532)	509 (343; 555)	1,9 (1,5;1,9)
На этапе ушивания операционной раны	1049 (811; 1314)	1311 (1013; 1642)	481 (341; 528)	1,8 (1,5;2,0)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Ме (Q25%; Q75%).

* – статистически значимая разница внутри подгруппы в сравнении с предыдущим этапом мониторинга ($p < 0,05$).

(пропофол, фентанил). Через 20 мин после индукции анестезии во 2Б подгруппе отмечали снижение АД ср. ($p < 0,001$), повышение ЧСС ($p < 0,001$) и индекса Кердо ($p < 0,001$). Во 2А подгруппе также отмечали повышение ЧСС ($p = 0,04$) через 20 мин после индукции анестезии. Данные изменения гемодинамики связаны с депримирующим действием на ССС препаратов для анестезии (пропофол, фентанил), а также с центральным симпатолитическим эффектом дексметомидина. На этапе перед разрезом кожи, после усадки пациента на операционном столе во 2А подгруппе отмечалось снижение АД ср. ($p = 0,04$). Вероятно, данное изменение АД ср. связано с постуральной реакцией на усадку пациента, а также с депримирующим действием на ССС препаратов для анестезии и с центральным симпатолитическим эффектом дексметомидина. Во 2А и 2Б подгруппах на этапе ушивания операционной раны фиксировали повышение АД ср. ($p = 0,04$, $p = 0,01$). Вероятно, данное изменение АД ср. связано с целенаправленным повышением АД на этапе гемостаза за счет кратковременного увеличения скорости инфузии.

При сравнении подгрупп А и Б выявлены следующие статистически значимые различия: во 2А подгруппе – более высокая ЧСС, начиная с этапа «до вскрытия ТМО» и до конца операции ($p < 0,05$).

Во 2-й группе инвазивный мониторинг проводили 20 пациентам. Результаты представлены в табл. 5, 6.

Во 2-й группе с момента начала регистрации показателей отмечали отклонения показателей инвазивной гемодинамики от референсных значений: выше уровни SVR и ниже уровни CO, CFI,

dPmx, GEDV, ITBV и PVPI. Показатель PVPI был ниже только с момента начала мониторинга, на всех последующих этапах он был в пределах нормы. Данные отклонения от референсных значений сохранялись до конца мониторинга. После усадки на операционном столе отмечали снижение АД ср. ($p < 0,001$) и повышение PPV ($p = 0,02$), EVLW ($p = 0,03$) и повышение PVPI ($p = 0,004$), при этом они оставались в пределах референсных значений. Данные изменения были связаны с постуральной реакцией на смену положения. На этапе ушивания операционной раны происходило повышение АД ср. ($p = 0,001$), повышение dPmx ($p = 0,02$), снижение SVV ($p = 0,006$). Вероятно, данные изменения гемодинамики связаны с целенаправленным повышением АД на этапе гемостаза за счет кратковременного увеличения скорости инфузии (табл. 5).

Во 2-й группе после усадки на операционном столе отмечалось повышение EVLW ($p = 0,03$) и повышение PVPI ($p = 0,004$). Изменения связаны с постуральной реакцией на смену положения. Несмотря на изменения показателей на данном этапе, они оставались в пределах референсных значений (табл. 6).

При сравнении показателей неинвазивного мониторинга гемодинамики и индекса Кердо между А подгруппами 1-й и 2-й групп в 1А подгруппе выявлена более низкая ЧСС ($p = 0,04$) через 20 мин после индукции анестезии. Изменение связано с более выраженным периферическим сосудосуживающим эффектом дексметомидина на начальных этапах в 1-й группе.

При сравнении показателей неинвазивного мониторинга гемодинамики и индекса Кердо между Б подгруппами 1-й и 2-й групп выявили, что в 1Б подгруппе регистрировали более высокое АДср. ($p = 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,003$, $p = 0,006$, $p = 0,007$, соответственно) начиная с этапа «через 20 мин после индукции анестезии» до удаления ОГМ и более низкий индекс Кердо ($p = 0,01$, $p = 0,002$, $p = 0,02$, соответственно), начиная с этапа «через 20 мин после индукции анестезии» до вскрытия ТМО.

При сравнении показателей инвазивного мониторинга гемодинамики между 1-й и 2-й группами: во 2-й группе отмечали более низкие АДср. ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,01$, соответственно) и SVR ($p = 0,005$, $p = 0,004$, $p = 0,02$, соответственно), начиная с усадки пациента до этапа «после вскрытия ТМО». Изменения гемодинамики связаны с тем, что в 1-й группе регистрировали более выраженный периферический сосудосуживающий эффект дексмететомидина, на этом фоне депримирующий эффект препаратов для анестезии на ССС в виде снижения АД был менее выражен. Во 2-й группе наблюдали более низкий dPmx ($p = 0,03$) на этапе усадки пациента. Изменения связаны с компенсаторной реакцией на усадку пациента на операционном столе.

Обсуждение

При применении дексмететомидина в ходе анестезиологического обеспечения нейроонкологических операций наблюдали стабильные показатели гемодинамики как на начальных этапах, так и в течение всех последующих периодов. Известно, что воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы создает оптимальные условия для нейрохирургических операций (сохранность ауторегуляции мозгового кровотока, перфузии головного мозга, возможность нейрофизиологического мониторинга, снижение кровопотери, гармоничное пробуждение больного, снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты, уменьшение потребности в обезболивающих препаратах в послеоперационном периоде) [4, 6].

Показатели центральной и периферической гемодинамики у наших пациентов не выходили за рамки обычной реакции на введение препаратов, применяемых для анестезии и дексмететомидина [1, 7].

Преобладание периферического сосудосуживающего эффекта, вызывающее повышение АДср. с последующим снижением ЧСС на начальных этапах введения дексмететомидина отмечали в обеих группах. Проявления этого эффекта были кратковременными и через 20 минут после индукции анестезии уже преобладал центральный симпатолитический эффект, который сохранялся на всех этапах операции.

Измеряемые показатели (как инвазивные, так и неинвазивные) не имели существенных различий на основных этапах оперативного вмешательства. Однако в 1-й группе разница гемодинамических показателей между начальным этапом введения дексмететомидина и последующими была более выражена, чем во 2-й группе. Такие колебания могут быть нежелательны, особенно у больных с внутричерепной гипертензией.

Выводы

1. Применение дексмететомидина при нейроонкологических операциях позволяет создать гемодинамическую стабильность, а также минимизирует постуральные реакции кровообращения на «усадку» больного.

2. При применении дексмететомидина на начальных этапах кратковременно развивается периферический сосудосуживающий эффект, а в дальнейшем – центральный симпатолитический эффект. При этом, чем выше доза дексмететомидина, тем дольше сохраняется периферический сосудосуживающий эффект.

3. Дозировка дексмететомидина: $0,7 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ на начальных этапах и $0,2 \pm 0,1$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ поддерживающая, является оптимальной для обеспечения стабильности гемодинамики в ходе нейроонкологических операций.

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. Арефьев А. М., Лубнин А. Ю., Куликов А. С. Дексмететомидин VS Клофелин. оптимальное средство предупреждения гемодинамических реакций во время пробуждения после краниотомии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2018 – Т. 12, № 4. – С. 222 – 226. DOI: 10.17816/1993-6508-2018-12-4-222-226.
2. Дексдор: Инструкция по применению. Регистр лекарственных средств России. РЛС. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksdor-43603?ysclid=lx4gphowvm19795033> (дата обращения: 10.06.24).
3. Козлов И. А., Соколов Д. А., Любосhevский 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.

REFERENCES

1. Areshv A.M., Lyubnin A.Y., Kulikov A.S. Dexedetomidine VS. Clophelin. The optimal means of preventing hemodynamic reactions during awakening after craniotomy. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 222–226. (In Russ.) DOI: 10.17816/1993-6508-2018-12-4-222-226.
2. Dexdor: Instructions for use. Register of Medicines of Russia. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksdor-43603?ysclid=lx4gphowvm19795033> (accessed: 10.06.24). (In Russ.).
3. Kozlov I.A., Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A. The effectiveness of dexmedetomidine cardioprotection in vascular surgery in patients with high cardiac risk. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 6–17. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17.

4. Кондратьев А. Н. Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы в анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб.; 1992.
5. Кондратьев А. Н. Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога / под ред. А. Н. Кондратьева, А. Ю. Улитина. – СПб. – Издательство «Наука». – 2020. – С. 49–54.
6. Кондратьев А. Н., Назаров Р. В., Румянцева М. В., Ценципер Л. М. Альфа-2-адреноагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии. Пособие для врачей / под ред. А. Н. Кондратьева. – СПб. – 2020. – С. 30.
7. Румянцева М. В., Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н. Гемодинамические реакции в ходе удаления опухолей головного мозга, при сочетанном использовании фентанила и альфа2-адреноагониста // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 25–32. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-25-32.
8. Терехов И. С., Клищенко О. А., Баутин А. Е. и др. Оценка риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с повреждением головного мозга // Общая реаниматология. – 2023. – Т. 19, № 4. – С. 12–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-4-2302.
9. Demiri M., Antunes T., Fletcher D. et al. Perioperative adverse events attributed to α 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis // British Journal of Anaesthesia. – 2019. – Vol. 123, № 6. – P. 795–807. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.029.
4. Kondratiev A.N. Combined effects on opioid and adrenergic antinociceptive systems in anesthesiological provision of neuro-oncological operations: Synopsis of Doct. Diss. St. Petersburg, 1992. (In Russ.).
5. Kondratiev A.N. Neurooncology through the eyes of an anesthesiologist / eds by A.N. Kondratiev, A.Y. Ulitin. St. Petersburg, 2020, pp. 49–54. (In Russ.).
6. Kondratiev A.N., Nazarov R.V., Rumyantseva M.V., Tsentsiper L.M. Alpha-2-adrenoagonists in neuroanesthesiology and intensive care. A manual for doctors / eds by A.N. Kondratiev. St. Petersburg, 2020, pp. 30. (In Russ.).
7. Rumyantseva M.V., Tsentsiper L.M., Kondratiev A.N. Hemodynamic reactions during the removal of brain tumors, with the combined use of fentanyl and alpha2-adrenoagonist. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 25–32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-25-32.
8. Terekhov I.S., Klitsenko O.A., Bautin A.E. et al. Risk assessment of gastrointestinal bleeding in patients with brain damage. *General intensive care*, 2023, vol. 19, no. 4, pp. 12–19. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2023-4-2302.
9. Demiri M., Antunes T., Fletcher D., Martinez V. Perioperative side effects associated with the administration of α 2-adrenergic receptor agonists in patients without risk of cardiovascular complications: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 2019, vol. 123, no. 6, pp. 795–807. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.029.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

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

Румянцева Марина Викторовна

*врач-анестезиолог-реаниматолог, мл. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А. Л. Поленова.
E-mail: Rumyantseva-MV@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-0640-6357, SPIN-код: 6835-4398*

Ценципер Любовь Марковна

*д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: lmt1971@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7527-7707, SPIN-код: 3320-4209*

Кондратьев Анатолий Николаевич

*д-р мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А. Л. Поленова.
E-mail: lmt1971@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7648-2208, SPIN-код: 8235-9765*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Polenov Russian Research Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12, Mayakovskiy str., Saint Petersburg, 191014, Russia.

Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia.

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

Rumyantseva Marina V.

*Anesthesiologist and Intensivist, Junior Research Fellow, Research Laboratory “Neuroprotection and Neurometabolic Disorders”, Polenov Russian Research Neurosurgical Institute, Branch of the Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: Rumyantseva-MV@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-0640-6357, SPIN-код: 6835-4398*

Tsentsiper Lubov M.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Anesthesiologist and Intensivist, Anesthesiology and Intensive Care Department, Polenov Russian Research Neurosurgical Institute, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: lmt1971@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7527-7707, SPIN-код: 3320-4209*

Kondratyev Anatoly N.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of Research Laboratory “Neuroprotection and Neurometabolic Disorders”, Polenov Russian Research Neurosurgical Institute, Branch of the Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: lmt1971@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7648-2208, SPIN-код: 8235-9765*



Спинальная анестезия с применением прилокаина и бупивакаина в урологической эндоскопии: клинические испытания и исторический обзор

A. PRATIWI, M. RUM, A. S. PALINRUNGI, A. SALAHUDDIN, F. FAISAL, H. NURDIN

Университет Хасануддина, Манассар, Индонезия

РЕЗЮМЕ

Введение. В условиях меняющегося подхода к анестезиологической практике кратковременных урологических вмешательств поиск анестетика, сочетающего эффективность с минимальным количеством побочных эффектов, остается важной клинической задачей.

Цель – сравнить эффективность и безопасность 2% гипербарического прилокаина и 0,5% гипербарического бупивакаина при спинальной анестезии.

Материалы и методы. Сравнительный анализ проведен с точки зрения возникновения и продолжительности сенсорной и моторной блокады, частоты побочных эффектов (артериальная гипотензия и брадикардия) и общих результатов лечения пациентов, перенесших урологические эндоскопические вмешательства. Исследовательская выборка была разделена на 2 группы, каждая из которых состояла из 20 пациентов. В одном случае спинальную анестезию проводили с использованием 2% гипербарического раствора прилокаина (40 мг) + фентанил 25 мкг, в другом – 0,5% раствором гипербарического бупивакаина (10 мг) + фентанил 25 мкг.

Результаты. Прилокаин обеспечивал более быстрое наступление сенсорной и моторной блокады при меньшей продолжительности сенсорной блокады по сравнению с бупивакаином. Применение прилокаина также сопровождалось более быстрым восстановлением двигательной функции и значительно меньшей частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия и брадикардия.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что 2% гипербарический раствор прилокаина может быть альтернативой 0,5% гипербарическому раствору бупивакаина при спинальной анестезии при урологической эндоскопии, особенно при процедурах, требующих быстрого восстановления. Хорошие результаты применения прилокаина при подобных кратковременных операциях также могут способствовать изменению алгоритмов применения анестетиков при других хирургических вмешательствах и улучшению результатов лечения пациентов, повышая безопасность, комфорт и эффективность хирургического лечения.

Ключевые слова: спинномозговая анестезия, урологическая эндоскопия, прилокаин, бупивакаин, эффективность анестезии

Для цитирования: Pratiwi A., Rum M., Palinrungi A. S., Salahuddin A., Faisal F., Nurdin H. Спинальная анестезия с применением прилокаина и бупивакаина в урологической эндоскопии: клинические испытания и исторический обзор // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 50–59. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-50-59.

Prilocaine vs bupivacaine in spinal anesthesia for urologic endoscopy: clinical trials & historical overview

A. PRATIWI, M. RUM, A. S. PALINRUNGI, A. SALAHUDDIN, F. FAISAL, H. NURDIN

Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

ABSTRACT

Introduction. In the evolving landscape of anesthetic practices for short-duration urologic procedures, the quest for an anesthetic agent that balances efficacy with minimal side effects remains a significant clinical challenge.

The **objective** was to compare the efficacy and safety of 2% hyperbaric prilocaine and 0.5% hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia.

Materials and methods. A comparative analysis was performed in terms of onset and duration of sensory and motor block, incidence of side effects (hypotension and bradycardia), and overall patient outcomes in urologic endoscopy. The research sample was divided into two groups, each consisting of 20 patients. In one case, spinal anesthesia was performed using 2% hyperbaric prilocaine (40 mg) + fentanyl 25 mcg, in the other – 0.5% hyperbaric bupivacaine (10 mg) + fentanyl 25 mcg.

Results. Prilocaine offers a faster onset of sensory and motor block and a shorter duration of sensory block compared to bupivacaine. Prilocaine also showed a quicker recovery of full motor function and had a significantly lower incidence of side effects such as hypotension and bradycardia.

Conclusion. These results suggest that 2% hyperbaric prilocaine could be an alternative to 0.5% hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for urologic endoscopy, especially in procedures requiring quick recovery. The promising results of prilocaine in such short-duration surgeries can also prompt a reevaluation of anesthesia protocols across various surgical interventions and lead to enhanced patient outcomes, emphasizing safety, comfort, and efficacy of surgical care.

Key words: spinal anesthesia, urologic endoscopy, prilocaine, bupivacaine, anesthetic efficacy

For citation: Pratiwi A., Rum M., Palinrungi A. S., Salahuddin A., Faisal F., Nurdin H. Prilocaine vs bupivacaine in spinal anesthesia for urologic endoscopy: clinical trials & historical overview. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 50–59. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-50-59.

Для корреспонденции:

Astuti Pratiwi

E-mail: astutipratiwi.dr@gmail.com

Correspondence:

Astuti Pratiwi

E-mail: astutipratiwi.dr@gmail.com

Introduction

In the field of modern medical practice, urological endoscopy is pivotal for the diagnosis and treatment of various urological conditions, offering a minimally in-

vasive alternative to conventional surgery. This method significantly reduces recovery times and complications, underscoring its critical role in contemporary medicine [9, 11, 17, 27]. Diagnostic urological endoscopy, performed as an outpatient surgical procedure, emphasizes

the importance of anesthesia techniques that allow for rapid patient discharge. Local anesthesia is commonly used despite its unpredictability and potential discomfort for patients. Selective spinal anesthesia with short-acting hyperbaric local anesthetic agents offers a solution by ensuring rapid sensory and motor block, predictable duration, and low side-effect incidence. Spinal anesthesia is highly reliable, providing effective analgesia with minimal side effects, quick turnover time, and low cost, making it highly suitable for urological endoscopy procedures [7, 8]. The efficacy of these procedures, especially in outpatient settings, hinges significantly on the anesthesia employed. A pivotal transition, as Munro & Uppal [19] elucidate, has been from traditional local anesthesia to advanced techniques like selective spinal anesthesia using short-duration hyperbaric local anesthetics. This advancement is notable for its combination of reliability, effective pain relief, minimal side effects, and cost-effectiveness, making it increasingly preferred in urological endoscopy due to its profound influence on patient recovery and procedural efficiency.

Dating back to 1885, spinal anesthesia has undergone substantial developments, now encompassing surgeries of the lower abdomen, perineum, and lower extremities. T. Yaksh & S. Hayek [28] provide a comprehensive historical overview of spinal anesthesia's evolution, noting its application through both epidural and spinal routes. The administration of local anesthetics into the subarachnoid space for targeted analgesia at specific dermatome levels is a key aspect of this technique. The selection of appropriate candidates for spinal anesthesia necessitates an in-depth understanding of patient-specific conditions and the dynamics of anesthetic agents [16].

In urological endoscopy, the precise application of spinal anesthesia is vital for effective pain management and minimizing physiological stress on patients. B. H. Li et al. [18] emphasize the significance of patient stability and comfort in minimally invasive urological techniques, underscoring the necessity for carefully tailored anesthesia strategies.

The use of traditional anesthetics like lidocaine and bupivacaine faces challenges in clinical practice. Lidocaine's link to transient neurological symptoms following intrathecal administration has led to reduced usage. Conversely, while bupivacaine is less associated with transient neurological symptoms (TNS), it carries risks of cardiotoxicity and postoperative urinary retention. These challenges underscore the need to explore safer, more effective anesthetic alternatives in urological procedures [23].

The FDA's 2020 endorsement of prilocaine for short-duration spinal anesthesia signifies a major advancement. Known for its rapid onset and moderate potency, prilocaine, a member of the amino-amide local anesthetics class, offers several advantages, including lower systemic toxicity and hemodynamic disturbances. Its usage, however, demands careful dosage adjustments, as R. S. Cismasiu et al. highlight in their study on optimizing anesthesia management across various surgical contexts [6].

Recent research has focused on comparing hyperbaric bupivacaine and prilocaine in outpatient surgeries. C. H. Koo et al. [15]; P. Radkowski et al. [20] delve into the neurological implications of general anesthesia, providing relevant insights into the effects of different anesthetic agents in varied surgical settings.

Despite prilocaine's growing preference, a research gap persists in its application in urological endoscopy, particularly beyond TURB procedures. This study seeks to bridge this gap by comparing the efficacy of 2% hyperbaric prilocaine and 0.5% hyperbaric bupivacaine in such surgeries. Our research is poised to significantly impact the scientific community and medical practitioners, enriching the knowledge base on spinal anesthetics and influencing future anesthesia policies and guidelines in urological endoscopy.

Materials and Method

This study employed a comprehensive randomized controlled trial design, meticulously focusing on patients scheduled for short-duration urologic endoscopy. The participant selection was guided by stringent inclusion and exclusion criteria, tailored to the specific requirements of urologic endoscopic procedures. Upon obtaining ethical clearance from the institutional review board and ensuring informed consent from all participants, subjects were methodically assigned to either the 2% hyperbaric prilocaine group or the 0.5% hyperbaric bupivacaine group for spinal anesthesia. Participant selection was meticulously strategized using a stratified random sampling approach. This method ensured a representative cross-section of the patient population undergoing short-duration urologic endoscopy. Criteria for inclusion were carefully delineated, encompassing age, health status, and specific medical histories pertinent to the anesthesia types under study. Exclusion criteria were equally rigorous, excluding patients with contraindications to either anesthetic or those with complicating medical conditions. This judicious selection process, combined with stratified sampling, ensured a robust and representative sample, crucial for the validity and generalizability of our findings.

Research Population and Sample. The sample used in this study comprised patients who underwent urology endoscopy procedures with spinal anesthesia at Wahi-din Sudirohusodo Makassar Central General Hospital (RSUP), who met the inclusion criteria, and agreed to participate in the research, selected using consecutive sampling method. This research was conducted on 40 patients undergoing urological endoscopy procedures with spinal anesthesia at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar. The research sample was divided into two groups, each consisting of 20 patients, including a group using spinal anesthesia with 2% hyperbaric prilocaine 40 mg + fentanyl 25 mcg and a group using spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine 10 mg + fentanyl 25 mcg.

The minimum sample size estimated could be calculated using the formula for the analysis of the mean comparison of two sample groups as follows:

$$n = \frac{2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(U_1 - U_2)^2}.$$

Explanation:

n = Minimum sample size per group;

Z_{α} = Type I error, set at 5% with a two-tailed hypothesis (1.96);

Z_{β} = Type II error set at 10% (1.28);

U_2 = Onset of sensory block in the prilocaine group = 6.78;

U_1 = Onset of sensory block in the bupivacaine group = 138;

σ = estimated standard deviation = 6 Thus, the value of n in this study is:

$$n = (2 \cdot (1.96 + 1.28)^2 (6)^2) / (13 - 6.7)^2 = 19.04 \text{ (rounded to 20)}$$

Based on the formula above, the minimum sample size per group was 20.

Inclusion and Exclusion Criteria. The *inclusion criteria*:

- Patients who underwent urology endoscopy procedures with spinal anesthesia;
- Aged 18–60 years;
- ASA physical status I–II;
- Height 155–175 cm (Homogeneous sampling to avoid biases);
- Body Mass Index (BMI) 18.5 – 24.9 kg/m²;
- Agreed to participate in the research.

Exclusion criteria:

- Patients who underwent transurethral resection of the prostate (TURP) and transurethral resection of bladder tumor (TURBT);
- Patients with absolute contraindications to spinal anesthesia;
- Patients with hypersensitivity to local amide anesthesia;
- Pregnant patients;
- Patients with psychiatric diseases;
- Patients who refused to participate in the research.

The dropout criteria in this study were:

- Procedure duration > 90 minutes;
- Patients experiencing complications during the study;
- Patients withdrawing from the research.

Dropout management was an integral component, designed to address and mitigate participant withdrawal or loss to follow-up. Strategies to minimize dropout rates involved regular follow-up communications, flexible scheduling for assessments, and ensuring participant comfort and understanding of the study processes. In cases of dropout, a thorough review was conducted to understand the underlying reasons, and appropriate statistical methods were applied to handle the missing data, thus preserving the study's integrity and the validity of its conclusions.

Research Permission and Ethical Fitness. Before the research is conducted, the researcher requests ethical clearance from the Biomedical Research Ethics Com-

mission on humans at the Faculty of Medicine, Hasanuddin University, and the Education and Research Department of RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. All patients meeting the inclusion criteria are given an oral explanation and sign a consent form to voluntarily participate in the research. The study rigorously adhered to the principles of the Helsinki Declaration, emphasizing patient safety, confidentiality, and the right to withdrawal. Continuous monitoring and audits ensured adherence to these ethical standards.

Data Analysis. Data collection was designed to be comprehensive and precise, encompassing not only the onset and duration of both sensory and motor blocks but also meticulously documenting any occurrences of side effects such as hypotension and bradycardia. Patient outcomes, including recovery times and subjective experiences, were systematically recorded, providing a holistic view of the procedural efficacy and safety. The data analysis was grounded in robust statistical methods tailored for comparative clinical studies.

The collected data was tabulated into Excel and then analyzed using SPSS 23 for Windows. Univariate analysis was performed by calculating the count, percentage, mean, median, and standard deviation of the research variables and patient characteristics. Bivariate tests were conducted to examine differences between two groups with numeric data distributions using the independent sample T-Test when the data was normally distributed, and the Mann–Whitney U-Test for non-normally distributed data. Changes in numeric variables over time were analyzed with the paired T-Test for normally distributed data, and the Wilcoxon Z-Test for non-normally distributed data. Normality of data was tested using the Shapiro–Wilk Test. To examine differences among variables with all categorical data, the Chi-Square Test was used (if no expected count value < 5), but if any cell had an expected count value < 5, then the Fisher's Exact Test was applied.

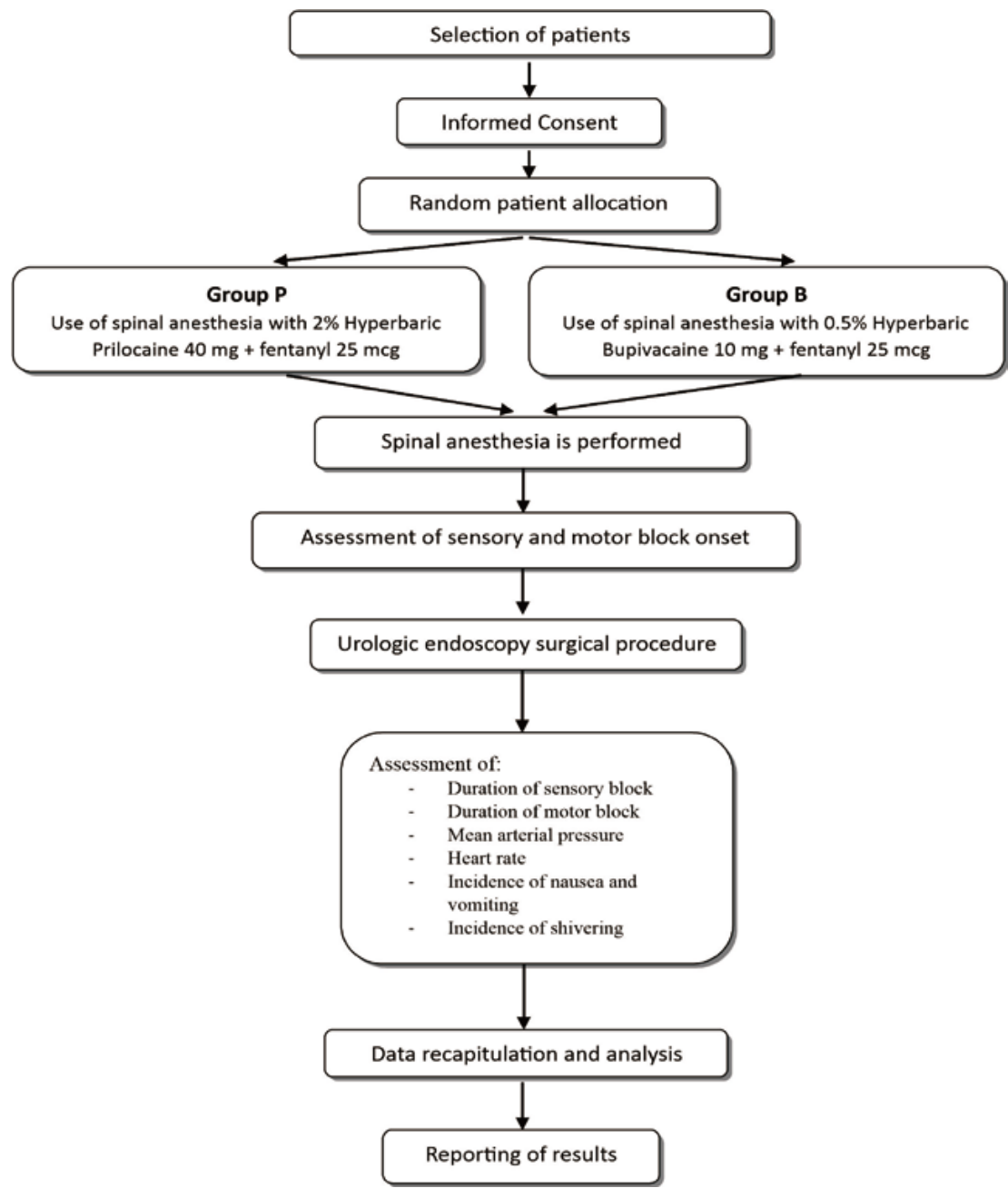
Framework. To succinctly illustrate the methodological framework of our study, a detailed flowchart delineating the entire process – from patient selection and randomization to anesthesia administration, data collection, and analysis – was developed. Furthermore, a comprehensive table was included to outline the statistical methods utilized, providing clarity and transparency to our analytical approach.

Results

The characteristics of the study sample for both groups are presented in the table 1.

According to the table 1, the age group, gender, body mass index, and physical status were tested between the prilocaine and bupivacaine groups with results $p > 0.05$, indicating both groups have homogeneous data suitable for comparison.

Comparison of Sensory Block Onset and Motor Block Onset. The comparison between sensory block onset



Framework of the Research

Table 1. Sample characteristics based on age, gender, body mass index, and physical status

Characteristic		Prilocaine (Median (Min–Max))	Bupivacaine (Median (Min–Max))	P Value
Age (years)		39 (24–56)	46 (18–58)	0.265 ^{ns}
Gender	Male (%)	13 (52)	9 (48)	0.204 ^{ns}
	Female (%)	7 (38.8)	11 (61.2)	
Body Mass Index (kg/m ²)		22.9 (18.5–26.0)	23.4 (19.4–25.0)	0.495 ^{ns}
Physical Status (ASA PS)		2 (1–2)	2(2–2)	0.602 ^{ns}

Note: Gender data processed using Chi-Square Test, other variables using Mann–Whitney U-Test, ^{ns} – not significant (homogeneous data).

and motor block onset in the prilocaine and bupivacaine groups is shown in the table 2.

The table 2 indicates significant differences in the sensory block onset between prilocaine and bupivacaine groups, with prilocaine showing a faster onset with a *p*-value of 0.007. For motor block onset, prilo-

caine is faster with a median of 3 minutes compared to 4 minutes for bupivacaine, which is statistically significant as the *p*-value is < 0.05.

The comparison of sensory and motor block duration between the Prilocaine and Bupivacaine groups is presented in the table 3.

Table 2. Sensory and motor block onset in prilocaine and bupivacaine groups

Onset	Prilocaine (Median (Min–Max))	Bupivacaine (Median (Min–Max))	P Value
Sensory Block (Minutes)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)	0.007*
Motor Block (Minutes)	3.0 (2.0–5.0)	4.0 (4.0–6.0)	< 0.001*

Note: Data tested with Mann–Whitney U-Test, * – significant.

Table 3. Duration of sensory and motor blocks in both groups

Duration	Prilocaine (Median (Min–Max))	Bupivacaine (Median (Min–Max))	P Value
Sensory Block (Minutes)	91.0 (83.0–104.0)	188.5 (183.0–197.0)	< 0.001*
Motor Block (Minutes)	102.0 (92.0–117.0)	220.0 (203.0–227.0)	< 0.001*

Note: Data tested with Mann–Whitney U-Test, * – significant.

Table 4. Comparison of mean arterial pressure between the prilocaine group and the bupivacaine group

Measurement Time	Prilocaine	Bupivacaine	P value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
T0	94,98 ± 5,39	97,03 ± 6,76	0,314 ns
T1	91,46 ± 5,13	85,41 ± 7,01	0,013*
T2	90,31 ± 5,46	85,58 ± 5,22	0,030*
T3	88,61 ± 4,56	90,98 ± 5,46	0,134ns
T4	89,55 ± 4,63	92,51 ± 5,61	0,102ns
T5	94,76 ± 5,89	91,85 ± 3,86	0,060ns
T6	93,86 ± 5,22	92,28 ± 5,58	0,529ns
T7	91,68 ± 5,55	94,51 ± 4,67	0,183 ns
T8	92,63 ± 4,43	93,68 ± 4,41	0,883 ns
T9	92,50 ± 5,21	92,80 ± 4,01	0,495ns
T10	93,58 ± 4,78	92,15 ± 3,41	0,779 ns
T11	94,73 ± 5,09	92,96 ± 4,36	0,242 ns
T12	91,66 ± 4,80	89,55 ± 4,65	0,183 ns
T13	89,88 ± 5,07	88,55 ± 4,86	0,461 ns
T14	91,23 ± 5,65	89,33 ± 5,68	0,221 ns
T15	92,65 ± 5,79	90,80 ± 4,77	0,277 ns
T16	94,11 ± 6,15	92,55 ± 5,07	0,659 ns
T17	94,58 ± 5,44	91,61 ± 4,58	0,134 ns
T18	94,35 ± 4,25	92,30 ± 4,97	0,989 ns
T19	93,65 ± 4,41	92,38 ± 4,29	0,904 ns
T20	92,81 ± 4,81	92,36 ± 3,98	0,841 ns
T21	93,10 ± 5,12	91,35 ± 2,97	0,445 ns
T22	91,61 ± 5,16	88,25 ± 4,31	0,063 ns
T23	92,51 ± 4,95	90,20 ± 5,17	0,174 ns
T24	93,20 ± 4,74	93,96 ± 5,24	0,718ns

Note: Data displayed with mean ± standard deviation. Mann–Whitney Test. * – significant; ns: not significant.

The table 3 shows significant differences in the duration of motor and sensory blocks between prilocaine and bupivacaine groups, with prilocaine showing shorter durations ($p < 0.05$).

Comparison of Hemodynamic Responses. The comparison of mean arterial pressure between the prilocaine and bupivacaine groups can be seen in the table 4.

The table 4 shows that there is a significant difference in mean arterial pressure (MAP) at T1 and T2 between the prilocaine group and the bupivacaine group. It reveals that the mean arterial pressure in the prilocaine group is higher compared to the bupivacaine group. It

is observed that in the bupivacaine group at T1 and T2, there is a significant decrease in mean arterial pressure.

Comparison of Pulse Rate. The comparison of pulse rates between the prilocaine and bupivacaine groups can be seen in the table 5.

The table 5 shows that there is a significant difference in pulse rate at T1, T2, T10, T11, T12, T13, T15, T17, T19, and T20 between the prilocaine group and the bupivacaine group. It reveals that the pulse rate in the prilocaine group appears more stable compared to the bupivacaine group. There is a steep increase in pulse rate at T1 and T2 in the bupivacaine group.

Table 5. Comparison of pulse rate between the prilocaine group and the bupivacaine group

Time Measurement	Prilocaine	Bupivacaine	P value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
T0	77,30 ± 4,35	81,35 ± 8,88	0,091 ^{ns}
T1	78,40 ± 6,54	90,85 ± 10,78	0,001*
T2	78,80 ± 4,78	88,35 ± 7,12	0,001*
T3	79,90 ± 5,47	83,35 ± 6,80	0,108 ^{ns}
T4	79,75 ± 5,48	82,00 ± 6,98	0,127 ^{ns}
T5	79,90 ± 3,85	81,90 ± 5,85	0,072 ^{ns}
T6	79,25 ± 4,11	82,10 ± 7,15	0,081 ^{ns}
T7	77,75 ± 4,06	81,20 ± 7,11	0,096 ^{ns}
T8	78,35 ± 3,32	80,60 ± 6,96	0,277 ^{ns}
T9	77,85 ± 4,13	81,50 ± 6,34	0,091 ^{ns}
T10	78,50 ± 3,60	82,50 ± 5,67	0,024*
T11	77,70 ± 5,33	83,90 ± 7,07	0,007*
T12	78,30 ± 6,13	83,85 ± 7,55	0,024*
T13	79,20 ± 5,12	83,95 ± 6,99	0,020*
T14	79,65 ± 5,77	81,60 ± 7,98	0,429 ^{ns}
T15	79,65 ± 4,76	82,50 ± 6,49	0,040*
T16	80,05 ± 3,96	82,55 ± 6,27	0,060 ^{ns}
T17	78,85 ± 4,24	82,00 ± 6,00	0,040*
T18	77,50 ± 3,79	79,95 ± 7,07	0,341 ^{ns}
T19	78,60 ± 3,73	82,45 ± 6,54	0,015*
T20	77,90 ± 3,53	82,20 ± 5,86	0,024*
T21	78,85 ± 4,14	81,25 ± 5,77	0,149 ^{ns}
T22	77,90 ± 4,98	81,40 ± 7,09	0,102 ^{ns}
T23	79,90 ± 5,11	81,85 ± 7,16	0,183 ^{ns}
T24	79,95 ± 4,78	82,20 ± 6,64	0,192 ^{ns}

Note: Data is presented with mean ± standard deviation. Mann-Whitney Test. *significant; ^{ns} – not significant.

Table 6. Incidence of side effects in the prilocaine group and the bupivacaine group

Side Effect	Observation	Prilocaine N (%)	Bupivacaine N (%)	P Value
Hypotension	Present	0 (0)	6 (30)	0.008*
	Absent	20 (100)	14 (70)	
Bradycardia	Present	0	0	–
	Absent	20	20	
Nausea/Vomit	Present	0	0	–
	Absent	20	20	
Shivering	Present	7 (35)	4 (20)	0.288 ^{ns}
	Absent	13 (65)	16 (80)	
Pain During Procedure	Present	0	0	–
	Absent	20	20	

Note: N (%) represents the number and percentage of patients. ns – stands for not significant, * –denotes statistically significant differences.

Comparison of Side Effect Incidence. The incidence of side effects in the prilocaine and bupivacaine groups is shown in the table below.

The table 6 shows the incidence of side effects between the prilocaine and bupivacaine groups. The incidence of hypotension side effects was not found in the prilocaine group, but there were 6 cases of hypotension in the bupivacaine group, which is significant with a *p* value < 0.05. The incidence of shivering side effects in the prilocaine group was found in 7 cases and 4 cases in the bupivacaine group, with a *p* value > 0.05. No inci-

dence of side effects like bradycardia, nausea/vomiting, and pain during surgery was found in both groups.

Discussion

The findings of our study, focusing on the comparative efficacy of 2% hyperbaric prilocaine and 0.5% hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for urological endoscopy procedures, shed critical light on the nuances of anesthetic choice and its implications in clinical practice. Remarkably, the study underscores

a pivotal aspect of anesthetic pharmacology, the correlation between the physicochemical properties of anesthetics (particularly the degree of ionization) and their clinical performance in terms of onset time and duration of both sensory and motor blocks. Notably, our investigation aligns with previous research, such as that conducted by F. Cannata et al., in delineating the distinct profiles of prilocaine and bupivacaine, while also extending our understanding of their hemodynamic impacts and side effect profiles. The nuanced data obtained from this study not only contribute to the existing literature on spinal anesthetics but also offer practical insights for anesthesiologists in tailoring anesthesia protocols, thereby optimizing patient outcomes in urological endoscopy.

Characteristics of Research Sample. This research was conducted on 40 patients undergoing urological endoscopy procedures with spinal anesthesia at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar. The research sample was divided into two groups, each consisting of 20 patients, including a group using spinal anesthesia with 2% hyperbaric prilocaine 40 mg + fentanyl 25 mcg and a group using spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine 10 mg + fentanyl 25 mcg. The comparison of patient characteristics in the two groups showed that age, gender, BMI, and physical status (ASA PS) did not differ between the prilocaine and bupivacaine groups. This aimed to avoid data inhomogeneity in the research sample that could affect the study results.

Spinal Anesthesia: Comparative Studies and Clinical Trials. Spinal anesthesia plays a pivotal role in urological surgeries, involving the injection of anesthetics into the subarachnoid space. M. Sethuraman et al. [24] discuss the effectiveness and physiological impacts of various spinal anesthesia techniques, emphasizing their crucial role in contemporary surgical practices. The technique's ability to enhance patient comfort and reduce stress during surgeries is also highlighted in these studies.

Prilocaine and bupivacaine are commonly used local anesthetics in spinal anesthesia. Tantri et al. [26] conducted a study comparing these agents in urological surgeries, noting differences in recovery times and effectiveness. Additionally, F. A. F. Amr et al. [2] compared the duration and efficacy of prilocaine-dexmedetomidine and bupivacaine-dexmedetomidine in spinal anesthesia for inguinal hernia repair, offering valuable insights into their relative performances.

Recent studies comparing prilocaine and bupivacaine in spinal anesthesia highlight prilocaine's shorter motor block duration and faster recovery times, making it a preferred choice in various surgical settings. It was found prilocaine to be more effective for rapid post-operative recovery in elective caesarean sections [5, 12]. In urological surgeries, F. A. F. Amr et al. [2], A. R. Tantri et al. [26] demonstrated prilocaine's suitability due to its shorter motor block, enhancing patient comfort and facilitating quicker recovery. Z. A. I. Kamal et al. [14] supported these findings, indicating prilocaine's effectiveness in lower abdominal surgeries. A. L. Ambrosoli

et al. [1] further confirmed prilocaine's advantages in day-case surgeries due to its rapid regression of motor and sensory blocks, essential for ambulatory surgeries. These studies collectively suggest prilocaine as a more efficient anesthetic in surgeries where reduced motor block duration and quick recovery are crucial.

Comparison of Hyperbaric Prilocaine and Bupivacaine. Recent studies highlight the efficacy of hyperbaric 2% prilocaine over 0.5% hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia. It was showed that prilocaine maintains the T12 analgesic level for a shorter duration and has faster motor block regression and time to spontaneous urination compared to bupivacaine [5, 7, 10, 22]. This makes prilocaine a viable option for lower extremity surgeries [22]. R. G. S. Etriki et al. [10] further supported these findings in day-case surgeries, demonstrating prilocaine's faster onset and quicker recovery, which is advantageous for outpatient surgeries. O. G. Kaban et al. [13] found similar results in same-day perianal surgeries, where prilocaine facilitated earlier sensory block resolution and discharge readiness. F. Cannata et al. [4], observed prilocaine's rapid onset and shorter block duration in transurethral bladder resections, with fewer side effects like hypotension and bradycardia. Some studies have confirmed these outcomes in elective caesarean sections and various surgical settings, citing prilocaine's shorter motor block and recovery time [5, 12]. Additionally, J. Boublik et al. [3] highlighted prilocaine's appropriateness for low-dose spinal anesthesia in ambulatory surgeries.

These comprehensive studies collectively underline hyperbaric prilocaine's advantages, such as its rapid onset, shorter duration, and reduced side effects, making it suitable for diverse surgical procedures requiring quick patient recovery.

Comparison of Sensory Block Onset and Motor Block Onset in Prilocaine and Bupivacaine Groups. In this study, it was found that there was a significant difference in sensory block onset between the prilocaine and bupivacaine groups. The prilocaine group required less time to achieve sensory block onset compared to the bupivacaine group. The study also found differences in motor block onset during spinal anesthesia in the prilocaine and bupivacaine groups. In the prilocaine group, the median value was 3 minutes to achieve motor block onset to the level of the Bromage scale of 3, whereas the bupivacaine group required 4 minutes.

The main factor influencing the onset of both sensory and motor blocks of local anesthesia is the degree of ionization (pKa). The pKa is defined as the pH, at which the ionized and non-ionized parts are at the same concentration. If the pKa of a local anesthetic is closer to physiological pH (pH = 7.4), the onset of the local anesthetic will be faster. This is because a local anesthetic with the pKa close to physiological pH will have more non-ionized forms that can diffuse through the nerve sheath. Prilocaine has the pKa of 7.7, closer to physiological pH than bupivacaine, which has the pKa of 8.1. Other factors affecting onset include the dose and concentration of the anesthetic used, and the type

of nerve fibers blocked. In this study, we used equipotent concentrations and doses of local anesthetics, so they were assumed to have minimal influence on the study. This is in line with research conducted by F. Cannata et al. [4], comparing the use of 0.5% hyperbaric bupivacaine and 2% hyperbaric prilocaine in urological endoscopy, particularly in patients undergoing transurethral bladder resection (TURB), which found that the onset of both motor and sensory blocks was faster in the group receiving prilocaine. A study conducted by others comparing spinal anesthesia using hyperbaric prilocaine and bupivacaine in outpatient patients showed faster sensory block onset in the prilocaine group compared to the bupivacaine group (1.95 ± 0.36 min vs 2.8 ± 0.4 min) and faster motor block onset in the prilocaine group compared to the bupivacaine group (4.87 ± 0.7 min vs 6.1 ± 1.0 min) [10, 21, 25].

Comparison of Duration of Sensory Block and Motor Block in Prilocaine and Bupivacaine Groups. In this study, it was found that there were significant differences in the duration of both sensory and motor blocks between the prilocaine and bupivacaine groups. The duration of the sensory block in the prilocaine group was 91 minutes, while in the bupivacaine group, it was longer, reaching 188.5 minutes. Meanwhile, the duration of the motor block reached 102 minutes in the prilocaine group and was longer in the bupivacaine group, reaching 220 minutes.

The duration of sensory and motor blocks of local anesthetics can be influenced by several factors, such as dose (the higher the dose used, the longer the duration of the anesthetic block), physicochemical characteristics and pharmacokinetics of local anesthetics, including: binding to plasma proteins (drugs with higher protein binding have a longer block duration), drug metabolism, and the addition of a vasoconstrictor (vasoconstrictors can reduce the systemic absorption of local anesthetic drugs, thereby prolonging block duration).

This study used equipotent doses and concentrations and did not add vasoconstrictors to either group. Both prilocaine and bupivacaine are local anesthetics of the amide group metabolized by liver microsomal enzymes. However, the physicochemical characteristics of prilocaine differ from bupivacaine; prilocaine has a plasma protein binding of 55%, much lower than bupivacaine, which has a plasma protein binding of 95%, making the duration of prilocaine's action faster. This aligns with research conducted by R. G. S. Etriki et al. [10], stating the advantage of using 2% hyperbaric prilocaine is the faster recovery time compared to hyperbaric bupivacaine, making it suitable for spinal anesthesia in outpatient surgery procedures. F. Cannata et al. [4] have conducted research comparing the use of 0.5% hyperbaric bupivacaine and 2% hyperbaric prilocaine in urological endoscopy. Their findings showed that the duration of the motor block was shorter with prilocaine compared to bupivacaine. In addition, the time for full motor function recovery was shorter after administering prilocaine compared to bupivacaine.

Comparison of Hemodynamic Response in Prilocaine and Bupivacaine Groups. This study showed that there were significant differences in mean arterial pressure measured at T1 and T2 between the prilocaine and bupivacaine groups. Figure 7 shows that the mean arterial pressure in the prilocaine group was more stable compared to the bupivacaine group, which showed a significant decrease in T1 and T2.

No significant differences were found in pulse rate measurements between the two groups. However, the pulse rate in the prilocaine group appeared more stable compared to the bupivacaine group. There were no bradycardia events in either group. The stability obtained from using prilocaine in this study aligns with previous studies, which stating that selective spinal anesthesia using prilocaine can minimize the extent of sympathetic block and reduce the incidence of hemodynamic impacts [7].

Comparison of Side Effects in Prilocaine and Bupivacaine Groups. This study also measured the occurrence of side effects from using prilocaine and bupivacaine for spinal anesthesia. No effects of bradycardia, nausea, vomiting, or pain during surgery were found in either the prilocaine or bupivacaine groups.

This study measured the incidence of hypotension in the prilocaine and bupivacaine groups. There was a significant difference between the two groups, with 6 cases of hypotension in the bupivacaine group, but none were found in the prilocaine group. This aligns with research conducted by F. Cannata et al. [4] on the comparison of 0.5% hyperbaric bupivacaine and 2% hyperbaric prilocaine in urological endoscopy, where side effects such as hypotension and bradycardia were significantly higher in the bupivacaine group.

Shivering side effects were found in both the prilocaine and bupivacaine groups. There were 7 cases in the prilocaine group and 4 in the bupivacaine group. No significant differences were found between the two groups regarding shivering side effects.

Hypotension and bradycardia are the most common responses to spinal anesthesia, caused by sympathetic nerve blockade. Sympathetic impulses are carried through A δ and C nerve fibers, which are easily blocked by local anesthetic drugs. Sympathetic block causes arteriolar vasodilation, leading to a significant decrease in systemic vascular resistance. Venous pooling also plays a role in reducing venous return, thereby decreasing stroke volume, hence the importance of fluid loading and patient positioning to prevent hypotension. The height of the block is also a determinant of hypotension and bradycardia occurrence. Spinal anesthesia with bupivacaine reaching a height of Th7-Th4 experienced arrhythmias in 30.3% of cases. With blocks higher than Th5, the balance between sympathetic and parasympathetic regulation of heart function changes, resulting in bradycardia and hypotension.

The degree of hypotension is related to the extent of the sympathetic block. The sympathetic block causes a significant decrease in systemic vascular resistance and venous return. Patients with hypotension are given

5–10 mg of ephedrine intravenously. The vasopressor ephedrine, which has direct β -adrenergic effects, can be given to increase heart rate and contractility, as well as an indirect effect by causing vasoconstriction.

A high spinal block above Th5 causes a sympathetic nerve fiber block that innervates the heart, resulting in decreased heart rate or bradycardia. Other side effects that may occur include nausea and vomiting caused by hypotension, in addition to parasympathetic activity causing increased intestinal peristalsis, also due to the pull-on nerves and plexuses, particularly the vagus nerve, psychological factors, and hypoxia.

The cause of shivering during spinal anesthesia is still unclear. Shivering is a repeated muscle contraction as a protective reflex to increase heat. In a cold environment, body temperature is maintained by sympathetic effects such as vasoconstriction. Spinal anesthesia causes a sympathetic nerve block as high as the affected segment, causing vasodilation in the area of the block. To maintain body temperature, heat redistribution or transfer of heat occurs from areas not affected by the block to the blocked areas, hence the need for increased heat production in areas not affected by the block. Spinal anesthesia can also cause thermoregulatory disturbances due to the inhibition of thermal information on afferent nerves. Generally, shivering can be managed by warming the patient and administering drugs such as meperidine, ondansetron, clonidine, and ketamine.

Conclusion

This present study meticulously compared 2% hyperbaric prilocaine with 0.5% hyperbaric bupivacaine, revealing prilocaine's enhanced efficacy in terms of quicker onset and shorter duration of sensory and motor blocks, coupled with a reduced frequency of side effects such as hypotension and bradycardia. This research brings to light the often-overlooked need for precision in anesthetic selection, especially in short-duration surgical procedures. The novelty of our study lies in its focus on prilocaine as a viable alternative to the more commonly used bupivacaine, challenging existing anesthetic norms and suggesting a shift towards more patient-centered anesthetic choices. Furthermore, our findings extend beyond the specific context of urologic endoscopy, proposing implications for a wide range of surgical specialties. This could catalyze a transformative approach in anesthesia, where the selection of agents is tailored not just to the procedural requirements but also to optimizing patient recovery and comfort. Therefore, this research is not only a step forward in improving surgical outcomes in urologic endoscopy but also serves as a catalyst for broader changes in surgical anesthesia practices. It invites ongoing research and clinical reevaluation, aiming to redefine anesthesia protocols for enhanced patient care across multiple surgical disciplines.

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

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

REFERENCES

1. Ambrosoli A.L., Di Carlo S., Crespi A. et al. Safety and effectiveness of prilocaine for spinal anesthesia in day surgery setting: a retrospective study on a sample of 3291 patients. *J Anesth Analg Crit Care*, 2023, vol. 3, no. 1, pp. 40. DOI: 10.1186/s44158-023-00122-6.
2. Amr F.A.E., Hegazy A.A.T., Mousa O.S.Y. Comparative study of Prilocaine-dexametomidine versus Bupivacaine-dexametomidine in spinal anaesthesia for inguinal hernia repair operation. *Al-Azhar Int Med J*, 2023, vol. 4, no. 6, pp. 29–35. DOI: 10.58675/2682-339X.1866.
3. Boublik J., Gupta R., Bhar S. et al. Prilocaine spinal anesthesia for ambulatory surgery: a review of the available studies. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016, vol. 35, no. 6, pp. 417–421. DOI: 10.1016/j.accpm.2016.03.005.
4. Cannata F., Costantini M., Spinoglio A. et al. Spinal anaesthesia for endoscopic urological surgery: a comparison of 2% hyperbaric Prilocaine with 0.5% hyperbaric Bupivacaine. *J Urol Res*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 1042. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000142.
5. Chapron K., Sleth J.C., Capdevila X. et al. Hyperbaric prilocaine vs. hyperbaric bupivacaine for spinal anaesthesia in women undergoing elective caesarean section: a comparative randomised double-blind study. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, no. 6, pp. 777–784. DOI: 10.1111/anae.15342.
6. Cismasiu R.S., Birlutiu R.M., Preotescu L.L. Uncommon septic arthritis of the hip joint in an immunocompetent adult patient due to *Bacillus pumilus* and *Paenibacillus barengoltzii* managed with long-term treatment with linezolid: a case report and short literature review. *Pharmaceuticals*, 2023, vol. 16, no. 12, pp. 1743. DOI: 10.3390/ph16121743.
7. Costa F., Pascarella G., Luffarelli P. et al. Selective spinal anesthesia with hyperbaric prilocaine provides better perioperative pain control than local anesthesia for ambulatory inguinal hernia repair without affecting discharging time: a randomized controlled trial. *J Anesth Analg Crit Care*, 2022, vol. 2, no. 1, pp. 6. DOI: 10.1186/s44158-022-00034-x.
8. Devi R. Comparison of Levobupivacaine and Bupivacaine in spinal anaesthesia in endourology: a study of 100 cases. *Int J Anesth Pain Med*, 2020, vol. 6, no. 2, pp. 2832.
9. Eisel M., Strittmatter F., Ströbl S. et al. Comparative investigation of reusable and single-use flexible endoscopes for urological interventions. *Sci Rep*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 5701. DOI: 10.1038/s41598-020-62657-w.
10. Etriki R.G.S., Abd Ellatif H.K., Sayouh E.F. et al. Spinal anesthesia using hyperbaric Prilocaine 2% versus hyperbaric Bupivacaine 0.5% for day-case surgery. *Egypt J Hosp Med*, 2022, vol. 87, no. 1, pp. 1658–1665. DOI: 10.21608/ejhm.2022.227712.
11. Gainsburg D.M. Anesthesia for urological endoscopic procedures. *Anesthesia for Urologic Surgery* / eds by Gainsburg D.M., Bryson E.O., Frost E.A.M. New York, NY: Springer New York, 2014, pp. 35–51.
12. Goffard P., Leloup R., Vercruysse Y. et al. Comparison of equipotent doses of intrathecal hyperbaric prilocaine 2% and hyperbaric bupivacaine 0.5% for elective caesarean section: a prospective, randomised, controlled, two-centre clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 227–235. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001548.
13. Kaban O.G., Yazicioglu D., Akkaya T. et al. Spinal anaesthesia with hyperbaric Prilocaine in day-case perianal surgery: randomised controlled trial. *Sci World J*, 2014, vol. 2014, pp. 1–6. DOI: 10.1155/2014/608372.
14. Kamal Z.A.I., Mohammad A., Mohamed B.A. Effect of spinal anesthesia by Prilocaine 2% versus Lidocaine 2% and Bupivacaine 0.5% in day-case lower abdominal surgery outcome. *Med J Cairo Univ*, 2022, vol. 90, no. 9, pp. 1903–1909. DOI: 10.21608/mjcu.2022.272764.
15. Koo C.H., Shin H.J., Han S.H. et al. Lidocaine vs. other local anesthetics in the development of transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 493. DOI: 10.3390/jcm9020493.

16. Kumrawat P., Vanjare H., Sr R. et al. Comparison of 2 doses of 1% 2-chloroprocaine as spinal anesthetic for perineal and lower-limb surgeries. *Asian J Med Sci*, 2024, vol. 15, no. 1, pp. 27–32. DOI: 10.3126/ajms.v15i1.58685.
17. Labbene K., Lamine H., Gharsallah A. et al. Spinal anesthesia for endoscopic urological surgery – low dose vs. varying doses of hyperbaric bupivacaine. *Middle East J Anaesthesiol*, 2007, vol. 19, no. 2, pp. 369–384.
18. Li B.H., Sang N., Zhang M.-Y. et al. The prevalence and influencing factors of frailty in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2023, vol. 56, no. 2, pp. 767–779. DOI: 10.1007/s11255-023-03739-2.
19. Munro A., Uppal V. Are we closer to determining a gold standard for sensory block testing during labour epidural analgesia? *Can J Anesth*, 2024. DOI: 10.1007/s12630-023-02686-x.
20. Radkowski P., Barańska A., Mieszkowski M. et al. Methods for clinical monitoring of neuromuscular transmission in anesthesiology – a review. *Int J Gen Med*, 2024, vol. 17, pp. 9–20. DOI: 10.2147/IJGM.S424555.
21. Rajendram R., Preedy V.R., Vinood P. et al. Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics. Academic Press, 2021.
22. Ratsch G., Niebergall H., Hauenstein L. et al. Spinalanästhesie in der Tageschirurgie: Optimierung der Abläufe. *Anaesthesist*, 2007, vol. 56, no. 4, pp. 322–327. DOI: 10.1007/s00101-007-1141-9.
23. Sannaboraiah S.K., Rajegowda S. A prospective randomized double-blind comparative study to determine the efficacy of norepinephrine and ephedrine to maintain arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Arch Anesth Crit Care*, 2023, vol. 9, Is. 6, pp. 522–529. DOI: 10.18502/aacc.v9i6.14450.
24. Sethuraman M. Perioperative assessment of hemorrhagic risk. *Transfusion Practice in Clinical Neuroscience* / eds by H. Prabhakar, M.S. Tandon, I. Kapoor et al. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022, pp. 391–400. DOI: 10.1007/978-981-19-0954-2_35.
25. Shaik B.B., Katari N.K., Jonnalagadda S.B. Role of natural products in developing novel anticancer agents: a perspective // *Chem Biodivers*, 2022, vol. 19, no. 11, pp. e202200535. DOI: 10.1002/cbdv.202200535.
26. Tantri A.R., Marbun J.C.R.N., Heriwardito A. A randomized controlled trial comparing the recovery time after spinal anesthesia with 2% hyperbaric prilocaine 50 mg vs. 0.5% hyperbaric bupivacaine 12.5 mg for cystoscopic procedures. *Anaesth Pain Intensive Care*, 2023, vol. 27, no. 6, pp. 689–696.
27. Xu Z.H., Du G.-Y., Zhao Y.-J. et al. Endoscopic combined intrarenal surgery composed of micro-perc and retrograde intrarenal surgery in the treatment of complex kidney stones in children. *World J Urol*, 2024, vol. 42, no. 1, pp. 21. DOI: 10.1007/s00345-023-04695-3.
28. Yaksh T., Hayek S. Neuraxial Therapeutics: a comprehensive guide. Cham: Springer International Publishing, 2023. URL: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-39558-1> (accessed: 10.06.24).

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Astuti Pratiwi

MD, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

E-mail: astutipratiwi.dr@gmail.com, ORCID:

0009-0002-9522-4084

Muhammad Rum

MD, Consultant Intensive Care, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

E-mail: muhroemboy@gmail.com

Ari Santri Palinrungi

MD, Consultant Intensive Care, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

E-mail: ari_anesthesiology06@yahoo.co.id

Andi Salahuddin

MD, Consultant Regional Anesthesia, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

E-mail: andisalahuddin22@gmail.com

Faisal Faisal

MD, PhD, Consultant Intensive Care, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

E-mail: faisal_kedok@yahoo.com

Haizah Nurdin

MD, PhD, Specialist Anesthesiology, Consultant Intensive Care, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

E-mail: haizahnurdin.anestesi@yahoo.com



Корреляция между повышенным уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, показателем вазотропности и инотропности, суммарным балансом жидкости и уровнем активных форм кислорода у пациентов с сепсисом

P. PURWOKO, F. H. DEWI, P. A. PRIHANDANA

Отделение анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета Университета Себелас Марет, Больница общего профиля имени доктора Моуарди, Суракарта, Индонезия

Введение. Активные формы кислорода (ROS) служат биомаркером сепсиса, в то время как соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), показатель вазотропно-инотропного действия (VIS) и общий баланс жидкости (CFB) коррелируют с воспалением и смертностью. Понимание корреляции между повышенным уровнем ROS и этими маркерами помогает в прогнозировании.

Цель – изучение корреляции между повышенным уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, показателем вазотропности и инотропности, суммарным балансом жидкости и уровнем активных форм кислорода у пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии доктора Муварди в RSUD с июня по август 2023 г., использовали одномерный, двумерный (корреляция Спирмена) и многомерный логистический регрессионный анализы.

Результаты. У 34 пациентов с сепсисом выявлена значимая положительная корреляция показателей NLR и VIS в первый день, а показателей NLR, VIS и FB – на третий день. Дельта-изменения показателей NLR и VIS достоверно коррелировали с ROS.

Заключение. изменения NLR и VIS предсказывают уровни ROS, в то время как CFB демонстрирует слабую корреляцию, которая заслуживает дополнительного изучения. Это подчеркивает важность NLR и VIS как прогностических показателей при сепсисе.

Ключевые слова: соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, NLR, показатель вазотропно-инотропного действия, VIS, суммарный баланс жидкости, CFB, активные формы кислорода, АФК, сепсис, септический шок

Для цитирования: Purwoko P., Dewi F. H., Prihandana P. A. Корреляция между повышенным уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, показателем вазотропности и инотропности, суммарным балансом жидкости и уровнем активных форм кислорода у пациентов с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 60–68. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-60-68.

Correlation between elevated neutrophil lymphocyte ratio, vasotropic inotropic score, cumulative fluid balance and level of reactive oxygen species in septic patients

P. PURWOKO, F. H. DEWI, P. A. PRIHANDANA

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Indonesia

Introduction. Reactive oxygen species (ROS) serve as a biomarker in sepsis, while neutrophil lymphocyte ratio (NLR), vasotropic inotropic score (VIS), and cumulative fluid balance (CFB) correlate with inflammation and mortality. Understanding the correlation between elevated ROS levels and these markers aids in prognostication.

The objective is to study the correlation between the increased level of neutrophil/lymphocyte ratio, vasotropic and inotropic index, total fluid balance and reactive oxygen species level in patients with sepsis.

Materials and methods. A prospective cohort study in RSUD Dr. Moewardi's ICU/HCU from June to August 2023 employed univariate, bivariate (Spearman correlation), and multivariate logistic regression analyses.

Results. Among 34 sepsis patients, NLR and VIS showed significant positive correlations on day one, and NLR, VIS, and FB on day three. Delta changes in NLR and VIS significantly correlated with ROS.

Conclusion. NLR and VIS changes predict ROS levels, while CFB exhibits weak correlations, which deserve additional investigation. This underscores the importance of NLR and VIS as prognostic indicators in sepsis.

Key words: neutrophil lymphocyte ratio, NLR, vasotropic inotropic score, VIS, cumulative fluid balance, CFB, reactive oxygen species, ROS, sepsis, septic shock

For citation: Purwoko P., Dewi F. H., Prihandana P. A. Correlation between elevated neutrophil lymphocyte ratio, vasotropic inotropic score, cumulative fluid balance and level of reactive oxygen species in septic patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 60–68. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-60-68.

Для корреспонденции:
Purwoko Purwoko
E-mail: purwokoanest@gmail.com

Correspondence:
Purwoko Purwoko
E-mail: purwokoanest@gmail.com

Introduction

The exact prevalence of sepsis in a country is frequently unclear. In 2017, research indicates that sepsis was a factor in approximately 33% to 50% of all hospital deaths in the United States. While the data reflects sepsis incidence in high-resource countries, the majority of sepsis-related deaths happen in low-resource countries, where correctly estimating the exact incidence of sepsis is challenging. Ap-

proximately 90% of sepsis-related deaths in cardiothoracic cases globally occur in low-resource nations. Around 70% of the 9 million deaths in neonates and babies are due to sepsis, with the bulk of cases happening in Asia, particularly Indonesia [1]. In 2017, the World Health Organization (WHO) adopted a resolution to enhance the prevention, detection, and management of sepsis. Objective risk stratification method has been utilized to identify organ dysfunction in patients at risk of sepsis. This

tool is used to determine the scores for sequential organ failure assessment (SOFA) and quick sequential organ failure assessment (qSOFA). Specific biomarkers such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) have been linked to the likelihood of sepsis cases, as they are infection biomarkers. Both of these biomarkers are commonly used to detect sepsis as they can differentiate viral infections from bacterial infections. Reactive oxygen species (ROS) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) have been used to indicate cases of sepsis and septic shock [2].

Several studies have identified additional indicators that can serve as biomarkers in predicting cases of sepsis and septic shock. Recently, the NLR indicator derived from blood analysis has garnered attention in research on inflammation-related diseases. According to several studies, NLR can be used as a prognostic indicator for cancer and cardiovascular diseases. Studies on sepsis in adults indicate that NLR might be utilized as a biomarker to assess systemic inflammation [3]. Gaies et al. found that the vasoactive inotropic score (VIS) accurately represents cardiovascular dysfunction and predicts outcomes in infants after cardiopulmonary bypass. VIS is an indicator that calculates the total amount of cardiovascular support therapies such as dopamine, dobutamine, epinephrine, milrinone, vasopressin, and norepinephrine administered to patients [4]. Previous research has shown that VIS values correlate with poorer outcomes in infants after heart surgery. Other studies have shown that VIS is associated with cases of sepsis in pediatric patients [5]. J. Song et al. discovered that higher VISmax values within the initial 6 hours of patients arriving at the emergency department were linked to higher 30-day mortality rates in adult patients diagnosed with sepsis according to the Sepsis-3 criteria. VISmax was found to be superior to cardiovascular components in predicting death in sepsis patients within 30 days, as measured by the SOFA score and early lactate levels. It was also comparable to the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score in this regard [6].

Early therapy of sepsis should focus on promptly establishing vascular access and starting fluid resuscitation. Patients with sepsis should be given 30 mL of intravenous crystalloid per kilogram within the initial three hours. Excessive fluid retention is a predictor of mortality in patients with sepsis. Cumulative fluid balance (CFB) and sepsis-induced multi-organ dysfunction syndrome (MODS) are positively associated. The European SOAP project shown that the CFB 72 hours after septic shock onset correlates with the development of MODS and serves as a robust indicator of death in septic shock cases [7]. ROS has been utilized as a biomarker in sepsis and septic shock in emergency care for a considerable amount of time. Recent research have identified a correlation between NLR, VIS, and CFB levels in sepsis patients. However, no studies have explored the relationship between the increase in these markers and ROS levels in sepsis patients. Researchers aim to evaluate the relationship between elevated ROS levels and NLR, VIS, and CFB in sepsis patients.

Materials and methods

Study Design. This study is an analytical observational research conducted using a prospective cohort design. The target population in this study were all patients treated with sepsis in the Intensive Care Installation, in this case, the ICU and HCU at Dr. Moewardi from June 2023 – August 2023. The research sample is the entire population that meets the following criteria: Patients diagnosed with sepsis aged more than 18 years who are being treated in the ICU/HCU RSDM, and patients and their families are willing to participate in the research. The exclusion criteria were as follows: Patients with a history of using cytotoxic drugs, chemotherapy, or immunosuppressants, and patients with malignancies. Drop-out criteria are if the patient died before the third day of treatment. This research used a consecutive sampling technique. The sampling technique is non-random, namely selecting all subjects who meet the research criteria until the required sample size is met. This study employs written informed consent, where research participants or their families are provided with an explanation of the research and potential hazards. The research commenced following approval from the Research Ethics Commission of RSUD Dr. Moewardi and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

Data Collection. On the first and third day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU ward, the patient's blood samples are taken, CFB data are documented, and information on the administration of inotropic and vasopressor medicines is gathered.

Neutrophil and lymphocyte levels are determined by analyzing a blood sample using a normal blood test. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes. Coding is done to categorize the NLR value into CFB groups.

CFB is assessed by quantifying the amount of fluid taken in and excreted during therapy and then determining the net balance. The equation for CFB is Input minus Output. When output exceeds input, it results in a negative CFB. Conversely, a positive CFB occurs when input surpasses output. A CFB of zero is achieved when output is equal to input.

The ROS level is determined by obtaining a blood sample and allowing it to coagulate for 10–20 minutes. The blood is centrifuged at the speed of 2000–3000 rotations per minute for 20 minutes to collect serum. The clinical laboratory department examines ROS levels using the ELISA technique. The ROS level is determined by measuring the optical density (OD) of each sample and comparing it to the microplate standard. Once the ROS level is acquired, coding is used to categorize it into high or low groups.

The VIS value is determined by the following formula: dopamine dose ($\mu\text{g/kg/minute}$) + dobutamine dose ($\mu\text{g/kg/minute}$) + $100 \times$ epinephrine dose ($\mu\text{g/kg/minute}$) + $10 \times$ milrinone dose ($\mu\text{g/kg/minute}$) + $10,000 \times$ vasopressin dose (unit/kg/minute) + $100 \times$ norepinephrine dose ($\mu\text{g/kg/minute}$).

Table 1. Basic characteristics of the subjects

Parameter	Mean $\pm$ SD	Median	Min	Maks	<i>p</i>
Age	52.79 $\pm$ 18.15	54.50	19.00	89.00	0.684
Gender <i>n</i> (%)					
Female	15 (44.1%)				
Male	19 (55.9%)				
Qsofa	2.79 $\pm$ 0.41	3,0	2,0	3,0	0
Pretest (H1)					
ROS	231.65 $\pm$ 96.46	230.50	90.00	412.00	0.011
NLR	18.00 $\pm$ 14.34	11.59	2.34	69.50	0
VIS	56.84 $\pm$ 118.77	15.00	5.0	440.0	0
CFB	353.00 $\pm$ 850.78	393.22	-1353.0	2110.0	0.763
Posttest (H3)					
ROS	237.88 $\pm$ 102.55	215.0	96.0	456.0	0.004
NLR	21.82 $\pm$ 18.16	17.54	3.25	68.79	0
VIS	62.65 $\pm$ 126.07	20.0	5.00	495.0	0
CFB	436.91 $\pm$ 1210.58	378.0	-2276.00	2922.19	0.578
Delta (difference)					
ROS	6.24 $\pm$ 79.82	-1.0	-142.00	201.0	0.045
NLR	3.83 $\pm$ 13.74	3.32	-19.40	54.27	0.007
VIS	5.81 $\pm$ 105.5	5.0	-390.00	455.0	0
CFB	83.91 $\pm$ 943.46	48.0	-1997.72	2541.55	0.788

Note: Shapiro–Wilk normality test, data are considered to meet the assumption of normality if the *p*-value is > 0.05 .

Data Analysis. We used tabular descriptions and characteristics of each research variable for univariate analysis. Categorical data are reported as frequency and percentage proportions meanwhile numerical data is presented as mean $\pm$ SD, median (min–max). The Shapiro–Wilk test is used to assess the normality of data. The *p*-value > 0.05 indicates normal distributed data. Pearson correlation is used for normally distributed data and Spearman correlation for non-normal data in bivariate analysis. A Pearson correlation value of 0 shows no association between two variables, +1 indicates a strong positive correlation and direction, and -1 indicates a strong negative correlation and direction. We employed linear regression analysis for multivariate analysis. It assesses the relationship between multiple independent variables and a dependent variable, predicting the dependent variable's value based on changes in the independent variables.

Results

Basic Characteristics. The study involved 34 sepsis patients from the ICU/HCU of Dr. Moewardi Hospital in Surakarta. The patients' ages ranged from 19 to 89 years, with a mean age of 52.79 ± 18.15 years. The majority of patients were male (55.9%), while the remaining were female (44.1%). Patients diagnosed with sepsis in the ICU/HCU had the average ROS score of 231.65 ± 96.46 on the first day (pretest) and 237.88 ± 102.55 on the third day (posttest). The average ROS rose by 6.24 ± 79.82 , equivalent to the 2.7% increase. The mean NLR score was 18.00 ± 14.34 on the initial day (pretest) and 21.82 ± 18.16 on the third day (posttest). The average

NLR delta increased by 21.3%, or 3.83 ± 13.74 . The mean VIS score was 56.84 ± 118.77 on the first day (pretest) and 62.65 ± 126.07 on the third day (posttest). The mean VIS rose by 10.2% to 5.81 ± 105.50 . The average CFB score was 353.00 ± 850.78 on the first day (pretest) and 436.91 ± 1210.58 on the third day (posttest). The mean value of CFB rose by 23.8% to 943.46 from 83.91. The complete description of the basic characteristics of the research data can be seen in the table 1 below.

According to the table 1, the normality test results for the ROS parameter in the pretest, posttest, and delta showed the *p*-values of 0.011, 0.004, and 0.045 ($p < 0.05$), respectively, suggesting that the data for the ROS parameter do not meet the normality assumption. The correlation analysis of all research parameters (NLR, VIS, and CFB) with the ROS parameter utilizes the non-parametric Spearman rank test.

Bivariate Analysis of Correlation Between Increase in NLR, VIS, CFB, and Increase in ROS in Sepsis Patients in the ICU/HCU. The correlation between the increase in NLR, VIS, CFB, and the increase in ROS in sepsis patients in the ICU/HCU can be seen in tables 2, 3, and 4 as follows.

The scatterplot in figures 1a, 1b, and 1c displays a linear trend from the bottom left to the top right, suggesting that as the NLR, VIS, and CFB values rise, the ROS examination results also increase. The table 2 indicates that on the initial day of diagnosing sepsis in the ICU/HCU, there is a significant positive association between NLR and ROS at the *p*-value of 0.009, falling within the moderate group of correlation strength ($r = 0.400–0.599$). VIS also has a positive and significant connection with ROS at the *p*-value of 0.006

Table 2. Correlation of NLR, VIS, and CFB with increased ROS on the first day in patients diagnosed with sepsis in the ICU/HCU

Parameter	Total Patients	NLR		VIS		CFB	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ROS	34	0.442	0.009*	0.460	0.006*	0.119	0.504

Note: Spearman rank correlation test (for non-normally distributed numerical data). * – Significant at $p < 0.05$.

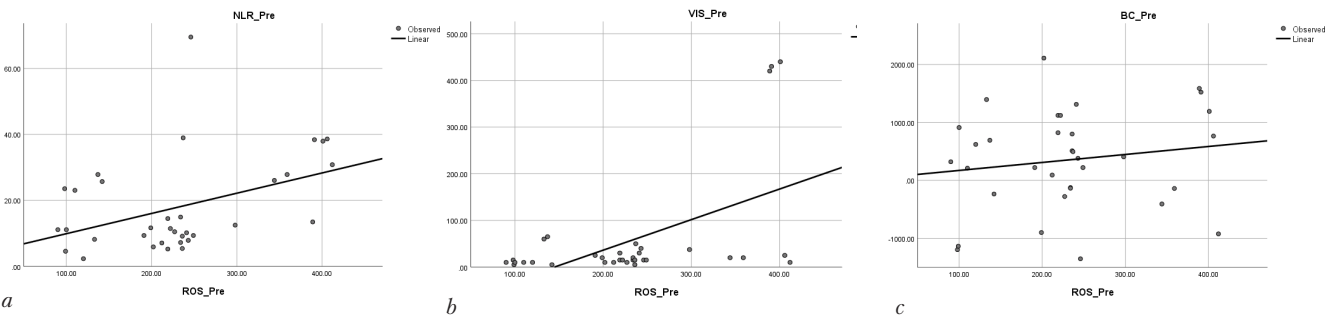


Fig. 1. Scatterplot of the first day correlation: a – NLR with ROS; b – VIS with ROS; c – CFB with ROS

Table 3. Correlation of NLR, VIS, and CFB with increased ROS on the third day in patients diagnosed with sepsis in the ICU/HCU

Parameter	Total Patients	NLR		VIS		CFB	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ROS	34	0.451	0.007*	0.654	< 0.001*	0.399	0.019*

Note: Spearman rank correlation test (for non-normally distributed numerical data). * – Significant at $p < 0.05$.

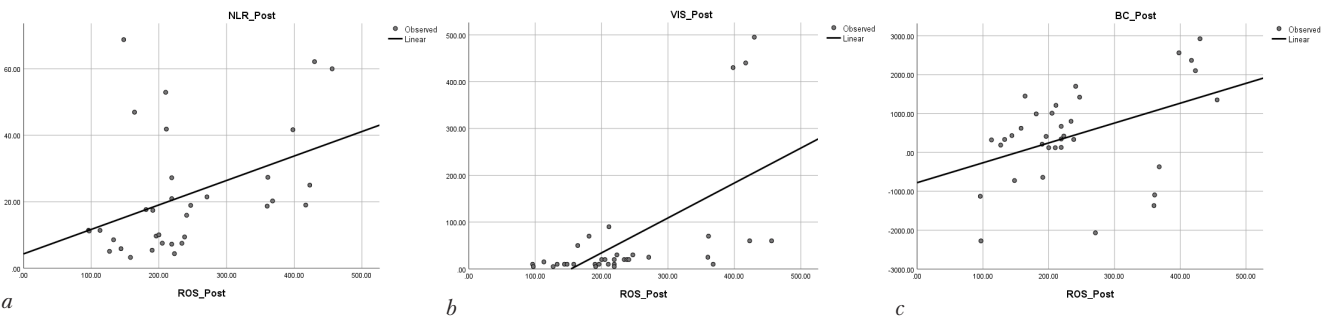


Fig. 2. Scatterplot of the third day correlation: a – NLR with ROS; b – VIS with ROS; c – CFB with ROS

Table 4. Multivariate analysis of variables correlated with delta changes in ROS increase in patients diagnosed with sepsis in the ICU/HCU

	Unstandardized Coefficients (B)	t	p-value
(Constant)	–3.377	–0.301	0.766
Delta NLR	2.060	2.249	0.032*
Delta VIS	0.298	2.496	0.018*
	$R^2 = 0.420$	$F = 11.209$	< 0.001*

Note: Linear Regression Analysis, * – significant at $p < 0.05$.

($r = 0.460$). The intensity of this correlation is within the moderate group ($r = 0.400–0.599$). Meanwhile, there is no significant association between CFB and ROS at the p -value greater than 0.05. The correlation strength is classified as very poor ($r = 0.000–0.199$). Thus, the increase in NLR and VIS may suggest a rise in ROS on the first day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU, however the increase in CFB is not a reliable predictor of the increase in ROS on the first day of sepsis diagnosis.

The scatterplot graph in figures 2a, 2b, and 2c displays a linear trend from the bottom left to the top right, indicating that as NLR, VIS, and CFB examination findings rise, suggesting that as the NLR, VIS, and CFB values rise, the ROS examination results also increase. The table 3 shows a positive association between NLR and ROS on the third day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU, with a moderate correlation strength ($r = 0.451$; $p = 0.007$). The correlation between VIS and ROS

is significant ($r = 0.654$; $p < 0.001$) and indicates a strong relationship ($r = 0.600$ – 0.799 ; $p < 0.05$). CFB ($r = 0.399$; $p = 0.019$) showed a positive and significant correlation with ROS at the p -value < 0.05 , with the strength of the correlation falling into the weak category ($r = 0.200$ – 0.399). Thus, the increase in NLR, VIS, and CFB may suggest a rise in ROS on the third day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU.

Multivariate Analysis of Variables Correlated with Increased ROS Levels in Sepsis Patients in ICU/HCU. This study found a strong association between NLR and VIS delta change values and ROS rise in sepsis patients in the ICU/HCU when using multivariate analysis (Table 4). The table 5 shows multivariate analysis results.

Multivariate analysis showed an R^2 value of 0.420, indicating that NLR and VIS change can predict 42.0% of ROS rise, whereas 58.0% is influenced by other variables outside the research model. With the p -value of ≤ 0.001 , NLR and VIS increases correlate with contemporaneous ROS increases.

The delta NLR coefficient is 2.060, meaning ROS increases by 2.060 units for every unit increase in NLR. The p -value of 0.032 ($p < 0.05$) indicates a significant connection between raised NLR and elevated ROS. Any increase in VIS by 1 unit increases ROS by 0.298 units, according to the delta VIS coefficient. The p -value of 0.018 ($p < 0.05$) indicates a strong association between VIS and ROS increases.

Discussion

The study examined 34 sepsis patients diagnosed in the ICU/HCU of Dr. Moewardi Surakarta Hospital, ages ranging from 19 to 89 years, with the average age of 52.79 ± 18.15 . Overall, 55.9% of patients were male and 44.1% female. The mean qSOFA score was 2.79 ± 0.41 , ranging from 2 to 3. This study examined NLR, VIS, and CFB as ROS predictors, a crucial sepsis treatment metric. These biomarkers were measured on the first and third days of the trial, helping to understand sepsis dynamics. Sepsis arises from a dysregulation of the immune system that impacts inflammatory and anti-inflammatory processes. Enhanced control over the pro- and anti-inflammatory pathways results in the release of cytokines, mediators, and pathogen chemicals, activating coagulation and the complement cascade [8].

The NLR levels in sepsis patients increased from the average of 18.00 ± 14.34 on the first day to 21.82 ± 18.16 on the third day, indicating the 21.3% rise. This increase correlates with the rise in ROS, from the average of 231.65 ± 96.46 to 237.88 ± 102.55 , marking the 2.7% increase over the same period.

The results were supported by the study conducted by Velissaris et al., in which many research investigations demonstrated a direct relationship between the severity of disease in critically ill patients and the extent of neutrophilia and lymphocytopenia. In addition, four other meta-analyses have validated the trend of elevated NLR in patients with severe sepsis [9,10]. The

rise in both NLR and ROS from the initial day of sepsis diagnosis to the third day corresponds to the expected function of NLR and ROS in the advancement of sepsis. NLR quantifies the ratio of neutrophils to lymphocytes in peripheral blood, linking the body's innate and adaptive immune systems. Any illness characterized by tissue injury activating systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is associated with the increase in NLR. SIRS inhibits neutrophil apoptosis and enhances neutrophil-mediated death as part of the innate immune response. The elevated neutrophil count and reduced lymphocyte count in this scenario suggest the elevated NLR [11–13].

Sepsis pathophysiology involves PAMPs, endo- and exotoxins, lipids, and DNA. DAMPs, released by endogenous chemicals during early sepsis, activate TLRs on APCs and monocytes, translocating genes involved in inflammation, metabolism, and adaptive immune response to cause sepsis. Progressive damage and multi-organ malfunction arise from these mechanisms. NF κ B signal transduction occurs when PAMPs and DAMPs bind to TLRs on APCs and monocytes, leading to increased production of pro-inflammatory cytokines (IL) such IL-1, IL-12, IL-18, TNF- α , and interferon. Increased cytokine activation, complement pathways, coagulation, negative feedback, and impaired adaptive immune system regulation occur. Due to PAMP or DAMP activation, neutrophils have a lower oxidative burst capacity [14].

Studies have linked higher NLR to increased ROS in sepsis patients in the ICU/HCU. The table 2 indicates the moderate connection between NLR ($r = 0.442$; $p = 0.009$) and ROS on the first day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU ($r = 0.400$ – 0.599). After three days of sepsis diagnosis, NLR ($r = 0.451$; $p = 0.007$) showed a significant correlation with ROS at the significance level of $p < 0.05$, with the moderate strength of correlation ($r = 0.400$ – 0.599). In the scatterplot graph (figure 1a), a linear trend line from the bottom left to the top right shows that increasing NLR examination results are connected with increased ROS examination results on the third day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU.

Neutrophils mediate functional responses, including ROS generation, which may explain the positive association between NLR and ROS. ROS activates granular proteases and helps generate NETs. ROS generation leads to downstream actions such cytoplasmic granule release and pro-inflammatory cytokine synthesis, including TNF α and MIP-2. T. Veenith T. et al. found that ROS production is highly correlated with neutrophil cell count, suggesting that high ROS levels in blood samples actively indicate ICU patients with sepsis and may be useful for monitoring and treating sepsis [15].

The increase (delta) in NLR and ROS on the third day since the first day is also related to the pathophysiology of sepsis. Although inconsistent results have been reported by existing studies, NLR has been used in critical care treatment and can be a valuable prognostic tool for patients with sepsis. The early increase (< 6 hours) in NLR after acute physiological stress

may give NLR a role as an early marker of acute stress compared to other laboratory parameters (e.g., white blood cell count, bacteremia, CRP).

The research results demonstrate the correlation between the changes (delta) of both parameters. The table 4 demonstrates the positive and significant connection between the change in ROS and the delta change in NLR ($r = 0.496$; $p = 0.003$) at the significance level of $p < 0.05$. The correlation strength falls into the moderate range ($r = 0.400$ – 0.599). The scatterplot graph in figure 3a displays a linear trend line that runs from the bottom left to the top right, suggesting a tendency for rising delta NLR examination results to be correlated with rising delta ROS examination results. As a result, changes in ROS can be predicted based on increases in NLR.

Additionally, a linear trend line from the bottom left to the top right illustrates their correlation in the scatterplot graphs in figures 1a and 3a. This indicates a tendency for increasing NLR examination results associated with increasing ROS examination results on the first day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU. Therefore, on the first and third days following the sepsis diagnosis in the ICU/HCU, the rise in NLR can predict the increase in ROS.

M. Laforge et al. used NLR to predict ROS levels in critically ill COVID-19 patients. Extra ROS from neutrophils increases the host's immunopathological response and disease development. Neutrophils release NETs, migrate quickly to target tissues, and generate and release ROS when danger signals are detected. Neutrophil dysregulation can transfer local inflammatory reactions to systemic processes through excessive ROS generation [16]. NLR predicts ROS and patient prognosis due to its correlation with disease severity and poor patient outcomes. In 2021, J. Song et al. found that NLR increased overall mortality (HR 1.14, 95% CI 1.10–1.17, per NLR quartile). Another study from Rotterdam found that NLR levels independently and strongly increased all-cause mortality (HR 1.64; 95% CI 1.44–1.86) [17].

Sepsis research showed similar results. Z. Huang et al. found that sepsis patients' NLR values were considerably greater in non-survivors and independent predictors of outcome. NLR appears to be a reliable sepsis prognostic predictor [18]. Another study by Spoto et al. found that the NLR value of 9.05 for sepsis diagnosis predicted 90-day mortality well. Combining it with MR proADM (PPV 52% and NPV 50%) and clinical sepsis scores like SIRS, qSOFA, and SOFA (PPV 96% and NPV 88%) improved it further [19].

Patients with septic shock may receive inotropic medications to boost cardiac contractility and vasopressors to improve vascular tone. VIS quantifies vasoactive inotropic medication use by providing equal weight to each drug based on potency [20, 21].

In the table 1, VIS examination results for sepsis-diagnosed patients in the ICU/HCU were 56.84 ± 118.77 on the first day (pretest) and 62.65 ± 126.07 on the third day (posttest). The average VIS increased by

10.2% (5.81 ± 105.50). The first day (pretest) ROS findings for sepsis-diagnosed patients in the ICU/HCU averaged 231.65 ± 96.46 , while the third day (posttest) averaged 237.88 ± 102.55 . The average rise in ROS was 6.24 ± 79.82 , or 2.7%. Both VIS and ROS levels increased from the first day (pretest) to the third day (posttest) following sepsis diagnosis, indicating disease progression.

Oxidative stress plays a crucial role in the pathogenesis of sepsis and is associated with decreased survival. However, reliable ROS-related biomarkers for predicting survival and assessing therapy response in sepsis are still lacking. The research by C. Bime et al. in an independent cohort validated the use of ROS to predict survival in patients [22].

Similarly to the increased levels of ROS correlating with disease progression and serving as one of the predictors of survival, the same findings are demonstrated by VIS. VIS shows that elevated ROS levels correlate with illness progression and survival. Vasoactive and inotropic medicines can cause cardiac arrhythmias, ischemia, and hypo/hypertension, despite their usage in patient care. In 2021, J. Song et al. found a link between high VIS and poor outcomes. A. Belletti et al. found that large dosages of vasoactive medications, which are indications of illness severity, increase mortality rates. Specifically, the need for vasoactive drugs is included in mortality prediction scores [17,23].

Therefore, there is consistency between the findings of increased ROS and high VIS in sepsis patients. VIS shows that elevated ROS levels correlate with illness progression and survival. Vasoactive and inotropic medicines can cause cardiac arrhythmias, ischemia, and hypo/hypertension, despite their usage in patient care. In 2021, J. Song et al. found a link between high VIS and poor outcomes. A. Belletti et al. found that large dosages of vasoactive medications, which are indications of illness severity, increase mortality rates. Mortality prediction scores incorporate vasoactive medication use.

Increased ROS and elevated VIS in sepsis patients are consistent. This explains why VIS correlates positively with ROS in study. At the initial sepsis diagnosis in the ICU/HCU, VIS ($r = 0.460$; $p = 0.006$) correlated positively and significantly with ROS ($p < 0.05$), with a moderate correlation strength ($r = 0.400$ – 0.599). In the posttest on day three, VIS ($r = 0.654$; $p = < 0.001$) correlated favourably and significantly with ROS ($r = 0.600$ – 0.799) at $p < 0.05$. The scatterplot graphs in the figure 1b and the figure 2b exhibit a linear trend from the bottom left to the top right, indicating that ROS examination results rise with VIS examination results.

The examination results indicated that the average rise in VIS, or delta, was 5.81 ± 105.50 , or 10.2%. Three trials, two of which involved pediatric populations, validated VIS in septic shock patients, according to the research by A. Belletti et al. In the largest trial, 138 children (aged 60 days to 18 years) who needed vasoactive support after being admitted to the intensive care unit

(ICU) due to sepsis were examined by McIntosh and colleagues. The study discovered that the best predictor of the main result was VIS at 48 hours [23].

The application of VIS in pediatric septic shock and general pediatric intensive care units (PICUs) has been supported by numerous studies. According to the study by D. Kallekkattu et al., death in pediatric septic shock could be independently predicted by IS > 28 and VIS > 42.5 , both of which exhibited good sensitivity and specificity [21]. A number of authors assessed the prognostic value of VISmax calculated in the emergency department (ED) in patients diagnosed with sepsis according to the Sepsis-3 definition. They found that although VISmax showed prognostic value comparable to SOFA and APACHE II scores, the sole use of VISmax had limited predictive value for 30-day mortality. In their study, the authors argued that high VIS could be a major contributor to poor outcomes [17].

Complement activation in progressive sepsis is linked to rising ROS levels, much as elevated VIS is observed in patients with severe sepsis. The scatterplot graphs in figures 2a and 5 of this study demonstrate a linear trend from the bottom left to the top right, suggesting that on the first and third days following the diagnosis of sepsis in the ICU/HCU, ROS examination findings increase in tandem with increases in VIS examination results. Therefore, on the third day following the diagnosis of sepsis in the ICU/HCU, elevated VIS may be used as a predictor of elevated ROS. The graphic data is supported by the results of data analysis in the table 4 where the delta change in VIS ($r = 0.583$; $p \leq 0.001$) is positively and significantly correlated with changes in ROS at the value of $p < 0.05$, where the strength of the correlation is in the medium category ($r = 0.400$ – 0.599). The scatterplot graph in the figure 3b shows a linear line from the bottom left to the top right, which means that there is a tendency for the delta of the VIS examination to increase, the more the delta results of the ROS examination for sepsis patients in the ICU/HCU increase, so it can be concluded that changes in VIS increase can be used as a predictor changes in ROS increase.

Patients diagnosed with sepsis in the ICU/HCU had the average CFB examination on the first day (pretest) of 353.00 ± 850.78 , and on the third day (posttest), the average was 436.91 ± 1210.58 , indicating the 23.8% rise in the average CFB. Patients diagnosed with sepsis in the ICU/HCU had the average ROS examination on day 1 (pretest) of 231.65 ± 96.46 , and on day 3 (posttest) of 237.88 ± 102.55 , indicating the delta rise of 6.24 ± 79.82 or 2.7%. This shows the increase in delta CFB and delta.

In the bivariate study in the table 2, CFB was a poor predictor of ROS on the first day of sepsis diagnosis in the ICU/HCU ($r = 0.000$ – 0.199). The scatterplot graph in the figure 1c displays a linear trend from the bottom left to the top right, showing that ROS examination findings rise with CFB values, but this is not statistically significant.

The reason for administering fluid bolus in septic shock is to restore circulating fluid volume and opti-

mize cardiac output. According to the Frank–Starling principle, the increase in preload leads to the increase in stroke volume, although myocardial dysfunction associated with sepsis can alter this relationship [24, 25]. Therefore, according to the theory, positive CFB on the first day may also contribute to sepsis improvement. This is supported by data from analyzing prospectively collected data from the Korean Sepsis Alliance Database, which registered 11,981 sepsis patients from 20 hospitals. It was found that positive CFB conditions on the first day had no significant difference in mortality on the 28th day (hazard ratio [HR], 1.17; 95% confidence interval [CI] 0.85–1.60; $P = 0.354$) between the two groups [26].

Meanwhile, several studies indicate a relationship between sepsis and increased levels of oxidative stress [22]. There is evidence that oxidative stress caused by reactive oxygen species (ROS) in sepsis is characterized by tissue ischemia-reperfusion injury and intense systemic inflammatory response. Based on this explanation, it is known that in the early management of sepsis, resuscitation aims to optimize fluid volume and cardiac function and improve the septic condition, thus not correlating with existing ROS levels [27–29].

This study also links CFB to ROS on day three. CFB ($r = 0.399$; $p = 0.019$) positive and significant linked with ROS at the p -value < 0.05 , with a modest association ($r = 0.200$ – 0.399). The figure 2c's scatterplot graph displays a linear line from the bottom left to the top right, demonstrating that CFB and ROS results increase on the third day following sepsis diagnosis in the ICU/HCU. The earlier research by Huang et al. (2019) demonstrated that CFB in the first 72 hours can predict septic shock survival [7]. Another study found that CFB after 72 hours after ICU admission (but not 24 hours) independently increases mortality risk [29, 30]. In the middle and late stages of sepsis, the pathogenesis and course are complex, and many factors, including patient physical conditions and complications, fluid types, and fluid resuscitation target endpoints can influence fluid management [7, 31, 32].

The mechanism by which positive CFB is associated with poor outcomes in septic patients remains unclear. However, the previously recommended conceptual model may help explain this. In the four stages of dynamic volume resuscitation (rescue, optimization, stabilization, and de-escalation), septic patients in a compensated state after initial rescue can enter the optimization stage to increase tissue perfusion and reduce organ dysfunction. Consequently, hypervolemia after the ICU rescue phase on the first day may exacerbate capillary leakage to organs, thereby contributing to organ dysfunction and subsequent organ failure [33].

According to this theory, in this study, the increase in delta change in CFB cannot be a good predictor for delta change in ROS because early fluid resuscitation and active and effective fluid volume management are crucial for the rescue and treatment of patients with sepsis. CFB during sepsis treatment increases mortality, especially after 24 hours. Overly vigorous early and

sustained fluid resuscitation or unmonitored maintenance fluid therapy might produce positive CFB. The release of pro-inflammatory mediators, ROS, and proteases by active neutrophils and excessive fluid extravasation leading to tissue and organ edema can increase vascular endothelial permeability and affect the patient's prognosis [32, 34].

Subsequently, multivariate analysis showed a significant relationship between delta NLR and delta VIS with delta ROS. The R-squared value of 0.420 suggests that NLR and VIS changes predict 42.0% of ROS changes. Delta NLR ($B = 2.060$) and delta VIS ($B = 0.298$) coefficients show that ROS increases by 2.060 and 0.298 units per unit of NLR and VIS, respectively. Both predictors achieve statistical significance ($p < 0.05$). NLR, VIS, and ROS levels are positively correlated, according to this study. The data do not support the theory that CFB increases ROS.

Our study has several clinical implications. Firstly, for clinical monitoring, using NLR and VIS as significant predictors of ROS changes provides valuable insight for clinicians in monitoring septic patients. Continuous assessment of these parameters can help identify individuals at risk of worsening oxidative stress. Secondly, the observed relationships provide a basis for exploring targeted interventions aimed at modulating NLR/VIS and optimizing hemodynamic support, potentially reducing oxidative stress in sepsis.

Nevertheless, it is crucial to recognize specific constraints in our research. Data collection was limited to the first and third days. The results indicate a rise in NLR, VIS, and ROS on the third day. However, due to

the limited timeframe, it was not possible to observe and analyze the biomarker changes over a longer period. In our study, we did not take into account other factors, such as the patient's clinical condition, that may have influenced the association between CFB and ROS. These factors include the patient's need for early fluid resuscitation and active management of fluid volume as part of their care. Furthermore, our study was constrained by a very small sample size and the fact that it was conducted at a single site. As a result, the applicability of our findings to broader patient populations is limited. The previous research has demonstrated that septic patients in the ICU/HCU exhibit varying features, thus emphasizing the need for caution in generalizing our results [35–37].

Subsequent investigations could prolong the study's timeframe and intensify the monitoring of variables to enhance the comprehensiveness and reliability of the data, as well as examine broader and more heterogeneous patient cohorts to enhance the generalizability of the conclusions.

Conclusions

This study demonstrates the significant correlation between NLR and VIS as predictive indicators of ROS on the third day following the first day. An increment of one unit in NLR results in the 2.060 unit increase in ROS, while a one unit rise in VIS leads to the 0.298 unit increase in ROS. There is a weak positive association between increased CFB and increasing ROS in sepsis patients, which deserves additional investigation.

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

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

REFERENCES

- Cecconi M., Evans L., Levy M., Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet*, 2018, vol. 392, pp. 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- Shetty A., Macdonald S.P.J., Keijzers G., Williams J.M. Review article: Sepsis in the emergency department – Part 2: Investigations and monitoring. *Emerg Med Australas*, 2018, vol. 30, no. 1, pp. 4–12. DOI: 10.1111/1742-6723.12924.
- Zhang S., Luan X., Zhang W., Jin Z. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers for early-onset neonatal sepsis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2021, vol. 31, pp. 821–824.
- Gaies M.G., Jeffries H.E., Niebler R.A. et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU system registries. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2014, vol. 15, pp. 529–537. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000153.
- Donohue J.E., Yu S., Gall C., Rice T.B. Vasoactive-Inotropic Score (VIS) is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) and Virtual PICU System Registries. *Pediatric critical care medicine*, 2015, vol. 15, pp. 529–537. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000153.
- Song J., Cho H., Park D.W. et al. Vasoactive-inotropic score as an early predictor of mortality in adult patients with sepsis. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 495.
- Huang A.C.C., Lee T.Y.T., Ko M. et al. Fluid balance correlates with clinical course of multiple organ dysfunction syndrome and mortality in patients with septic shock. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 12, pp. e0225423. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0225423.
- Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*, 2017, vol. 39, pp. 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
- Velissaris D., Pantzaris N.-D., Bountouris P., Gogos C. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2018, vol. 56, pp. 153–157. DOI: 10.2478/rjim-2018-0005.
- Chan A.S., Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*, 2020, vol. 12, pp. 448–453. DOI: 10.14740/jocmr4240.
- Jiang J., Liu R., Yu X. et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 2019, vol. 37, pp. 1482–1489. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.10.057.
- Li X., Liu C., Mao Z. et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 647. DOI: 10.1186/s13054-020-03374-8.
- Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M., Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 7, pp. 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636.

14. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissières P., Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response Syndrome*. *Crit Care Med*, 2013, vol. 41, pp. 820–832. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318274647d.
15. Veenith T., Martin H., Le Breuilly M. et al. High generation of reactive oxygen species from neutrophils in patients with severe COVID-19. *Sci Rep*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 10484. DOI: 10.1038/s41598-022-13825-7.
16. Laforge M., Elbim C., Frère C. et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology. Nature Research*, 2020, vol. 20, no. 9, pp. 515–516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
17. Song J., Cho H., Won Park D. et al. Clinical medicine vasoactive-inotropic score as an early predictor of mortality in adult patients with sepsis. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, pp. 495. DOI: 10.3390/jcm100.
18. Huang Z., Fu Z., Huang W., Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 2020, vol. 38, pp. 641–647. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.10.023.
19. Spoto S., Lupoi D.M., Valeriani E. et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in septic patients outside the intensive care unit. *Medicina (B Aires)*, 2021, vol. 57, pp. 811. DOI: 10.3390/medicina57080811.
20. Bangash M.N., Kong M., Pearse R.M. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol*, 2012, vol. 165, pp. 2015–2033. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01588.x.
21. Kallekkattu D., Rameshkumar R., Chidambaram M. et al. Threshold of inotropic score and vasoactive-inotropic score for predicting mortality in pediatric septic shock. *Indian J Pediatr*, 2022, vol. 89, pp. 432–437. DOI: 10.1007/s12098-021-03846-x.
22. Bime C., Zhou T., Wang T. et al. Reactive oxygen species-associated molecular signature predicts survival in patients with sepsis. *Pulm Circ*, 2016, vol. 6, pp. 196–201. DOI: 10.1086/685547.
23. Belletti A., Lerosé C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021, vol. 35, pp. 3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117.
24. Macdonald S. Fluid Resuscitation in patients presenting with sepsis: current insights. *Open Access Emerg Med*. 2022, vol. 14, pp. 633. DOI: 10.2147/OAEM.S363520.
25. Monnet X., Marik P.E., Teboul J.L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*, 2016, vol. 6, pp. 111. DOI: 10.1186/S13613-016-0216-7.
26. Hyun D.G., Ahn J.H., Huh J.W. et al. Impact of a cumulative positive fluid balance during the first three ICU days in patients with sepsis, pp. a propensity score-matched cohort study. *Ann Intensive Care*, 2023, vol. 13, pp. 1–9. DOI: 10.1186/S13613-023-01178-X/FIGURES/4.
27. Crimi E., Sica V., Williams-Ignarro S. et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med*, 2006, vol. 40, pp. 398–406. DOI: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2005.10.054.
28. Ibarz M., Boumendil A., Haas L.E.M. et al. Sepsis at ICU admission does not decrease 30-day survival in very old patients: a post-hoc analysis of the VIP1 multinational cohort study. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, pp. 1–12. DOI: 10.1186/S13613-020-00672-W/TABLES/3.
29. Shim H., Jang J.Y., Lee S.H., Lee J.G. Correlation of the oxygen radical activity and antioxidants and severity in critically ill surgical patients – study protocol. *World Journal of Emergency Surgery*, 2013, vol. 8, pp. 1–4. DOI: 10.1186/1749-7922-8-18/TABLES/1.
30. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y. et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*, 2008, vol. 12, no. 3, pp. R74. DOI: 10.1186/CC6916.
31. Marik P.E., Byrne L., van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: The great 30 mL per kg hoax. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, vol. 12, Suppl 1, pp. S37–S47. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.84.
32. Zhang L., Xu F., Li S. et al. Influence of fluid balance on the prognosis of patients with sepsis. *BMC Anesthesiol*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 269. DOI: 10.1186/s12871-021-01489-1.
33. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S. et al. Four phases of intravenous fluid therapy, pp. a conceptual model. *Br J Anaesth*, 2014, vol. 113, pp. 740–747. DOI: 10.1093/BJA/AEU300.
34. Biswal S., Remick D.G. Sepsis: redox mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2007, vol. 9, pp. 1959. DOI: 10.1089/ARS.2007.1808.
35. Fataya E., Fadrian, Noer M., Elvira D. et al. Characteristics of adult sepsis patients admitted to department of internal medicine, Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, Indonesia. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 2023, vol. 7, pp. 3191–3198. DOI: 10.37275/BSM.V7I3.791.
36. Abu-Humaidan A.H.A., Ahmad F.M., Al-Binni M.A. et al. Characteristics of adult sepsis patients in the intensive care units in a tertiary hospital in Jordan: An observational study. *Crit Care Res Pract*, 2021, vol. 2021, pp. 2741271. DOI: 10.1155/2021/2741271.
37. Abe T., Ogura H., Shiraishi A. et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: The FORECAST study. *Crit Care*, 2018, vol. 22, pp. 1–12. DOI: 10.1186/S13054-018-2186-7/TABLES/7.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Purwoko

MD, PhD. Consultant Cardiovascular, Consultant Obstetric, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret/ Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Indonesia. E-mail: purwokoanest@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6780-1687

Fitri Hapsari Dewi

MD, PhD. Consultant Obstetric, Specialist Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret/ Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Indonesia. E-mail: fitrihapsariid@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4388-4662

Prasdhika Arie Prihandana

MD, Resident of Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret/ Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Indonesia. E-mail: arkaprihandana@gmail.com, ORCID: 0009-0005-9169-7513

Fitri Hapsari Dewi

MD, PhD, Head Of Institution, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret/ Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Indonesia. E-mail: fitrihapsariid@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4388-4662



Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития

С. А. ФОМИН¹, Д. О. ИВАНОВ², К. В. ПШЕНИСНОВ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², Л. В. ДИТКОВСКАЯ², А. М. ФОМИН³

¹ Клинический госпиталь «Мать и Дитя Лахта», филиал ООО «ХАВЕН», Санкт-Петербург, РФ

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

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва, РФ

Введение. Надпочечниковая недостаточность часто встречается при критических состояниях неонатального периода и имеет неспецифические симптомы, что значительно затрудняет ее диагностику.

Цель – изучить гормональный статус новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР) в зависимости от исхода лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Дизайн исследования – наблюдательное, динамическое ретроспективное сравнительное исследование. Обследовано 60 новорожденных: 26 здоровых и 34 – с ВПР. В зависимости от тяжести состояния дети с ВПР были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты в крайне тяжелом, а во 2-ю – в стабильном состоянии. Исследовали концентрацию 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, дегидроэпиандростерона, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона при поступлении в ОРИТ, сразу после операции и в первые сутки после нее.

Результаты. У всех детей с ВПР концентрация 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона до операции была значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, при этом в 1-й группе она была минимальной. После операции концентрация предшественников кортизола оставалась низкой, однако его уровень значительно увеличился, особенно у детей 1-й группы. Фактором риска летального исхода у новорожденных с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, является отношение 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон, как на момент поступления в ОРИТ (AUC = 0,821; чувствительность = 68,97; специфичность = 100; p = 0,0002; cut-off < 1,52); так и в первые сутки после операции (AUC = 0,807; чувствительность = 79,3; специфичность = 80; p = 0,025; cut-off = 0).

Заключение. Увеличение концентрации кортизола на фоне низкого уровня гормонов-предшественников и уменьшения отношения 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон в первые сутки после операции является маркером неблагоприятного течения послеоперационного периода и исхода.

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки развития, надпочечниковая недостаточность, кортикостероиды, интенсивная терапия, летальный исход

Для цитирования: Фомин С. А., Иванов Д. О., Пшенисн К. В., Александрович Ю. С., Дитковская Л. В., Фомин А. М. Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 69–77. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-69-77.

The effect of the steroid profile on the severity and the outcome of treatment of newborns with congenital malformations

S. A. FOMIN¹, D. O. IVANOV², K. V. PSHENISNOV², YU. S. ALEKSANDROVICH², L. V. DITKOVSKAYA², A. M. FOMIN³

¹ MD GROUP «Clinical Hospital» Lakhta, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Medical Education, Moscow, Russia

Introduction. Adrenal insufficiency is often found in critical conditions of the neonatal period and has nonspecific symptoms, which greatly complicates its diagnosis.

The **objective** was to study the hormonal status of newborns with congenital malformations (CM according to the outcome of treatment in the intensive care unit.

Materials and methods. Study design – observational, dynamic retrospective comparative study. 60 newborns were examined: 26 healthy and 34 with CM. Depending on the severity of the condition, children with CM were divided into two groups. Group I included patients in an extremely severe condition, and in group II – in a stable condition. We studied the concentration of 17-hydroxypregnenolone, aldosterone, dehydroepiandrosterone, cortisol, cortisone, corticosterone, progesterone, testosterone, estradiol and 17-hydroxyprogesterone upon admission to the ICU, immediately after surgery and on the first day after it.

Results. In all children with CM, the concentration of 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, progesterone and dehydroepiandrosterone before surgery was significantly lower compared to healthy newborns, while in group I, it was minimal. After surgery, the concentration of cortisol precursors remained low, but its level increased significantly, especially in children of group I. A risk factor for lethal outcome in newborns with CM needing treatment in the ICU is the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio, both at the time of admission to the ICU (AUC = 0.821; sensitivity = 68.97; specificity = 100; p = 0.0002; cut-off < 1.52); and on the first day after surgery (AUC = 0.807; sensitivity = 79.3; specificity = 80; p = 0.025; cut-off = 0).

Conclusion. The increase in the concentration of cortisol against the background of low level of hormone precursors and the reduction of the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio in the first day after surgery is a marker of an adverse course of the postoperative period and outcome.

Key words: newborns, congenital malformations, adrenal insufficiency, corticosteroids, intensive care, lethal outcome

For citation: Fomin S. A., Ivanov D. O., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Ditkovskaya L. V., Fomin A. M. The effect of the steroid profile on the severity and the outcome of treatment of newborns with congenital malformations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 69–77. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-69-77.

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

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

Введение

Надпочечниковая недостаточность – одно из наиболее грозных проявлений критических состояний как у взрослых, так и у детей, при этом у новорожденных ее признаки очень часто скрываются под маской других патологических процессов: респираторного дистресса, расстройств водно-электролитного и углеводного балансов, артериальной гипотензии и др. [3, 4, 7, 11].

Одной из причин надпочечниковой недостаточности является родовой катарсис, представляющий собой мощнейший стресс для плода и новорожденного, обусловленный одновременным воздействием множества факторов окружающей среды, однако в норме эта реакция адаптации направлена на максимально быструю перестройку всех органов и систем к функционированию в условиях гравитации [6].

Именно выраженный катехоламиновый всплеск даже у здорового новорожденного лежит в основе синдрома «только что родившегося ребенка» и способствует максимально быстрому реагированию на изменение ключевых путей метаболизма [6]. Таким образом, стресс – обязательное условие поддержания гомеостаза на протяжении всей жизни [2, 6].

Развитие дистресса, проявлением которого является и транзиторная надпочечниковая недостаточность критических состояний, приводит к повреждению структур на всех уровнях функционирования, что лежит в основе синдрома полиорганной дисфункции, особенно в раннем неонатальном периоде [3, 6, 7].

Относительную недостаточность надпочечников у новорожденных следует исключать при значительном снижении концентрации кортизола в крови на фоне выраженных гемодинамических нарушений и расстройств системной гипоперфузии (артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, необходимость в волемической нагрузке, систолическая дисфункция левого желудочка). В то же время вопрос об уровне кортизола в крови, при котором развивается надпочечниковая недостаточность, остается открытым [3].

В неонатальном периоде острая надпочечниковая недостаточность нередко встречается при сепсисе, интранатальной асфиксии и врожденных пороках развития [3, 4, 6, 9–11]. В ряде случаев она возникает у доношенных новорожденных, перенесших различные операции, особенно кардиохирургические вмешательства с применением искусственного кровообращения [8, 9].

Следует отметить, что, несмотря на многочисленные исследования, посвященные особенностям клинико-лабораторного статуса у новорожденных при различных критических состояниях, работы, оценивающие уровень гормонов в раннем неонатальном периоде, весьма немногочисленны, а имеющиеся в них выводы носят предварительный характер, что особенно актуально для детей с врожденными пороками развития. Остается нерешенным вопрос и в отношении необходимости применения кортико-

стероидов при различных жизнеугрожающих состояниях неонатального периода, что явилось основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития в зависимости от исхода лечения отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования – многоцентровое, наблюдательное, динамическое ретроспективное сравнительное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 5/4 от 12 мая 2016 г.).

Обследовано 34 новорожденных с ВПР, 17 мальчиков и 17 девочек, находившихся на лечении в ОРИТ СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1» в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Срок гестации составил 39,23 (38–40) недель, родоразрешение через естественные родовые пути было у 22 (65%) и путем кесарева сечения – у 12 (35%) детей. Стимуляцию родовой деятельности осуществляли с помощью баллона-расширителя (15%), местного применения динопростона (20%) и амниоцентеза (7,5%).

Критерии включения: а) срок гестации 37 – 41 неделя; б) наличие изолированного врожденного порока развития, требующего экстренного хирургического лечения.

Критерии не включения: а) наличие в первые сутки до операции клинико-лабораторных признаков инфекции; б) множественные врожденные пороки развития.

Критерии исключения: а) несогласие родителей ребенка на участие в исследовании на любом из этапов; б) летальный исход в течение 72 часов после операции; в) развитие в раннем послеоперационном периоде септического шока.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Среди врожденных пороков развития преобладали правосторонняя ложная диафрагмальная грыжа (25%), атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (20%), синдром Ледда (10%) и омфалоцеле (15%). Также были выявлены кистозное удвоение слепой кишки (5%), болезнь Гиршпрунга (5%), киста яичника (15%) и лимфангиома забрюшинного пространства (5%). В 4,3% (1 беременность) имело место экстракорпоральное оплодотворение, в 34% (8 матерей) в анамнезе было оперативное родоразрешение. Кроме этого, в 17% (4 родов) случаев отмечались длительные роды, обусловленные вторичной слабостью родовой деятельности. Состояние детей при рождении было средней степени тяжести, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7,5 (6–8), а на 5-й – 8,0 (7–9) баллов.

Таблица 1. Характеристика новорожденных с врожденными пороками развития

Table 1. Characteristics of newborns with congenital malformations

Параметр	Me (LQ–HQ)
Возраст матери	30,17 (28–32)
Номер беременности	2,5 (1–3)
Срок гестации	39,23 (38–40)
Длительность родов, часы	8,08 (6,2–9,1)
Безводный промежуток, часы	7,53 (4,2–9,1)
Вес ребенка, г	3317,3 (4400–2220)
Оценка по Апгар на первой минуте, баллы	7,50 (6–8)
Оценка по Апгар на пятой минуте, баллы	8,0 (7–9)
Возраст на момент поступления в ОРИТ, дни	1,5 (1–2)
Возраст на момент операции, дни	2,5 (1–4)
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	5,2 (12–1)
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	5,0 (4,0–7,0)
Выздоровление	29 (85,3%)
Летальный исход	5 (14,7%)

Таблица 2. Оценка вероятности летального исхода

Table 2. Assessment of the probability of death

Параметр	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 19)	p
Потребность в ИВЛ до операции, абс. / %	15 / 100	5 / 26,3	0,001
Длительность ИВЛ до операции, часы	16 (6–22)	0 (0–3)	0,001
Общая длительность ИВЛ до операции, часы	184 (72–240)	44 (24–77)	0,001
Индекс оксигенации до операции	211 (83–95)	320 (313–433)	0,002
Дефицит оснований до операции	–4,2 (–2,6 – –7,4)	–2,9 (–1,4 – 3,9)	0,017
Кислородная зависимость до операции, %	0,4 (0,35–1,0)	0,3 (0,21–0,3)	0,028
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	50 (44–59)	54 (48–57)	> 0
Оценка по шкале ASA	2,66 (2–3)	1,26 (1–2)	0,001
Концентрация лактата, ммоль/л	3,2 (2,5–4,2)	1,8 (1,4–2,2)	0,008
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	9,0 (8,0–10,0)	2,0 (2,0–3,0)	0
Летальность, абс. / %	0	5 (26,3%)	0,001
Количество детей, получавших гидрокортизон, абс. / %	11 / 73,3	15 / 78,9	0,001
Курсовая доза гидрокортизона гемисукцината, мг/кг	2 (1–9)	2 (0–6)	> 0,05

Средний возраст детей на момент выполнения хирургического вмешательства составил 2,5 (1–4) суток. В 54% случаев операции были выполнены в течение первых суток, в 90% – не позднее 2 суток жизни. У всех детей применяли общую внутривенную анестезию (пропофол, фентанил).

В зависимости от тяжести состояния в периоперационном периоде дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты в крайне тяжелом состоянии, с высоким риском летального исхода (ВРЛИ), а во 2-ю – дети в относительно стабильном состоянии, у которых вероятность летального исхода была невысока (НРЛИ). Риск летального исхода оценивали на основании шести критериев: а) потребность в ИВЛ до операции; б) индекс оксигенации до операции; в) выраженность метаболического ацидоза; г) оценка состояния по системе ASA; д) кислородная зависимость; е) показатели среднего артериального давления, гиперлактатемия. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

С целью коррекции гемодинамических нарушений 11 (73,3%) детей в 1-й группе и 15 (78,9%) во 2-й получали гидрокортизона гемисукцинат, курсовая доза которого составила 2 мг/кг.

В качестве контрольной группы в исследование было включено 26 здоровых новорожденных, родившихся в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», среди них было 12 (46,1%) мальчиков и 14 (53,9%) девочек. Средний срок гестации составил 39,4 (38 – 41) недели, вес при рождении 3287 (2750 – 4020) г, оценка по шкале Апгар на первой минуте 8,75 (8 – 9), а на пятой – 9,38 (8 – 10) баллов.

Методы исследования. С целью оценки гормонального статуса оценивали концентрацию 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, ДГЭА, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона. Исследование проводили на 3 этапах: при поступлении в ОРИТ (до назначения экзогенных кортикостероидов), сразу после операции и в первые сутки послеоперационного периода.

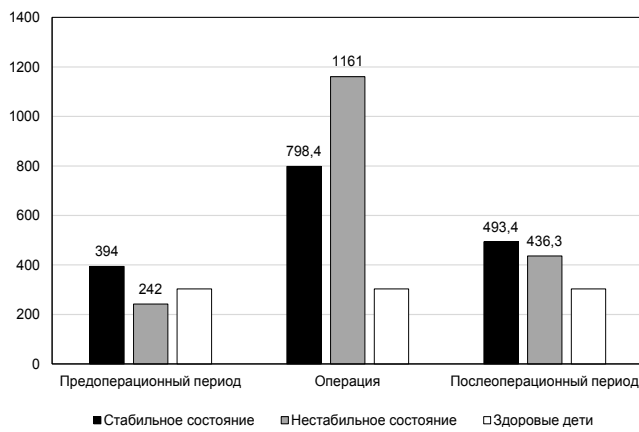


Рис. 1. Концентрация кортизола у новорожденных с ВПР в зависимости от тяжести состояния

Fig. 1. Cortisol concentration in newborns with CM depending on the severity of the condition

Забор проб крови проводили из периферической вены в объеме 2,0 мл шприцами фирмы «B Braun» в пробирки «BDV acutainer SSTII Advance 367955», содержащих активатор свертывания и гель. Не позднее чем через 10 мин после забора крови проводили ее центрифугирование на центрифуге «Liston» (C2204) со скоростью 3000^{-1} в течение 10 мин. Полученная надосадочная сыворотка отбиралась в пробирки BDV acutainer SSTII Advance 367955 в объеме 5 мл. После отбора материал подвергался быстрому замораживанию при температуре 45°C . Исследование выполняли на жидкостном хроматографе «Масс-спектрометр ЖХ/МС Ionsense DART».

Специальные гистологические исследования последствий не проводили, однако во всех случаях были выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности и неспецифические воспалительные явления (от незначительных до умеренных).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программных средств пакета STATISTICA v.10.0. Учитывая, что полученные данные не соответствовали закону о нормальном распределении, все результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (HQ) квартилей. Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки прогностической значимости клинико-лабораторных показателей использовали ROC-анализ. За критический уровень значимости во всех случаях было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании концентрации кортизола, кортизона и кортикостерона в предоперационном периоде установлено, что у новорожденных с ВПР и НРЛИ она была значительно выше, чем у здоровых новорожденных, в то время как у детей с ВРЛИ имело место выраженное снижение по сравнению с

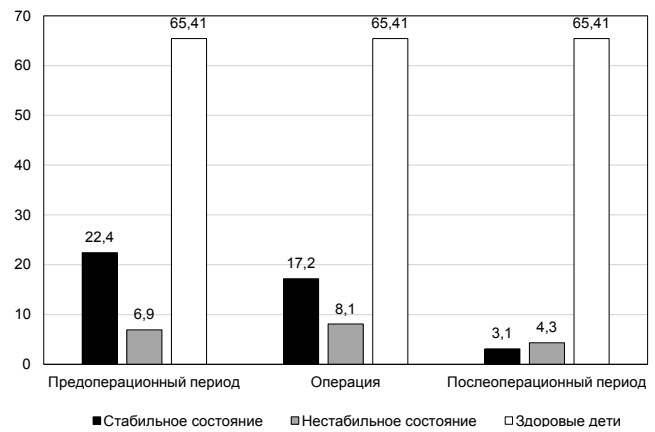


Рис. 2. Концентрация 17-гидроксипрегненолона у новорожденных с врожденными пороками развития в зависимости от тяжести состояния

Fig. 2. Concentration of 17-hydroxypregnenolone in newborns with congenital malformations, depending on the severity of the condition

детьми без ВПР и с пациентами с НРЛИ, что явилось статистически значимым: $p < 0,05$ (рис. 1).

Концентрация 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона у всех детей с ВПР независимо от степени риска летального исхода до операции была статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, при этом у пациентов с ВПР и ВРЛИ это снижение было более выраженным ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наиболее высокая концентрация альдостерона перед операцией имела место у новорожденных с ВПР и ВРЛИ. Отношение 17-гидроксипрегненолон/кортизол у детей с ВПР было значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, хотя различия между группами в зависимости от риска летального исхода отсутствовали. Отношение 17-гидроксипрегненолон/ДГЭА было максимально высоким у детей с высоким риском летальности.

Максимальный уровень кортизола после операции был зарегистрирован у детей с врожденными пороками развития и ВРЛИ, что явилось статистически значимым.

Концентрация кортикостерона после операции у детей с ВПР и НРЛИ значительно снизилась, что явилось статистически значимым по сравнению с показателем I этапа исследования, хотя у детей с ВРЛИ она была минимальной ($p < 0,05$).

Учитывая, что 26 (76,5%) детей с ВПР получали внутривенно гидрокортизона гемисукцинат, была оценена концентрация гормонов-предшественников кортизола. Установлено, что уровень 17-гидрокси-прегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона был значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, при этом у пациентов с ВПР и ВРЛИ он был минимальным ($p < 0,05$). Уровень альдостерона в крови не претерпел существенных изменений по сравнению с предоперационным периодом и оставался на максимальном уровне у детей с ВРЛИ.

Таблица 3. Концентрация гормонов у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде

Table 3. Hormone concentration in newborns with congenital malformations in the perioperative period

Параметр, нмоль/л	Здоровые дети	Низкий риск ЛИ	Высокий риск ЛИ	p
<i>Предоперационный период</i>				
17 ОН Прегненолон, нмоль/л	65,41 (8,4–102,1)	22,4 (8,7–38,8)	6,9 (5,2–17,1)	0,001
17 ОН Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,91–11,93)	1,24 (1,1–1,4)	0 (0–1,29)	0,001
Кортизол, нмоль/л	303,29 (12,2–509,3)	394 (235–563)	242 (12,9–404)	0,015
Кортизон, нмоль/л	251,94 (87,3–371,9)	271,9 (102,4–374,4)	153 (13,3–335,1)	0,009
Прогестерон, нмоль/л	70,56 (20,7–186,4)	13,4 (5,01–36,94)	3,57 (1,48–21,3)	0,001
Альдостерон, нмоль/л	< 0,29	0,75 (0,44–3,2)	2,4 (0–4,1)	0,001
ДГЭА, нмоль/л	86,9 (2,14–201,2)	24,58 (1,85–97,2)	1,82 (0,63–5,64)	0,001
Кортикостерон, нмоль/л	24,51 (0,26–81,2)	33,75 (14,5–40,94)	0,56 (0,13–26,19)	0,001
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19–0,30)	0,07 (0,02–0,1)	0,03 (0,02–0,4)	> 0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52–3,22)	0,6 (0,2–2,9)	1,85 (0,16–3,48)	> 0,05
<i>Окончание операции</i>				
17 ОН Прегненолон, нмоль/л	65,41 (8,4–102,1)	17,2 (7,3–23,3)	8,1 (4,7–26,6)	0,001
17 ОН Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,91–11,93)	1,27 (0,7–2,85)	1,46 (0–1,84)	0,048
Кортизол, нмоль/л	303,29 (12,2–509,3)	798,4 (115,7–1873,3)	1161 (38,5–1864,6)	0,008
Кортизон, нмоль/л	251,94 (87,3–371,9)	339,1 (103,4–386,6)	196,8 (60,7–429,1)	0,014
Прогестерон, нмоль/л	70,56 (20,7–186,4)	10,62 (1,98–11,8)	5,71 (0,5–11,59)	0,002
Альдостерон, нмоль/л	< 0,29	0,43 (0–1,01)	0,57 (0–1,84)	0,039
ДГЭА, нмоль/л	86,9 (2,14–201,2)	4,53 (2,11)	1,89 (0–17,4)	0,001
Кортикостерон, нмоль/л	24,51 (0,26–81,2)	4,3 (1,03–7,7)	3,3 (0,17–6,6)	0,027
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19–0,30)	0,02 (0,005–0,07)	0,02 (0,0–0,2)	> 0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52–3,22)	1,85 (0,6–2,7)	0,43 (0,0–1,54)	> 0,05
<i>Послеоперационный период (третьи сутки)</i>				
17 ОН Прегненолон, нмоль/л	65,41 (8,4–102,1)	3,1 (0,64–5,4)	4,3 (0–18,8)	0,017
17 ОН Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,91–11,93)	0,45 (0–0,54)	0,55 (0–0,96)	> 0,05
Кортизол, нмоль/л	303,29 (12,2–509,3)	493,4 (373,3–1472,9)	436,3 (49,6–957,1)	> 0,05
Кортизон, нмоль/л	251,94 (87,3–371,9)	293,9 (241,5–341,8)	231,7 (38,7–311,1)	> 0,05
Прогестерон, нмоль/л	70,56 (20,7–186,4)	4,2 (0,47–9,22)	6,8 (0–15,78)	0,013
Альдостерон, нмоль/л	< 0,29	0,39 (0–1,43)	0 (0–1,07)	0,03
ДГЭА, нмоль/л	86,9 (2,14–201,2)	0 (0–1,87)	2,45 (0–3,88)	0,002
Кортикостерон, нмоль/л	24,51 (0,26–81,2)	1,47 (0,87–2,7)	1,15 (0,55–7,93)	0,043
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19–0,30)	0,00 (0,00–0,013)	2,70 (0,00–7,25)	> 0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52–3,22)	0,00 (0,00–3,05)	0,00 (0,00–3,64)	> 0,05

Значимая динамика отношения 17-гидроксипрегненолон/кортизол у детей с ВПР на II этапе отсутствовала. Отношение 17-гидроксипрегненолон/ДГЭА было максимально высоким у детей с ВПР и НРЛИ, а минимальным – у пациентов с ВРЛИ, при этом выявленные изменения были статистически значимыми по сравнению с I этапом исследования.

В послеоперационном периоде уровни кортизола и кортизона у детей с ВПР и НРЛИ были значительно выше по сравнению со здоровыми новорожденными ($p < 0,05$) и с пациентами с ВРЛИ, статистически значимые различия в зависимости от вероятности летального исхода отсутствовали.

Минимальная концентрация 17-гидроксипрегненолона была у новорожденных с ВПР и НРЛИ ($p = 0,017$). Уровень 17-гидроксипрогестерона у детей с ВПР был значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, но не имел различий в зависимости от вероятности развития летального исхода.

Концентрация прогестерона у детей с ВПР и ВРЛИ значимо увеличилась по сравнению с I этапом исследования, хотя оставалась существенно ниже показателей здоровых новорожденных, в то время как у пациентов с НРЛИ она значительно снизилась.

Уровень альдостерона был максимально высоким у детей с НРЛИ, что явилось статистически значимым, как по сравнению с пациентами с ВРЛИ, так и со здоровыми новорожденными.

Концентрация дегидроэпиандростерона у детей с ВПР была значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, однако у пациентов с ВРЛИ она была статистически значимо выше по сравнению с детьми с НРЛИ. Уровень кортикостерона у детей с ВПР и высоким риском летального исхода был минимальным (табл. 3).

При оценке уровня кортикостероидов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ установлено, что ста-

Таблица 4. Коэффициенты стероидных гормонов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ

Table 4. Coefficients of steroid hormones depending on the outcome of treatment in the ICU

Параметр, нмоль/л	Здоровые дети	Выздоровление	Летальный исход	p
<i>Предоперационный период</i>				
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19–0,30)	0,06 (0,02–0,09)	0,41 (0,37–0,48)	0,03
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52–3,22)	0,61 (0,16–3,25)	2,9 (1,85–29,5)	0,02
<i>Окончание операции</i>				
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19–0,3)	0,028 (0–0,19)	0 (0–0,03)	> 0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52–3,22)	1,19 (0,43–2,67)	0 (0–0)	0,03
<i>Послеоперационный период</i>				
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19–0,30)	0 (0–0,02)	0 (0–0)	> 0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52–3,22)	0,33 (0–3,38)	0 (0–1,6)	> 0,05

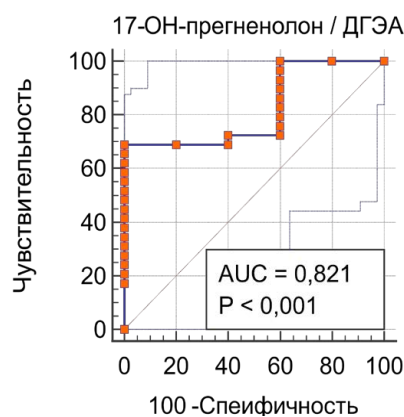
**Рис. 3. Значимость отношения 17-ОН-прегненолон/дегидроэпиандростерон в первые сутки лечения в ОРИТ для прогнозирования исхода у новорожденных с ВПР**

Fig. 3. The significance of the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio on the first day of treatment in the ICU for predicting the outcome in newborns with congenital malformations.

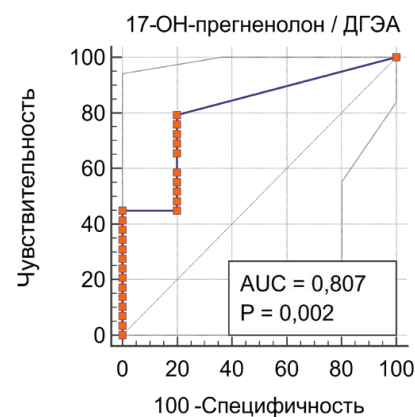
**Рис. 4. Значимость отношения 17-ОН-прегненолон/дегидроэпиандростерон сразу после операции для прогнозирования исхода у новорожденных с ВПР**

Fig. 4. The significance of the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio immediately after surgery for predicting the outcome in newborns with congenital malformations

Таблица 5. Прогностическая значимость отношения 17-ОН-прегненолон / ДГЭА для оценки вероятности неблагоприятного исхода

Table 5. The prognostic significance of the 17-OH-pregnenolone/DHEA ratio for assessing the likelihood of an adverse outcome

17-ОН-прегненолон / ДГЭА до операции		17-ОН-прегненолон / ДГЭА в первые сутки после операции	
Характеристика	Летальный исход	Характеристика	Длительная ИВЛ
Площадь под ROC кривой	0,821	Площадь под ROC кривой	0,807
Индекс Йодена	0,6897	Индекс Йодена	0,5931
Точка отсечения	≤1,52	Точка отсечения	> 0
Чувствительность	68,97	Чувствительность	79,3
Специфичность	100	Специфичность	80,0
Уровень значимости	0,0002	Уровень значимости	0,025

статистически значимые различия характерны лишь для двух коэффициентов: отношения 17-гидроксипрегненолон/кортизол и 17-ОН-прегненолон/дегидроэпиандростерон, причем только на I (до операции) и II этапах (окончание операции) исследования (табл. 4).

Установлено, что одним из факторов риска летального исхода у новорожденных с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, является отношение 17-ОН-прегненолон/дегидроэпиандростерон, которое необходимо оценивать как на момент поступления в ОРИТ ($< 1,52$), так и в первые сутки после операции ($= 0$) (табл. 5, рис. 3, 4).

Обсуждение

На основании проведенного исследования установлено, что у всех детей с врожденными пороками развития независимо от риска летального исхода имеет место значительное снижение концентрации гормонов-предшественников кортизола (рис. 4) по сравнению с показателями здоровых новорожденных: это характерно для всех этапов периоперационного периода.

Уровень кортизола, кортизона, прогестерона и дегидроэпиандростерона перед операцией у детей с

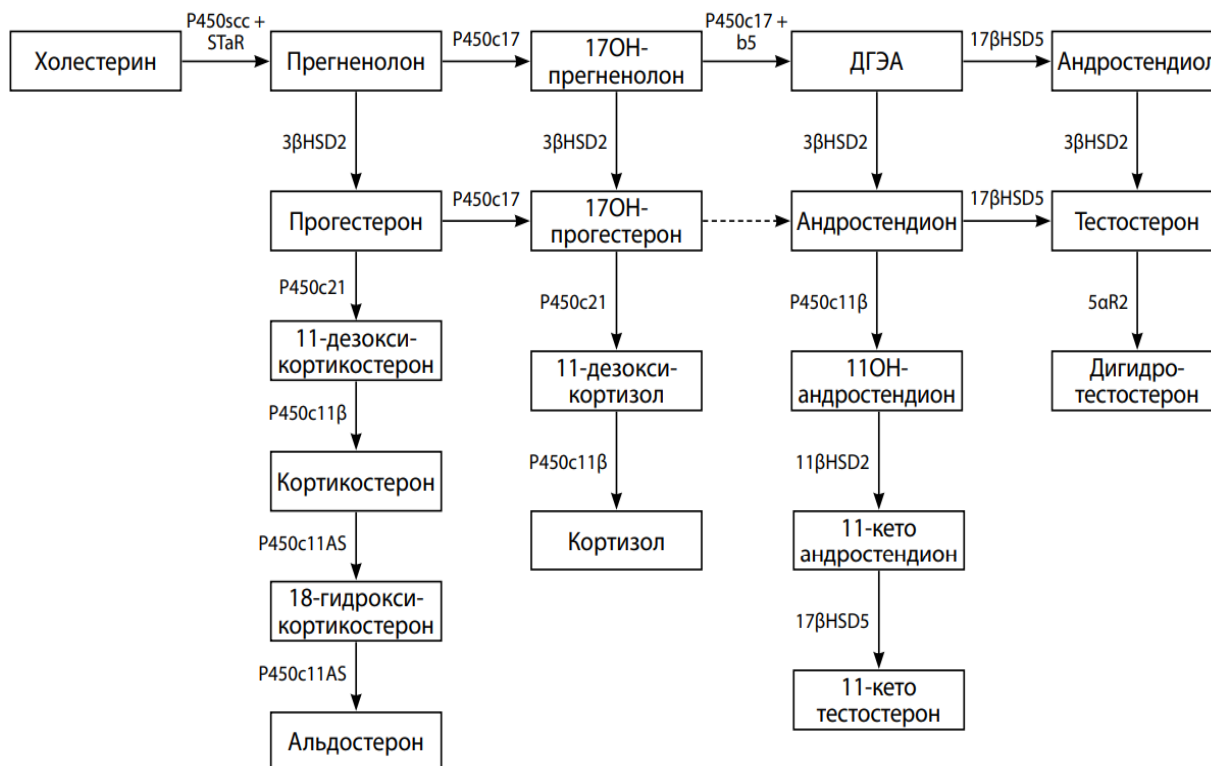


Рис. 5. Общая схема стероидогенеза
Fig. 5. The general scheme of steroidogenesis

НРЛИ был значительно ниже по сравнению с показателями здоровых новорожденных, но существенно превышал значения у пациентов с ВРЛИ, что свидетельствовало о наличии выраженного стресса у всех детей с ВПР, однако у детей с НРЛИ реакция на него была физиологической, в то время как у пациентов с ВРЛИ отмечались явные признаки дефицита кортизола и дисфункции надпочечников, что сопоставимо с данными других авторов. E. F. Fernandez et al. (2010) были получены данные, свидетельствующие о том, что низкий уровень кортизола перед операцией ассоциирован с необходимостью медикаментозной поддержки гемодинамики [9].

В первые сутки после операции уровень кортизола и кортизона у пациентов с ВРЛИ значительно увеличился, однако концентрация прогестерона, дегидроэпиандростерона, прогестерона и кортикостерона оставалась низкой как по сравнению со здоровыми новорожденными, так и детьми с НРЛИ. Вероятнее всего, это было обусловлено экзогенным введением кортикостероидов на фоне выраженных гемодинамических нарушений. Одной из причин этого может быть и то, что все указанные биологически активные вещества были использованы для синтеза кортизола – основного гормона надпочечников, направленного на адаптацию к стрессорным воздействиям, то есть в качестве основного организмом был выбран альтернативный путь стероидогенеза: «17-дегидропрегненолон – Кортизол» (рис. 5). Аналогичные результаты получены при исследовании кортизола в крови у недоношенных новорожденных, у которых максимально высокая концентрация гормона была у

умерших пациентов, при этом корреляционная зависимость с оценкой тяжести состояния по какой-либо шкале отсутствовала [14].

В раннем послеоперационном периоде на фоне уменьшения стрессорного воздействия уровень кортизола и кортизона у детей с ВРЛИ статистически значимо снизился по сравнению с показателями II этапа исследования и был сопоставим со значениями пациентов с НРЛИ, хотя концентрация кортизола существенно превышала показатели здоровых детей у всех пациентов с ВПР независимо от риска летального исхода.

Концентрация дегидроэпиандростерона в раннем послеоперационном периоде была максимальной у детей с ВРЛИ, при этом отношение 17-ОН-прегненолон/ДГЭА существенно снизилось как по сравнению с предыдущим этапом исследования, так и показателями здоровых детей. Различий в значении коэффициента 17-ОН-прегненолон/ДГЭА в зависимости в вероятности летального исхода выявлено не было.

Вероятнее всего, на фоне стабилизации состояния был запущен еще один механизм стероидогенеза: «17-дегидропрегненолон – дегидроэпиандростерон – 11-кетотестостерон» (рис. 5), поскольку запасы ферментов, позволяющих синтезировать кортизол, на фоне катаболизма критического состояния были уже израсходованы, что усугубило тяжесть состояния пациентов и явилось причиной неблагоприятного течения заболевания.

Завершая обсуждение результатов исследования, следует отметить, что они сопоставимы с имеющимися данными литературы, хотя число подобных публика-

ций крайне невелико и свидетельствует о необходимости дальнейшего научного поиска. Целесообразность оценки уровней гормонов-предшественников кортизола обусловлена тем, что при необходимости экстренного введения кортикостероидов с целью устранения гемодинамических нарушений, изолированная оценка уровня кортизола, как в крови, так и в слюне, не обладает диагностической ценностью, не отражает истинной тяжести состояния и не позволяет принять правильного тактического решения [1, 12–14].

Выводы

1. У всех новорожденных с врожденными пороками развития в предоперационном периоде имеет место дефицит гормонов-предшественников кортизола, что указывает на наличие транзиторной

надпочечниковой недостаточности в структуре критического состояния.

2. Для детей с врожденными пороками развития и низким риском летального исхода характерны более высокие показатели кортизола, кортизола и кортикостерона в предоперационном периоде, что отражает физиологические механизмы адаптации к стрессу.

3. Увеличение концентрации кортизола на фоне введения кортикостероидов и низкого уровня остальных гормонов надпочечников в первые сутки после операции у новорожденных с ВПР является ранним маркером неблагоприятного течения заболевания.

4. Для прогнозирования риска летального исхода у новорожденных с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, необходимо оценивать отношение 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон как при поступлении в ОРИТ, так и в первые сутки после операции.

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., Фомин С. А., Пшениснор К. В. Особенности гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 106–112. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патобиохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Учебник для студентов медицинских вузов. Изд-е 3-е, дополненное и исправленное. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.
3. Иванов Д. О., Сурков Д. Н., Мавропуло Т. К. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2013. – 920 с.
4. Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Адамян Л. В. и др. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 345–382. DOI: 10.14341/omet12787.
5. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. – 123 с.
6. Шабалов Н. П. Неонатология. Учебное пособие в двух томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
7. Buonocore F., McGlacken-Byrne S. M., Del Valle I. et al. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant // Front Pediatr. – 2020. – № 8. – P. 619041. DOI: 10.3389/fped.2020.619041.
8. Crawford J. H., Hull M. S., Borasino S. et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Paediatr Anaesth. – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 77–84. DOI: 10.1111/pan.13013.
9. Fernandez E. F., Montman R., Watterberg K. L. Adrenal function in newborns undergoing surgery // J Perinatol. – 2010. – Vol. 30, № 12. – P. 814–818. DOI: 10.1038/jp.2010.44.
10. Gutierrez C. E., De Beritto T. Relative Adrenal insufficiency in the preterm infant // Neoreviews. – 2022. – Vol. 23, № 5. – e328–e334. DOI: 10.1542/neo.23-5-e328.
11. Lee S. C., Baranowski E. S., Sakremath R. et al. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – № 14. – P. 1198519. DOI: 10.3389/fendo.2023.1198519.
12. Mörelus E., He H. G., Shorey S. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review // Int J Environ Res Public Health. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. E337. DOI: 10.3390/ijerph13030337.
13. Pignatti E., du Toit T., Flück C. E. Development and function of the fetal adrenal // Rev Endocr Metab Disord. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 5–21. DOI: 10.1007/s11154-022-09756-3.
14. Prelipcean I., Wynn J. L., Thompson L. et al. Absence of relationship between serum cortisol and critical illness in premature infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2021. – Vol. 106, № 4. – P. 408–412. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319970.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Fomin S.A., Pshenisnov K.V. Features of the hormonal status at newborns in critical condition. Article. *Annals of Critical Care*, 2019, vol. 4, pp. 106–112. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112.
2. Zajchik A.Sh., Churilov L.P. Pathobiochemistry (endocrine-metabolic disorders). Textbook for students of medical universities. Ed. 3rd, supplemented and corrected. SPb., ELBI-SPb, 2007, 768 p. (In Russ.)
3. Ivanov D.O., Surkov D.N., Mavropulo T.K. Water-electrolyte and endocrine disorders in infants. SPb., ООО «Inform-Navigator», 2013, 920 p. (In Russ.)
4. Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Adamyan L.V. et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 345–382. DOI: 10.14341/omet12787. (In Russ.)
5. Sele G. Stress without distress. M., Progress, 1979, 123 p. (In Russ.)
6. Shabalov N.P. Neonatology. Tutorial in two volumes. M., GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.)
7. Buonocore F., McGlacken-Byrne S.M., Del Valle I. et al. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant. *Front Pediatr*, 2020, vol. 8, pp. 619041. DOI: 10.3389/fped.2020.619041.
8. Crawford J.H., Hull M.S., Borasino S. et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 77–84.
9. Fernandez E.F., Montman R., Watterberg K.L. Adrenal function in newborns undergoing surgery. *J Perinatol*, 2010, vol. 30, no. 12, pp. 814–818. DOI: 10.1038/jp.2010.44.
10. Gutierrez C.E., De Beritto T. Relative adrenal insufficiency in the preterm infant. *Neoreviews*, 2022, vol. 23, no. 5, pp. e328–e334. DOI: 10.1542/neo.23-5-e328.
11. Lee S.C., Baranowski E.S., Sakremath R. et al. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, vol. 14, pp. 1198519. DOI: 10.3389/fendo.2023.1198519.
12. Mörelus E., He H.G., Shorey S. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. E337. DOI: 10.3390/ijerph13030337.
13. Pignatti E., du Toit T., Flück C.E. Development and function of the fetal adrenal. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, vol. 24, no. 1, pp. 5–21. DOI: 10.1007/s11154-022-09756-3.
14. Prelipcean I., Wynn J.L., Thompson L. et al. Absence of relationship between serum cortisol and critical illness in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, vol. 106, no. 4, pp. 408–412. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319970.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Клинический госпиталь «Мать и Дитя Лахта»,
филиал ООО «ХАВЕН» в г. Санкт-Петербурге,
197229, Россия, Санкт-Петербург, Лахтинский пр., 100а.

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Медицинский институт, 117198, Россия,
Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21.

Иванов Дмитрий Олегович

д-р мед. наук, профессор, ректор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168,
SPIN: 4437-9626

Фомин Сергей Александрович

зам. главного врача по неонатологии, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Клинического госпиталя «Мать и Дитя Лахта», аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: doctor-fomin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7174-3512

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,
SPIN: 8423-4294

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813,
SPIN: 2225-1630

Дитковская Лилия Викторовна

канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Lditkovskaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9407-817X,
SPIN: 5771-0580

Фомин Александр Михайлович

ассистент кафедры эндокринологии с курсом холистической медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов
E-mail: a.fomin@inbox.ru, ORCID: 0009-0009-1295-1181

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

MD GROUP «Clinical Hospital» Lakhta,
100a, Lakhtinsky pr., Saint Petersburg, 197229, Russia

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Medical Education,
21, building 3, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Ivanov Dmitriy O.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168,
SPIN: 4437-9626

Fomin Sergey A.

Deputy Chief Neonatology Physician, Head of the Department of ICU for newborns, MD GROUP «Clinical Hospital» Lakhta, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: doctor-fomin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7174-3512

Pshenishov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296,
SPIN: 8423-4294

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Healthcare Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813,
SPIN: 2225-1630

Ditkovskaya Liliya V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: Lditkovskaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9407-817X,
SPIN: 5771-0580

Fomin Alexander M.

Assistant of the Department, Department of Endocrinology with a course of Holistic Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
E-mail: a.fomin@inbox.ru, ORCID: 0009-0009-1295-1181



Эпидемиологические особенности полиорганной недостаточности у новорожденных в Кемеровской области – Кузбассе

А. В. ГОЛОМИДОВ¹, О. Г. КРЮЧКОВА¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ², А. А. ЧЕРНЫХ³, К. В. ЛУКАШОВ⁴, Е. В. МАЛЬЦЕВА⁵, В. Г. МОЗЕС⁶,
К. А. ГОЛОМИДОВ⁷, К. Б. МОЗЕС¹

¹ Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева, г. Кемерово, РФ

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

³ Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова, г. Кемерово, РФ

⁴ Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г. П. Курбатова, г. Новокузнецк, РФ

⁵ Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю. Е. Малаховского, г. Новокузнецк, РФ

⁶ Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, РФ

⁷ Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Теоретические и практические вопросы ближайшей и отдаленной предикции наступления синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и его исходов у новорожденных являются перспективным направлением неонатологии, так как позволяют предупредить врача о надвигающейся катастрофе, и открывают «окно возможности» для своевременной коррекции лечебной тактики и предупреждения осложнений.

Цель – изучить эпидемиологические особенности и медицинские последствия полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных, рожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы. Этап ретроспективного эпидемиологического анализа проводился в 2023 г. Изучали распространенность и исходы СПОН за 10-летний период (2012–2022 гг.) у доношенных и недоношенных новорожденных в Кемеровской области – Кузбассе.

Результаты. За период 2012–2022 гг. летальность детей, рожденных в критическом состоянии, снизилась в 2 раза, уменьшились доля пациентов с СПОН и персистирующей полиорганной недостаточностью (ППН), но этот феномен не привел к снижению летальности детей при развившейся СПОН. В настоящем исследовании СПОН и ППН чаще всего развивались у крайне незрелых новорожденных. Нозологии новорожденных с СПОН и ППН были представлены внутриутробной генерализованной инфекцией, врожденной пневмонией и в меньшей степени ишемией мозга и врожденными пороками развития.

Ключевые слова: новорожденные, эпидемиология, синдром полиорганной недостаточности, эпидемиология полиорганной недостаточности, персистирующая полиорганная недостаточность

Для цитирования: Голомидов А. В., Крючкова О. Г., Григорьев Е. В., Черных А. А., Лукашов К. В., Мальцева Е. В., Мозес В. Г., Голомидов К. А., Мозес К. Б. Эпидемиологические особенности полиорганной недостаточности у новорожденных в Кемеровской области – Кузбассе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 78–84. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-78-84.

Epidemiological features of multiple organ dysfunction syndrome in newborns in the Kemerovo region – Kuzbass

A. V. GOLOMIDOV¹, O. G. KRYUCHKOVA¹, E. V. GRIGORIEV², A. A. CHERNYKH³, K. V. LUKASHOV⁴, E. V. MALTSEVA⁵, V. G. MOSES⁶,
K. A. GOLOMIDOV⁷, K. B. MOSES¹

¹ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev, Kemerovo, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

³ Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named after Yu. A. Atamanov, Kemerovo, Russia

⁴ Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named after G. P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia

⁵ Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu. E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

⁶ Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

⁷ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Introduction. Theoretical and practical issues of the short-term and long-term prediction of the onset of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and its outcomes in newborns is a promising area of neonatology, since it allows a doctor to be warned about an impending catastrophe, and opens a «window of opportunity» for timely correction of treatment tactics and prevention of complications.

The **objective** was to study the epidemiological features and medical consequences of multiple organ dysfunction syndrome in full-term and premature newborns born in critical condition.

Materials and methods. The stage of retrospective epidemiological analysis was conducted in 2023. The prevalence and outcomes of MODS over a ten-year period (2012–2022) in full-term and premature newborns in the Kemerovo region-Kuzbass were studied.

Results. During the period 2012–2022, the mortality rate of children born in critical condition decreased by 2 times, the proportion of patients with MODS and persistent multiple organ dysfunction syndrome (PMODS) decreased, but this phenomenon did not lead to a decrease in the mortality rate of children with developed MODS. In the present study, MODS and PMODS most often developed in extremely immature newborns.

Conclusion. Nosologies of newborns with MODS and PMODS were represented by intrauterine generalized infection, congenital pneumonia and, to a lesser extent, cerebral ischemia and congenital malformations.

Key words: newborns, epidemiology, multiple organ dysfunction syndrome, epidemiology of multiple organ dysfunction syndrome, persistent multiple organ dysfunction syndrome

For citation: Golomidov A. V., Kryuchkova O. G., Grigoriev E. V., Chernykh A. A., Lukashov K. V., Maltseva E. V., Moses V. G., Golomidov K. A., Moses K. B. Epidemiological features of multiple organ dysfunction syndrome in newborns in the Kemerovo region – Kuzbass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 78–84. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-78-84.

Для корреспонденции:

Александр Владимирович Голомидов
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru

Correspondence:

Alexander V. Golomidov
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru

Введение

Полиорганная недостаточность у новорожденных является актуальной проблемой современной неонатологии, которая далека от своего решения. По современным представлениям, персистирующая полиорганная недостаточность (ППН) – одна из двух основных клинических траекторий пациентов с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН): если они не умирают в остром, развернутом периоде СПОН, то либо быстро восстанавливают гомеостаз, либо у них прогрессирует стойкая органная дисфункция, требующая постоянной интенсивной терапии. Проблема ППН хорошо изучена у взрослых пациентов и у детей – доказано, что смертность при ППН превышает таковую при СПОН, поэтому развитие данного осложнения считается предиктором неблагоприятного исхода при любой патологии и требует особых подходов к ведению таких пациентов. Между тем, ППН у новорожденных пока остается terra incognita современной неонатологии, так как сегодня отсутствуют общепринятые дефиниции и критерии диагноза, малоизучены патофизиология и наиболее важные клинические аспекты заболевания: эпидемиология, предикция, профилактика и интенсивная терапия. В то же время анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости и мониторинг медицинских последствий ППН у новорожденных в отдельном регионе Российской Федерации являются важными элементами профилактики заболевания, так как позволяют выявить на этой модели «слабые места» в организации помощи таким пациентам и в перспективе ее улучшить.

Цель исследования – изучить эпидемиологические особенности и медицинские последствия полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных, рожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы

Ретроспективное эпидемиологическое исследование проводили в 2023 г. Изучались распространенность и исходы СПОН и ППН за 10-летний период (2012–2022 гг.) у доношенных и недоношенных новорожденных в Кемеровской области – в Кузбассе. Для решения этой задачи проведен анализ информации, содержащейся в следующих источниках: отчеты – форма № 14 2012–2022 гг.; форма № 30 2012–2022 гг.; форма № 32 2012–2022 гг.

Указанные формы и данные предоставлены ГАУЗ «Кемеровский областной медицинский информационно-аналитический центр имени Р. М. Зельковича».

Дополнительно изучались распространенность и исходы СПОН и ППН за 10-летний период (2012–2022 гг.) у доношенных и недоношенных новорожденных в 4 крупных лечебных учреждениях

третьего уровня Кемеровской области, в которых согласно региональному приказу маршрутизации оказывалась помощь таким пациентам (ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева», ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова», ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г. П. Курбатова», ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю. Е. Малаховского»). Для решения этой задачи проведен анализ информации, содержащейся в историях болезни.

Критериями включения пациентов в исследование являлось: наличие у новорожденного СПОН по критериям nSOFA (3 балла и более) [14]; наличие у новорожденного ППН по критериям Н. Demirkiran (2021) – время пребывания в ОРИТ не менее 7 дней у доношенного и не менее 14 дней у недоношенного новорожденного в сочетании хотя бы с одним дополнительным критерием: длительной ИВЛ, трахеостомией, сепсисом, тяжелой раной (ожог) или травмой, энцефалопатией, черепно-мозговой травмой, эпилептическим статусом, послеоперационным и нервно-мышечным заболеванием.

Критериями исключения из исследования являлось отсутствие у новорожденных СПОН и ППН.

В исследовании проводили расчет абсолютных и относительных (на 1000 новорожденных) показателей и расчет темпов прироста/убыли с помощью метода наименьших квадратов. Полученные показатели представлены в виде медианы и 24;75 квартиль. Сравнение относительных величин осуществляли при помощи критерия χ^2 .

Результаты

Частота госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных в критическом состоянии в Кемеровской области – Кузбассе за 10-летний период составила 5,5 [4,5; 6,4] %. Летальность новорожденных, госпитализированных в ОРИТ в критическом состоянии в Кузбассе за 10-летний период, составила 4,7 [3,9; 6,0] %. Динамика количества новорожденных, госпитализированных в критическом состоянии в ОРИТ, и их летальность в период 2012–2022 гг. представлена в таблице.

Распространенность СПОН среди всех госпитализированных в ОРИТ новорожденных за 10-летний период составила 14,1 [12,2; 20,3] %, летальность – 25,1 [22,0; 30,7] %. Динамика распространенности СПОН и летальности среди пациентов с СПОН, госпитализированных в ОРИТ в критическом состоянии в период 2012–2022 гг., представлена на рис. 1, 2.

Распространенность ППН у новорожденных с СПОН, госпитализированных в ОРИТ за 10-летний период, составила 56,8 [42,5; 80,5]%, летальность – 14,5 [9,3; 19,3] %. Динамика распространенности

Новорожденные, госпитализированные в критическом состоянии в ОРИТ в период 2012–2022 гг. в Кемеровской области (Кузбассе)

Newborns hospitalized in critical condition in the ICU in the period 2012–2022 in the Kemerovo region (Kuzbass)

Год	Количество новорожденных (абс.)	Госпитализировано в ОРИТ (абс.)	Госпитализировано в ОРИТ (%)	Умерло в ОРИТ (абс.)	Летальность (%)
2012	36960	1469	3,9	110	7,4
2013	36666	1535	4,1	98	6,3
2014	35349	1607	4,5	84	5,2
2015	33491	1700	5,1	102	6
2016	36657	1660	4,5	82	4,9
2017	28088	1685	5,9	75	4,4
2018	26275	1695	6,4	56	3,3
2019	23846	1815	7,6	82	4,5
2020	22568	1359	6,0	54	3,9
2021	21579	1514	7,0	54	3,5
2022	19670	1541	7,8	56	3,6

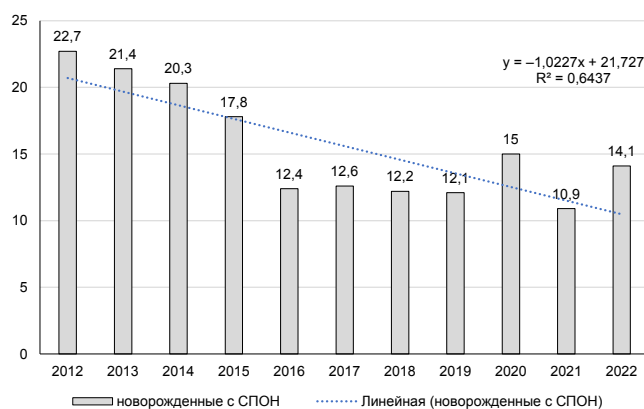


Рис. 1. Распространенность СПОН у новорожденных, госпитализированных в ОРИТ в период 2012–2022 гг. в Кемеровской области (Кузбассе) (пунктирной линией обозначена линия тренда)

Fig. 1. Prevalence of newborns hospitalized in the ICU in the period 2012–2022 in the Kemerovo region (Kuzbass) (the dotted line indicates the trend line)

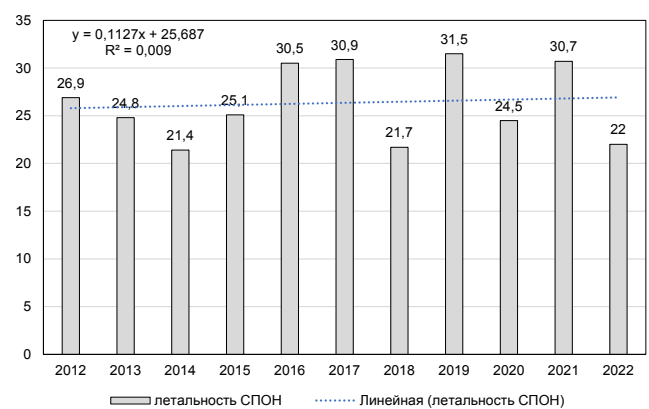


Рис. 2. Летальность новорожденных с СПОН, госпитализированных в ОРИТ в период 2012–2022 гг. в Кемеровской области (Кузбассе) (пунктирной линией обозначена линия тренда)

Fig. 2. Mortality of newborns with MODS hospitalized in the ICU in the period 2012–2022 in the Kemerovo region (Kuzbass) (the dotted line indicates the trend line)

ППН и летальности у новорожденных с СПОН представлена на рис. 3, 4.

Структура причин СПОН и ППН у новорожденных, госпитализированных в ОРИТ за 10-летний период представлена на рис. 5.

Распространенность осложнений у новорожденных с СПОН и ППН за 10-летний период представлена на рис. 6. Из стационара были выписаны 80,8% новорожденных с ППН, из них 4,5% на момент выписки имели паллиативный статус. Остальные 19,2% новорожденных переводились в хирургические стационары: из них 43% – на этапную хирургическую коррекцию врожденных пороков развития, 26% – на этапную хирургическую коррекцию на органах желудочно-кишечного тракта, 31% – на коррекцию гидроцефального синдрома.

Обсуждение

Эпидемиология ППН у новорожденных точно не установлена [13]. Считается, что у взрослых СПОН переходит в ППН примерно в 5–10% случаев, но эти

данные актуальны только для развитых стран [7]. У детей частота ППН также находится в большом диапазоне значений – 1–31%, в то же время частота ППН у новорожденных точно не известна [3]. Поэтому изучение эпидемиологии ППН за 10-летний период в крупном промышленном регионе, в котором созданы два крупных центра, где аккумулируются такие пациенты, представляет большой научный и практический интерес.

В целом, полученные эпидемиологические данные в полной мере отражают современные тенденции в теории и практике критических состояний в неонатологии. Проведенный анализ демонстрирует, что за 10-летний период произошел более чем двухкратный рост доли детей в критическом состоянии, госпитализированных в ОРИТ: с 3,9% до 7,8%, который, однако, в динамике сопровождался двукратным снижением летальности таких пациентов: с 7,4 до 3,6%, что в целом соответствует современным тенденциям в развитых и развивающихся странах [2, 12].

Большинство исследователей выделяют СПОН ведущим фактором, определяющим прогноз

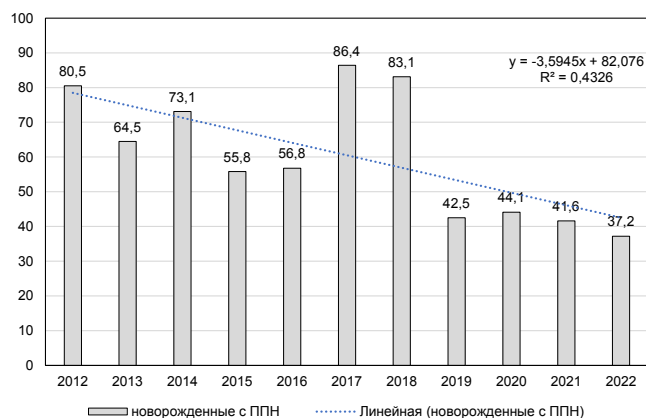


Рис. 3. Распространенность ППН у новорожденных с СПОН, госпитализированных в ОРИТ в период 2012–2022 гг. в Кемеровской области (Кузбассе) (пунктирной линией обозначена линия тренда)

Fig. 3. The prevalence of PMODS in newborns with MODS hospitalized in the ICU in the period 2012–2022 in the Kemerovo region (Kuzbass) (the dotted line indicates the trend line)

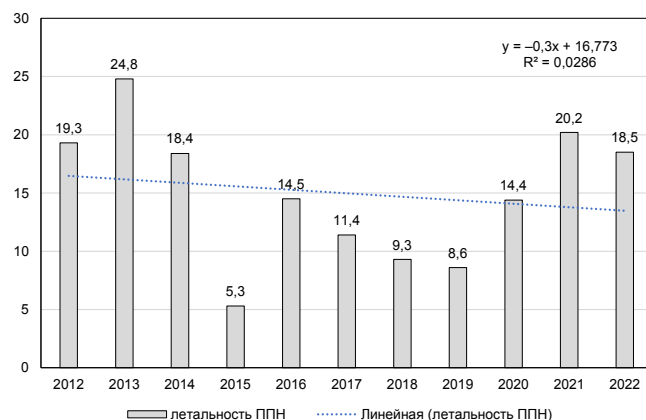


Рис. 4. Летальность у новорожденных с ППН, госпитализированных в ОРИТ в период 2012–2022 гг. в Кемеровской области (Кузбассе) (пунктирной линией обозначена линия тренда)

Fig. 4. Mortality in newborns with PMODS hospitalized in the ICU in the period 2012–2022 in the Kemerovo region (Kuzbass) (the dotted line indicates the trend line)

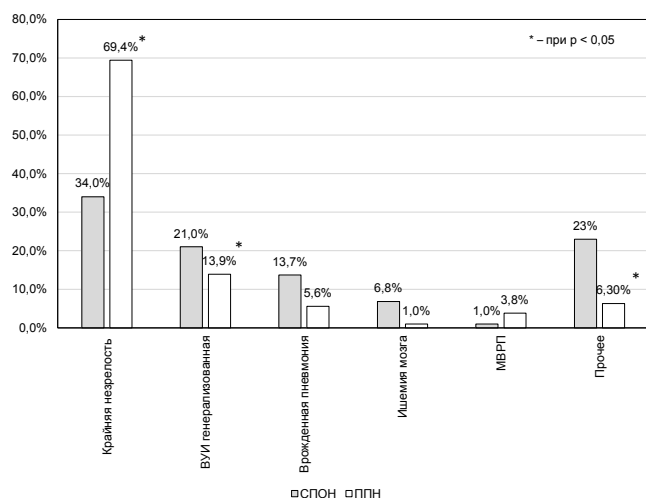


Рис. 5. Структура причин СПОН и ППН у новорожденных, госпитализированных в ОРИТ в Кемеровской области (Кузбассе) в период 2012–2022 гг.: ВУИ – внутриутробная инфекция; МВРП – множественные врожденные пороки развития

Fig. 5. The structure of the causes of MODS and PMODS in newborns hospitalized in the ICU in the Kemerovo region (Kuzbass) in the period 2012–2022

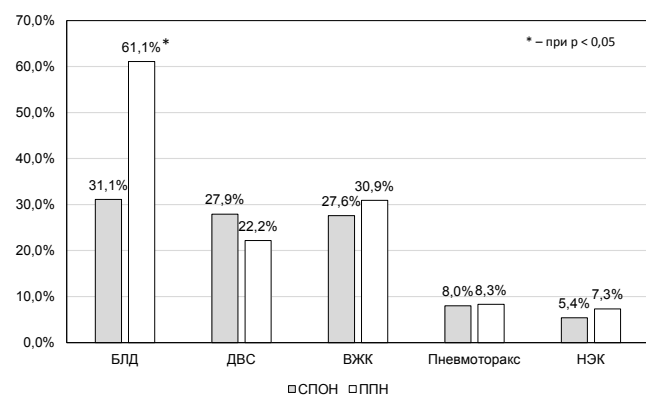


Рис. 6. Распространенность осложнений СПОН и ППН у новорожденных, госпитализированных в ОРИТ в Кемеровской области (Кузбассе) в период 2012–2022 гг.: БЛД – бронхолегочная дисплазия; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; НЭК – некротизирующий энтероколит

Fig. 6. The prevalence of complications of MODS and PMODS in newborns hospitalized in the ICU in the Kemerovo region (Kuzbass) in the period 2012–2022: BPD – bronchopulmonary dysplasia; DIC – disseminated intravascular coagulation; IVH – intraventricular hemorrhages; NEC – necrotizing enterocolitis

пациента в критическом состоянии [1]. Стоит отметить, что распространенность СПОН в структуре причин для госпитализаций в ОРИТ в мире точно не определена, а данные, представленные в литературе, крайне противоречивы [11]. В настоящем исследовании распространенность СПОН у новорожденных детей за 10-летний период составила 0,9% [0,7; 0,9], существенно не меняясь в динамике. В структуре причин критического состояния за 10-летний период СПОН занимает 14,1% [12,2; 20,3], причем в динамике наблюдается снижение этой доли с 22,7% до 14,1%. Тем не менее, этот феномен не привел к снижению летальности при СПОН в динамике (летальность новорожденных с СПОН за 10-летний период составила 25,1% [22,0; 30,7]).

Настоящее исследование показало, что примерно в половине случаев СПОН переходит в ППН (56,8% [42,5; 80,5]), но этот феномен в 10-летней динамике имеет тенденции к снижению.

Распространенность ППН у новорожденных и летальность при данной патологии сегодня не установлена, однако есть данные, что у взрослых и детей она выше, чем при СПОН, поэтому в этих возрастных группах ППН считается предиктором неблагоприятного исхода при любой патологии [8]. По данным крупного РКИ, проведенного в США (период наблюдения 5 лет, 3 235 741 пациент), частота ППН среди смешанной группы пациентов ОРИТ (дети и взрослые) составила 7,6%, при этом летальность была на уровне 30,9% [6]. В другом

РКИ (421 пациент) у больных старше 50 лет частота ППН составила 32,8%, а летальность – 32% [4]. Это исследование любопытно тем, что оценивало показатель заболеваемости ППН в различных возрастных группах: общий показатель заболеваемости составил 34,4 на 100 000 человек, причем при увеличении возраста наблюдался непрерывный рост этого показателя, пик которого пришелся на 75–79 лет (82,1 на 100 000). В то же время, по некоторым данным, смертность у детей с ППН может быть ниже, чем у взрослых [10]. Настоящее исследование подтверждает это мнение – распространенность ППН у новорожденных в Кемеровской области (Кузбассе) за 10-летний период составила 0,5 [0,3; 0,6] %, что ниже данных о распространенности ППН у детей и взрослых пациентов, представленных в литературе [5, 9]. Проведенное исследование также показало снижение распространенности ППН у новорожденных в 10-летней динамике с 0,7% до 0,4%. Летальность новорожденных с ППН, госпитализированных в ОРИТ, за 10-летний период была ниже, чем данные о летальности у старших возрастных групп, представленные в литературе.

Заключение

Данные литературы свидетельствуют, что ППН может быть исходом многих заболеваний, однако

наиболее часто это патологическое состояние у новорожденных является исходом интранатальной асфиксии и сепсиса, реже – врожденных пороков развития.

Созданная региональная маршрутизация новорожденных, рожденных в критическом состоянии, привела к двукратному снижению летальности и уменьшению доли пациентов с СПОН и ППН, но этот феномен не привел к снижению летальности детей при развившейся СПОН.

В настоящем исследовании СПОН и ППН чаще всего развивались у крайней незрелых новорожденных, причем ППН у таких детей развивалась в два раза чаще, чем СПОН.

Клиническая траектория новорожденных с СПОН и ППН была представлена внутриутробной генерализованной инфекцией, врожденной пневмонией и в меньшей степени ишемией мозга и врожденными пороками развития. У детей с СПОН и ППН спектр осложнений был представлен по убываю в частоте следующим образом: бронхолегочная дисплазия, ДВС, внутрижелудочковое кровоизлияния, пневмоторакс, некротизирующий энтероколит. Тем не менее, в отличие от СПОН, при ППН у детей статистически значимо чаще развивались БЛД.

Несмотря на относительно невысокую летальность, 4,5% детей с ППН на момент выписки имели паллиативный статус.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Алимова Х. П., Мустакимов А. А., Алибекова М. Б. Полиорганная недостаточность у детей: критерии диагностики, патофизиология и прогноз // Вестник экстренной медицины. – 2019. – № 6. – С. 92–97.
- Бердиярова Г. С., Анохина С. Т., Абентаева Б. А. и др. Анализ мониторинга критических состояний в неонатологии // Наука о жизни и здоровье. – 2018. – № 3. – С. 21–26.
- Кирилочев О. К., Китиашвили И. З., Тарасова З. Г. Перинатальные заболевания как ведущая причина летальных исходов у детей // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 46–51.
- Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Mc Dermid R.C. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study // CMAJ. – 2014. – Vol. 186, № 2. – P. 95–102. DOI: 10.1503/cmaj.130639.
- Gorga S. M., Carlton E. F., Kohne J. G. et al. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome // Pediatr. Nephrol. – 2021. – Vol. 36, № 6. – P. 1637–1646. DOI: 10.1007/s00467-020-04865-0.
- Kahn J. M., Le T., Angus D. C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43, № 2. – P. 282–287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000710.
- Lone N. I., Walsh T. S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 102. DOI: 10.1186/cc10117.
- Meert K. L., Banks R., Holubkov R. at al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Morbidity and mortality in critically ill children. II. A qualitative patient-level analysis of pathophysiologies and potential

REFERENCES

- Alimova H.P., Mustakimov A.A., Alibekova M.B. Multiple organ failure in children: diagnostic criteria, pathophysiology and prognosis. *Bulletin of Emergency Medicine*, 2019, vol. 6, pp. 92–97. (In Russ.)
- Berdiyarova G.S., Anokhina S.T., Abentaeva B.A. et al. Analysis of monitoring of critical conditions in neonatology. *The science of life and health*, 2018, vol. 3, pp. 21–26. (In Russ.)
- Kirillochev O.K., Kitiashvili I.Z., Tarasova Z.G. Perinatal diseases as the leading cause of deaths in children. *The physician*, 2019, vol. 9, pp. 46–51. (In Russ.)
- Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Mc Dermid R.C. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ*, 2014, vol. 186, no. 2, pp. 95–102. DOI: 10.1503/cmaj.130639.
- Gorga S.M., Carlton E.F., Kohne J.G. et al. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2021, vol. 36, no. 6, pp. 1637–1646. DOI: 10.1007/s00467-020-04865-0.
- Kahn J.M., Le T., Angus D.C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 2, pp. 282–287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000710.
- Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 102. DOI: 10.1186/cc10117.
- Meert K.L., Banks R., Holubkov R. at al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Morbidity and mortality in critically ill children. II. A qualitative patient-level analysis of pathophysiologies and potential

- therapeutic solutions // *CritCareMed*. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 799–807. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004332.
9. Poisson K., Lin J.J., Chen A. et al. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant // *Pediatr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 11. – P. 593–595. DOI: 10.1542/pir.2017-0102.
 10. Shapiro M. C., Henderson C. M., Hutton N. et al. Defining pediatric chronic critical illness for clinical care, research, and policy // *Hosp. Pediatr.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 236–244. DOI: 10.1542/hpeds.2016-0107.
 11. Sison S. M., Sivakumar G. K., Caufield-Noll C. et al. Mortality outcomes of patients on chronic mechanical ventilation in different care settings: A systematic review // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – 06230. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06230.
 12. Troch R., Schwartz J., Boss R. Slow and steady: a systematic review of icu care models relevant to pediatric chronic critical illness // *J. Pediatr. Intens. Care*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 233–240. DOI: 10.1055/s-0040-1713160.
 13. Watson R. S., Crow S. S., Hartman M. E. et al. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome // *Pediatr Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 18, № 3, Suppl 1. – S4–S16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001047.
 14. Wynn J. L., Polin R. A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants // *Pediatr. Res.* – 2019. – Vol. 88. – P. 85–90. DOI: 10.1038/s41390-019-0517-2.
- therapeutic solutions. *CritCareMed*, 2020, vol. 48, no. 6, pp. 799–807. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004332.
9. Poisson K., Lin J.J., Chen A. et al. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant. *Pediatr. Rev*, 2019, vol. 40, no. 11, pp. 593–595. DOI: 10.1542/pir.2017-0102.
 10. Shapiro M.C., Henderson C.M., Hutton N. et al. Defining pediatric chronic critical illness for clinical care, research, and policy. *Hosp. Pediatr*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 236–244. DOI: 10.1542/hpeds.2016-0107.
 11. Sison S.M., Sivakumar G.K., Caufield-Noll C. et al. Mortality outcomes of patients on chronic mechanical ventilation in different care settings: A systematic review. *Heliyon*, 2021, vol. 7, no. 2, 06230. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06230.
 12. Troch R., Schwartz J., Boss R. Slow and steady: a systematic review of icu care models relevant to pediatric chronic critical illness. *J. Pediatr. Intens. Care*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 233–240. DOI: 10.1055/s-0040-1713160.
 13. Watson R.S., Crow S.S., Hartman M.E. et al. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, vol. 18, 3 Suppl 1, S4–S16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001047.
 14. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr. Res*, 2019, vol. 88, pp. 85–90. DOI: 10.1038/s41390-019-0517-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузбасская областная клиническая больница
им. С. В. Беляева,
650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22.

Научно-исследовательский институт комплексных
проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Кузбасская областная детская клиническая больница
им. Ю. А. Атаманова,
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.

Новокузнецкая городская клиническая больница № 1
им. Г. П. Курбатова,
654057, Россия, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 28.

Кузбасская детская клиническая больница
имени профессора Ю. Е. Малаховского,
Россия, г. Новокузнецк, ул. Димитрова, д. 33.

Кемеровский государственный университет,
650043, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6.

Кемеровский государственный медицинский университет,
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.

Голомидов Александр Владимирович
канд. мед. наук, зам. главного врача по педиатрии, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-7522-9094

Крючкова Ольга Георгиевна
зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева.
ORCID: 0009-0007-6940-3448

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev,
22, Oktyabrsky pr., Kemerovo, 650066, Russia.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases,
6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russia.

Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named
after Yu. A. Atamanov,
21, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.

Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named
after G. P. Kurbatov,
28, Bardina pr., Novokuznetsk, 654057, Russia.

Kuzbass Children's Clinical Hospital named after
Professor Yu. E. Malakhovsky,
33, Dimitrova str., Novokuznetsk, Russia.

Kemerovo State University,
6, Krasnaya str., Kemerovo, 650043, Russia.

Kemerovo State Medical University,
22 A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.

Golomidov Alexander V.
Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Pediatrician, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru,
ORCID: 0000-0001-7522-9094

Kryuchkova Olga G.
Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
ORCID: 0009-0007-6940-3448

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
ORCID: 0000-0001-8370-3083

Черных Артем Александрович

канд. мед. наук, доцент, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова.
ORCID: 0000-0002-6940-9373

Лукашов Константин Владимирович

канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г. П. Курбатова,
ORCID: 0000-0002-0772-4867

Мальцева Елена Викторовна

зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю. Е. Малаховского.
ORCID: 0000-0002-1695-1092

Мозес Вадим Гельевич

д-р мед. наук, профессор, директор медицинского института, Кемеровский государственный университет.
ORCID: 0000-0002-3269-9018

Голомидов Кирилл Александрович

Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово, Россия).

Мозес Кира Борисовна

областной специалист, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
ORCID: 0000-0003-2906-6217

Grigoriev Evgeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
ORCID: 0000-0001-8370-3083

Chernykh Artem A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of ICU for newborns, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named after Yu. A. Atamanov.
ORCID: 0000-0002-6940-9373

Lukashov Konstantin V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of ICU for newborns, Novokuznetsk City Clinical Hospital № 1 named after G. P. Kurbatov.
ORCID: 0000-0002-0772-4867

Maltseva Elena V.

Head of the Department of ICU for newborns, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu. E. Malakhovsky.
ORCID: 0000-0002-1695-1092

Mozes Vadim G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Medical Institute, Kemerovo State University.
ORCID: 0000-0002-3269-9018.

Golomidov Kirill A.

Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0009-0000-1979-2018

Moses Kira B.

Regional Specialist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
ORCID: 0000-0003-2906-6217



Клинический случай успешного лечения инвазивного микоза, вызванного полирезистентным штаммом *Candida auris*

Л. В. СЕЛИВАНОВА¹, М. А. БАЛАЛАЕВА^{1, 2}, О. В. ДЫМОВА¹, Е. В. ЧЕРНОВА¹, М. В. ЛУКИНА², А. А. КРУЦЕНКО¹, Д. А. ПЕТРЕНКО¹, С. С. ДМИТРИЕВА¹, А. А. ЕРЁМЕНКО^{1, 2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. В работе демонстрируется клинический случай успешного лечения пациентки с инвазивным микозом, вызванным *Candida auris*, с лекарственной устойчивостью к противогрибковым препаратам комбинацией микафунгина и амфотерицина В липидного комплекса.

Материалы и методы. Для анализа использовались международные базы данных, такие как MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Scopus, до 2023 г.

Результаты. Продemonстрирован успешный случай лечения инвазивного кандидоза, вызванного полирезистентным возбудителем *Candida auris*, комбинацией микафунгина и амфотерицина В у пациентки, перенесшей протезирование митрального клапана, которое осложнилось острым расслоением аорты, острым тромбозом верхней брыжеечной артерии, септическим шоком и рядом других внутрибольничных инфекций.

Заключение. Ввиду высокой устойчивости *Candida auris* ко всем существующим в мире противогрибковым препаратам эффективной может оказаться комбинация нескольких антифунгальных препаратов. Однако, учитывая отсутствие утвержденных стандартов по лечению пациентов с данной инфекцией, необходим дальнейший поиск эффективных схем терапии и разработка новых противогрибковых средств, способных преодолеть резистентность данного патогена.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, *Candida auris*, микоз, кандидемия, противогрибковые препараты

Для цитирования: Селиванова Л. В., Балалаева М. А., Дымова О. В., Чернова Е. В., Лукина М. В., Круценко А. А., Петренко Д. А., Дмитриева С. С., Ерёменко А. А. Клинический случай успешного лечения инвазивного микоза, вызванного полирезистентным штаммом *Candida auris* // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 85–91. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-85-91.

Clinical case of effective treatment of invasive mycosis caused by polyresistant strain of *Candida auris*

L. V. SELIVANOVA¹, M. A. BALALAEVA^{1, 2}, O. V. DYMOVA¹, E. V. CHERNOVA¹, M. V. LUKINA², A. A. KRUTSENKO¹, D. A. PETRENKO¹, S. S. DMITRIEVA¹, A. A. EREMKO^{1, 2}

¹ B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective was to demonstrate a clinical case of effective treatment of a patient with invasive mycosis caused by *Candida auris* with drug resistance to antifungal drugs by a combination of micafungin and amphotericin B lipid complex.

Materials and methods. International databases such as MEDLINE, EMBASE, Web of Science and Scopus until 2023 were used for the analysis.

Results. We have demonstrated the effective case of treatment of invasive candidiasis caused by the polyresistant pathogen *Candida auris* with the combination of micafungin and amphotericin B in the patient who underwent mitral valve replacement, which was complicated by acute aortic dissection, acute thrombosis of the superior mesenteric artery, septic shock and a number of other nosocomial infections.

Conclusion. Due to the high resistance of *Candida auris* to all antifungal drugs currently existing in the world, the combination of several antifungal drugs is an advantage over monotherapy. However, given the lack of approved standards and guidelines for the treatment of patients with this infection, and insufficient clinical experience in the management of such patients, further search for effective treatment regimens for infections caused by *Candida auris* and the development of new antifungal agents that can overcome the resistance of this pathogen are necessary.

Key words: invasive candidiasis, *Candida auris*, mycosis, candidemia, antifungal drugs

For citation: Selivanova L. V., Balalaeva M. A., Dymova O. V., Chernova E. V., Lukina M. V., Krutsenko A. A., Petrenko D. A., Dmitrieva S. S., Eremenko A. A. Clinical case of effective treatment of invasive mycosis caused by polyresistant strain of *Candida auris*. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 85–91. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-85-91.

Для корреспонденции:

Любовь Викторовна Селиванова
E-mail: lubovlechit7@gmail.com

Correspondence:

Lubov V. Selivanova
E-mail: lubovlechit7@gmail.com

Введение

Во всем мире ежегодно регистрируется около 2 млн случаев инвазивных микозов (ИМ). Наиболее распространенным из них является инвазивный кандидоз (ИК). Он поражает в основном пациентов, находящихся в тяжелом состоянии и имеющих выраженный иммунодефицит.

Уровень 30-дневной летальности от кандидемии на 30% выше, чем от большинства бактериальных инфекций. Кроме того, кандидемия увеличивает продолжительность пребывания в стационаре и общую стоимость медицинской помощи. В последние годы большое распространение получили штаммы *Candida* с высокой устойчивостью к флуконазолу и другим противогрибковым препаратам.



АКШ-аорто-коронарное шунтирование; МКШ-маммарно-коронарное шунтирование

Рис. 1. Проведенные оперативные вмешательства, длительность ИВЛ

Fig. 1. Performed surgical interventions, duration of mechanical ventilation

В настоящее время проблема ИМ в многопрофильных стационарах, в том числе у пациентов после оперативных вмешательств, сохраняет свою актуальность. По данным эпидемиологических исследований, в структуре инфекционных осложнений у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 20% приходится на случаи ИК [12, 17]. Летальность у пациентов в стационаре с доказанными случаями ИМ и ИК может достигать 90% [9, 16, 17].

Основными штаммами, вызывающими кандидиоз и ИК, являются *Candida albicans* и *Candida Non-albicans* (*Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida auris*). Значение *Candida albicans* как этиологического агента снижается, в то время как число инфекций, вызванных *Candida parapsilosis* и *Candida glabrata*, увеличивается [7, 13–15].

Виды non-albicans представляют более серьезную угрозу в сравнении с albicans из-за приобретения лекарственной устойчивости к флуконазолу, высокой вирулентности и инвазивности, что способствует развитию тяжелых инфекций, требующих особого подбора терапии и соблюдения эпидемиологических мер безопасности [5–7, 11, 13–15]. В последнее время вызывает настороженность повышение частоты заболеваемости ИК, связанных с особым патогеном – *Candida auris* [19], в том числе и в Российской Федерации.

Целью настоящей публикации явилось привлечение внимания специалистов к серьезности данной инфекции, а также описание собственного опыта успешного лечения пациентки после осложненного оперативного вмешательства с развитием инвазивного микоза, вызванного *Candida auris*.

Клинический случай

Пациентка М., 63 лет, поступила в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» в плановом порядке с диагнозом «Митральная недостаточность 3–4 ст. Гипертоническая болезнь 3 степени, риск 4. ХСН 1 стадии, ФК III по NYHA. ХОБЛ легкой степени. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей».

В стационаре выполнено плановое оперативное вмешательство: протезирование митрального клапана. Интраоперационно возникло острое расслоение аорты I типа по DeBakey, что потребовало экстренного проведения супракоронарного протезирования восходящей аорты с пластикой правого коронарного синуса синтетическим протезом и аорто-коронарного шунтирования передней нисходящей артерии. Все это сопровождалось нестабильностью гемодинамики и снижением церебральной оксиметрии до 35% с гипоперфузией головного мозга в течение 40 мин и острым повреждением миокарда с эхокардиографическими признаками акинеза передне-перегородочной области.

Кроме того, в первые послеоперационные сутки у пациентки возник острый тромбоз верхней брыжечной артерии, что повлекло за собой развитие сегментарной мезентериальной ишемии тонкой кишки с последующим некрозом, серозно-фибринозным перитонитом. Пациентке было выполнено экстренное оперативное вмешательство в объеме резекции ишемизированного фрагмента тонкой кишки с выведением двустольной энтеростомы.

Ранний послеоперационный период сопровождался развитием сепсиса с синдромом вторичной полиорганной дисфункции (по шкале SOFA 12 баллов), в составе которого: неврологический дефицит

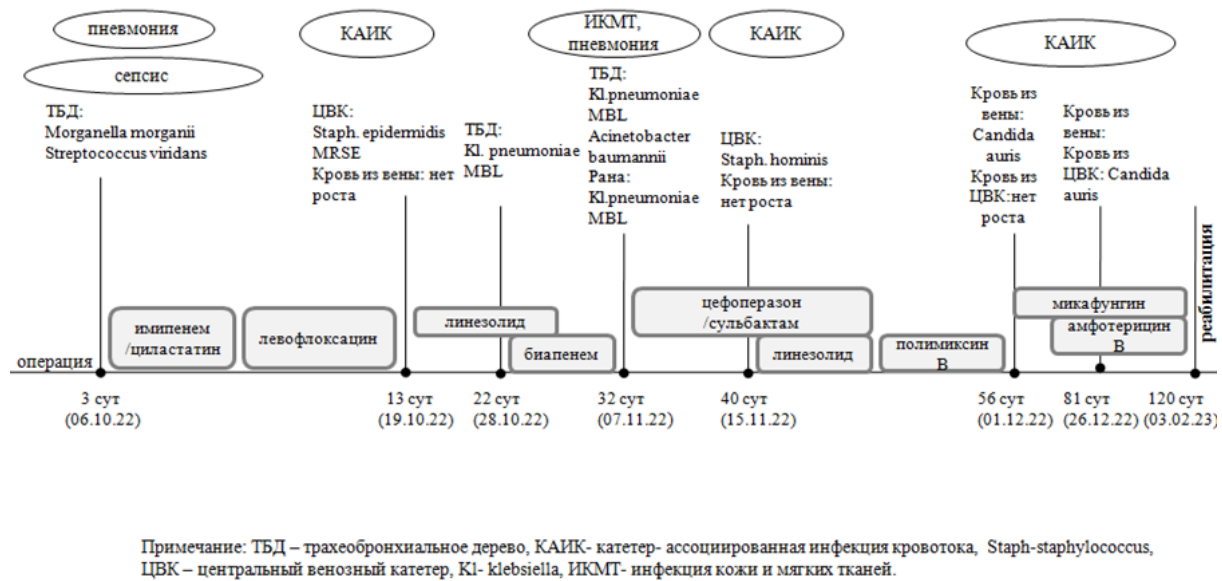


Рис. 2. Динамика результатов микробиологических исследований и получаемых антимикробных препаратов

Fig. 2. The dynamics of the results of microbiological tests and antimicrobial drugs obtained

с угнетением сознания до комы I; сердечно-сосудистая, дыхательная, почечно-печеночная, кишечная недостаточность, метаболические нарушения. Также отмечалась вторичная коагулопатия на фоне перенесенной массивной кровопотери.

Пациентка находилась в реанимации в течение 4 месяцев. В динамике на фоне проводимой интенсивной терапии удалось постепенно стабилизировать ее состояние. В неврологическом статусе было отмечено появление малого сознания. Стабилизация гемодинамики была достигнута к 7-м суткам, что позволило прекратить вазопрессорную и инотропную поддержку. Однако в течение всего времени пребывания в ОРИТ отмечались неоднократные нарушения ритма сердца в виде кратковременных пароксизмов фибрилляции предсердий, купируемых инфузией амиодарона. На 12-е послеоперационные сутки сеансы гемодиализа были прекращены в связи с тенденцией к разрешению почечной недостаточности.

На 20-е сутки на фоне острого эрозивно-язвенного колита толстой кишки ишемического генеза возникло кишечное кровотечение, которое осложнилось развитием острого панкреатита. Тем не менее, вследствие проводимой консервативной терапии кишечная недостаточность разрешилась на 50-е сутки с момента операции. Объем первичного планового и повторных оперативных вмешательств, длительность госпитализации, ИВЛ представлены на рис. 1.

Стоит обратить внимание на прогрессирующую дыхательную недостаточность пациентки, обусловленную двусторонней полисегментарной пневмонией в раннем послеоперационном периоде, парезом левого купола диафрагмы, осложнившимся субтотальным ателектазом левого легкого, левосторонним гидротораксом. Все вышесказанное потребовало продолжительного проведения

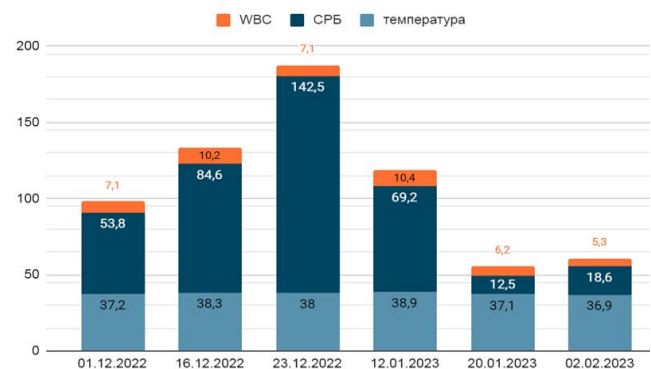


Рис. 3. Динамика температуры тела, лабораторных показателей до и после начала противогрибковой терапии

Fig. 3. The dynamics of body temperature, laboratory parameters before and after the start of antifungal therapy

ИВЛ с наложением пункционно-дилатационной трахеостомы, высокопоточной оксигенотерапии, применения индивидуальных реабилитационных методик, многократных плевральных пункций и регулярных санационных фибротрехеобронхоскопических исследований, муколитической и антибактериальной терапии.

На 79-е сутки с целью хирургического лечения релаксации левого купола диафрагмы и расправления ателектазированной нижней доли левого легкого была выполнена торакоскопическая пластика левого купола диафрагмы. Наряду с проводимой комплексной терапией и активизацией на 109-е сутки пациентка была переведена на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку, показатели оксигенирующей функции легких при этом оставались удовлетворительными.

Начиная с 3-х суток после операции пациентка постоянно получала антибактериальные препараты,

Противогрибковая терапия за период госпитализации

Antifungal therapy during hospitalization

Терапия	02.12.2022 г.	05.12.2022 г. по 23.12.2022 г.	23.12.2022 г. по 02.02.2023 г.	03.02.2023 г.
АБТ	Отмена	–	–	–
Антимикотики	Микафунгин 100 мг/сутки	Микафунгин 200 мг/сутки*	Микафунгин 200 мг/сутки + амфотерицин В липидный комплекс 200 мг в сутки**	Отмена антифунгальной терапии

Примечание: * – в связи с отсутствием положительной клинико-лабораторной динамики на 3-и сутки после начала лечения доза микафунгина увеличена до 200 мг; ** – отрицательная клинико-лабораторная динамика – к терапии добавили амфотерицин В липидный комплекс 200 мг в сутки.

в том числе из группы резерва, в связи с неоднократными инфекционными осложнениями (рис. 2). Однако на фоне антибактериальной терапии на 56-е сутки после операции возникла лихорадка до 38 °С, рост С-реактивного белка до 142,5 мг/л – выполнено очередное микробиологическое исследование крови из периферической вены. В итоге впервые были получены положительные культуры *Candida auris* (рис. 3).

Проанализировав известные факторы риска возникновения ИМ, согласно стратегии контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи, мы выделили те, которые способствовали развитию данной патологии у представленной пациентки (объемное хирургическое вмешательство, парентеральное питание, продолжительность нахождения в ОРИТ, операция на кишечнике, гемотрансфузии, длительная антибактериальная терапия, длительное наличие ЦВК, мочевого катетера, респираторная поддержка).

В связи с отсутствием бактериального роста по данным микробиологических исследований (с 02.12.2022 г.) были отменены все антибактериальные препараты, в качестве лечения диссеминированного кандидоза назначена противогрибковая терапия (таблица).

На фоне длительной комбинированной противогрибковой терапии была отмечена положительная клинико-лабораторная динамика в виде отсутствия лихорадки, нормализации маркеров воспаления (С-реактивный белок, уровень лейкоцитов) и микробиологическая динамика: получен отрицательный результат микробиологического исследования крови. Противогрибковая терапия была отменена. Пациентка успешно активизировалась в условиях отделения интенсивной терапии. В дальнейшем, была выписана для прохождения реабилитации.

Обсуждение

Candida auris был впервые выделен в Японии в 2009 г. из наружного уха пациентки, страдающей отитом [18]. Впоследствии *Candida auris* была причиной вспышек кандидемии во многих странах, таких как Южная Корея, Индия, Пакистан, Южная Африка, Кения, Кувейт, Венесуэла, Великобритания, Колумбия, Испания, Израиль и США [4, 7, 13–15, 18, 19]. На сегодняшний день этот вид обнаруживается более чем в 35 странах, а за последнее десяти-

летие было зарегистрировано несколько крупных внутрибольничных вспышек [1, 4, 7, 8, 13–15, 18, 19, 21, 22]. В России первый случай заражения *Candida auris* произошел в 2018 г. [2].

Candida auris является оппортунистическим инфекционным агентом, практически не представляющим угрозы для здоровых людей, но способным вызывать тяжелые инфекции у иммунокомпрометированных лиц. Данный микроб наиболее часто колонизирует подмышечные впадины, и его распространение связывают с многократным использованием термометров без должной обработки. Также местами колонизации считаются носовые ходы, паховые области, дыхательные и мочевыводящие пути.

Приблизительно в 10% случаев колонизация приводит к ИМ. К основным факторам риска развития кандидемии относят проведение ИВЛ, длительное стояние венозных катетеров, предшествующее применение антибиотиков, а также триазолов (флуконазола, итраконазола), полное парентеральное питание, хроническую болезнь почек, продолжительное пребывание в ОРИТ. Пандемия COVID-19 увеличила уровень колонизации *Candida auris*, что привело к новым вспышкам кандидемии у тяжелобольных пациентов с новой коронавирусной инфекцией [1].

Для диагностики *Candida auris* не существует ни одного патогномичного симптома, помимо стойкой лихорадки на фоне антибиотикотерапии, что характерно для любой грибковой инфекции.

Опасность *Candida auris* связана с множественной лекарственной устойчивостью к противомикотическим препаратам, стандартным дезинфектантам, быстрой скоростью распространения среди пациентов и медицинских работников, способностью к образованию биопленок на инвазивных устройствах, медицинском оборудовании, предметах, окружающих пациента, а также с трудностями лабораторной идентификации патогена. К данному штамму не установлены МИК, что является большой проблемой для определения тактики лечения [19–22].

По данным систематического обзора J. Chen et al. (2020), проанализировавших более 4733 случаев заражения *Candida auris*, этот патоген привел к летальному исходу у 30% инфицированных. В структуре причин общей летальности инфекции кровотока составили 45%. Частота устойчивости к флуконазолу, амфотерицину В, каспофунгину,

микафунгину и анидулафунгину составила 91; 12; 12,1; 0,8 и 1,1% соответственно [4]. В мировом медицинском сообществе наиболее признанной тактикой лечения ИМ, вызванных *Candida auris*, является стартовая терапия эхинокандинами [8]. Переход на липосомальный амфотерицин В с эхинокандином может быть рассмотрен, если пациент клинически не отвечает на лечение эхинокандином или имеет персистирующую фунгемию в течение > 5 дней [21]. Однако в последнее время специалисты рассматривают комбинированную опцию как единственную, позволяющую вылечить ИМ и не приводящую к дальнейшему развитию устойчивости грибка. Согласно исследованиям, микафунгин с вориконазолом показал большую эффективность в сравнении с монотерапией эхинокандинами [3].

В последнее время появляются данные по новым антифунгальным препаратам (резафунгин, ибрексафунгерп и фосманогепикс с активностью против

Candida auris), которые в настоящее время проходят клинические испытания фазы II/III и в перспективе займут важное место в лечении ИМ [20].

Закключение

В настоящее время накоплено недостаточно опыта по ведению пациентов с ИМ, вызванными мультирезистентным возбудителем *Candida auris*. Описанный нами клинический случай показывает, что длительная многокомпонентная антибактериальная терапия является фактором высокого риска развития ИК, ассоциированного с этим патогеном. Также наша работа продемонстрировала, что посредством комбинированной терапии микафунгином с амфотерицином В можно добиться эрадикации устойчивого грибка, однако требуются дальнейшие исследования по выявлению наиболее эффективных терапевтических опций.

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. Иванов А. А., Куличенко Т. В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 20–25. DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2081.
2. Кольцов И. П., Стрельникова Н. В., Витько Е. В. и др. Микробиологические свойства условно-патогенных сахаромикетов рода *Candida* при хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах (обзор литературы) // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 1. – С. 19–26. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26.
3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – М.: Изд-во «Перо», 2018. – 156 с.
4. Chen J., Tian S., Han X. et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris* // BMC Infect Dis. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 827. DOI: 10.1186/s12879-020-05543-0.
5. Cleveland A.A., Farley M.M., Harrison L.H. et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008–2011 // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 1352. DOI: 10.1093/cid/cis697.
6. Cleveland A.A., Harrison L.H., Farley M.M. et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120452. DOI: 10.1371/journal.pone.0120452.
7. Dadar M., Tiwari R., Karthik K. et al. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update // Microb Pathog. – 2018. – Vol. 117. – P. 128. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
8. Fakhim H., Chowdhary A., Prakash A. et al. In Vitro Interactions of Echinocandins with Triazoles against Multidrug-Resistant *Candida auris* // Antimicrob Agents Chemother. – 2017. – Vol. 61, № 11. – P. e01056–17. DOI: 10.1128/AAC.01056-17.
9. Fortún J., Meije Y., Buitrago M. J. et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients // J Antimicrob Chemother. – 2014. – Vol. 69, № 11. – P. 3134. DOI: 10.1093/jac/dku225.
10. Hachem R., Hanna H., Kontoyiannis D. et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy // Cancer. – 2008. – Vol. 112, № 11. – P. 2493. DOI: 10.1002/cncr.23466.
11. Hesstvedt L., Gaustad P., Andersen C. T. et al. Twenty-two years of candidemia surveillance: results from a Norwegian national study // Clin Microbiol Infect. – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 938. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.008.

REFERENCES

1. Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida Auris*: problems in diagnostics and management. *Current Pediatrics*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 20–25. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2081.
2. Koltsov I.P., Strelnikova N.V., Vitko E.V. et al. Microbiological properties of opportunistic saccharomycetes of the genus *Candida* in chronic, recurrent infectious inflammatory processes (literature review). *Pacific Medical Journal*, 2023, no. 1, pp. 19–26. (In Russ.) DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26.
3. SATC Program (Strategy for Antimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care: Russian clinical guidelines. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds., Moscow, Izd-vo Pero Publ., 2018, 156 p.
4. Chen J., Tian S., Han X. et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infect Dis*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 827. DOI: 10.1186/s12879-020-05543-0.
5. Cleveland A.A., Farley M.M., Harrison L.H. et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008–2011. *Clin Infect Dis*, 2012, vol. 55, no. 10, pp. 1352. DOI: 10.1093/cid/cis697.
6. Cleveland A.A., Harrison L.H., Farley M.M. et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0120452.
7. Dadar M., Tiwari R., Karthik K. et al. *Candida albicans* – Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microb Pathog*, 2018, vol. 117, pp. 128. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
8. Fakhim H., Chowdhary A., Prakash A. et al. In Vitro Interactions of Echinocandins with Triazoles against Multidrug-Resistant *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, vol. 61, no. 11, pp. e01056–17. DOI: 10.1128/AAC.01056-17.
9. Fortún J., Meije Y., Buitrago M.J. et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother*, 2014, vol. 69, no. 11, pp. 3134. DOI: 10.1093/jac/dku225.
10. Hachem R., Hanna H., Kontoyiannis D. et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*, 2008, vol. 112, no. 11, pp. 2493. DOI: 10.1002/cncr.23466.
11. Hesstvedt L., Gaustad P., Andersen C.T. et al. Twenty-two years of candidemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect*, 2015, vol. 21, no. 10, pp. 938. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.008.

12. Lamothe F., Lockhart S. R., Berkow E. L. et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis // *J Antimicrob Chemother.* – 2018. – Vol. 73, № 1. – P. i4. DOI: 10.1093/jac/dkx444.
13. Larkin E., Hager C., Chandra J. et al. The emerging pathogen candida auris: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 5. – P. e02396. DOI: 10.1128/AAC.02396-16.
14. Lockhart S. R., Etienne K. A., Vallabhaneni S. et al. simultaneous emergence of multidrug-resistant candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses // *Clin Infect Dis.* – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 134. DOI: 10.1093/cid/ciw691.
15. Lockhart S. R., Messer S. A., Gherna M. et al. Identification of Candida nivariensis and Candida bracarensis in a large global collection of Candida glabrata isolates: comparison to the literature // *J Clin Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 1216. DOI: 10.1128/JCM.02315-08.
16. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face // *Rev Iberoam Micol.* – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 42. DOI: 10.1016/j.riam.2013.10.001.
17. Quindós G. Marcos-Arias C., San-Millán R. et al. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar Candida albicans to multiresistant Candida auris // *IntMicrobiol.* – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 107. DOI: 10.1007/s10123-018-0014-1.
18. Ruiz-Gaitán A., Moret A. M., Tasiás-Pitarch M. et al. An outbreak due to Candida auris with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital // *Mycoses.* – 2018. – Vol. 61, № 7. – P. 498. DOI: 10.1111/myc.12781.
19. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y. et al. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital // *Microbiol Immunol.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 41. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.
20. Treviño-Rangel R. J., González G. M., Montoya A. M. et al. Recent Antifungal Pipeline Developments against Candida auris: A Systematic Review // *J Fungi (Basel).* – 2022. – Vol. 8, № 11. – P. 1144. DOI: 10.3390/jof8111144.
21. Vinayagamoorthy K., Pentapati K. C., Prakash H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance Candida auris infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review // *Mycoses.* – 2022. – Vol. 65, № 6. – P. 613. DOI: 10.1111/myc.13447.
22. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html> ССЫЛКА НЕ РАБОТАЕТ. ЧТО ЗА ИСТОЧНИК?
12. Lamothe F., Lockhart S.R., Berkow E.L. et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*, 2018, vol. 73, no. 1, pp. i4. DOI: 10.1093/jac/dkx444.
13. Larkin E., Hager C., Chandra J. et al. The emerging pathogen candida auris: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, vol. 61, no. 5, pp. e02396. DOI: 10.1128/AAC.02396-16.
14. Lockhart S.R., Etienne K.A., Vallabhaneni S. et al. simultaneous emergence of multidrug-resistant candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*, 2017, vol. 64, no. 2, pp.134. DOI: 10.1093/cid/ciw691.
15. Lockhart S.R., Messer S.A., Gherna M. et al. Identification of Candida nivariensis and Candida bracarensis in a large global collection of Candida glabrata isolates: comparison to the literature. *J Clin Microbiol*, 2009, vol. 47, no. 4, pp.1216. DOI: 10.1128/JCM.02315-08.
16. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 42. DOI: 10.1016/j.riam.2013.10.001.
17. Quindós G. Marcos-Arias C., San-Millán R. et al. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar Candida albicans to multiresistant Candida auris. *IntMicrobiol*, 2018, vol. 21, no. 3, pp. 107. DOI: 10.1007/s10123-018-0014-1.
18. Ruiz-Gaitán A., Moret A.M., Tasiás-Pitarch M. et al. An outbreak due to Candida auris with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*, 2018, vol. 61, no. 7, pp. 498. DOI: 10.1111/myc.12781.
19. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y. et al. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*, 2009, vol. 53, no. 1, pp. 41. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.
20. Treviño-Rangel R.J., González G.M., Montoya A.M. et al. Recent Antifungal Pipeline Developments against Candida auris: A Systematic Review. *J Fungi (Basel)*, 2022, vol. 8, no. 11, pp. 1144. DOI: 10.3390/jof8111144.
21. Vinayagamoorthy K., Pentapati K.C., Prakash H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance Candida auris infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. *Mycoses*, 2022, vol. 65, no. 6, pp. 613. DOI: 10.1111/myc.13447.
22. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html> ССЫЛКА НЕ РАБОТАЕТ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» МЗ РФ, 119435, Россия, Москва, Абрикосовский переулок, д. 2.

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

Селиванова Любовь Викторовна

зав. централизованным отделением клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, РНЦХ им. Б. В. Петровского.
E-mail: lubovlechit7@gmail.com,
ORCID - 0000-0003-2121-588X

Балалаева Мария Александровна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник централизованного отделения клинической фармакологии, РНЦХ им. Б. В. Петровского, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, врач-клинический фармаколог HadassahMedical LTD.
E-mail: machukina@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5968-3297

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia.

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

Selivanova Lubov V.

Head of Centralized Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery.
E-mail: lubovlechit7@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-2121-588X

Balalaeva Maria A.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of Centralized Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Associate Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Clinical Pharmacologist of HadassahMedical LTD, Skolkovo Innovation Center.
E-mail: machukina@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5968-3297

Дымова Ольга Викторовна

канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией,
РНЦХ им. Б. В. Петровского.

E-mail: dimovaolga@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3624-4774

Чернова Елена Валерьевна

врач-реаниматолог ОПИТ II, РНЦХ им. Б. В. Петровского.

E-mail: chernova_ev@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9852-4475

Лукина Мария Владимировна

канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.

E-mail: Mari-luk2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0032-2651

Круценко Анастасия Александровна

ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, врач-стажер, РНЦХ им. Б. В. Петровского.

E-mail: krucenko1997@mail.ru, ORCID: 0009-0007-0670-4446

Петренко Дарья Андреевна

ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, врач-стажер, РНЦХ им. Б. В. Петровского.

E-mail: petrenkodasha17@yandex.ru,

ORCID: 0000-0001-5849-5585

Дмитриева София Сергеевна

младший научный сотрудник ОПИТ II,
РНЦХ им. Б. В. Петровского.

E-mail: Sof.dmitrieva@bk.ru, ORCID -0000-0002-4292-5306

Ерёменко Александр Анатольевич

член-корр РАН, профессор, зав. ОПИТ II,
РНЦХ им. Б. В. Петровского.

E-mail: aeremenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Dymova Olga V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery.

E-mail: dimovaolga@gmail.com, ORCID 0000-0002-3624-4774

Chernova Elena V.

Emergency Physician of ICU II, B. V. Petrovsky National
Research Center of Surgery.

E-mail: chernova_ev@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9852-4475

Lukina Maria V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of
Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: Mari-luk2010@yandex.ru,

ORCID: 0000-0003-0032-2651

Krucenko Anastasia A.

Clinical Resident, Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University, Trainee Doctor,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery.

E-mail: krucenko1997@mail.ru, ORCID: 0009-0007-0670-4446

Petrenko Daria A.

Clinical Resident, Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University, Trainee Doctor,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery.

E-mail: petrenkodasha17@yandex.ru,

ORCID: 0000-0001-5849-5585

Dmitrieva Sofia S.

Junior Research Fellow of the ICU II, B. V. Petrovsky National
Research Center of Surgery.

E-mail: Sof.dmitrieva@bk.ru, ORCID -0000-0002-4292-5306

Eremenko Aleksandr A.

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Professor, Head of the ICU II, B. V. Petrovsky National
Research Center of Surgery.

E-mail: aeremenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563



Применение ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (обзор литературы)

В. Ю. МЕДВЕДЕВА, К. Н. ХРАПОВ, А. А. ХРЯПА, К. Ю. КАНЬКОВА

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

РЕЗЮМЕ

При кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (ИК) частым осложнением является кровотечение. Частота развития данного осложнения у кардиохирургических пациентов оценивается примерно в 10%. По этой причине внедрение программы кровесбережения в кардиохирургии является крайне актуальным. Антифибринолитическая терапия является ключевым фармакологическим средством мультимодальной программы сохранения крови в кардиохирургии с ИК. Применение антифибринолитиков – транексамовой кислоты (ТК) и эпсилон аминокaproновой кислоты (ε-АКК) – является стандартной практикой при сложных кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК. Однако в настоящее время продолжается дискуссия в отношении поиска оптимальных доз ε-АКК и ТК для достижения эффективной концентрации в плазме крови с целью ингибирования фибринолиза с минимизацией нежелательных явлений. Применение апротинина имеет ряд потенциальных преимуществ, однако его применение в рутинной клинической практике существенно ограничено. В настоящем обзоре представлены современные подходы к проведению антифибринолитической терапии, рассмотрены механизмы действия основных препаратов, освещены побочные эффекты, связанные с применением антифибринолитических средств.

Ключевые слова: ингибиторы фибринолиза, кровотечение, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, апротинин, кардиохирургия с ИК

Для цитирования: Медведева В. Ю., Храпов К. Н., Хряпа А. А., Канькова К. Ю. Применение ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 92–103. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-92-103.

The use of fibrinolysis inhibitors in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (literature review)

V. YU. MEDVEDEVA, K. N. KHRAPOV, A. A. KHRYPAP, K. YU. KANKOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is a common complication. The incidence of this complication in cardiac surgery patients is estimated at about 10%. For this reason, the introduction of a patient blood management (PBM) in cardiac surgery is extremely relevant. Antifibrinolytic therapy is a key pharmacological tool of a multimodal PBM in cardiac surgery with CPB. The use of antifibrinolytics (tranexamic acid (TXA) and epsilon aminocaproic acid (EACA)) is standard practice in complex cardiac surgery with CPB. However, there is currently ongoing discussion regarding the search for the optimal dose of EACA and TXA to achieve an effective concentration in blood plasma in order to inhibit fibrinolysis with the minimization of adverse events. The use of aprotinin has a number of potential advantages, but its use in routine clinical practice is significantly limited. This review presents modern approaches to antifibrinolytic therapy, examines the mechanisms of action of the main drugs, highlights the side effects associated with the use of antifibrinolytic agents.

Key words: fibrinolysis inhibitors, bleeding, aminocaproic acid, tranexamic acid, aprotinin, cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB)

For citation: Medvedeva V. Yu., Khrapov K. N., Khryapa A. A., Kankova K. Yu. The use of fibrinolysis inhibitors in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 92–103. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-92-103.

Для корреспонденции:
Виктория Юрьевна Медведева
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru

Correspondence:
Victoria Yu. Medvedeva
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru

Введение

Хирургическое вмешательство на открытом сердце во многих случаях невозможно выполнить без обеспечения неподвижного и бескровного операционного поля, что обуславливает широкое использование искусственного кровообращения (ИК). ИК в кардиохирургии используется уже семьдесят лет. Несмотря на все достижения, проведение ИК связано с такими негативными явлениями, как сердечная недостаточность, повреждение почек и легких, неврологические осложнения и когнитивная дисфункция, а также нарушения в системе гемостаза [1]. Расстройство всех звеньев гемостаза, связанное с ИК, нередко приводит к раз-

витию кровотечений в периоперационном периоде. Частота развития данного осложнения у кардиохирургических пациентов оценивается примерно в 10% [37]. По другим данным, почти половина всех кардиохирургических пациентов требуют периоперационного переливания крови, что составляет приблизительно 20% от общего объема трансфузий, которые проводятся у пациентов хирургического профиля в США [45]. Результаты проведенного в Дании исследования показали, что переливание трансфузионных сред потребовалось в 43–54% случаев при выполнении коронарного шунтирования, в 54–67% случаях при протезировании клапанов сердца, а при выполнении комбинированных вмешательств (реваскуляризации и

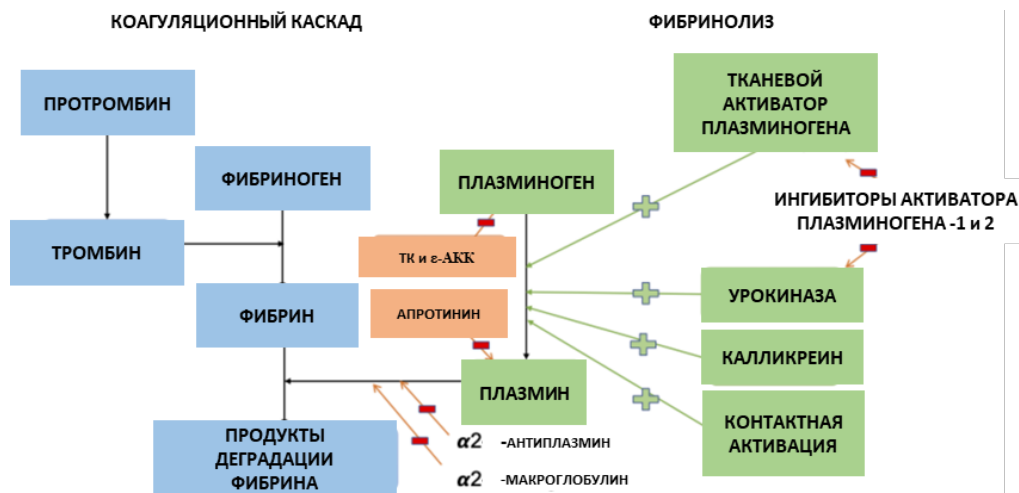


Рис. 1. Схема фибринолиза и механизм действия ингибиторов фибринолиза

Fig. 1. The scheme of fibrinolysis and the mechanism of action of fibrinolysis inhibitors

протезирования клапанов) трансфузии проводили в 80–88% случаев [4]. Известно, что любое переливание гемоконпонентов ассоциируется с увеличением госпитальной смертности, частоты развития периоперационной инфекции и посттрансфузионного повреждения легких, количества дней продленной ИВЛ, риска почечной дисфункции. Анализ данных почти 43 тыс. пациентов показал, что стоимость лечения при развитии кровотечения после кардиохирургических операций увеличивается в 1,7 раза [37].

Риск кровотечения у пациентов при кардиохирургических операциях с использованием ИК определяется сочетанием нескольких факторов: травматичностью операции, проведением ИК и его длительностью, продолжительностью аноксии, необходимостью использования гепарина и др. Вероятность развития кровотечения также связана с факторами риска со стороны пациента, включающими пол и возраст, невысокий исходный уровень тромбоцитов и/или фибриногена, прием двойной дезагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде.

В настоящее время для уменьшения периоперационной кровопотери во время кардиохирургических вмешательств рекомендуют применение мультимодальной стратегии, которая включает использование антифибринолитических средств. Данные метаанализов подтверждают, что их применение уменьшает объем периоперационной кровопотери [29, 40]. Результаты Кохрейновского систематического обзора (252 исследования, анализ свыше 25 тыс. пациентов) также показали, что использование ингибиторов фибринолиза эффективно снижает кровопотерю и потребность в гемотрансфузии, а также частоту выполнения рестернотомии из-за продолжающегося или рецидивирующего кровотечения [21]. Применение антифибринолитиков (транексамовой кислоты (ТК) и эпислон аминокaproновой кислоты (ε-АКК)) является стандартной практикой при сложных кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК. В рекоменда-

циях Общества торакальных хирургов/Общества сердечно-сосудистых анестезиологов по сохранению крови указано, что применение синтетических антифибринолитических средств, таких как ε-АКК или ТК, показано для кровосбережения при кардиохирургических вмешательствах (класс рекомендации I, уровень доказательств A) [26].

Однако многие вопросы, связанные с использованием ингибиторов фибринолиза, в настоящее время остаются дискуссионными, в частности, имеются различия в отношении скорости введения препаратов и способе достижения целевой концентрации антифибринолитиков в плазме крови, достаточной для ингибирования фибринолиза без возникновения побочных эффектов [26].

Фибринолиз

Ключевым фактором фибринолитической системы является плазмин, который, главным образом, активируется двумя сериновыми протеазами: тканевым активатором плазминогена (t-PA) и урокиназой (u-PA), для сбалансированной работы системы имеются и эндогенные ингибиторы плазминогена и плазмينا (например, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), α2-антиплазмин и др.) (рис. 1).

Во время операции в ответ на массивную хирургическую травму клетки эндотелия выделяют большое количество тканевого активатора плазминогена (t-PA), а макрофаги, моноциты и клетки соединительной ткани синтезируют урокиназу (u-PA). Эти активаторы катализируют превращение плазминогена в плазмин. Последний необратимо разрушает фибрин и фибриноген на фрагменты (продукты деградации фибрина (ПДФ), в том числе и D-димер), D-димер является специфическим лабораторным маркером деградации фибрина. ПДФ не способны к образованию нового тромба. При интенсивном образовании плазмينا или плазминогена лизис сгустка может быть чрезмерным, что приводит к развитию кровотечения.

ИК усиливает активацию системы фибринолиза, так, например, в небольшом исследовании было выявлено значительное увеличение концентрации комплексов тромбин-антитромбин III (активация коагуляции), а также концентрации t-PA (тканевого активатора пламиногена) и D-димера в группе пациентов, которые перенесли операцию в условиях ИК, по сравнению с пациентами, перенесшими операцию на грудной клетке без ИК [22]. Авторы предположили, что основная активация процессов свертывания крови и фибринолиза, наблюдаемая во время операций на сердце, вызвана именно использованием ИК.

В другом исследовании у кардиохирургических пациентов было выявлено, что концентрация плазмينا в виде комплексов плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин на старте ИК увеличивается в 4–5 раз в сравнении с исходным уровнем, и остается повышенной в 2–3 раза через 2 часа после окончания ИК, а возвращается к норме только через 24 часа после операции [42]. Важно отметить, что степень активации фибринолиза прямо пропорциональна активации системы коагуляции. Так, например, по некоторым данным, наблюдается существенная связь между концентрацией тромбина и маркерами фибринолиза (D-димер и комплексы плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин). Высокая активность прокоагулянтной системы является доказанным фактом влияния ИК на организм человека, в связи с этим введение гепарина считается основным условием безопасного проведения процедуры ИК. В дополнение к тромбину, маркеры воспаления, например, цитокины, повышение концентрации которых связано с проведением ИК, также способны вызывать активацию пламиногена и его ингибиторов [17].

Кроме того, контакт крови с экстракорпоральным контуром приводит к активации XII фактора, что запускает каскад последовательных реакций калликреин-кининовой системы, в результате чего также увеличивается концентрация плазмينا [17]. В плазме калликреин циркулирует в неактивной форме, известной как прекалликреин или фактор Флетчера, до тех пор, пока не будет активирован фактором XIIa, также известный как фактор Хагемана. К «контактной системе» относятся фактор XII, фактор XI, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин, все эти белки связаны между собой. Обычно активность калликреина на поверхности эндотелиальных клеток низкая. Эндотелиальные клетки производят кинины, в том числе и брадикинин, все они быстро расщепляются кининазами – ферментами, которые обнаруживаются в плазме, особенно высокая концентрация их в тканях почек и легких. При соприкосновении крови человека с чужеродной поверхностью экстракорпорального контура фактор XII (FXII) активируется, активный фактор FXIIa преобразует прекалликреин в калликреин. Плазменный калликреин, дополнительно активируя фактор FXII, а также приводит к образованию брадикинина из высокомолекулярного кининогена.

Концентрация брадикинина резко увеличиваются также вследствие снижения его клиренса в легких, поскольку легочный кровоток во время ИК минимальный. Повышение уровня брадикинина приводит к увеличению секреции тканевого активатора пламиногена (tPA), что в свою очередь приводит к увеличению концентрации плазмينا. В конечном итоге, высокие концентрации плазмينا и его активаторов, значительно превышающих уровни его физиологических ингибиторов (ингибитор активатора пламиногена-1 (PAI-1), $\alpha 2$ -антиплазмин и др.) обуславливают возникновение гипокоагуляции. Из этого следует, что чрезмерное потребление эндогенных ингибиторов фибринолиза является основой для применения антифибринолитической терапии.

Дополнительно, патологический фибринолиз усиливает кровоточивость за счет разрушения рецепторов адгезии тромбоцитов (Gr Ib и Gr IIb) плазмином и D-димером, из-за чего, примерно наполовину, снижается их функциональная активность, особенно при гипотермии. Кроме того, t-PA также оказывает ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов [17].

Ингибиторы фибринолиза

К ингибиторам относятся синтетические аналоги лизина – транексамовая кислота (ТК), ϵ -аминокапроновая кислота (ϵ -АКК) и природный ингибитор плазменных протеаз, добываемый из легких крупного рогатого скота – аprotинин. Эффект аprotинина в основном связан с ингибированием плазмينا. Механизм действия ТК и ϵ -АКК основан на взаимодействии с сайтами связывания лизина на пламиногене (рис. 2).

При развитии фибринолиза (А) пламиноген в результате реакции расщепления превращается в плазмин с помощью t-PA (тканевого активатора пламиногена) на поверхности фибринового сгустка посредством соединения лизин-связывающих участков пламиногена и t-PA с C-концевыми участками лизина на фибрине. Плазмин разрушает пептидные связи фибрин-полимера, образуя дополнительные C-концевые участки лизина на фибрине, что обуславливает новое присоединение пламиногена и t-PA, тем самым ускоряя и усиливая процесс образования плазмينا и расщепление фибрина. Ингибирование фибринолиза (В) происходит в результате присоединения ϵ -АКК и ТК к участкам связывания лизина на пламиногене, что предотвращает образование плазмينا и способствует стабильности фибринового сгустка.

Транексамовая кислота. Первоначально ТК была открыта исследовательской группой, возглавляемой японским врачом и исследователем Utako Okamoto в 1950-х гг. Впервые результаты исследований, касающиеся их нового препарата, были опубликованы в 1962 г., первоначально ТК использовали в лечении послеродовых кровотечений и гемофилии [39].

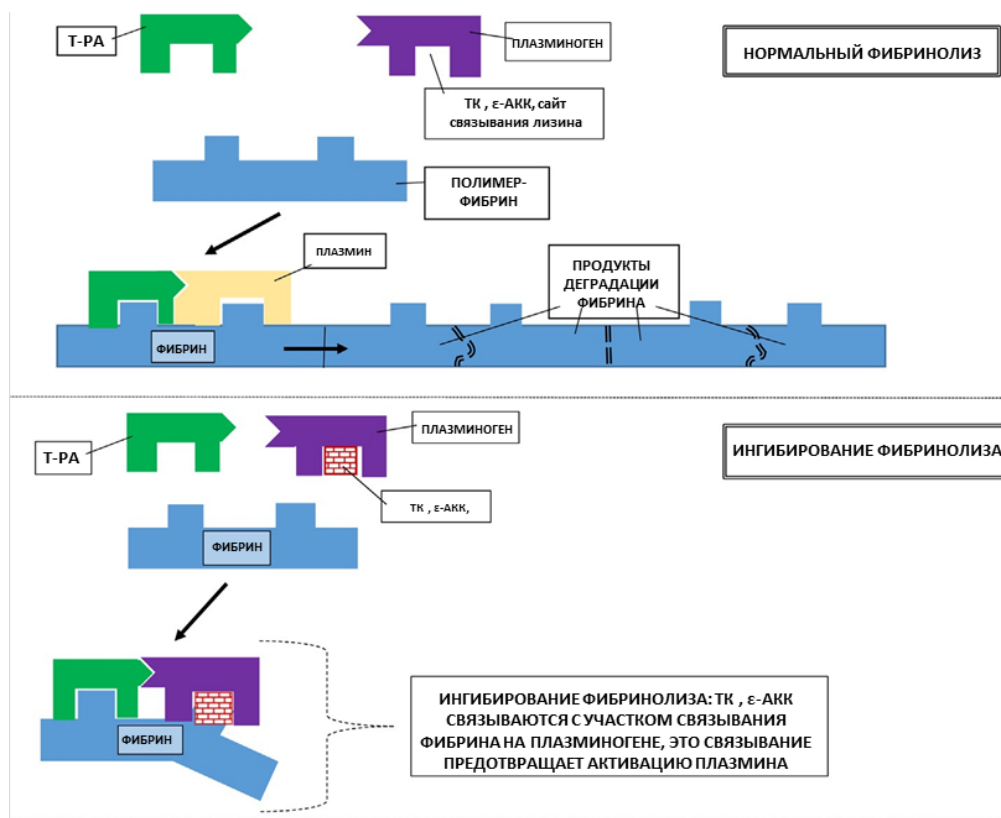


Рис. 2. Схема механизма действия ингибиторов фибринолиза. Адаптировано из [17]

Fig. 2. Diagram of the mechanism of action of fibrinolysis inhibitors. Adapted from [17]

С 1990-х гг. ТК стали использовать в кардиохирургии [17].

Несмотря на широкое применение ТК в кардиохирургии, «оптимальная» концентрация в плазме, на которую следует ориентироваться для максимального ингибирования фибринолиза, неизвестна, и стратегии дозирования значительно различаются. На основе первоначальных исследований, проведенных в 1970-х гг., были предложены две основные целевые концентрации: более низкая концентрация, составляющая приблизительно 10–20 мкг/мл, которая, как полагают, ингибирует приблизительно 80% фибринолиза, и высокая концентрация, составляющая приблизительно 100 мкг/мл, которая должна полностью ингибировать фибринолиз [44]. В исследовании *in vitro*, в котором гиперфибринолиз был индуцирован добавлением высокой дозы тканевого активатора плазминогена в пробу крови из пуповины, полученной при доношенном кесаревом сечении, и к пробе крови здоровых взрослых, концентрация ТК для эффективного ингибирования фибринолиза составила 6,54 мкг/мл (95% ДИ от 5,19 до 7,91 мкг/мл) для крови новорожденных и 17,5 мкг/мл (95% ДИ, от 14,6 до 20,5 мкг/мл) для крови взрослых [50]. Различные установленные целевые концентрации у взрослых были преобразованы в протокол низких доз ТК, соответствующий нагрузочной дозе 10 мг/кг, 1–2 мг/кг в контур аппарата ИК с постоянной инфузией 1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ — во время операции, а также протокол применения высоких доз (использовали в исследовании BART)

[15] с нагрузочной дозой 30 мг/кг, 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК и постоянной инфузией 16 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ во время операции (таблица) [44].

Однако в последующем результаты ряда исследований [19] показали, что эти протоколы у большинства пациентов приводили к достижению концентраций в плазме крови, значительно превышающих целевые концентрации: от 28 до 55 мкг/мл в группе «низких доз» и от 114 до 209 мкг/мл в группах «высоких доз» [3, 19].

Определение целевой концентрации и оценка полного ингибирования фибринолиза в значительной степени зависят от используемых анализов, и тест-система *in vitro* может не полностью отражать события *in vivo* во время кардиохирургических вмешательств. В рандомизированном контролируемом исследовании у кардиохирургических пациентов сравнивали эффективность высоких доз (30 мг/кг, затем 16 мг·кг⁻¹·ч⁻¹) с эффектами модифицированной низкодозной схемой введения ТК (5 мг/кг, затем 5 мг·кг⁻¹·ч⁻¹), а также с плацебо [11]. Скорость лизиса, измеренная через 30 мин с помощью тромбоэластографии, не выявила какой-либо существенной разницы между тремя группами. Однако уровень D-димера в группе плацебо постоянно повышался в течение операции, тогда как выработка D-димера была полностью подавлена в обеих группах с использованием ингибиторов фибринолиза.

В исследовании, проведенном у детей, перенесших операцию на сердце, которые получили нагрузочную дозу ТК 10 мг/кг с последующей

Рекомендуемые дозы фибринолитических препаратов у взрослых

Recommended doses of fibrinolytic drugs in adults

Ингибитор фибринолиза	Рекомендуемая доза для взрослых
Апротинин	«Полная доза»: $2 \cdot 10^6$ КИЕ болюсно, $2 \cdot 10^6$ КИЕ болюс в первичный объем аппарата ИК, непрерывная инфузия $5 \cdot 10^5$ КИЕ в час
	«Половинная доза»: $1 \cdot 10^6$ КИЕ болюсно, $1 \cdot 10^6$ КИЕ болюс в первичный объем аппарата ИК, непрерывная инфузия $2,5 \cdot 10^5$ КИЕ в час
Транексамовая кислота	«Высокие дозы»: 30 мг/кг болюс, 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК, и непрерывная инфузия 16 мг·кг·ч
	«Низкие дозы»: 10 мг/кг болюс, 1–2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК, и непрерывная инфузия 1 мг·кг·ч
ε-Аминокапроновая кислота	100 мг/кг болюс, 5 мг/кг в первичный объем аппарата ИК, и непрерывная инфузия 30 мг·кг·ч

Примечание: КИЕ – калликреин-инактивирующие единицы.

непрерывной инфузией $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, что обычно определяется как протокол низких доз у детей [14], добавление сверхвысоких концентраций активатора плазминогена тканевого типа *in vitro* (1535 и 2539 единиц/мл) не было связано с какой-либо активацией фибринолиза при оценке с помощью ротационной тромбоэластометрии. Эти результаты подтвердили, что использование протоколов с низкими дозами также может приводить к эффективному ингибированию фибринолиза [13]. С другой стороны, клиническая эффективность этих протоколов с точки зрения снижения кровопотери и потребности в переливании компонентов крови еще окончательно не доказана. S. Sigaut et al. опубликовали (2014) исследование, в которое было включено 600 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК. В 1-й группе пациентов использовали высокую дозу ТК (нагрузочная доза 30 мг/кг, 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК и постоянная инфузия $16 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), во 2-й группе использовали низкую дозу (нагрузочная доза 10 мг/кг, 1 мг/кг в первичный объем аппарата ИК и постоянная инфузия $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) [44]. В исследовании были включены как пациенты с высоким риском кровопотери (пациенты, получающие двойную дезагрегантную терапию в течение 5 дней после операции, после повторного кардиохирургического вмешательства, после комбинированного вмешательства – аортокоронарного шунтирования и операции на клапане, операции на нескольких клапанах, операции на аорте, удаление внутрисердечной опухоли, и хирургическое вмешательство по поводу эндокардита), так и с низким риском кровотечения [44]. Хотя до 7-го дня не было никакой разницы в объеме трансфузии компонентов крови между двумя группами в общей популяции, в подгруппе высокого риска, получавшей высокую дозу ТК, отмечали меньшее количество повторных операций, связанных с кровотечением. Кроме того, в той же подгруппе, получавшей высокие дозы, снизился процент случаев, когда проводили трансфузию свежзамороженной плазмы и концентрата тромбоцитов, а также уменьшилось общее количество перелитых компонентов крови.

В нерандомизированном одноцентровом исследовании, основанном на данных реестра, включавшем приблизительно 1200 пациентов, T. Waldow et al. (2013) оценили клиническую эффективность трех

различных режимов дозирования ТК (1 г болюсно; 5 г болюсно; 3 г болюсно + $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ инфузия во время пережатия аорты). Послеоперационная кровопотеря не различалась между группами с различными режимами дозирования ТК, также не было отмечено различий в частоте инфаркта миокарда, инсульта и 30-дневной смертности [48].

Основным побочным действием ТК считается ее проконвульсантный эффект, возникающий при достижении высокой концентрации в плазме. Это обстоятельство заставляет многих клиницистов с осторожностью подходить к выбору дозировки препарата, особенно при наличии почечной дисфункции. В 2010 г. в двух канадских кардиологических центрах выявили увеличение частоты судорожных припадков после замены апротинина на ТК, причем у разных пациентов доза ТК варьировала в значительной степени (от 61 до 259 мг/кг) [35]. Другими основными факторами риска оказались возраст пациента и оперативные вмешательства с ИК. Эти результаты были подтверждены в ретроспективном исследовании, которое показало увеличение частоты развития судорог, связанных с использованием ТК, особенно после кардиохирургических вмешательств с ИК [27]. В исследовании, в котором сравнивали группу пациентов (31 пациент) получивших ТК (10 мг/кг с последующей инфузией $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) с группой пациентов (30 пациентов), у которых использовали ε-АКК (50 мг/кг, затем $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) при операциях на грудной аорте, риск развития судорог был незначительно выше в группе с использованием ТК (10% и 3,3% соответственно, $p > 0,05$) [31]. В исследовании, включавшем 604 пациента, при использовании ТК (2 г, 0,5 г/ч и 2 г в контур ИК) также было отмечено увеличение частоты судорог по сравнению с ε-АКК (10 г, 2,5 г/ч и 10 г в контур ИК) (7,6% и 3,3% соответственно $p = 0,019$) [33]. При этом имеются данные, что частота судорог может не зависеть от дозы вводимой ТК. Результаты многоцентрового исследования ATACAS, опубликованного в 2017 г., в котором приняло участие более 4500 пациентов, показали, что применение низкой дозы ТК (50 мг/кг) в сравнении с высокой дозой (100 мг/кг) не показало преимуществ с точки зрения частоты развития судорог, однако при большей дозировке был отмечен значимо меньший объем кровопотери и перелитых гемокомпонентов [36].

Хотя лежащие в их основе механизмы до конца не выяснены, существует предположение, что ТК усиливает нейрональные возбуждение, поскольку является ингибитором рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина [28]. С учетом сходства по химической структуре с ГАМК и глицином, вполне возможно, что ТК, взаимодействуя с ГАМК и глициновыми рецепторами, способствует увеличению частоты судорожных припадков. Однако ϵ -АКК, также имеющая сходство по химической структуре с ГАМК и глицином, не приводит к возникновению таких неврологических осложнений. Интересно, что в определенной степени изофлуран и в меньшей степени пропофол способны нивелировать влияние ТК на глициновые рецепторы [28]. Кроме того, пиковая концентрация ТК в спинномозговой жидкости достигалась приблизительно через 5 часов после достижения максимальной концентрации в плазме крови. Эти фармакокинетические особенности могут объяснить задержку от 7 до 8 часов между введением ТК и развитием судорог после кардиохирургических вмешательств [43].

Интересно, что в исследовании CRASH-3, включавшем почти 13 тыс. пациентов, частота развития судорог была сходной между плацебо и исследовательской группой, при этом было обнаружено, что в группе ТК была ниже смертность, что указывает на несомненное преимущество применения препарата, и, возможно, переоцененное значение его проконвульсантного эффекта [8]. В этой связи, хотя биохимические механизмы вполне могут объяснить связь между ТК и судорогами, особенности популяции кардиохирургических больных и воздействие ИК на ЦНС (с возможным взаимодействием с гематоэнцефалическим барьером) также могут оказать существенное влияние на частоту развития судорожных припадков.

Несмотря на потенциальную связь между ТК и судорогами, точная связь между судорогами, вызванными ТК, и повышенной смертностью неясна. В большом ретроспективном клиническом исследовании, проведенном у пациентов, перенесших операцию на сердце с ИК без ТК, частота судорог составила 1% и была связана с пятикратным увеличением смертности [18]. Крупное ретроспективное исследование, включавшее более 11 500 кардиохирургических пациентов, включая пациентов, получавших ТК (30 мг/кг, затем 16 мг·кг⁻¹·ч⁻¹, с добавлением 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК) сообщили о 0,9% частоте клинических приступов, связанной с более чем в 2,5 раза более высокой госпитальной смертностью у этих пациентов [43]. Понимая современный молекулярный механизм клинических судорог, связанный с ТК, представляется маловероятным, что временная блокада рецепторов может приводить к структурному повреждению головного мозга, полиорганной недостаточности и смерти. Более вероятно, что региональная или местная гипоперфузия головного мозга и повреждение тканей, которые могут отражать повреждение других тканей/конечных органов, приводят к региональному/местному нару-

шению гематоэнцефалического барьера и большей восприимчивости к эффектам ТК.

Результаты исследований, в которых при применении ТК выявили увеличение смертности у пациентов, перенесших операции на открытом сердце, вызывают серьезную озабоченность. Однако ретроспективные данные этих исследований и огромная межцентровая вариабельность частоты осложнений ограничивают значимость этих наблюдений. Несмотря на то, что эти исследования включали относительно большое число пациентов, необходимы дальнейшие проспективные исследования [27].

ϵ -Аминокапроновая кислота. ϵ -Аминокапроновая кислота (ϵ -АКК) также является аналогом лизина, этот препарат используется в кардиохирургии уже более 3 десятилетий, главным образом в США [15]. Имеются данные, полученные в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, свидетельствующие об эффективности применения ϵ -АКК с целью снижения послеоперационного кровотечения [20, 25]. Так, например, в 2006 г. M. Kikura et al. провели исследование, в которое было включено 100 пациентов. В основной группе пациенты получали ϵ -АКК в дозе 100 мг/кг в течение 20–30 мин после индукции анестезии с последующей непрерывной инфузией 1 г/ч во время операции, а также 10 г в первичный объем аппарата ИК, в контрольной группе пациентам проводили инфузию физиологического раствора [25]. Результаты исследования показали, что профилактическое введение ϵ -АКК привело к уменьшению объема послеоперационной кровопотери на 30%, правда это не привело к значительному сокращению периперационной гемотрансфузии. Результаты другого крупного проспективного обсервационного исследования (4374 пациента), в котором оценивали эффективность применения ϵ -АКК, ТК и аprotинина, показали, что назначение всех препаратов приводило к снижению периперационной кровопотери [32]. Результаты метаанализа данных, полученных в 138 рандомизированных контролируемых исследованиях у кардиохирургических пациентов, также демонстрируют снижение потребности в гемотрансфузии при профилактическом использовании ϵ -АКК [5]. Проведено несколько исследований, в которых сравнивали эффективность ϵ -АКК с другими фибринолитиками [10, 20, 31].

Например, в исследовании, в которое было включено 78 пациентов, эффективность применения ϵ -АКК оценивали при проведении операции коронарного шунтирования [20]. Было выделено 3 группы: в 1-й группе пациенты получали нагрузочную дозу 100 мг/кг ϵ -АКК с последующей непрерывной инфузией 30 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ и 5 г в первичный объем аппарата ИК, во 2-й группе пациентам вводили аprotинин по схеме полный «Хаммерсмит» (2 млн КИЕ болюсно, 500 КИЕ/ч на постоянную инфузию, 2 млн КИЕ в первичный объем аппарата ИК), а в 3-й группе назначали плацебо. Исследователи наблюдали значительное снижение концентрации

D-димера и снижение кровопотери по дренажам в течение 24 часов в группах пациентов, в которых использовали антифибринолитики, при этом никакой разницы между группами с применением аprotинина и ϵ -АКК выявлено не было.

При сравнении эффектов ϵ -АКК и ТК в рандомизированном исследовании с участием 64 взрослых пациентов, также не было выявлено существенных различий в объеме кровопотери и потребности в гемотрансфузии при применении этих антифибринолитиков во время кардиохирургических вмешательств [31].

Результаты другого одноцентрового ретроспективного обсервационного исследования с участием 120 пациентов, в котором сравнивали эффективность применения ТК и ϵ -АКК во время кардиохирургических операций на грудной аорте с ИК, частота возникновения массивного кровотечения (определяемое как совокупность потерь по дренажам $> 1\,500$ мл в любой 8-часовой период после операции, периоперационное переливание > 10 Ед эритроцитарной массы, рестернотомия или смерть от кровотечения в течение 30 дней), была ниже у пациентов, которым назначали ϵ -АКК (8,3%) по сравнению с пациентами, у которых использовали транексамовую кислоту – 16,7%, правда различия были статистически незначимы ($p=0,17$) [10]. В настоящий момент не существует однозначного мнения по поводу режима дозирования, поскольку данные о целевых концентрациях ϵ -АКК крайне вариабельны. Считается, что целевая концентрации ϵ -АКК составляет приблизительно 100–150 мкг/мл, но в литературе встречаются данные, что целевая концентрация может составлять 250 мкг/мл [12]. V. G. Nielsen et al. (2007) проверили влияние ϵ -АКК на скорость образования/лизиса сгустка с помощью модели гиперфибринолиза *in vitro*. Плазму человека подвергали воздействию 1000 ЕД/мл тканевого активатора плазминогена, содержащего 0, 13, 65 или 130 мкг/мл ϵ -АКК, с количественной оценкой кинетики роста/лизиса сгустка с помощью тромбэластографии. Воздействие на плазму 1000 ЕД/мл тканевого активатора плазминогена (t-РА) приводило к образованию сгустка, лизис которого происходил в течение 2 мин в пробе без ϵ -АКК. Во всех пробах с различными концентрациями ϵ -АКК наблюдали значительное увеличение скорости образования сгустка по сравнению с образцами без ϵ -АКК. Плотность сгустка значимо увеличивалась в зависимости от концентрации ϵ -АКК. Также в пробах с ϵ -АКК значительно увеличивалось время начала лизиса сгустка и снижалась скорость лизиса. В образцах с концентрацией ϵ -АКК 130 мкг/мл не отмечали признаков лизиса в течение 30 мин [38].

Для поддержания концентрации ϵ -АКК 130 мкг/мл некоторые авторы предлагали использовать болюсное введение 100 мг/кг ϵ -АКК каждые четыре часа [47]. Схожий уровень концентрации ϵ -АКК в плазме обеспечивает и другой режим дозирования, с болюсным ведением 150 мг/кг во вре-

мя индукции и последующей инфузией 30 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. [17] Для поддержания целевой концентрации обычно применяют комбинированную схему введения препарата (болюс и непрерывная инфузия), однако используют и иные способы введения (только непрерывная инфузия ϵ -АКК или болюсное введение). S. Chauhan et al. (2023) сравнили три способа введения ϵ -АКК (однократный болюсный, болюсный с последующей инфузией и три болюсных введения с разными интервалами времени), и обнаружили, что все режимы введения ϵ -АКК снижают кровопотерю, но лучший эффект наблюдали при болюсном введении с последующей непрерывной инфузией или выполнении нескольких болюсных инъекций [6]. При кардиохирургических вмешательствах с ИК ϵ -АКК также добавляют в объем первичного заполнения аппарата ИК. Так, например, E. R. Strauss et al. (2021) предложили введение ϵ -АКК 2 г/ч в течение 5 часов после установки центрального венозного катетера, 5 г болюса ϵ -АКК в первичный объем аппарата ИК и 5 г болюса в конце ИК перед введением протамина. По мнению авторов, этот режим дозирования был наиболее оптимальным для поддержания целевой концентрации – 130 мкг/мл – на протяжении всего оперативного вмешательства [46].

Данных о побочных эффектах применения ϵ -АКК не так много. С учетом влияния ϵ -АКК на фибринолиз, существует потенциальная возможность увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений. В литературе встречается лишь несколько отдельных сообщений о тромбоэмболических осложнениях, связанных с ϵ -АКК [17]. В 2016 г. было опубликовано исследование, в котором авторы впервые изучали связь между возникновением послеоперационной когнитивной дисфункции и применением различных ингибиторов фибринолиза [30]. Авторы сравнили влияние ϵ -АКК и ТК на частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции у 151 пациента после различных операций на сердце с ИК. Результаты продемонстрировали более высокую частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции через 6 недель в группе ϵ -АКК (59,3%) по сравнению с ТК (46,4%). Однако впоследствии эти данные не были подтверждены в других исследованиях.

Также имеются противоречивые данные и в отношении влияния ϵ -АКК на функцию почек. В проспективном исследовании с участием пациентов, которым выполняли операции на грудной аорте, проводили сравнение эффективности и безопасности применения ϵ -АКК и ТК. Результаты исследования показали более высокую частоту острого почечного повреждения в группе пациентов, в которой использовали ϵ -АКК по сравнению с пациентами, у которых применяли ТК (40% и 16%, соответственно) [31]. В то же время, Кокренский обзор 2011 г., включающий в себя и исследования, которые проводились и у кардиохирургических пациентов, не выявил увеличения частоты острого почечного повреждения, при использовании

ε-АКК по сравнению с плацебо или ТК [21]. Схожие результаты представлены и в систематический обзор, опубликованном в 2012 г., в котором были объединены рандомизированные и наблюдательные исследования безопасности использования ингибиторов фибринолиза в кардиохирургии, авторы пришли к выводу, что использование ε-АКК с точки зрения возникновения послеоперационного острого почечного повреждения является более безопасным по сравнению с аprotинином, и риск развития этого осложнения не отличается по сравнению ТК или плацебо [23]. В более позднем одноцентровом наблюдательном исследовании с участием 120 кардиохирургических пациентов, по результатам исследования также не было выявлено различий в частоте послеоперационного острого почечного повреждения между группами пациентов, у которых использовали ε-АКК и ТК [10]. Таким образом, в настоящее время убедительных данных, свидетельствующих о наличии четкой связи между использованием ε-АКК и возникновением послеоперационного острого почечного повреждения, не получено.

Аprotинин. Аprotинин является конкурентным ингибитором нескольких сериновых протеаз, включая плазмин, калликреин и активированный фактор XII. Впервые аprotинин был описан в 30-х гг. XX столетия, а использован в клинической практике в 1950-х гг. при лечении панкреатита [17]. Гемостатические свойства аprotинина были случайно обнаружены I. Kirkland et al. в начале 1980-х гг., которые отметили при применении этого препарата «необычно сухое кардиохирургическое поле» при операции с использованием ИК. В 1993 г. применение аprotинина было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования при плановых операциях аортокоронарного шунтирования. Имеются данные, подтверждающие, что среди антифибринолитических средств он обладает более выраженной антифибринолитической активностью [21], а также уменьшает проявления системной воспалительной реакции при проведении ИК [17].

Однако, начиная с 2005 г., данные ретроспективных исследований показали увеличение частоты побочных эффектов, связанных с применением аprotинина во время кардиохирургических вмешательств [24]. В исследовании, проведенном D. T. Mangano et al. (2006), обнаружили, что аprotинин может быть связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда или сердечная недостаточность), цереброваскулярных осложнений (инсульт, энцефалопатия или кома) и почечной дисфункции/недостаточности [32]. В другом исследовании, проведенном K. Karkouti et al. (2006), также выявили повышенный риск почечной токсичности при применении аprotинина [24]. В 2007 г. были опубликованы предварительные данные рандомизированного проспективного исследования Blood conserva-

tion using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) [15], проведенном с участием кардиохирургических пациентов высокого риска. Эти данные свидетельствовали о повышенной смертности, связанной с применением аprotинина (6% 30-дневной смертности для аprotинина) по сравнению с аналогами лизина (3,9% для ТК и 4% для ε-АКК). После этого последовало предупреждение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). В ноябре 2007 г., следуя запросам органов здравоохранения Германии и FDA, компания Bayer Healthcare (Лeverкузен, Германия) объявила об отзыве аprotинина с рынка.

Однако в 2012 г. Европейское агентство лекарственных средств (EMA) сообщило о мнении комитета, включающего экспертов в этой области, в отношении ряда проблем, связанных с проведением исследования BART, которые ставят под сомнение полученные выводы. Был выделен ряд важных проблем, таких как дисбаланс в способах применения антикоагулянтов (гепарин), ненадлежащий мониторинг применения этих препаратов и неоправданное исключение пациентов из исследования. Кроме того, были сделаны выводы, что результаты исследования BART не были воспроизведены в других исследованиях и имеющиеся данные показывают, что при определенных показаниях польза от применения аprotинина превышает его риски. В последующем было опубликовано несколько метаанализов, но все они включали данные исследования BART, что вызывает некоторые сомнения в объективности полученных результатов [23, 34].

В 2011 г. были опубликованы данные одноцентрового наблюдательного исследования, в котором сравнили результаты до и после запрета аprotинина (аprotинин получали 325 пациентов, аналоги лизина – 456), прекращение использования аprotинина не привело к снижению смертности, однако при этом увеличился риск интраоперационного использования препаратов крови [9].

Результаты систематического обзора, включающего 252 рандомизированных клинических исследования с участием порядка 25 тыс. пациентов, показали, что применение аprotинина имеет небольшое преимущество перед аналогами лизина в снижении пери- и послеоперационной кровопотери, а также потребности в гемотрансфузиях, при аналогичной частоте побочных эффектов [21]. Несколько позднее G. J. Walkden et al. (2013) опубликовали результаты одноцентрового исследования по типу «случай-контроль», включающего более 3000 кардиохирургических пациентов [49]. После корректировки с учетом различных исходных факторов риска, авторы обнаружили, что отказ от использования аprotинина был связан со значительным увеличением 30-дневной смертности в группе высокого риска (сложные операции, включающие замену нескольких клапанов, вмешательства на восходящей аорте или дуге аорты, рестернотомии или неотложные операции). Кроме того, увеличилось объем кровопотери и потребность

в трансфузиях компонентов крови, а также частота выполнения повторного хирургического вмешательства и количество случаев развития почечной недостаточности, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском. Однако результаты, полученные в исследованиях «случай-контроль», следует интерпретировать с осторожностью, учитывая повышенный риск систематической ошибки, связанный с таким дизайном исследования.

В сентябре 2011 г. Министерство здравоохранения Канады и в феврале 2012 г. ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) приостановили запрет на продажи апротинина. Однако было заявлено, что апротинин следует назначать только при проведении первичного аортокоронарного шунтирования и следует избегать его применения у пациентов с хронической почечной дисфункцией из-за повышенного риска развития послеоперационной почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии.

Эффективность апротинина, по-видимому, может варьировать в зависимости от типа операции и сопутствующей патологии. Например, применение апротинина не приводило к снижению риска кровотечения или потребности в переливании крови у пациентов, перенесших расслоение аорты типа А [41]. Хотя данное исследование не продемонстрировало какой-либо пользы от применения апротинина, однако, было отмечено, что использование апротинина не увеличивает риск почечной недостаточности, инсульта или смерти у этой сложной группы пациентов.

В 2024 г. было опубликовано многоцентровое ретроспективное исследование, в которое было включено 693 кардиохирургических пациента, получавших апротинин или транексамовую кислоту в период с декабря 2017 г. по сентябрь 2020 г. [16]. Процент пациентов с тяжелым или массивным кровотечением оказался одинаковым в обеих группах, как и потребность в препаратах крови в периоперационный период. Однако объем послеоперационной кровопотери через 12 часов был достоверно ниже в группе апротинина (383 мл (241; 625) против 450 мл (290; 730), $p < 0,01$). При этом по сравнению с транексамовой кислотой интраоперационное применение апротинина было связано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (скорректированное отношение рисков 2,30 [95% ДИ: 1,06–5,30]; $p = 0,04$). Учитывая невыраженное снижение кровопотери за счет значительного увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с тромбоэмболией, авторы сделали вывод, что применение апротинина у кардиохирургических пациентов высокого риска должно основываться на тщательно продуманной оценке соотношения пользы и риска [16].

В другом ретроспективном исследовании, опубликованном в 2022 г. (для анализа было отобрано 439 кардиохирургических пациента), было показано, что внедрение протокола ARCOTHOVA с применением апротинина привело к снижению потребности в переливании крови и уменьшению количества осложнений. По сравнению с ТК применение апротинина в течение 2 лет привело к существенной экономии средств, экономия была в основном обусловлена стоимостью пребывания в отделении интенсивной терапии [7].

Результаты недавнего систематического обзора и метаанализа показали, что применение апротинина снижает риск послеоперационной кровопотери, повторного хирургического вмешательства по причине кровотечения и снижает потребность в переливании крови у детей, перенесших операцию на сердце. Авторы сделали вывод, что на важные показатели безопасности апротинин, скорее всего, не влияет. Большинство из этих результатов также можно было наблюдать у новорожденных. Сравнительная эффективность и безопасность апротинина по сравнению с аналогами лизина остаются спорными, но по мнению авторов, результаты проведенного мета-анализа, по-видимому, указывают на превосходство апротинина над аналогами лизина. В заключении авторы констатируют, что в дополнение к исследованиям, характеризующим интраоперационную фармакокинетику апротинина, существует настоятельная необходимость в проведении полноценных РКИ, включающих однородные группы пациентов [2].

Заключение

Антифибринолитики играют важную роль в кардиохирургии, где риск периоперационного кровотечения высок и затрагивает большинство пациентов, эффективно снижая риск кровотечения, объем трансфузии компонентов крови и частоту повторных операций, а также связанные с ними заболеваемость и смертность. Они представляют собой неотъемлемую часть фармакологического арсенала для контроля состояния системы гемостаза. Однако использование этих препаратов в кардиохирургии недостаточно подробно описано в современных рекомендациях, что отчасти объясняется нехваткой достоверных данных. Многие авторы исследований и систематических обзоров считают, что имеется насущная необходимость в проведении сравнительных клинических исследований с использованием основных антифибринолитиков, чтобы определить наилучшие протоколы и дозы для использования на практике и, таким образом, унифицировать практику. Также на сегодняшний день недостаточно данных для подтверждения безопасности апротинина, что необходимо для полного его возвращения в рутинную клиническую 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

REFERENCES

1. Колбинцев С. И., Яворовский А. Г., Зюляева Т. П., Дымова О. В. Значение местного применения транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 3. – С. 10–17. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17.
2. Atasever A. G., Eerens M., Van den Eynde R. et al. Efficacy and safety of aprotinin in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Anaesthesiol.* – 2022. – Vol. 39, № 4. – P. 352–367. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001632.
3. Bojko B., Vuckovic D., Mirnaghi F. et al. Therapeutic monitoring of tranexamic acid concentration: high-throughput analysis with solid-phase microextraction // *Ther Drug Monit.* – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 31–7. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182400540.
4. Brouwers C., Hooftman B., Vonk S. et al. Benchmarking the use of blood products in cardiac surgery to stimulate awareness of transfusion behaviour: Results from a four-year longitudinal study // *Neth Heart J.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 207–214. DOI: 10.1007/s12471-016-0936-1.
5. Brown J. R., Birkmeyer N. J., O'Connor G. T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, № 22. – P. 2801–2813. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671222.
6. Chauhan S., Bisoi A. K., Rao B. H. et al. Dosage of Epsilon Aminocaproic Acid to reduce postoperative blood loss // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2000. – Vol. 8. – P. 158. PMID: 10824468.
7. Colson P., Fellahi J. L., Gaudard P. et al. Cost Analysis of aprotinin reintroduction in french cardiac surgery centres: a real-world data-based analysis // *Adv Ther.* – 2023. – Vol. 40, № 4. – P. 1803–1817. DOI: 10.1007/s12325-023-02464-7.
8. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, № 10210. – P. 1713–1723. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
9. DeSantis S. M., Toole J. M., Kratz J. M. et al. Early postoperative outcomes and blood product utilization in adult cardiac surgery: the post-aprotinin era // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, Suppl 11. – P. S62–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002543.
10. Falana O., Patel G. Efficacy and safety of tranexamic acid versus ε-aminocaproic acid in cardiovascular surgery // *Ann Pharmacother.* – 2014. – Vol. 48, № 12. – P. 1563–1569. DOI: 10.1177/1060028014549558.
11. Faraoni D., Cacheux C., Van Aelbrouck C. et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: a randomised, controlled study // *Eur J Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 31, № 9. – P. 491–498. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000051.
12. Faraoni D., Rahe C., Cybulski K. A. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? // *Paediatr Anaesth.* – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 435–440. DOI: 10.1111/pan.13533.
13. Faraoni D., Rozen L., Willems A. et al. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rotational thromboelastometry in children with congenital heart disease // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 290–297. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000238.
14. Faraoni D., Willems A., Melot C. et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 781–786. DOI: 10.1093/ejcts/ezs127.
15. Fergusson D. A., Hébert P. C., Mazer C. D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, № 22. – P. 2319–2331. DOI: 10.1056/NEJMoa0802395.
16. Gallo E., Gaudard P., Provenchère S. et al. APACHE investigators. Use of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery patients with high-risk for excessive bleeding (APACHE) trial: a multicentre retrospective comparative non-randomized historical study // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2024. – Vol. 65, № 2. DOI: 10.1093/ejcts/ezae001.
17. Gerstein N. S., Brierley J. K., Windsor J. et al. Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 2183–2205. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.029.
18. Goldstone A. B., Bronster D. J., Anyanwu A. C. et al. Predictors and outcomes of seizures after cardiac surgery: a multivariable analysis of 2,578 patients // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 514–518. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.090.
19. Grassin-Delyle S., Tremey B., Abe E. et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Br J Anaesth.* – 2013. – Vol. 111, № 6. – P. 916–924. DOI: 10.1093/bja/aet255.
20. Greilich P. E., Jessen M. E., Satyanarayana N. et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 1. – P. 15–24. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a40b5d.
1. Kolbintsev S.I., Yavorovskiy A.G., Zyulyaeva T.P., Dymova O.V. Value of local administration of tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 10–17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17.
2. Atasever A.G., Eerens M., Van den Eynde R. et al. Efficacy and safety of aprotinin in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 352–367. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001632.
3. Bojko B., Vuckovic D., Mirnaghi F. et al. Therapeutic monitoring of tranexamic acid concentration: high-throughput analysis with solid-phase microextraction. *Ther Drug Monit*, 2012, vol. 34, no. 1, pp. 31–7. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182400540.
4. Brouwers C., Hooftman B., Vonk S. et al. Benchmarking the use of blood products in cardiac surgery to stimulate awareness of transfusion behaviour: Results from a four-year longitudinal study. *Neth Heart J*, 2017, vol. 25, no. 3, pp. 207–214. DOI: 10.1007/s12471-016-0936-1.
5. Brown J.R., Birkmeyer N.J., O'Connor G.T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*, 2007, vol. 115, № 22, P. 2801–2813. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671222.
6. Chauhan S., Bisoi A.K., Rao B.H. et al. Dosage of Epsilon Aminocaproic Acid to reduce postoperative blood loss. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2000, vol. 8, pp. 158. PMID: 10824468.
7. Colson P., Fellahi J.L., Gaudard P. et al. Cost Analysis of aprotinin reintroduction in french cardiac surgery centres: a real-world data-based analysis. *Adv Ther*, 2023, vol. 40, no. 4, pp. 1803–1817. DOI: 10.1007/s12325-023-02464-7.
8. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10210, pp. 1713–1723. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
9. DeSantis S.M., Toole J.M., Kratz J.M. et al. Early postoperative outcomes and blood product utilization in adult cardiac surgery: the post-aprotinin era. *Circulation*, 2011, vol. 124, Suppl 11, pp. S62–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002543.
10. Falana O., Patel G. Efficacy and safety of tranexamic acid versus ε-aminocaproic acid in cardiovascular surgery. *Ann Pharmacother*, 2014, vol. 48, no. 12, pp. 1563–1569. DOI: 10.1177/1060028014549558.
11. Faraoni D., Cacheux C., Van Aelbrouck C. et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: a randomised, controlled study. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, vol. 31, no. 9, pp. 491–498. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000051.
12. Faraoni D., Rahe C., Cybulski K. A. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Paediatr Anaesth*, 2019, vol. 29, no. 5, pp. 435–440. DOI: 10.1111/pan.13533.
13. Faraoni D., Rozen L., Willems A. et al. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rotational thromboelastometry in children with congenital heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, vol. 26, no. 3, pp. 290–297. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000238.
14. Faraoni D., Willems A., Melot C. et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, vol. 42, no. 5, pp. 781–786. DOI: 10.1093/ejcts/ezs127.
15. Fergusson D.A., Hébert P.C., Mazer C.D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, no. 22, pp. 2319–2331. DOI: 10.1056/NEJMoa0802395.
16. Gallo E., Gaudard P., Provenchère S. et al. APACHE investigators. Use of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery patients with high-risk for excessive bleeding (APACHE) trial: a multicentre retrospective comparative non-randomized historical study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2024, vol. 65, no. 2. DOI: 10.1093/ejcts/ezae001.
17. Gerstein N.S., Brierley J.K., Windsor J. et al. Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, vol. 31, no. 6, pp. 2183–2205. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.029.
18. Goldstone A.B., Bronster D.J., Anyanwu A.C. et al. Predictors and outcomes of seizures after cardiac surgery: a multivariable analysis of 2,578 patients. *Ann Thorac Surg*, 2011, vol. 91, no. 2, pp. 514–518. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.090.
19. Grassin-Delyle S., Tremey B., Abe E. et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2013, vol. 111, no. 6, pp. 916–924. DOI: 10.1093/bja/aet255.
20. Greilich P.E., Jessen M.E., Satyanarayana N. et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg*, 2009, vol. 109, no. 1, pp. 15–24. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a40b5d.

21. Henry D. A., Carless P. A., Moxey A. J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.
22. Hunt B. J., Parratt R. N., Segal H. C. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations // *Ann Thorac Surg*. – 1998. – Vol. 65, № 3. – P. 712–8. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)01345-3
23. Hutton B., Joseph L., Fergusson D. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies // *BMJ*. – 2012. – Vol. 11, № 345. – e5798. DOI: 10.1136/bmj.e5798.
24. Karkouti K., Beattie W. S., Dattilo K. M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery // *Transfusion*. – 2006. – Vol. 46 – P. 327–338.
25. Kikura M., Levy J. H., Tanaka K. A. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery // *J Am Coll Surg*. – 2006. – Vol. 202, № 2. – P. 216–22; quiz A44–5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.001.
26. Klein A., Agarwal S., Cholley B. et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery // *J Clin Anesth*. – 2022. – Vol. 78. – P. 110654. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110654.
27. Koster A., Börgermann J., Zittermann A. et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome // *Br J Anaesth*. – 2013. – Vol. 110, № 1. – P. 34–40. DOI: 10.1093/bja/aes310.
28. Lecker I., Wang D. S., Romaschin A. D. et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122, № 12. – P. 4654–66. DOI: 10.1172/JCI63375.
29. Lier H., Maegele M., Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade // *Anesth Analg*. – 2019. – Vol. 129, № 6. – P. 1574–1584. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004389.
30. Low Y. M. C., Terrando N., Berger M. et al. Aminocaproic acid is associated with decreased cognition early after cardiac surgery compared to tranexamic acid. American Society of Annual Meeting, Chicago, IL., 2016.
31. Makhija N., Sarupria A., Kumar Choudhary S. et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 1201–1207. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.04.003.
32. Mangano D. T., Tudor I. C., Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354, № 4. – P. 353–365. DOI: 10.1056/NEJMoa051379.
33. Martin K., Knorr J., Breuer T. et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 20–25. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.10.007.
34. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J. et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ε-aminocaproic acid: A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30,000 patients // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – e58009.
35. Murkin J.M., Falter F., Granton J. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients // *Anesth Analg*. – 2010. – Vol. 110, № 2. – P. 350–353. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c92b23.
36. Myles P. S., Smith J. A., Forbes A. et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical trials network. tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376, № 2. – P. 136–148. DOI: 10.1056/NEJMoa1606424.
37. Newcomb A. E., Dignan R., McElduff P. et al. Bleeding after cardiac surgery is associated with an increase in the total cost of the hospital stay // *Ann Thorac Surg*. – 2020. – Vol. 109, № 4. – P. 1069–1078. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.019.
38. Nielsen V. G., Cankovic L., Steenwyk B. L. Epsilon-aminocaproic acid inhibition of fibrinolysis in vitro: should the 'therapeutic' concentration be reconsidered? // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 35–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328010a359.
39. Okamoto S., Sato S., Takada Y. et al. An Active Stereo-Isomer (Trans-Form) of Amcha and its antifibrinolytic action in vitro and in vivo // *Keio J Med*. – 1964. – Vol. 13. – P. 177–185. DOI: 10.2302/kjm.13.177.
40. Patel P. A., Wyrobek J. A., Butwick A. J. et al. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid // *Anesth Analg*. – 2022. – Vol. 135, № 3. – P. 460–473. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006039.
41. Reidy B., Aston D., Sitaranjan D. et al. Lack of efficacy of aprotinin over tranexamic acid in type A aortic dissection repair // *Transfusion*. – 2024. – Vol. 64, № 5. – P. 846–853. DOI: 10.1111/trf.17819.
21. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, vol. 17, no. 4, pp. CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.
22. Hunt B.J., Parratt R.N., Segal H.C. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg*, 1998, vol. 65, no. 3, pp. 712–8. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)01345-3.
23. Hutton B., Joseph L., Fergusson D. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*, 2012, vol. 11, no. 345, pp. e5798. DOI: 10.1136/bmj.e5798.
24. Karkouti K., Beattie W.S., Dattilo K.M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*, 2006, vol. 46, pp. 327–338.
25. Kikura M., Levy J.H., Tanaka K.A. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg*, 2006, vol. 202, no. 2, pp. 216–22; quiz A44–5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.001.
26. Klein A., Agarwal S., Cholley B. et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery. *J Clin Anesth*, 2022, vol. 78, pp. 110654. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110654.
27. Koster A., Börgermann J., Zittermann A. et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth*, 2013, vol. 110, no. 1, pp. 34–40. DOI: 10.1093/bja/aes310.
28. Lecker I., Wang D.S., Romaschin A.D. et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest*, 2012, vol. 122, no. 12, pp. 4654–66. DOI: 10.1172/JCI63375.
29. Lier H., Maegele M., Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade. *Anesth Analg*, 2019, vol. 129, no. 6, pp. 1574–1584. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004389.
30. Low Y.M.C., Terrando N., Berger M. et al. Aminocaproic acid is associated with decreased cognition early after cardiac surgery compared to tranexamic acid. American Society of Annual Meeting, Chicago, IL., 2016.
31. Makhija N., Sarupria A., Kumar Choudhary S. et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, vol. 27, no. 6, pp. 1201–1207. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.04.003.
32. Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2006, vol. 354, no. 4, pp. 353–365. DOI: 10.1056/NEJMoa051379.
33. Martin K., Knorr J., Breuer T. et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 20–25. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.10.007.
34. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J. et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ε-aminocaproic acid: A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30,000 patients. *PLoS One*, 2013, vol. 8, e58009.
35. Murkin J.M., Falter F., Granton J. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 2010, vol. 110, no. 2, pp. 350–353. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c92b23.
36. Myles P.S., Smith J.A., Forbes A. et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical trials network. tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*, 2017, vol. 376, no. 2, pp. 136–148. DOI: 10.1056/NEJMoa1606424.
37. Newcomb A.E., Dignan R., McElduff P. et al. Bleeding after cardiac surgery is associated with an increase in the total cost of the hospital stay. *Ann Thorac Surg*, 2020, vol. 109, no. 4, pp. 1069–1078. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.019.
38. Nielsen V.G., Cankovic L., Steenwyk B.L. Epsilon-aminocaproic acid inhibition of fibrinolysis in vitro: should the 'therapeutic' concentration be reconsidered? *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, vol. 18, no. 1, pp. 35–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328010a359.
39. Okamoto S., Sato S., Takada Y. et al. An Active Stereo-Isomer (Trans-Form) of Amcha and its antifibrinolytic action in vitro and in vivo. *Keio J Med*, 1964, vol. 13, pp. 177–185. DOI: 10.2302/kjm.13.177.
40. Patel P.A., Wyrobek J.A., Butwick A.J. et al. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg*, 2022, vol. 135, no. 3, pp. 460–473. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006039.
41. Reidy B., Aston D., Sitaranjan D. et al. Lack of efficacy of aprotinin over tranexamic acid in type A aortic dissection repair. *Transfusion*, 2024, vol. 64, no. 5, pp. 846–853. DOI: 10.1111/trf.17819.

42. Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S. et al. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children // *Scand J Clin Lab Invest.* – 1995. – Vol. 55, № 4. – P. 359–367. DOI: 10.3109/00365519509104974.
43. Sharma V., Katznelson R., Jerath A. et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients // *Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 69, № 2. – P. 124–130. DOI: 10.1111/anae.12516.
44. Sigaut S., Tremey B., Ouattara A. et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 120, № 3. – P. 590–600. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.
45. Stover E. P., Siegel L. C., Parks R. et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 88, № 2. – P. 327–333. DOI: 10.1097/0000542-199802000-00009.
46. Strauss E. R., Dahmane E., Judd M. et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of an ϵ -Aminocaproic Acid Regimen Designed for Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 406–417. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.048.
47. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis // *Drugs.* – 1985. – Vol. 29, № 3. – P. 236–261. DOI: 10.2165/00003495-198529030-00003.
48. Waldow T., Szlapka M., Haferkorn M. et al. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2013. – Vol. 55, № 4. – P. 457–468. DOI: 10.3233/CH-131782.
49. Walkden G. J., Verheyden V., Goudie R. et al. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: A real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1808–1817. DOI: 10.1007/s00134-013-3020-y.
50. Yee B. E., Wissler R. N., Zanghi C. N. et al. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro // *Anesth Analg.* – 2013. – Vol. 117, № 4. – P. 767–772. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a22258.
51. Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S. et al. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children. *Scand J Clin Lab Invest*, 1995, vol. 55, no. 4, pp. 359–367. DOI: 10.3109/00365519509104974.
52. Sharma V., Katznelson R., Jerath A. et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, no. 2, pp. 124–130. DOI: 10.1111/anae.12516.
53. Sigaut S., Tremey B., Ouattara A. et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, no. 3, pp. 590–600. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.
54. Stover E.P., Siegel L.C., Parks R. et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1998, vol. 88, no. 2, pp. 327–333. DOI: 10.1097/0000542-199802000-00009.
55. Strauss E.R., Dahmane E., Judd M. et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of an ϵ -Aminocaproic Acid Regimen Designed for Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 2, pp. 406–417. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.048.
56. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*, 1985, vol. 29, no. 3, pp. 236–261. DOI: 10.2165/00003495-198529030-00003.
57. Waldow T., Szlapka M., Haferkorn M. et al. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, vol. 55, no. 4, pp. 457–468. DOI: 10.3233/CH-131782.
58. Walkden G.J., Verheyden V., Goudie R. et al. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: A real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2013, vol. 39, pp. 1808–1817. DOI: 10.1007/s00134-013-3020-y.
59. Yee B.E., Wissler R.N., Zanghi C.N. et al. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro. *Anesth Analg*, 2013, vol. 117, no. 4, pp. 767–772. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a22258.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Медведева Виктория Юрьевна

врач-анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-9111-7289

Храпов Кирилл Николаевич

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9988-3135, SPIN: 3852-7077

Хряпа Александр Александрович

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-6365-9748, SPIN: 2771-6892

Канькова Кристина Юрьевна

студент.
E-mail: kanckova.kristina@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Medvedeva Viktoria Yu.

Anesthesiologist and Intensivist, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-9111-7289

Khrapov Kirill N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Chief Research Fellow of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9988-3135, SPIN: 3852-7077

Khryapa Aleksandr A.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

Kankova Kristina Yu.

Student.
E-mail: kanckova.kristina@yandex.ru



Системная органопroteкция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы)

И. А. МАНДЕЛЬ^{1,2}, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ¹, М. А. ВЫЖИГИНА^{1,3}, П. В. НОГТЕВ¹, Е. Ю. ХАЛИКОВА¹, Д. С. КОЗЛОВА¹,
А. В. БАЙРАШЕВСКАЯ¹, К. А. ТЕМИРОВА¹, Т. А. ДЕДУРА¹, Е. Н. ЗОЛотова¹

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

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

³ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Продукция достаточного уровня оксида азота (NO) обеспечивает адекватный кровоток во всех органах и тканях. Несмотря на противоречивость данных о роли эндогенного NO в механизмах органопroteкции, инсuffляция NO является перспективным направлением, что подкрепляется доказательствами моделирования экзогенным NO защитного действия на миокард, почки, печень в экспериментальных и клинических исследованиях. Наибольшее количество исследований проведено на основе моделей ишемическо-реперфузионного повреждения в сердечно-сосудистой хирургии. Исследований в абдоминальной хирургии мало, и они преимущественно экспериментальные. В обзоре описаны возможные пути реализации органопroteктивного действия NO, однако точный механизм остается до конца не изученным. Одним из основных звеньев в развитии повреждения органов брюшной полости является внутрибрюшная гипертензия (ВБГ), которая всегда сопровождается лапароскопическими операциями и может длиться до нескольких часов. ВБГ вызывает ишемию почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным последующим развитием дисфункции. Степень повреждения будет зависеть не только от длительности ВБГ, но и от преморбидного фона пациента. Особенно усугубит прогноз наличие атеросклеротического поражения сосудов, что создает предоперационный фон для гипоперфузии висцеральных органов, которые в силу особенностей васкуляризации, анатомического строения и функционирования очень чувствительны к малейшим нарушениям перфузионного давления и к системной воспалительной реакции, которая в дальнейшем приведет к увеличению проницаемости сосудистой стенки, формированию трансапикалярной утечки жидкости и интерстициального отека тканей, что и является началом органной дисфункции. Дисрегуляция механизмов, участвующих в продукции NO, может быть звеном патогенеза развития органной дисфункции, поэтому поддержание адекватного уровня NO может быть мишенью для терапии.

Ключевые слова: оксид азота, ишемия, реперфузия, органопroteкция, абдоминальная хирургия

Для цитирования: Мандель И. А., Яворовский А. Г., Выжигина М. А., Ногтев П. В., Халикова Е. Ю., Козлова Д. С., Байрашевская А. В., Темирова К. А., Дедура Т. А., Золотова Е. Н. Системная органопroteкция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 104–114. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114.

Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review)

I. A. MANDEL^{1,2}, A. G. YAVOROVSKY¹, M. A. VYZHIGINA^{1,3}, P. V. NOGTEV¹, E. YU. KHALIKOVA¹, D. S. KOZLOVA¹,
A. V. BAYRASHEVSKAYA¹, K. A. TEMIROVA¹, T. A. DEMURA¹, E. N. ZOLOTOVA¹

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

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³ B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Sufficient levels of nitric oxide (NO) ensure adequate blood flow to all organs and tissues. Despite the contradictory data on the role of endogenous NO as an organoprotector, NO insufflation is a promising direction, which is supported by evidence of modeling the protective effect on the myocardium, kidneys, and liver with exogenous NO in experimental and clinical studies. The largest number of studies have been conducted on models of ischemia-reperfusion injury in cardiovascular surgery. There are very few studies in abdominal and other non-cardiac surgery and they are mostly experimental. This review describes possible ways of implementing the organoprotective effect of NO, however, the exact mechanism remains not fully understood. One of the main links in the development of abdominal organ injury is intra-abdominal hypertension (IAH), which always accompanies laparoscopic surgeries and can last up to several hours. IAH causes ischemia of the kidneys and gastrointestinal mucosa with possible subsequent development of organ dysfunction. The degree of damage will depend not only on the duration of IAH but also on the patient's premorbid background. The prognosis will be especially aggravated by the presence of atherosclerotic vascular lesions, which creates a preoperative background for hypoperfusion of visceral organs, which, due to the characteristics of vascularization, anatomical structure, and functioning, are very sensitive to the slightest disturbances in perfusion pressure and to the systemic inflammatory reaction, which will subsequently lead to an increase in vascular permeability, the formation of transcapillary leakage and interstitial edema, which is the beginning of organ dysfunction. Dysregulation of the mechanisms involved in NO production may be a link in the pathogenesis of the development of organ's dysfunction, so maintaining adequate NO levels may be a target for therapy.

Key words: Nitric oxide, ischemia, reperfusion, organoprotection, abdominal surgery

For citation: Mandel I. A., Yavorovsky A. G., Vyzhigina M. A., Nogtev P. V., Khalikova E. Yu., Kozlova D. S., Bayrashevskaya A. V., Temirova K. A. Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 104–114. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-104-114.

Для корреспонденции:
Ирина Аркадьевна Мандель
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Correspondence:
Irina A. Mandel
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Введение

Оксид азота (NO) представляет собой газ, который обычно доставляется в концентрации 10–80 частей на млн (ppm) для селективной легочной вазодилатации и улучшения артериальной оксигенации [1]. Большое количество исследований направлено на изучение терапии оксидом азота в качестве органопротективной технологии, в основном как кардиопротектора в кардиохирургии. Данные об эффективности ингаляции оксида азота в других областях хирургии ограничены и противоречивы, хотя физиологическое значение молекулы NO не вызывает сомнений.

1. Физиологическое значение оксида азота, механизм образования и регуляция гомеостаза

Оксид азота, синтезируемый эндотелием микроциркуляторного русла, вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и тормозит активацию и адгезию лейкоцитов, а также выделение ими воспалительных хемокинов [1]. Продукция достаточного количества NO обеспечивает адекватный кровоток во всех органах и тканях. Дисрегуляция механизмов, участвующих в продукции NO и активных форм кислорода, может быть звеном патогенеза развития гипоперфузии органов и их последующей дисфункции, поэтому поддержание адекватного уровня NO может быть мишенью для терапии. Несмотря на противоречивость данных о роли эндогенного NO в механизмах органопротекции, инфузия NO является перспективным направлением, что подкрепляется доказательствами моделирования экзогенным NO защитного действия на миокард, почки, печень в экспериментальных и клинических исследованиях.

Образование монооксида азота происходит в результате окисления L-аргинина до L-цитруллина в присутствии фермента NO-синтазы (NOS) [38]. NOS – единственный из известных ферментов, который требует для катализа одновременного участия шести различных кофакторов: никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотидом, гем, тетрагидриоптерином и кальций/кальмодулином.

Выделяют три изоформы NOS, которые происходят из отдельных генов и отличаются своей локализацией и способом регуляции: индуцибельная NOS (iNOS), эндотелиальная NOS (eNOS) и нейрональная NOS (nNOS).

Индукцибельная изоформа (iNOS) ответственна за продукцию NO в макрофагах, что обеспечивает иммунный ответ организма, подавляя бактерии и прочие патогены. iNOS отличается способностью синтезировать NO в течение длительного периода времени, а также тем, что для ее функционирования не требуется кофактор Ca^{++} /кальмодулин. Активируется iNOS под действием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, таких как интерлейкин-1,

интерферон- γ , белки семейства факторов некроза опухоли [1].

Эндотелиальная NOS (eNOS) является основной изоформой, экспрессируемой в эндотелиальных клетках, необходима для поддержания сосудистого гомеостаза [30].

Нейрональная NOS (nNOS) впервые была обнаружена в нейронах. Она также найдена в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, фибробластах [42]. В здоровом сердце NO, полученный с помощью nNOS играет ключевую роль в защите миокарда от систолической и/или диастолической дисфункции и аритмий, за счет уменьшения тока кальция и снижения его нагрузки в саркоплазматическом ретикулуме. У пациентов при ишемии-реперфузии миокарда экспрессия и активность nNOS повышены, что свидетельствует о NOS-зависимой защите миокарда [30]. Механизм действия eNOS и nNOS имеет схожий характер, их активность зависит от концентрации иона Ca^{2+} и кальмодулина. При повышении внутриклеточной концентрации кальция комплекс Ca-кальмодулин выступает как кофактор, активирующий NOS. Образующийся NO осуществляет местную вазорегуляцию. Повышенная вязкость плазмы при анемии может стимулировать экспрессию eNOS, что увеличивает выработку NO и приводит к вазодилатации [10, 43].

Основной биологический эффект NO реализуется посредством активации растворимой гуанилатциклазы (pGC). Активированная pGC катализирует синтез циклического гуанозинмонофосфата цГМФ из гуанозинтрифосфата. В свою очередь, цГМФ активирует каскад внутриклеточных реакций, приводящий к снижению тонуса гладких мышц сосудов за счет инактивации киназы легких цепей миозина, снижения внутриклеточного свободного кальция, а также гиперполяризации клеточной мембраны путем регулирования активности калиевых каналов или Na^+/K^+ АТФазы. Эти реакции приводят к расслаблению мышц и вазодилатации (рис. 1) [1].

Оксид азота имеет период жизни 3–5 секунд, что способствует эффективному удалению избытка данного вещества [14]. NO быстро инактивируется путем взаимодействия с гемоглобином. Свободный гемоглобин превращает NO в нитрат. При реакции NO с оксигемоглобином (HbO_2) образуется нитрат и метгемоглобин (MetHb) [23]. В связи с этим следует учитывать, что клинически значимая метгемоглобинемия может развиваться не только у пациентов, подвергшихся воздействию высоких доз экзогенного NO, но и у пациентов, страдающих от дефицита редуктазы метгемоглобина [38].

2. Механизмы влияния оксида азота на гомеостаз. Применение экзогенного оксида азота в клинической практике (терапии и хирургии)

Разнообразие эффектов NO обусловлено образованием физиологически активных метаболитов NO и его взаимодействием с различными молеку-

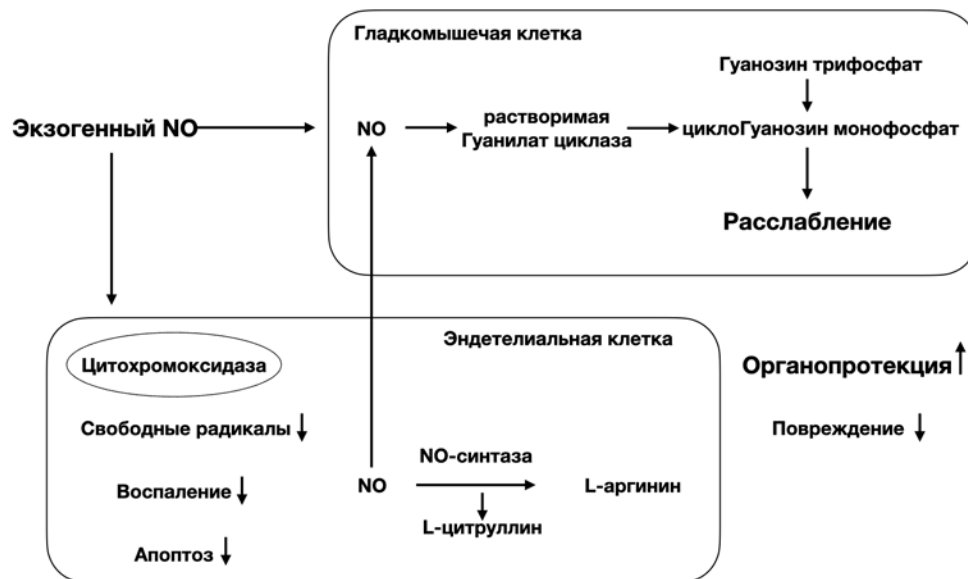


Рис. 1. Потенциальный механизм регуляции гомеостаза молекулой NO

Fig. 1. Potential mechanism of regulation of homeostasis by the NO molecule

лярными мишенями и носит дозозависимый характер [41].

Сосудистая система. NO играет важную защитную роль в эндотелии, уменьшая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, агрегацию тромбоцитов и связывание лейкоцитов с эндотелием [6]. Снижение синтеза NO или повышенная инактивация NO приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и инициации атеросклероза [4].

В нервной системе NO активирует процесс выброса нейромедиаторов из нервных окончаний во время синаптической передачи. Более того, молекула NO сама может быть нейромедиатором. nNOS регулирует рост и дифференцировку клеток центральной нервной системы (ЦНС) и, предположительно, их восстановление после локальных ишемических повреждений головного мозга [4]. Малые физиологические концентрации NO оказывают цито- и нейропротекторное действие.

NO выступает в роли гепатопротектора, подавляя синтез белка в печени, ингибируя ряд ферментов энергетического обмена, в том числе митохондриальную аконитазу, НАДН-дегидрогеназу и сукцинатдегидрогеназу (комплексы I и II дыхательной цепи). При поражении гепатотоксичными окислителями NO может действовать как антиоксидант, сохраняя клеточные запасы восстановленного глутатиона. NO замедляет распад глюкозы, ингибируя глицеральдегидтрифосфатдегидрогеназу. Таким образом, защитное действие NO может быть обусловлено замедлением обменных процессов и сохранением запасов энергии в печени [49].

В легких активные радикалы азота увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, ускоряют движения ресничек реснитчатого эпителия, индуцируют активность апикальных анионных и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов,

способствуя механической элиминации инфекционных агентов [2].

Противомикробное и противовирусное действие. Высокие концентрации эндогенного оксида азота, которые образуются при активации iNOS, вызывают цитотоксическое противомикробное действие. Показано, что NO, вступая в реакцию с железо- и тиолсодержащими участками ферментов митохондриального дыхания, репликации ДНК инфекционных агентов, проявляет прямое бактерицидное действие. NO ингибирует многие вирусные протеиназы и факторы транскрипции, необходимые для вирусной репликации, а также усиливает противовирусный эффект интерферона-γ [4]. Показано разрушающее действие NO на биопленки *P. aeruginosa* [12]. Однако высокая концентрация NO, пролонгированная во времени, может привести к нарушению баланса активности внутриклеточных сигнальных путей. Более того, при высокой концентрации NO выполняет функцию медиатора воспаления. На раннем этапе воспалительной реакции под действием медиаторов происходит стимуляция продукции NO с помощью nNOS и eNOS, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости. NO, продуцируемый активированными макрофагами, способен существенно снижать сосудистый тонус у пациентов с септическим шоком. Патологический эффект NO при сепсисе объясняется гиперпродукцией NO, что приводит к вазодилатации, периферической гипоперфузии, интерстициальному отеку тканей и, как следствие, полиорганной недостаточности.

Воздействие на форменные элементы крови. NO повышает адаптацию эритроцитов. Описано влияние NO на деформируемость эритроцитов, частично опосредованное растворимой гуанилатциклазой. Также было показано, что NO влияет на транспорт калия через мембрану эритроцитов, что улучшает механические свойства эритроцита [23,

49]. NO может снизить риск гемолиза и увеличить выживаемость эритроцитов за счет снижения активность каспазы-3 посредством S-нитрозилирования.

NO при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиопротективные эффекты ингаляционного оксида азота (iNO) и внутривенного введения нитрита натрия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) были изучены в исследованиях NIAMI и NOMI [16, 39]. Пациентам NIAMI проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) и доказательств эффективности введения нитрита натрия и iNO получено не было. В исследовании NOMI не было получено достоверной разницы между размером инфаркта левого желудочка, но была отмечена тенденция к уменьшению отношения зоны инфаркта к зоне риска и уменьшение ремоделирования сердца по данным МРТ в группе iNO через 4 месяца, а также наблюдали меньшую частоту неблагоприятных событий в группе iNO через 4 месяца и 1 год. Результаты этих исследований противоречивы и вызвали большую дискуссию, что показывает необходимость дальнейшего изучения функций iNO для снижения реперфузионного повреждения при STEMI [24].

iNO при легочной гипертензии. Во многих исследованиях за 20-летний период была доказана эффективность iNO в лечении легочной гипертензии, вследствие чего его использование было введено в клинические рекомендации и международные стандарты, а сам iNO был зарегистрирован как лекарственное средство. В 2023 году были опубликованы результаты первого постмаркетингового исследования, целью которого было оценить безопасность и эффективность iNO (INOflo® for Inhalation 800 ppm) для лечения периоперационной легочной гипертензии в кардиохирургии [28]. В исследование включили 2817 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства. Зарегистрировано 15 и 20 нежелательных лекарственных реакций у 14 детей (1,0%) и 18 взрослых (1,2%) соответственно. Клинически значимого повышения концентрации метгемоглобина в крови и инспираторной концентрации диоксида азота не наблюдали. Лечение INOflo ассоциировалось со значительным снижением центрального венозного давления у детей и среднего легочного давления у взрослых, а также со значительным улучшением соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ у детей и взрослых с исходным $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. Таким образом, была доказана эффективность и безопасность iNO при лечении легочной гипертензии у взрослых и детей.

Кардиопротекция. NO при проведении искусственного кровообращения. NO оказывает кардиопротективное действие через различные механизмы: 1) активация NO-чувствительной гуанилатциклазы; 2) ингибирование притока ионов кальция в митохондрии и активация митохондриального аденозинтрифосфатзависимого K^+ -канала; 3) активация циклического гуанозинмонофосфата; 4) усиление циклооксигеназы 2-го типа (COX-2); 5) угнетение пероксинитрит (ONOO^-) опосредованного пере-

кисного окисления липидов. В условиях ишемии миокарда активность NO-синтазы (прежде всего eNOS и pNOS) снижается одновременно с уменьшением подачи кислорода, который требуется для синтеза NO. Таким образом, снижение кислорода во время ишемии приводит к уменьшению образования NO. Следовательно, повышение активности NOS и биодоступности NO может быть одним из путей кардиопротекции. Метаболический синдром, атеросклероз, сахарный диабет у пациентов кардиохирургического профиля приводят к снижению биодоступности NO из-за снижения активности e-NOS или увеличения продукции активных форм кислорода. Экспрессия iNOS идентифицирована как основной защитный механизм миокарда от ишемии, хотя ее функция в сердечно-сосудистой системе до недавнего времени считалась связанной лишь с реализацией токсических эффектов [18].

Первая клиническая работа по изучению воздействия NO в концентрации 80 ppm во время и после использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) показала снижение частоты острого почечного повреждения (ОПП) и улучшение 1-летнего исхода у кардиохирургических пациентов [21]. В другой когорте кардиохирургических пациентов было показано, что введение 40 ppm NO в контур АИК приводит к снижению частоты и тяжести ОПП, а также к улучшению функции почек [18]. Кроме того, метаанализ 2019 г. подтвердил, что периоперационное введение NO ассоциируется со снижением риска развития ОПП в кардиохирургии [13]. При этом следует отметить, что NO снижает риск развития ОПП только в случае инициации терапии в момент начала использования АИК.

В группе NO почти вдвое меньше было время пребывания в отделении интенсивной терапии и реже требовалось применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. Метаанализ 2023 г. подтвердил положительное влияние iNO при операциях с АИК [48]. Согласно полученным данным, доставка NO через контур АИК в детской кардиохирургии влияет на уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких.

NO при остановке сердечной деятельности. iNO рассматривается в качестве потенциального терапевтического средства у пациентов с остановкой сердца [26]. Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга является ключевым компонентом постреперфузионного состояния, что объясняет неблагоприятный неврологический исход и низкие показатели выживаемости, наблюдаемые после восстановления спонтанного кровообращения [45]. В ряде доклинических исследований было показано, что ингаляция NO после реанимации улучшает выживаемость и неврологический исход, снижая при этом отек мозга, апоптоз нейронов и уровень церебральных воспалительных цитокинов [20, 29]. Кроме того, iNO увеличивал долю случаев восстановления спонтанного кровообращения [9, 31], позволяя улучшить гемодинамику и повысить мозговой кровоток

во время сердечно-легочной реанимации в модели остановки сердца у свиней [32]. У всех пациентов в исследовании R. W. Morgan et al. (2020), которым во время реанимационных мероприятий увеличивали или начинали ингаляцию iNO, было достигнуто восстановление кровообращения, а 50% были успешно выписаны из стационара [33]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, где ингаляция NO в дозе 40 ppm, начиная с момента реанимации и до 24 часов после восстановления спонтанного кровообращения, ассоциировалась с более высокой вероятностью выживания по сравнению с контрольной группой (35% против 20%, $p = 0,034$) [35].

NO при церебральной травме. Нейропротекторные свойства NO были показаны при различных неврологических заболеваниях. Результаты доклинических исследований показали, что NO может уменьшать ишемическо-реперфузионное повреждение мозга [17], сохранять церебральную ауторегуляцию после черепно-мозговой травмы [34], предотвращать церебральный вазоспазм после субарахноидального кровоизлияния [23]. В исследовании RIGHT было показано улучшение функциональных исходов при назначении трансдермального глицерила тринитрата (донатора NO) в остром периоде инсульта [8]. В дальнейшем было проведено более крупное исследование RIGHT-2, которое не подтвердило эти результаты [36]. С iNO в настоящее время проводится клиническое исследование, целью которого является анализ изменений мозгового кровотока у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и сравнение их со здоровыми добровольцами.

3. Механизм ишемическо-реперфузионного повреждения органов брюшной полости при лапароскопических вмешательствах

Во время лапароскопической операции повышенное внутрибрюшное давление (ВБД) механически сдавливает нижнюю полую вену, что ухудшает возврат крови к сердцу и приводит к венозному застою, отеку головного мозга [6, 41]. Смещение диафрагмы краниально при высоком ВБД вызывает повышение внутригрудного давления [6], что в последствии приводит к тахикардии и вынужденному увеличению сократимости миокарда (в зависимости от фоновой патологии пациента), которые приводят к развитию сердечной недостаточности [11, 41]. Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ), которая всегда сопровождает лапароскопические операции, может длиться до нескольких часов. ВБГ вызывает ишемию почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным последующим развитием дисфункции данных органов [3]. Следствием ВБГ может быть дисфункция сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, что приводит к увеличению летальности пациентов в критическом состоянии с 27% до 53% [25, 27]. При развитии ВБГ отмечено нарушение мезен-

териального кровообращения, вследствие которого развивается ишемия слизистой оболочки кишечника, снижающая барьерные свойства стенки кишки и облегчающая бактериальную транслокацию [22, 37, 40]. Причинами снижения диуреза в ответ на повышение ВБД служат длительная компрессия почечных вен и паренхимы, повышение почечного сосудистого сопротивления [7].

Восстановление кровотока после ишемии зачастую не является оптимальным и приводит к дополнительному реперфузионному повреждению клеток. Снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях индуцирует анаэробный метаболизм, дисфункцию Na-K-каналов и Ca-каналов (как внутри клетки, так и на ее поверхности) и диссоциацию рибосом. В результате анаэробного метаболизма образуется меньшее количество АТФ и антиоксидантов внутри клетки. В результате нарушения работы Na-K-каналов происходит задержка натрия внутри клетки и калия снаружи. Высокий уровень содержания натрия в клетке снижает активность Na-H-каналов. Так как Ca-каналы тоже повреждаются, обратный захват кальция становится ограниченным. В клетке накопление ионов водорода, кальция и натрия повышает осмолярность в клетке, что приводит к увеличению тока воды в цитоплазму и вызывает набухание клетки. Также накопление водорода снижает pH клетки, в результате чего нарушается активность клеточных ферментов и происходит кариопикноз. Диссоциация рибосом приводит к снижению синтеза белков. Гипоксия и ишемия запускают анаэробный метаболизм и нарушение работы электронно-транспортной цепи в митохондриях. Повреждение митохондрий и электролитный дисбаланс в состоянии реперфузии способствуют возникновению окислительного стресса. Задержка активных форм кислорода индуцирует повреждение клеток и приводит к их гибели через аутофагию, митоптоз, некроз и некроптоз и апоптоз [46].

Клетки почечного эпителия участвуют в воспалительной реакции путем регулируемого некроза и последующего высвобождения цитокинов, которые привлекают клетки врожденного и приобретенного иммунитета к почкам [47]. В этом процессе значимую роль играет белок High Mobility Group Box 1 (HMGB1), который транслоцируется из ядра в цитозоль и высвобождается из клеток почечного эпителия. HMGB1 участвует в прогрессировании заболеваний почек, печени и сердца через множество механизмов. Однако степень участия HMGB1 в эпителиальных клетках почечных канальцев остается неясной [50].

Ишемическо-реперфузионное повреждение печени начинается с повреждения гепатоцитов и происходит во время событий, ограничивающих кровоток, что приводит к иммунному ответу, вызванному высвобождением провоспалительных факторов в период ишемии, когда недостаток кислорода смещает процессы генерации АТФ с аэробного дыхания в сторону анаэробного. С течением времени недоста-

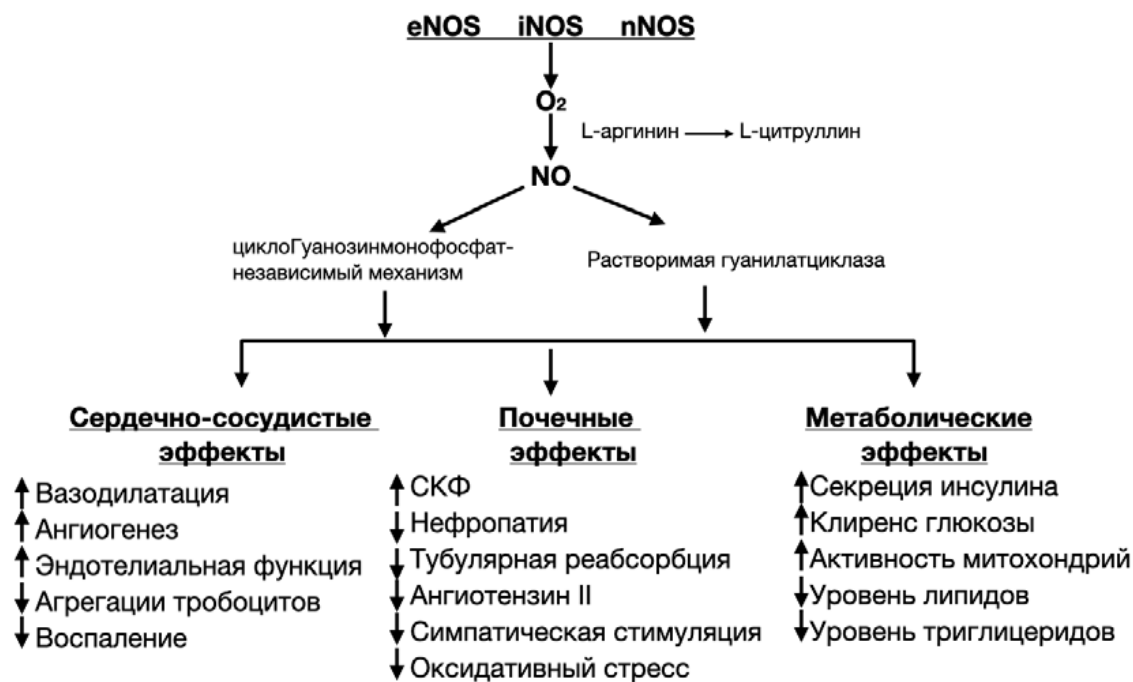


Рис. 2. Эффекты NO на сердечно-сосудистую, почечную и метаболические функции: nNOS – нейрональная NO-синтаза, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Fig. 2. Effects of NO on cardiovascular, renal and metabolic functions: nNOS – neuronal NO synthase, iNOS inducible NO synthase, eNOS endothelial NO synthase, GFR – glomerular filtration rate

ток кислорода приводит к остановке окислительно-восстановительных процессов, резкому снижению способности к генерации АТФ и параллельному закислению клеточной среды за счет накопления молочной кислоты и кетонных тел, что приводит к метаболическому ацидозу. После восстановления кровотока (реперфузии) закисление нейтрализуется, что приводит к дальнейшему повреждению вследствие активации pH-зависимых протеаз и фосфолипаз. Параллельно низкое давление кислорода может приводить к повышению уровня циклического АМФ (цАМФ), что приводит к активации цАМФ-чувствительных ферментов, фосфорилированию и нарушению функции ключевых ферментов углеводного обмена, что в дальнейшем способствует накоплению кислых метаболитов [44].

Клетки натуральные киллеры (NK) играют ключевую роль в активации иммунных реакций в печени после реперфузии. NK-клетки могут рекрутироваться в печень, увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов и вызывая раннюю инфильтрацию нейтрофилами, усугубляя воспалительное повреждение [19].

4. Оксид азота и защита органов брюшной полости при ишемическо-реперфузионном повреждении при лапароскопических вмешательствах. Возможные механизмы органопротективного действия NO

Интраоперационное снижение биодоступности NO обуславливает системные расстройства микроциркуляции. Персистирующая вазоконстрикция,

обусловленная дефицитом NO, в конечном счете может приводить к повреждению стенки кишки с последующей транслокацией бактерий и формированием сепсиса, миокардиальной и полиорганной дисфункции [46]. NO снижает спонтанную активность гладкомышечных клеток тонкого кишечника [4].

Ишемическо-реперфузионное повреждение является наиболее частой причиной ОПП и возникает в различных клинических ситуациях, включая карбоксиперитонеум при лапароскопических вмешательствах, кардиохирургические вмешательства, операции длительностью более 3 часов и кардиоренальный синдром. Патологические механизмы развития ОПП, вызванного ишемией-реперфузией, а также переход ОПП в хроническую стадию остаются малоизученными, а эффективная терапия для предотвращения ОПП отсутствует [43].

Экспериментально показано, что уже через 4 часа изолированной ВБД до 25 мм рт. ст. происходит транслокация бактерий через кишечную стенку, а через сутки барьерная функция кишечника утрачивается даже при ВБД 15 мм рт. ст. [5]. Степень повреждения будет зависеть не только от длительности ВБД, но и от преморбидного состояния каждого пациента и сопутствующей патологии. Особенно усугубит прогноз наличие атеросклеротического повреждения сосудов, что создает предоперационный фон для гипоперфузии висцеральных органов, которые в силу особенностей васкуляризации, анатомического строения и функционирования очень чувствительны к малейшим нарушениям перфузионного давления и к развитию системной воспалительной реакции, которая в дальнейшем приведет

к увеличению проницаемости сосудистой стенки, формированию трансапиллярной утечки жидкости и интерстициальному отеку тканей, что и является началом органной дисфункции.

Ишемия-реперфузия в трансплантированной печени способствует органной дисфункции и частично характеризуется потерей биодоступности NO. Вдыхание NO нетоксично и в высоких концентрациях (80 ppm) снижает ишемическо-реперфузионное повреждение в тканях [15].

Восполнение NO посредством терапевтического ингаляционного введения может служить для снижения реперфузионного повреждения у пациентов группы высокого риска развития послеоперационных осложнений. Ишемическо-реперфузионное повреждение является основным механизмом послеоперационной органной дисфункции при длительных лапароскопических вмешательствах. NO-опосредованная защита при ишемическо-реперфузионном повреждении может осуществляться посредством нескольких механизмов, включая цитопротекцию, противовоспалительные эффекты,

модуляцию митохондриального дыхания, антиоксидантные эффекты и поддержание вазомоторного тонуса в пресинуоидальном участке печеночной дольки (рис. 2) [15, 17].

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что интраоперационная органопротекция NO является перспективным методом защиты органов. Ингаляция NO, полученного из атмосферного воздуха с помощью электродного разряда, имеет низкую стоимость и при использовании его в терапевтических дозах на фоне клинко-лабораторного мониторинга способствует органопротекции. Несмотря на значительное количество экспериментальных и рандомизированных клинических исследований, изучавших применение NO, большая часть проведена для защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах. Данные о висцеральной органопротекции ограничены, хотя теоретически экзогенный NO путем поддержания эффективной микроциркуляции может оказывать органопротективное действие и требует дополнительного изучения.

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. Гуманова Н. Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 102–109. DOI: 10.17116/profmed202124091102.
2. Гусакова С. В., Баскаков М. Б., Ковалев И. В. и др. Роль оксида азота и элементов цитоскелета в регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 17–22.
3. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Подачин П. В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 7 (70). – С. 41–50.
4. Дударь А. И. Открытие и исследования оксида азота в биологических системах: ретроспективный анализ // Наука. Мысль: электронный периодический журнал. – 2015. – Т. 6. – С. 8–13.
5. Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э. Коррекция микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при синдроме внутрибрюшной гипертензии (экспериментальное исследование) // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 5.
6. Третьякова Е. П., Шень Н. П. Влияние энтерального повреждения на гемодинамические показатели и выраженность полиорганной недостаточности при сепсисе // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 1. – С. 84–86.
7. Туктамышев В. С., Касатова Е. Ю., Няшин Ю. И. Исследование зависимости между давлением выдыхаемого воздуха и внутрибрюшным давлением человека // Российский журнал биомеханики. – 2015. – № 1. – С. 73–78.
8. Ankolekar S., Fuller M., Cross I. et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial (RIGHT, ISRCTN66434824) // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 3120–3128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001301.
9. Brücken A., Derwall M., Bleilevens C. et al. Brief inhalation of nitric oxide increases resuscitation success and improves 7-day-survival after cardiac arrest in rats: a randomized controlled animal study // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19. – P. 408. DOI: 10.1186/s13054-015-1128-x.
10. Feng S., Chen J. W., Shu X. Y. et al. Endothelial microparticles: A mechanosensitive regulator of vascular homeostasis and injury under shear stress // Front Cell Dev Biol. – 2022. – Vol. 10. – P. 980112. DOI: 10.3389/fcell.2022.980112.

REFERENCES

1. Gumanova N.G. Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I). *Profilakticheskaya Medicina*, 2021, vol. 24, no. 9, pp. 102–109. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed202124091102.
2. Gusakova S.V., Baskakov M.B., Kovalev I.V. et al. The role of nitrogen oxide and cytoskeleton elements in the regulation of contractile activity of smooth muscle cells. *Bulletin of Siberian medicine*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 17–22. (In Russ.)
3. Gel'fand B.R., Protsenko D.N., Podachin P.V. et al. Intra-abdominal hypertension syndrome: state of the problem. *Emergency Medicine*, 2015, no. 7 (70), pp. 41–50. (In Russ.)
4. Dudar A.I. Opening and study of nitrogen oxide in biological systems: Retrospective analysis of science. *Thought: Electronic periodical magazine*, 2015, vol. 6, pp. 8–13. (In Russ.)
5. Mikhailichenko V.Yu., Karakursakov A.D. Correction of microcirculatory disorders in the intestinal wall with intra-abdominal hypertension syndrome (experimental research). *Modern problems of science and education*, 2015, no. 4, pp. 5. (In Russ.)
6. Tretyakova E.P., Shen N.P. The effect of enteric damage on hemodynamic indicators and the severity of multiple organ failure in sepsis. *University Medicine of the Urals*, 2016, no. 1, pp. 84–86. (In Russ.)
7. Tuktamyshv V.S., Kasatova E.Yu., Nyashin Yu.I. The study of the dependence between the pressure of exhaled air and the intra-abdominal pressure of a person. *Russian Journal of Biomechanics*, 2015, no. 1, pp. 73–78. (In Russ.)
8. Ankolekar S., Fuller M., Cross I. et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke*, 2013, vol. 44, pp. 3120–3128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001301.
9. Brücken A., Derwall M., Bleilevens C. et al. Brief inhalation of nitric oxide increases resuscitation success and improves 7-day-survival after cardiac arrest in rats: a randomized controlled animal study. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 408. DOI: 10.1186/s13054-015-1128-x.
10. Feng S., Chen J.W., Shu X.Y. et al. Endothelial microparticles: A mechanosensitive regulator of vascular homeostasis and injury under shear stress. *Front Cell Dev Biol*, 2022, vol. 10, pp. 980112. DOI: 10.3389/fcell.2022.980112.

11. Gong G., Wang P., Ding W. et al. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome // *Journal of Intensive Surgery*. – 2009. – № 22. – P. 362–367.
12. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis // *Mol Ther*. – 2017. – Vol. 25, № 9. – P. 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021.
13. Hu J., Spina S., Zadek F. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *Ann. Intensive Care*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9.
14. Ignarro L.J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties // *The FASEB Journal*. – 1989. – Vol. 3, № 1. – P. 31–36.
15. Lang J.D.Jr., Teng X., Chumley P. et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation // *J Clin Invest*. – 2007. – Vol. 117, № 9. – P. 2583–2591. DOI: 10.1172/JCI1892.
16. Janssens S.P., Bogaert, J., Zalewski J. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): A multicentre, double-blind, randomized controlled trial // *Eur. Heart J*. – 2018. – Vol. 39. – P. 2717–2725. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy232.
17. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: a literature review // *Brain Circ*. – 2020. – Vol. 6. – P. 248–253. DOI: 10.4103/bc.bc_69_20.
18. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2022. – Vol. 163. – P. 1393–1403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
19. Ke B., Dai H., Wei Q. et al. Editorial: The role of immune cells in hepatic ischemia reperfusion // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1075984. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075984.
20. Kida K., Shirozu K., Yu B. et al. Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 120. – P. 880–889. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000149.
21. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2018. – Vol. 198. – P. 1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
22. Leclerc B., Salomon Du Mont L., Parmentier A. et al. Abdominal compartment syndrome and ruptured aortic aneurysm. Validation of a predictive test (SCA-AAR) // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 25. – P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000011066
23. Lenz I.J., Plesnila N., Terpolilli N.A. Role of endothelial nitric oxide synthase for early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice // *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*. – 2021. – Vol. 41. – P. 1669–1681. DOI: 10.1177/0271678X20973787.
24. Lobo M., Ibanez B. Take a deep (nitric oxide) breath and follow the reverse translational research pathway // *Eur. Heart J*. – 2018. – Vol. 39. – P. 2726–2729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy355.
25. Maddison L., Starkopf J., Blaser R.A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: does it matter? // *Critical Care Medicine*. – 2016. – № 5. – P. 96–102. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.96.
26. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2021. – Vol. 27. – P. 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820.
27. Malbrain M.L., Chiumello D., Cesana B.M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the make-up project World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!) // *Minerva anesthesiologia*. – 2014. – № 3. – P. 293–306.
28. Matsugi E., Takashima S., Doteguchi S. et al. Real-world safety and effectiveness of inhaled nitric oxide therapy for pulmonary hypertension during the perioperative period of cardiac surgery: a post-marketing study of 2817 patients in Japan. General thoracic and cardiovascular surgery // *Advance online publication*. – 2023. – Vol. 72, № 5. – P. 311–323. DOI: 10.1007/s11748-023-01971-2.
29. Minamishima S., Kida K., Tokuda K. et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 1645–1653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395.
30. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cgmp pathway // *Adv Pharmacol*. – 2016. – Vol. 77. – P. 1–27. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.05.001.
11. Gong G., Wang P., Ding W. et al. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *Journal of Intensive Surgery*, 2009, no. 22, pp. 362–367.
12. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *Mol Ther*, 2017, vol. 25, no. 9, pp. 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021.
13. Hu J., Spina S., Zadek F. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann. Intensive Care*, 2019, vol. 9, pp. 1–11. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9.
14. Ignarro L.J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *The FASEB Journal*, 1989, vol. 3, no. 1, pp. 31–36.
15. Lang J.D.Jr., Teng X., Chumley P. et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *J Clin Invest*, 2007, vol. 117, no. 9, pp. 2583–2591. DOI: 10.1172/JCI1892.
16. Janssens S.P., Bogaert, J., Zalewski J. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): A multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur. Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2717–2725. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy232.
17. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: a literature review. *Brain Circ*, 2020, vol. 6, pp. 248–253. DOI: 10.4103/bc.bc_69_20.
18. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 2022, vol. 163, pp. 1393–1403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
19. Ke B., Dai H., Wei Q. et al. Editorial: The role of immune cells in hepatic ischemia reperfusion. *Front Immunol*, 2022, vol. 13, pp. 1075984. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075984.
20. Kida K., Shirozu K., Yu B. et al. Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice. *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, pp. 880–889. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000149.
21. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2018, vol. 198, pp. 1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
22. Leclerc B., Salomon Du Mont L., Parmentier A. et al. Abdominal compartment syndrome and ruptured aortic aneurysm. Validation of a predictive test (SCA-AAR). *Medicine*, 2018, vol. 97, no. 25, pp. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000011066.
23. Lenz I.J., Plesnila N., Terpolilli N.A. Role of endothelial nitric oxide synthase for early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*, 2021, vol. 41, pp. 1669–1681. DOI: 10.1177/0271678X20973787.
24. Lobo M., Ibanez B. Take a deep (nitric oxide) breath and follow the reverse translational research pathway. *Eur. Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2726–2729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy355.
25. Maddison L., Starkopf J., Blaser R.A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: does it matter? *Critical Care Medicine*, 2016, no. 5, pp. 96–102. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.96.
26. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2021, vol. 27, pp. 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820.
27. Malbrain M.L., Chiumello D., Cesana B.M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the make-up project World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). *Minerva anesthesiologia*, 2014, no. 3, pp. 293–306.
28. Matsugi E., Takashima S., Doteguchi S. et al. Real-world safety and effectiveness of inhaled nitric oxide therapy for pulmonary hypertension during the perioperative period of cardiac surgery: a post-marketing study of 2817 patients in Japan. General thoracic and cardiovascular surgery. *Advance online publication*, 2023, vol. 72, no. 5, pp. 311–323. DOI: 10.1007/s11748-023-01971-2.
29. Minamishima S., Kida K., Tokuda K. et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation*, 2011, vol. 124, pp. 1645–1653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395.
30. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cgmp pathway. *Adv Pharmacol*, 2016, vol. 77, pp. 1–27. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.05.001.

31. Morgan R. W., Sutton R. M., Karlsson M. et al. Pulmonary vasodilator therapy in shock-associated cardiac arrest // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – P. 905–912. DOI: 10.1164/rccm.201709-1818OC.
32. Morgan R. W., Sutton R. M., Himebauch A. S. et al. A randomized and blinded trial of inhaled nitric oxide in a piglet model of pediatric cardiopulmonary resuscitation // *Resuscitation.* – 2021. – Vol. 162. – P. 274–283. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.03.004.
33. Morgan R. W., Topjian A. A., Wang Y. et al. Prevalence and outcomes of pediatric in-hospital cardiac arrest associated with pulmonary hypertension. *Pediatric critical care medicine: a journal of the society of critical care medicine and the world federation of pediatric* // *Intensive and Critical Care Societies.* – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 305–313. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002187.
34. Pastor P., Curvello V., Hekierski H., Armstead W.M. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive K channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury // *Brain Res.* – 2019. – Vol. 1711. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.008.
35. Patel J. K., Schoenfeld E., Hou W. et al. Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: a feasibility study // *Nitric Oxide.* – 2021. – Vol. 115. – P. 30–33. DOI: 10.1016/j.niox.2021.07.001.
36. RIGHT-2 investigators prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 1009–1020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1.
37. Salim S. Y., Young P. Y., Churchill T. A. et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients // *Journal Surgery Resuscitation.* – 2017. – Vol. 209. – P. 258–265. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.017.
38. Sardo S., Osawa E. A., Finco G. et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 2512–2519. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.003.
39. Siddiqi N., Neil, C., Bruce M. et al. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial (NIAMI) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1255–1262. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu096.
40. Shaheen A.W., Crandall M.L., Nicolson N.G. et al. Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes // *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock.* – 2015. – № 9. – P. 72–76. DOI: 10.4103/0974-2700.179452.
41. Shida M., Kitajimaa Y., Tanakab M. et al. A case of abdominal compartment syndrome derived from simple elongated sigmoid colon in an elderly man // *International Journal of Surgery Case Reports.* – 2016. – Vol. 26. – P. 128–130. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.07.04.
42. Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases // *Intensive Care Med Exp.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
43. Simmonds M. J., Dettlerich J. A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell // *Biorheology.* – 2014. – Vol. 51, № 2–3. – P. 121–134. DOI: 10.3233/BIR-140653.
44. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: the crucial role of mitochondria // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 688. DOI: 10.3390/cells11040688.
45. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143. – P. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
46. Wu M. Y., Yiang G. T., Liao W. T. et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury // *Cell Physiol Biochem.* – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241.
47. Xiong M., Chen H., Fan Y. et al. Tubular Elabela-APJ axis attenuates ischemia-reperfusion induced acute kidney injury and the following AKI-CKD transition by protecting renal microcirculation // *Theranostics.* – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 3387–3401. DOI: 10.7150/thno.84308.
48. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation-A meta-analysis of randomized controlled trials // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, № 8. – P. e19007. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007.
49. Zhao Y., Wang X., Noviana M. et al. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* – 2018. – Vol. 50, № 7. – P. 621–634. DOI: 10.1093/abbs/gmy055.
50. Zhao Z., Li G., Wang Y. et al. Cytoplasmic HMGB1 induces renal tubular ferroptosis after ischemia/reperfusion // *Int Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 116. – P. 109757. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109757.
31. Morgan R.W., Sutton R.M., Karlsson M. et al. Pulmonary vasodilator therapy in shock-associated cardiac arrest. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 197, pp. 905–912. DOI: 10.1164/rccm.201709-1818OC.
32. Morgan R.W., Sutton R.M., Himebauch A.S. et al. A randomized and blinded trial of inhaled nitric oxide in a piglet model of pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 2021, vol. 162, pp. 274–283. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.03.004.
33. Morgan R.W., Topjian A.A., Wang Y. et al. Prevalence and outcomes of pediatric in-hospital cardiac arrest associated with pulmonary hypertension. *pediatric critical care medicine: a journal of the society of critical care medicine and the world federation of pediatric*. *Intensive and Critical Care Societies*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 305–313. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002187.
34. Pastor P., Curvello V., Hekierski H., Armstead W.M. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive K channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury. *Brain Res*, 2019, vol. 1711, pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.008.
35. Patel J.K., Schoenfeld E., Hou W. et al. Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Nitric Oxide*, 2021, vol. 115, pp. 30–33. DOI: 10.1016/j.niox.2021.07.001.
36. RIGHT-2 investigators prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*, 2019, vol. 393, pp. 1009–1020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1.
37. Salim S.Y., Young P.Y., Churchill T.A. et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *Journal Surgery Resuscitation*, 2017, vol. 209, pp. 258–265. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.017.
38. Sardo S., Osawa E.A., Finco G. et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 2512–2519. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.003.
39. Siddiqi N., Neil, C., Bruce M. et al. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial (NIAMI). *Eur. Heart J*, 2014, vol. 35, pp. 1255–1262. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu096.
40. Shaheen A.W., Crandall M.L., Nicolson N.G. et al. Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 2015, № 9, pp. 72–76. DOI: 10.4103/0974-2700.179452.
41. Shida M., Kitajimaa Y., Tanakab M. et al. A case of abdominal compartment syndrome derived from simple elongated sigmoid colon in an elderly man. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2016, vol. 26, pp. 128–130. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.07.04.
42. Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med Exp*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
43. Simmonds M.J., Dettlerich J.A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology*, 2014, vol. 51, no. 2–3, pp. 121–134. DOI: 10.3233/BIR-140653.
44. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: the crucial role of mitochondria. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 688. DOI: 10.3390/cells11040688.
45. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2021, vol. 143, pp. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
46. Wu M.Y., Yiang G.T., Liao W.T. et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241.
47. Xiong M., Chen H., Fan Y. et al. Tubular Elabela-APJ axis attenuates ischemia-reperfusion induced acute kidney injury and the following AKI-CKD transition by protecting renal microcirculation. *Theranostics*, 2023, vol. 13, no. 10, pp. 3387–3401. DOI: 10.7150/thno.84308.
48. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation-A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon*, 2023, vol. 9, no. 8, pp. e19007. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007.
49. Zhao Y., Wang X., Noviana M. et al. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, vol. 50, no. 7, pp. 621–634. DOI: 10.1093/abbs/gmy055.
50. Zhao Z., Li G., Wang Y. et al. Cytoplasmic HMGB1 induces renal tubular ferroptosis after ischemia/reperfusion. *Int Immunopharmacol*, 2023, vol. 116, pp. 109757. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109757.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России,
115682, Россия, Москва, Ореховый б-р, д. 28.

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» МЗ РФ,
119435, Россия, Москва, Абрикосовский переулок, д. 2.

Мандель Ирина Аркадьевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9437-6591

Яворовский Андрей Георгиевич

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Выжигина Маргарита Александровна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского.
E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Ногтев Павел Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: mail:p_nai@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880

Халикова Елена Юрьевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: khalikovaeu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8661-9418

Козлова Дарья Сергеевна

студентка 6 курса ИМК им Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: kds9991@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8219-0181

Байрашевская Анастасия Васильевна

стажер-исследователь кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова, клинический ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: starnastya21@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3815-1325

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
28, Orekhovy blvd., Moscow, 115682, Russia.

B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery,
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia.

Mandel Irina A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9437-6591

Yavorovskiy Andrey G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Vyzhigina Margarita A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery.
E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Nogtev Pavel V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: mail:p_nai@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880

Khalikova Elena Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: khalikovaeu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8661-9418

Kozlova Daria S.

6th year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: kds9991@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8219-0181

Bayrashevskaya Anastasia V.

Intern Research Fellow of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, N. F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: starnastya21@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3815-1325

Темирова Камилла Ахоровна

ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии,
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: temirovakamilla98@gmail.com,
ORCID: 0009-0001-7023-2478

Демура Т. А.

д-р мед. наук, профессор института клинической
морфологии и цифровой патологии, Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова.
E-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-6946-6146, SPIN-код: 2198-5765,
AuthorID: 592270

Золотова Е. Н.

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-
реаниматологии, Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: zolotova_e_n@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-1608-6131, SPIN-код: 9806-7100,
AuthorID: 1139890

Temirova Kamilla A.

Clinical Resident of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University).
E-mail: temirovakamilla98@gmail.com,
ORCID: 0009-0001-7023-2478

Demura T. A.

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department
of Anesthesiology and Reanimatology, I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-6946-6146, SPIN-код: 2198-5765,
AuthorID: 592270

Zolotova E.N.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University).
E-mail: zolotova_e_n@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-1608-6131, SPIN-код: 9806-7100,
AuthorID: 1139890



Применение милринона при сердечной недостаточности у детей

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, А. В. АГАФОНОВА, К. В. ПШЕНИСНОВ

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Сердечная недостаточность является одним из наиболее опасных жизнеугрожающих состояний у детей, требующих комплексного патогенетически обоснованного лечения, направленного на увеличение сердечного выброса.

Цель – анализ работ, посвященных оценке эффективности и безопасности применения милринона при критических состояниях у детей.

Материалы и методы. В анализ включено 60 публикаций из реферативных баз данных PubMed и e-Library за период с 2018 по 2023 гг. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: милринон, дети, сердечная недостаточность, острое почечное повреждение, исход, milrinone, pediatric, neonate, heart failure, acute renal injury, outcome. После первичного изучения абстрактов из анализа были исключены 18 статей, в которых отсутствовал доступ к полному тексту, или они не содержали значимой информации с позиции клинической практики.

Результаты. Значительная часть работ посвящена сравнительному анализу терапевтических эффектов милринона и левосимендана в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств у детей, авторы которых в большинстве случаев полагают, что эти препараты сопоставимы как по исходам лечения, так и побочным эффектам. С одной стороны, результаты ряда исследований указывают на существенные преимущества милринона, применение которого способствует уменьшению концентрации лактата в крови, не сопровождается гипervолемией малого круга кровообращения, способствует поддержанию оптимальных показателей среднего артериального давления и сокращению продолжительности лечения в ОРИТ. С другой стороны, имеются данные о том, что применение милринона в периоперационном периоде может быть ассоциировано с повышением потребности в дополнительной дотации жидкости и увеличением частоты летальных исходов после операций у детей раннего возраста со сложными врожденными пороками сердца (ВПС).

Заключение. Милринон является препаратом выбора для лечения острой сердечной недостаточности у детей с ВПС в раннем послеоперационном периоде и у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией.

Ключевые слова: милринон, дети, новорожденные, сердечная недостаточность, острое повреждение почек, исход

Для цитирования: Александрович Ю. С., Агафонова А. В., Пшениснoв К. В. Применение милринона при сердечной недостаточности у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 115–123. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-115-123.

Milrinone in pediatric heart failure

Yu. S. ALEKSANDROVICH, A. V. AGAFONOVA, K. V. PSHENISNOV

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

Introduction. Heart failure is one of the most dangerous life-threatening conditions in children, requiring complex pathogenetically based treatment aimed at increasing cardiac output.

The **objective** was to analyze publications devoted to assessing the effectiveness and safety of the use of milrinone in critical conditions in children.

Materials and methods. The analysis included 60 publications from the PubMed and e-library abstract databases for the period from 2018 to 2023. The search was carried out using the keywords: milrinone, pediatric, neonate, heart failure, acute renal injury, and outcome. After the initial review of the abstracts, 18 articles were excluded from the analysis, if full text was not available or if they did not contain relevant information from a clinical perspective.

Results. A significant part of the work is devoted to a comparative analysis of the therapeutic effects of milrinone and levosimendan in the early postoperative period after cardiac surgery in children, the authors of which in most cases believe that these drugs are comparable both in terms of treatment outcomes and side effects. At the same time, the results of a number of studies indicate significant advantages of milrinone, the use of which helps to reduce the level of lactate in the blood, is not accompanied by hypervolemia of the pulmonary circulation, helps to maintain optimal values of average blood pressure and reduce the duration of treatment in the ICU. On the other hand, there is evidence that the use of milrinone in the perioperative period may be associated with an increased need for additional fluid supplementation and an increase in the frequency of deaths after surgery in young children with complex congenital heart defects (CHD).

Conclusion. Milrinone is the drug of choice for the treatment of acute heart failure in children with CHD in the early postoperative period and in newborns with persistent pulmonary hypertension.

Key words: milrinone, children, neonate, heart failure, acute renal injury, outcome

For citation: Aleksandrovich Yu. S., Agafonova A. V., Pshenisnov K. V. Milrinone in pediatric heart failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 115–123. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-115-123.

ABSTRACT

Для корреспонденции:

Константин Викторович Пшениснoв
E-mail: Psh_K@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
E-mail: Psh_K@mail.ru

Введение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, в основе которого лежит снижение сократительной способности миокарда на фоне дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных механизмов, проявляющийся симптомами респираторного дистресса (одышка) и недостаточности кровообращения

(периферические отеки, тахикардия, утомляемость), вплоть до кардиогенного шока [2–5, 28].

Актуальность проблемы ОСН обусловлена широкой распространенностью, высокой частотой неблагоприятных исходов, значительными трудностями в диагностике и терапевтической коррекции. По данным различных авторов, летальность при СН у детей достаточно высока и может достигать 7–26% [15, 35].

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания на протяжении длительного времени занимают лидирующее место в структуре смертности населения по всему миру. Согласно оценке E. J. Benjamin et al. (2019), к 2030 г. в Америке более 8 млн человек (1 из каждых 33) будут иметь сердечную недостаточность, при этом прогнозируемая смета расходов на их лечение составит \$160 млрд [9].

В США среди детей в возрасте до 18 лет ежегодно регистрируется свыше 7 тыс. случаев остановки сердца вне больницы, а около 40 тыс. младенцев в год рождаются с сердечно-сосудистыми аномалиями. Наиболее распространенными причинами внезапной смерти у молодых спортсменов является гипертрофическая кардиомиопатия (36%), аномалии коронарных артерий (19%), миокардит (7%), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (5%), болезнь коронарных артерий (4%) и сотрясение сердца (3%) [29, 44].

ОСН у детей является мультифакториальным клиническим синдромом и может стать осложнением широкого спектра кардиальных и экстракардиальных патологических состояний, среди которых наиболее распространенными являются врожденные пороки сердца (ВПС), кардиомиопатии, инфекционные и воспалительные заболевания, онкологические процессы, метаболические нарушения, заболевания почек и дефицит питания [6].

Наиболее опасными проявлениями ОСН являются синдром малого сердечного выброса и кардиогенный шок, которые возникают вследствие систолической дисфункции миокарда, увеличения преднагрузки и постнагрузки, десинхронизации работы предсердий и желудочков [5, 19, 37]. Синдром малого сердечного выброса и кардиогенный шок служат абсолютными показаниями для назначения инотропных и вазоактивных препаратов, улучшающих сократительную способность миокарда и уменьшающих постнагрузку [4, 5].

Применение инотропных препаратов в педиатрии связано со значительным количеством трудностей и ограничений, к числу которых можно отнести особенности гемодинамического профиля пациентов детского возраста, требующие более дифференцированного подхода к выбору лекарственных средств, а также отсутствие масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), убедительно свидетельствующих об эффективности и безопасности использования препаратов этой группы у детей [46].

В настоящее время в интенсивной терапии критических состояний как у взрослых, так и у детей накоплен значительный опыт применения катехоламинов, обладающих несомненными преимуществами при лечении рефрактерной артериальной гипотензии, однако они не лишены недостатков, самыми опасными из которых являются чрезмерная вазоконстрикция, высокая частота нарушений ритма и тахифилаксия [1]. Наиболее часто в

педиатрической практике используют адреналин, норадреналин и дофамин. Обладая активностью в отношении α - и β -адренорецепторов, определяющей их мощнейшие вазоконстрикторные свойства и инотропное действие, они незаменимы в ситуациях, когда систолическая дисфункция миокарда и периферическая вазодилатация присутствуют одновременно (например, при септическом шоке), однако, следует помнить об их побочных эффектах, к которым относятся транзиторное повышение концентрации глюкозы и лактата в крови, обусловленные стимуляцией β -рецепторов в печени, мышцах и поджелудочной железе, угнетение иммунного ответа с возможной избыточной пролиферацией бактерий, а также чрезмерная вазопрессорная активность, что ограничивает их применение и свидетельствует о необходимости более широкого внедрения в клиническую практику препаратов с выраженным инодилаторным эффектом [34].

Одним из таких лекарственных средств является милринон, разработанный в 1980-х гг., представляющий собой бипиридиновый, некатехоламиновый инотропный препарат с инодилатирующими свойствами. Механизм его действия обусловлен блокированием фосфодиэстеразы III типа, что предотвращает распад цАМФ, увеличивая активность протеинкиназы А и фосфорилирование ионных каналов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Этот механизм лежит в основе увеличения доступности кальция в саркомере миоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению сократительной способности миокарда [12]. Увеличение обратного захвата кальция саркоплазматическим ретикулумом способствует более выраженной релаксации миокарда с улучшением диастолической функции [7, 20, 23–24]. Помимо положительного инотропного и лузитропного действия, милринон обладает инодилатирующими свойствами, которые также достигаются за счет повышения уровня цАМФ в гладкой мускулатуре сосудов и элиминации кальция из миоцитов сосудистой стенки, что приводит к вазодилатации [7].

Имеющиеся в литературе данные о применении милринона в терапии ОСН у взрослых достаточно противоречивы и свидетельствуют как о наличии существенных преимуществ, так и значительных недостатков у данного препарата [22, 32]. В большинстве случаев милринон применяется у пациентов с ОСН при адекватном систолическом АД (САД): более 85 мм рт. ст., в то время как при более низком САД милринон рекомендуется использовать в комбинации с вазопрессорами (например, норадреналин) для предотвращения критического снижения АД. Одним из преимуществ милринона является то, что его эффекты не связаны с блокированием β -рецепторов, поэтому ему отдается предпочтение при лечении пациентов, длительно получающих β -адреноблокаторы [24]. Метаанализ, оценивающий эффективность применения милринона и добутамина у 21 106 пациентов с острой СН, установил,

что использование милринона было ассоциировано с более низкими показателями летальности, при этом различий в частоте развития аритмий, артериальной гипотензии, острого повреждения почек, применения заместительной почечной терапии, длительности искусственной вентиляции легких и продолжительности лечения в стационаре выявлено не было [13].

В то же время хорошо известны и побочные эффекты милринона, включая системную гипотензию и аритмию. В исследовании PROMISE еще в 1991 г. был сделан вывод о том, что применение милринона у пациентов с клинически выраженной СН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, было связано с увеличением смертности и частоты повторных госпитализаций. Учитывая относительно длительный период полувыведения (2,0–2,5 часа) и элиминацию метаболитов через почки, применение милринона при остром почечном повреждении или риске его развития также должно быть ограничено [33].

Результаты исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения милринона весьма немногочисленны и также достаточно противоречивы, что и явилось основанием для данной работы.

Цель исследования – анализ публикаций, посвященных оценке эффективности и безопасности применения милринона при критических состояниях у детей.

Материалы и методы

В анализ включено 60 публикаций из реферативных баз данных PubMed и e-Library за период с 2018 по 2023 гг. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: милринон, дети, сердечная недостаточность, острое почечное повреждение, исход, milrinone, pediatric, neonate, heart failure, acute renal injury, outcome. После первичного изучения абстрактов из анализа было исключено 18 статей, в которых отсутствовал доступ к полному тексту или они не содержали значимой информации с позиций клинической практики.

Результаты

Сведения о применении милринона в педиатрии и неонатологии в настоящее время весьма ограничены. В литературе представлены данные немногочисленных исследований, посвященных применению милринона в терапии персистирующей легочной гипертензии у новорожденных и синдрома малого сердечного выброса после кардиохирургических вмешательств [26].

A. Cavigelli-Brunner et al. (2018) оценили эффективность и безопасность добутамина и милринона в рамках рандомизированного клинического пилотного исследования, в которое были включены 50 детей, перенесших кардиохирургические вмеша-

тельства. Авторы пришли к заключению, что добутамин и милринон безопасны, хорошо переносятся и одинаково эффективны в профилактике синдрома малого сердечного выброса в детской кардиохирургии. Гемодинамический эффект препаратов был сопоставим, поэтому при отсутствии осложнений с экономической точки зрения целесообразнее использовать добутамин, однако милринон способствовал более выраженному уменьшению постнагрузки [16].

P. Nag et al. (2023), оценивая эффективность левосимендана и милринона в профилактике синдрома малого сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде после устранения дефектов межжелудочковой перегородки у детей с явлениями легочной гипертензии установили, что в группе, где использовали левосимендан, среднее артериальное давление при отключении аппарата искусственного кровообращения, после перевода в ОРИТ, а также через 3 и 6 часов после операции было значительно ниже. Длительность ИВЛ и продолжительность лечения в ОРИТ были существенно выше у детей, где применяли левосимендан. Различий в летальности и сократительной способности миокарда левого/правого желудочка выявлено не было. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, перенесших операцию по устранению дефекта межжелудочковой перегородки с явлениями легочной гипертензии, левосимендан не обладает никакими дополнительными преимуществами по сравнению с милриноном [31].

K. I. Gutiérrez-Riveroll et al. (2022), сравнив клинико-лабораторные показатели в послеоперационном периоде у 19 детей после хирургического лечения тетрады Фалло, установили, что среднее АД в группе детей, где применяли левосимендан, было значительно более высоким по сравнению с пациентами, где использовали милринон, как в интраоперационном периоде, так и сразу после окончания операции. Кроме того, в группе левосимендана отмечались более низкие уровни лактата и высокие – почасового диуреза. Полученные данные свидетельствуют о преимуществах левосимендана и демонстрируют его положительные эффекты в профилактике синдрома малого сердечного выброса в послеоперационном периоде [25].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 2020 г. с целью определения дифференциального влияния интраоперационного введения милринона по сравнению с левосименданом на функцию миокарда после кардиохирургических вмешательств, включало младенцев в возрасте от 1 до 12 месяцев с диагнозами «дефект межжелудочковой перегородки», «полный дефект атриовентрикулярной перегородки» или «тетрада Фалло», которым была выполнена корректирующая операция с применением искусственного кровообращения. В ходе исследования были оценены показатели функции левого и правого желудочков. Установлено, что на следующий день после операции изменения

продольной деформации левого желудочка были более выраженными как в группе милринона, так и левосимендана (33 и 39% соответственно), однако статистически значимые различия между группами отсутствовали. В обеих группах бивентрикулярная продольная деформация приблизилась к предоперационным значениям при выписке из стационара. Была продемонстрирована корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и изменениями продольной деформации левого желудочка в первый день после операции. Установлено, что эффекты левосимендана и милринона на функцию миокарда в детской кардиохирургии являются сопоставимыми и не имеют статистически значимых различий [42].

Е. М. Thorlacius et al. (2021) оценили уровень биомаркеров повреждения миокарда (тропонин Т, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, NT-proBNP) у 70 младенцев в возрасте 1–12 месяцев с диагнозами «дефект межжелудочковой перегородки», «полный атриовентрикулярный канал» или «тетрада Фалло», перенесших корректирующие операции с искусственным кровообращением и получавших нагрузочную дозу левосимендана или милринона до подключения аппарата искусственного кровообращения с последующей инфузией в течение 26 часов. Установлено, что значимая разница в уровне маркеров повреждения миокарда в зависимости от используемого препарата отсутствовала, что свидетельствует о сопоставимости эффектов левосимендана и милринона [41].

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 106 детей, перенесших операцию Фонтена, оценивалось влияние периоперационного введения несиритида или милринона на течение раннего послеоперационного периода и нейрогормональный профиль детей. Существенных различий в длительности лечения в стационаре в течение 30 дней после операции между группами выявлено не было. Также группы существенно не различались по сердечному индексу, частоте развития аритмий, пиковой концентрации лактата, инотропному индексу, диурезу, продолжительности искусственной вентиляции легких, длительности лечения в ОРИТ и побочным эффектам препаратов. Авторы пришли к заключению, что эмпирическое назначение несиритида или милринона не оказывает отчетливого положительного влияния на течение раннего послеоперационного периода после операции Фонтена [18].

В исследовании R. Soliman et al. (2018), куда вошло 116 детей, перенесших операцию Фонтена, сравнивалось влияние двух различных режимов инфузии милринона на гемодинамику и сатурацию кислородом артериальной крови. В первой группе пациентов его назначали в дозе $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ на этапе инициации искусственного кровообращения, а во второй – в дозе насыщения 50 мкг/кг в течение 10 мин перед отключением аппарата ис-

кусственного кровообращения. После операции в обеих группах проводилась постоянная инфузия в дозе $0,5\text{--}0,75 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Раннее применение милринона способствовало уменьшению центрального венозного давления и транспульмонального градиента, снижало потребность в фармакологической поддержке, способствовало увеличению сердечного индекса, сатурации кислородом артериальной крови и уменьшению длительности лечения в ОРИТ [39].

В то же время K. Saengsin et al. (2023) установили, что применение милринона в послеоперационном периоде у детей после радикальной коррекции тетрады Фалло ассоциировано с увеличением объема волемической нагрузки в первые 72 часа после операции и более длительным временем, необходимым на устранение тахикардии (различия между группами были статистически значимыми через 12 часов после операции). Кроме этого, было выявлено, что назначение милринона не сопровождается увеличением сердечного выброса и артериально-венозной разницы по сатурации крови. Отмечена прямая корреляционная зависимость между кумулятивной дозой милринона в послеоперационном периоде и объемом вводимой жидкости в первые 72 часа после операции ($r = 0,20$; 95% ДИ = $0,01\text{--}0,38$; $p = 0,036$). На основании регрессионного анализа продемонстрировано, что на каждые $1\,000 \text{ мкг/кг}$ милринона (эквивалентно $\sim 0,25 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 72 часов), полученного в первые 72 часа после операции, по данным расчетов дополнительно было введено $11,0$ (95% ДИ, $0,6\text{--}21,4$) мл/кг жидкости. Авторы сделали заключение, что использование милринона в течение первых 72 часов после радикальной коррекции тетрады Фалло ассоциировано с более частым введением болюсов жидкости в зависимости от дозы, длительно сохраняющейся тахикардией и артериальной гипотензией, но не сопровождается улучшением сердечного выброса [36].

Е. М. Thorlacius et al. (2019) в рамках проспективного РКИ оценили эффективность левосимендана по сравнению с милриноном в профилактике острого повреждения почек у младенцев после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением. В исследовании приняли участие 72 ребенка в возрасте от 1 до 12 месяцев с диагнозами: «тетрада Фалло», «полный атриовентрикулярный канал» и «нерестриктивный дефект межжелудочковой перегородки», перенесшие радикальное хирургическое вмешательство. Статистически значимых различий в уровне креатинина в плазме крови после операции выявлено не было, частота острого повреждения почек в течение 48 часов в группе левосимендана составила 46,9%, а в группе милринона – 39,5%, что также было не значимо. Авторы пришли к заключению, что левосимендан не снижает риск развития острого повреждения почек у младенцев после тотальных корригирующих операций на сердце по сравнению с милриноном [40].

В исследовании A. G. Beshish et al. (2023), куда вошло 375 детей с синдромом гипоплазии левых

отделов сердца, установлено, что использование милринона, независимо от его дозы способствует выраженному снижению уровня лактата в крови через 12 часов от начала терапии. Значимых различий по систолическому АД между группами выявлено не было. Авторы полагают, что введение милринона у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и явлениями гиперволемии малого круга кровообращения перед операцией Норвуда хорошо переносится, способствует уменьшению степени выраженности гиперлактатемии и не сопровождается явлениями системной гипоперфузии и перегрузки малого круга кровообращения [10].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает работа A. Willems et al. (2023), в которой была предпринята попытка оценить эффективность двух схем гемодинамической поддержки (эпинефрин + добу-тамин и эпинефрин + милринон) после коррекции сложных ВПС у детей. В качестве критериев оценки использовали такие показатели как летальность, наличие дыхательной недостаточности, длительной инотропной поддержки или острого повреждения почек. Установлено, что в группе детей, получавших адреналин в сочетании с милриноном, имели место более высокие показатели внутрибольничной летальности (3 против 0%), дыхательной недостаточности (28% против 12%) и длительной инотропной поддержки (71% против 35%). Авторы сделали заключение, что у детей младшего возраста инфузия эпинефрина с милриноном в раннем послеоперационном периоде ассоциирована с более высокой частотой послеоперационных осложнений и смертности по сравнению с добутамином [45].

N. K. Barnwal et al. (2017) оценили эффективность послеоперационного применения трех вариантов дозирования милринона у детей с легочной гипертензией, перенесших операцию на открытом сердце. Все пациенты получали милринон в дозе насыщения 50 мкг/кг во время согревания на этапе отключения от аппарата искусственного кровообращения, далее все дети были разделены на три группы: 1-я группа (низкие дозы) – инфузия милринона со скоростью 0,375 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, 2-я группа (средние дозы) – 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, 3-я группа (высокие дозы) – 0,75 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ в течение 24 часов. Установлено, что применение низких доз милринона (0,375 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) столь же эффективно как инфузия препарата в средних и высоких дозах. Артериальная гипотензия, требующая назначения больших доз вазопрессоров, чаще всего возникала при инфузии милринона в высоких дозах, в то время как при использовании низких доз препарата она зарегистрирована не была [8].

В исследовании A. Giacccone et al. (2017), куда вошла небольшая группа из шести младенцев со сроком гестации более 34 недель и менее 10 дней жизни, была предпринята попытка описать фармакокинетику и фармакодинамику милринона у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией, изучено влияние возраста на дозу

милринона. Милринон назначали по двум схемам: 1 – доза насыщения 20 мкг/кг внутривенно болюсно, затем постоянная инфузия в дозе 0,2 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹; 2 – доза насыщения 50 мкг/кг внутривенно болюсно, затем 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Главным ограничением этого исследования явился небольшой размер выборки, который оказался недостаточным для проведения статистической обработки фармакодинамических показателей. Несмотря на это, сообщалось, что ни в одной из групп дозирования не наблюдалось проблем с безопасностью препарата. На основании проведенных наблюдений сделано заключение о том, что клиренс милринона у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией снижен и может зависеть от возраста [21].

В результате проведенного рандомизированного клинического исследования, посвященного эффективности ингаляционного и инфузионного введения милринона у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией, в которое был включен 31 младенец, установлено, что после введения милринона наблюдалось значительное снижение пикового систолического и среднего давления в легочной артерии в обеих группах, при этом статистически значимые различия отсутствовали. Межгрупповые различия в показателях среднего систолического артериального давления до и после лечения также отсутствовали, однако диастолическое АД было значительно ниже в группе, где препарат вводили внутривенно. Авторы полагают, что ингаляционное введение милринона так же эффективно по сравнению с постоянной инфузией при лечении новорожденных с персистирующей легочной гипертензией. Инфузия и ингаляция милринона демонстрируют схожую безопасность [17].

В систематическом обзоре, посвященном изучению гемодинамических эффектов милринона у детей, куда были включены 6 исследований с участием 791 пациента, продемонстрировано, что препарат обладает положительными гемодинамическими эффектами, включающими в себя увеличение сердечного выброса и фракции выброса левого желудочка, снижение систолического давления в правом желудочке и уменьшение концентрации лактата в плазме крови [27].

В метаанализе F. Y. Matsushita et al. (2024), включавшем 41 исследование, оценивающее эффекты милринона на функцию сердца у детей, установлено его благотворное влияние на сократительную способность миокарда, что, вероятнее всего, связано со снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Продemonстрировано, что милринон может не оказывать значимого инотропного эффекта, поэтому его терапевтическое действие, в первую очередь, обусловлено снижением постнагрузки как в системном, так и в малом кругах кровообращения, хотя в последнем это выражено в меньшей степени [30].

Метаанализ, посвященный оценке эффективности и безопасности применения милринона для

лечения сердечной недостаточности, вызванной тяжелой пневмонией у детей с ВПС, объединивший данные восьми РКИ с участием 680 детей, показал, что общая эффективная частота сердечных сокращений и фракция выброса левого желудочка была выше, а время до стабилизации частоты сердечных сокращений было меньше в группе милринона по сравнению с контрольной группой. Время до купирования явлений респираторного дистресса у детей, где использовали милринон, было значительно меньше по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий в частоте побочных реакций между группами выявлено не было. Авторы полагают, что милринон может быть полезен для устранения явлений сердечной недостаточности у детей с ВПС, осложнившимися тяжелой пневмонией [38].

В 2021 г. проведен сетевой метаанализ, посвященный изучению эффективности применения фармакологических препаратов и немедикаментозных методов лечения, используемых для профилактики острого повреждения почек после кардиохирургических вмешательств у детей. Были изучены данные 20 двусторонних рандомизированных клинических исследований, опубликованных в период с 2000 по 2020 гг., в которых приняли участие 2 339 пациентов. Анализ вероятности кумулятивного ранжирования показал, что применение милринона (76%) было связано с наименьшим риском острого повреждения почек в сравнении дексметомидином (70%), левосименданом (70%), аминофиллином (59%), нормотермическим искусственным кровообращением (57%) и дистанционным ишемическим preconditionированием (55%) [43].

В настоящее время имеются программы, разработанные крупными детскими кардиологическими клиниками, предусматривающие непрерывную инфузию милринона на дому пациентам с компенсированной сердечной недостаточностью, которым предстоит трансплантация сердца [11]. Возможность амбулаторного внутривенного применения

милринона свидетельствует о безопасности и эффективности данного препарата в качестве временной меры в период ожидания пересадки сердца.

S. Brown et al. (2023), оценив безопасность и эффективность длительного применения милринона у детей (более 7 дней) с декомпенсированной сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией, установили, что средняя продолжительность инфузии милринона составила 27 дней (10–50), при этом никаких побочных эффектов и осложнений зарегистрировано не было, а функция сердца восстановилась на 60%.

Таким образом, длительная инфузия милринона безопасна и эффективна при острой декомпенсации дилатационной кардиомиопатии у детей. В сочетании со стандартными методами лечения сердечной недостаточности она может способствовать восстановлению функции сердца, снижая потребность в механической поддержке гемодинамики или трансплантации сердца [14].

Выводы

1. Милринон является препаратом выбора для инотропной поддержки при острой сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде и у новорожденных с тяжелым течением персистирующей легочной гипертензии.

2. Назначение милринона особенно оправдано при наличии явлений системной гипоперфузии на фоне приемлемых показателей артериального давления.

3. При наличии синдрома малого сердечного выброса или кардиогенного шока, сопровождающихся стойкой артериальной гипотензией, милринон целесообразно назначать в комбинации с другими катехоламинами, обладающими вазоконстрикторным эффектом.

4. Оптимальная доза милринона находится в диапазоне 0,375 – 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹.

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. Голомидов А. В., Задворнов А. А., Иванова А. А. и др. Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – pro и contra // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 84–93. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.
2. Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 29–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37.
3. Жиров И. В., Насонова С. Н., Халилова У. А. и др. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 10. – С. 750–755.
4. Интенсивная терапия при врожденных пороках сердца у детей: руководство / под ред. П. Шаха; пер. с англ. под ред. К. В. Пшениснова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 288 с.

REFERENCES

1. Golomidov A. V., Zadvornov A. A., Ivanova A. V. et al. Levosimendan in pediatric and neonatal practice – pro and contra. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 3, pp. 84–93. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.
2. Eremenko A. A. Pharmacological therapy of acute heart failure: what is available now and what is expected in future. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 29–37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37.
3. Zhironov I. V., Nasonova S. N., Khalilova U. A. et al. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no. 10, pp. 750–755. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200980.
4. Intensive care in pediatric congenital heart disease: a guide / eds by P. Shah; transl. from eng., eds by K.V. Pshenisnov. M., GJeOTAR-Media, 2023, 288 p. (In Russ.)

5. Пшениснoв К. В., Александрoвич Ю. С. Интенсивная терапия в детской кардиологии и кардиохирургии. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 208 с.
6. Ahmed H., VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 323–335. DOI: 10.21037/cdt-20-358.
7. Ayres J. K., Maani C. V. Milrinone // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/> (accessed: 10.06.24).
8. Barnwal N. K., Umbarkar S. R., Sarkar M. S. et al. Randomized comparative study of intravenous infusion of three different fixed doses of milrinone in pediatric patients with pulmonary hypertension undergoing open heart surgery // *Ann Card Anaesth.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 318–322. DOI: 10.4103/aca.ACA_231_16.
9. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Beshish A. G., Aljiffry A., Aronoff E. et al. Milrinone for treatment of elevated lactate in the pre-operative newborn with hypoplastic left heart syndrome // *Cardiol Young.* – 2023. – Vol. 33, № 9. – P. 1691–1699. DOI: 10.1017/S1047951122003171.
11. Birnbaum B. F., Simpson K. E., Boschert T. A. et al. Intravenous home inotropic use is safe in pediatric patients awaiting transplantation // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 64–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001528.
12. Bistola V., Arfaras-Melainis A., Polyzogopoulou E. et al. Inotropes in acute heart failure: from guidelines to practical use: therapeutic options and clinical practice // *Card Fail Rev.* – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 133–139. DOI: 10.15420/cfr.2019.11.2.
13. Biswas S., Malik A. H., Bandyopadhyay D. et al. Meta-analysis comparing the efficacy of dobutamine versus milrinone in acute decompensated heart failure and cardiogenic shock // *Curr ProblCardiol.* – 2023. – Vol. 48, № 8. – P. 101245. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101245.
14. Brown S., Nolan O., Poole E. et al. Long-term milrinone therapy in children with dilated cardiomyopathy // *Acta Paediatr.* – 2023. – Vol. 112, № 6. – P. 1298–1303. DOI: 10.1111/apa.16738.
15. Burstein D. S., Shamszad P., Dai D. et al. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults // *Am Heart J.* – 2019. – Vol. 209. – P. 9–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.010.
16. Cavigelli-Brunner A., Hug M. I., Dave H. et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 619–625. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001533.
17. Choobdar F. A., Shahhosseini P., Vahedi Z. et al. Comparison of the efficacy of inhaled versus infused milrinone in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn in resource-limited settings: A randomized clinical trial // *Pediatr Pulmonol.* – 2023. – Vol. 58, № 7. – P. 2132–2139. DOI: 10.1002/ppul.26451.
18. Costello J. M., Dunbar-Masterson C., Allan C. K. et al. Impact of empiric nesiritide or milrinone infusion on early postoperative recovery after Fontan surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circ Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 596–604. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001312.
19. DesJardin J. T., Teerlink J. R. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 676–686. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab047.
20. Fredholm M., Jörgensen K., Houltz E. et al. Inotropic and lusitropic effects of levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography – a randomised trial // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2018. – Vol. 62, № 9. – P. 1246–1254. DOI: 10.1111/aas.13170.
21. Giaccone A., Zuppa A. F., Sood B. et al. Milrinone pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 8. – P. 749–758. DOI: 10.1055/s-0036-1597996.
22. Gibson L. E., Chang M. G., Berra L. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 22. – P. 2108. DOI: 10.1056/NEJMc2114890.
23. Ginwalla M., Tofovic D. S. Current status of inotropes in heart failure // *Heart Fail Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 601–616. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.06.010.
24. Gustafsson F., Damman K., Nalbantgil S. et al. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25, № 4. – P. 457–468. DOI: 10.1002/ehf.2814.
5. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Intensive care in pediatric cardiology and cardiac surgery. A guide for physicians. M., GJeOTAR-Media, 2024, 208 p. (In Russ.)
6. Ahmed H., Vander Pluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021, vol. 11, no. 1, pp. 323–335. DOI: 10.21037/cdt-20-358.
7. Ayres J.K., Maani C.V. Milrinone. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/> (accessed: 10.06.24).
8. Barnwal N.K. Umbarkar S.R., Sarkar M.S. et al. Randomized comparative study of intravenous infusion of three different fixed doses of milrinone in pediatric patients with pulmonary hypertension undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth.* 2017, vol. 20, no. 3, pp. 318–322. DOI: 10.4103/aca.ACA_231_16.
9. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019, vol. 139, no. 10, pp. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Beshish A.G., Aljiffry A., Aronoff E. et al. Milrinone for treatment of elevated lactate in the pre-operative newborn with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young.* 2023, vol. 33, no. 9, pp. 1691–1699. DOI: 10.1017/S1047951122003171.
11. Birnbaum B.F., Simpson K.E., Boschert T.A. et al. Intravenous home inotropic use is safe in pediatric patients awaiting transplantation. *Circ Heart Fail.* 2015, vol. 8, no. 1, pp. 64–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001528.
12. Bistola V., Arfaras-Melainis A., Polyzogopoulou E. et al. Inotropes in acute heart failure: from guidelines to practical use: therapeutic options and clinical practice. *Card Fail Rev.* 2019, vol. 5, no. 3, pp. 133–139. DOI: 10.15420/cfr.2019.11.2.
13. Biswas S., Malik A.H., Bandyopadhyay D. et al. Meta-analysis comparing the efficacy of dobutamine versus milrinone in acute decompensated heart failure and cardiogenic shock. *Curr ProblCardiol.* 2023, vol. 48, no. 8, pp. 101245. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101245.
14. Brown S., Nolan O., Poole E. et al. Long-term milrinone therapy in children with dilated cardiomyopathy. *Acta Paediatr.* 2023, vol. 112, no. 6, pp. 1298–1303. DOI: 10.1111/apa.16738.
15. Burstein D.S., Shamszad P., Dai D. et al. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults. *Am Heart J.* 2019, vol. 209, pp. 9–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.010.
16. Cavigelli-Brunner A., Hug M.I., Dave H. et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone. *Pediatr Crit Care Med.* 2018, vol. 19, no. 7, pp. 619–625. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001533.
17. Choobdar F.A., Shahhosseini P., Vahedi Z. et al. Comparison of the efficacy of inhaled versus infused milrinone in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn in resource-limited settings: A randomized clinical trial. *PediatrPulmonol.* 2023, vol. 58, no. 7, pp. 2132–2139. DOI: 10.1002/ppul.26451.
18. Costello J.M., Dunbar-Masterson C., Allan C.K. et al. Impact of empiric nesiritide or milrinone infusion on early postoperative recovery after Fontan surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2014, vol. 7, no. 4, pp. 596–604. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001312.
19. DesJardin J.T., Teerlink J.R. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021, vol. 10, no. 6, pp. 676–686. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab047.
20. Fredholm M., Jörgensen K., Houltz E. et al. Inotropic and lusitropic effects of levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography – a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018, vol. 62, no. 9, pp. 1246–1254.
21. Giaccone A., Zuppa A.F., Sood B. et al. Milrinone pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol.* 2017, vol. 34, no. 8, pp. 749–758. DOI: 10.1055/s-0036-1597996.
22. Gibson L.E., Chang M.G., Berra L. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2021, vol. 385, no. 22, pp. 2108. DOI: 10.1056/NEJMc2114890.
23. Ginwalla M., Tofovic D.S. Current status of inotropes in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018, vol. 14, no. 4, pp. 601–616.
24. Gustafsson F., Damman K., Nalbantgil S. et al. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023, vol. 25, no. 4, pp. 457–468. DOI: 10.1002/ehf.2814.

25. Gutiérrez-Riveroll K. I., Mejía Picazo H. J., Dosta-Herrera J. J. Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de tetralogía de Fallot [Levosimendan for preventing low output syndrome in pediatric patients with correction of tetralogy of Fallot] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 304–314. PMID: 35763357.
26. Lone A. M., Kanthimathinathan H. K. Milrinone in pediatric heart failure and pulmonary hypertension: Is meta-analysis the answer? // *Eur J Pediatr.* – 2024. – Vol. 183, № 3. – P. 1473–1474. DOI: 10.1007/s00431-023-05402-5.
27. Loomba R. S., Dorsey V., Villarreal E. G. et al. The effect of milrinone on hemodynamic and gas exchange parameters in children // *Cardiol Young.* – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 55–61. DOI: 10.1017/S1047951119002865.
28. Marinescu M. C., Oprea V. D., Munteanu S. N. et al. Carbohydrate Antigen 125 (ca 125): a novel biomarker in acute heart failure // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 14, № 8. – P. 795. DOI: 10.3390/diagnostics14080795.
29. Martin S. S., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association // *Circulation.* – 2024. – Vol. 149, № 8. – P. e347–e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
30. Matsushita F. Y., Krebs V. L. J., de Campos C. V. et al. Reassessing the role of milrinone in the treatment of heart failure and pulmonary hypertension in neonates and children: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Pediatr.* – 2024. – Vol. 183, № 2. – P. 543–555. DOI: 10.1007/s00431-023-05342-0.
31. Nag P., Chowdhury S. R., Behera S. K. et al. Levosimendan or milrinone for ventricular septal defect repair with pulmonary arterial hypertension // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2023. – Vol. 37, № 6. – P. 972–979. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.01.032.
32. Mathew R., Di Santo P., Jung R. G. et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 6. – P. 516–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845.
33. O'Hanlon C. J., Sumpter A., Anderson B. J. et al. Time-varying clearance in milrinone pharmacokinetics from premature neonates to adolescents // *Clin Pharmacokinet.* – 2024. – Vol. 63. – P. 695–706. DOI: 10.1007/s40262-024-01372-5.
34. Pannu A. K. Circulatory shock in adults in emergency department // *Turk J Emerg Med.* – 2023. – Vol. 23, № 3. – P. 139–148. DOI: 10.4103/2452-2473.367400.
35. Pathan S. R., Bhende V. V., Sharma K. B. et al. The pharmacological frontier in pediatric heart failure management: innovations and prospects // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. e51913.
36. Saengsin K., Sperotto F., Lu M. et al. Administration of milrinone following tetralogy of fallot repair increases postoperative volume administration without improving cardiac output // *Anesth Analg.* – 2023. – Vol. 137, № 5. – P. 1056–1065. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006662.
37. Schranz D. Pharmacological heart failure therapy in children: focus on inotropic support // *Handb Exp Pharmacol.* – 2020. – Vol. 261. – P. 177–192. DOI: 10.1007/164_2019_267.
38. Shao W., Diao S., Zhou L. et al. Milrinone for the treatment of heart failure caused by severe Pneumonia in children with congenital heart disease: a meta-analysis // *BMC Pediatr.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 537. DOI: 10.1186/s12887-023-04360-z.
39. Soliman R., Ragheb A. Assessment of the effect of two regimens of milrinone infusion in pediatric patients undergoing Fontan procedure: A randomized study // *Ann Card Anaesth.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 134–140. DOI: 10.4103/aca.ACA160_17.
40. Thorlacius E. M., Suominen P. K., Wählander H. et al. The effect of levosimendan versus milrinone on the occurrence rate of acute kidney injury following congenital heart surgery in infants: a randomized clinical trial // *Pediatr Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 947–956. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002017.
41. Thorlacius E. M., Vistnes M., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone and release of myocardial biomarkers after pediatric cardiac surgery: post hoc analysis of clinical trial data. *Pediatr Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. e402–e409. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002712.
42. Thorlacius E. M., Wählander H., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: results from a randomized trial // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. 2072–2080. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.02.027.
43. Van den Eynde J., Cloet N., Van Lerberghe R. et al. Strategies to prevent acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a network meta-analysis // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 1480–1490. DOI: 10.2215/CJN.05800421.
44. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143, № 8. – P. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
25. Gutiérrez-Riveroll K. I., Mejía Picazo H. J., Dosta-Herrera J. J. Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de tetralogía de Fallot [Levosimendan for preventing low output syndrome in pediatric patients with correction of tetralogy of Fallot]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022, vol. 60, no. 3, pp. 304–314.
26. Lone A. M., Kanthimathinathan H. K. Milrinone in pediatric heart failure and pulmonary hypertension: Is meta-analysis the answer? *Eur J Pediatr.* 2024, vol. 183, no. 3, pp. 1473–1474. DOI: 10.1007/s00431-023-05402-5.
27. Loomba R. S., Dorsey V., Villarreal E. G. et al. The effect of milrinone on hemodynamic and gas exchange parameters in children. *Cardiol Young.* 2020, vol. 30, no. 1, pp. 55–61. DOI: 10.1017/S1047951119002865.
28. Marinescu M. C., Oprea V. D., Munteanu S. N. et al. Carbohydrate Antigen 125 (ca 125): a novel biomarker in acute heart failure. *Diagnostics (Basel).* 2024, vol. 14, no. 8, pp. 795. DOI: 10.3390/diagnostics14080795.
29. Martin S. S., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation.* 2024, vol. 149, no. 8, pp. e347–e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
30. Matsushita F. Y., Krebs V. L. J., de Campos C. V. et al. Reassessing the role of milrinone in the treatment of heart failure and pulmonary hypertension in neonates and children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2024, vol. 183, no. 2, pp. 543–555. DOI: 10.1007/s00431-023-05342-0.
31. Nag P., Chowdhury S. R., Behera S. K. et al. Levosimendan or milrinone for ventricular septal defect repair with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023, vol. 37, no. 6, pp. 972–979. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.01.032.
32. Mathew R., Di Santo P., Jung R. G. et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 6. – P. 516–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845.
33. O'Hanlon C. J., Sumpter A., Anderson B. J. et al. Time-varying clearance in milrinone pharmacokinetics from premature neonates to adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2024. DOI: 10.1007/s40262-024-01372-5.
34. Pannu A. K. Circulatory shock in adults in emergency department. *Turk J Emerg Med.* 2023, vol. 23, no. 3, pp. 139–148. DOI: 10.4103/2452-2473.367400.
35. Pathan S. R., Bhende V. V., Sharma K. B. et al. The pharmacological frontier in pediatric heart failure management: innovations and prospects. *Cureus.* 2024, vol. 16, no. 1, pp. e51913.
36. Saengsin K., Sperotto F., Lu M. et al. Administration of milrinone following tetralogy of fallot repair increases postoperative volume administration without improving cardiac output. *Anesth Analg.* 2023, vol. 137, no. 5, pp. 1056–1065. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006662.
37. Schranz D. Pharmacological heart failure therapy in children: focus on inotropic support. *Handb Exp Pharmacol.* 2020, vol. 261, pp. 177–192. DOI: 10.1007/164_2019_267.
38. Shao W., Diao S., Zhou L. et al. Milrinone for the treatment of heart failure caused by severe Pneumonia in children with congenital heart disease: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023, vol. 23, no. 1, pp. 537. DOI: 10.1186/s12887-023-04360-z.
39. Soliman R., Ragheb A. Assessment of the effect of two regimens of milrinone infusion in pediatric patients undergoing Fontan procedure: A randomized study. *Ann Card Anaesth.* 2018, vol. 21, no. 2, pp. 134–140. DOI: 10.4103/aca.ACA160_17.
40. Thorlacius E. M., Suominen P. K., Wählander H. et al. The effect of levosimendan versus milrinone on the occurrence rate of acute kidney injury following congenital heart surgery in infants: a randomized clinical trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2019, vol. 20, no. 10, pp. 947–956. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002017.
41. Thorlacius E. M., Vistnes M., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone and release of myocardial biomarkers after pediatric cardiac surgery: post hoc analysis of clinical trial data. *Pediatr Crit Care Med.* 2021, vol. 22, no. 7, pp. e402–e409. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002712.
42. Thorlacius E. M., Wählander H., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: results from a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020, vol. 34, no. 8, pp. 2072–2080. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.02.027.
43. Van den Eynde J., Cloet N., Van Lerberghe R. et al. Strategies to prevent acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021, vol. 16, no. 10, pp. 1480–1490. DOI: 10.2215/CJN.05800421.
44. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021, vol. 143, no. 8, pp. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

45. Willems A., Havaux R., Schmartz D. et al. The choice of perioperative inotropic support impacts the outcome of small infants undergoing complex cardiac surgery: an observational study // *Minerva Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 89, № 9. – P. 753–761. DOI: 10.23736/S0375-9393.23.16622-3.
46. Wu T.W., Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise // *PediatrNeonatal.* – 2021. – Vol. 62, Suppl 1. – S22–9. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.12.007.
45. Willems A., Havaux R., Schmartz D. et al. The choice of perioperative inotropic support impacts the outcome of small infants undergoing complex cardiac surgery: an observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2023, vol. 89, no. 9, pp. 753–761. DOI: 10.23736/S0375-9393.23.16622-3.
46. Wu T.W., Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise. *PediatrNeonatal*, 2021, vol. 62, Suppl 1, S22–9. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.12.007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Агафонова Анна Владимировна

ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального.

E-mail: anna060bm@yandex.ru

Пишенисов Константин Викторович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Healthcare Development, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Agafonova Anna V.

Resident of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.

E-mail: ekaterinasterlyagova@yandex.ru

Pshenishov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294



Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии когнитивного дефицита у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий (обзор литературы)

С. Н. КУЧИНА, И. М. СПИВАК, А. В. ЩЕГОЛЕВ, А. И. ЛЕВШАНКОВ

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

РЕЗЮМЕ

Введение. При возникновении у пациента тяжелой сочетанной травмы возникают различные биохимические, гуморальные, клеточные и патофизиологические механизмы защиты от гибели. Непосредственно после получения травмы пациента госпитализируют в стационар для оказания медицинской помощи, где прилагают все усилия для стабилизации состояния, прибегая к назначению различных инструментальных и лабораторных исследований. Развитие и течение травматической болезни, исходы лечения у пациентов с похожими травмами порой драматически отличаются. На основе этого было высказано предположение о наличии генетической базы в закономерности протекания заболевания, а также о том, что сами по себе воздействующие экзогенные факторы могут влиять на определенные молекулярно-генетические маркеры, в первую очередь – длину теломера.

Цель. Обобщить текущие литературные данные по изучению изменения длины теломер, а также влияния экзогенных и эндогенных факторов на их укорочение. Определить перспективность изучения влияния полиморфных аллелей различных генов на развитие патологического состояния у определенной когорты, а именно развитие когнитивной дисфункции у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ литературы в медицинских информационных системах PubMed и eLibrary по ключевым словам «telomere»/«теломеры», «trauma»/«травма», «cognitive»/«когнитив», «anesthesia»/«анестезия».

Результаты. С 1950 г. за рубежом начинают публиковаться данные об изучении теломер человека. В период с 2002 г. и по настоящее время на сайте PubMed при поиске по ключевым словам «анестезия» и «теломеры» опубликовано 39 статей; по ключевым словам «когнитив», «травма», «теломеры» – 27. Большинство статей посвящено влиянию травмы детского возраста на изменение длины теломер, а также оценке коротких теломер у пациентов с различным когнитивным дефицитом. Однако нет статей, посвященных изучению влияния многократных анестезий, как экзогенного фактора, на генетический аппарат пациента с тяжелой сочетанной травмой.

Заключение. В литературе освещается вопрос влияния различных экзогенных факторов на укорочение длины теломер, особенно в контексте детской травмы, когнитивных нарушений у различных наблюдаемых групп. Открытым для изучения является раздел, связанный с воздействием анестезий и их количеством, последствиями для генетического аппарата конкретного человека.

Ключевые слова: генетика, теломеры, ДНК, травма, когнитивный дефицит, анестезия

Для цитирования: Кучина С. Н., Спивак И. М., Щеголев А. В., Левшанков А. И. Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии когнитивного дефицита у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 124–131. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-124-131.

The role of genetic and epigenetic factors on the development of cognitive deficits in patients with severe trauma after repeated anesthesia (literature review)

S. N. KUCHINA, I. M. SPIVAK, A. V. SHCHEGOLEV, A. I. LEVSHANKOV

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. When a severe combined injury occurs in a patient, various biochemical, humoral, cellular and pathophysiological mechanisms of protection against death occur. Immediately after receiving an injury, the patient is hospitalized in a hospital for medical care, where every effort is made to stabilize the condition, resorting to the appointment of various instrumental and laboratory tests. The development and course of traumatic illness, and treatment outcomes in patients with similar injuries are sometimes dramatically different. Based on this, it was suggested that there is a genetic basis for the regularity of the disease, as well as that exogenous factors themselves can affect certain molecular genetic markers, primarily telomere length.

The objective was to summarize the current literature data on the study of changes in telomere length, as well as the influence of exogenous and endogenous factors on their shortening. To determine the prospects of studying the effect of polymorphic alleles of various genes on the development of a pathological condition in a certain cohort, namely the development of cognitive dysfunction in patients with severe trauma after repeated anesthesia.

Materials and methods. The literature search and analysis was performed in the medical information systems PubMed and eLibrary, using the keywords «telomere», «trauma», «cognitive», and «anesthesia».

Results. Since 1950, data on the study of human telomeres began to be published abroad. Between 2002 and the present, 39 articles were published on PubMed when searching for the keywords «anesthesia» and «telomeres»; by keywords «cognitive», «trauma», «telomeres» – 27. Most articles are devoted to the effect of childhood trauma on changes in telomere length, as well as the assessment of short telomeres in patients with various cognitive deficits. However, there are no articles devoted to studying the effect of repeated anesthesia, as an exogenous factor, on the genetic apparatus of a patient with severe combined trauma.

Conclusion. The literature highlights the influence of various exogenous factors on the shortening of telomere length, especially in the context of childhood trauma, cognitive impairment in various observed groups. The section related to the effects of anesthesia and their number, the consequences for the genetic apparatus of a particular person, is open for study.

Key words: genetics, telomeres, DNA, trauma, cognitive deficit, anesthesia

For citation: Kuchina S. N., Spivak I. M., Shchegolev A. V., Levshankov A. I. The role of genetic and epigenetic factors on the development of cognitive deficits in patients with severe trauma after repeated anesthesia (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 124–131. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-124-131.

Для корреспонденции:
Светлана Николаевна Кучина
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru

Correspondence:
Svetlana N. Kuchina
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru

Введение

Вклад генетики в возникновение и течение заболеваний неоспорим. В настоящее время лишь развивается направление в медицине, которое изучает влияние различных генов на течение заболеваний, неблагоприятный исход, в некоторых случаях можно говорить и об оценке возможной продолжительности жизни человека, основываясь на генетических и эпигенетических факторах. Обратная сторона – когда воздействие внешних факторов (стресс, травма, применение лекарственных препаратов и многие другие) – способно оказывать влияние на геном человека. Одно из таких направлений сейчас – изучение длины теломер.

Особую группу пациентов составляют пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой. Специфика заключается в том, что данные пациенты испытывают не только воздействие самого повреждающего фактора, но и многоэтапное лечение, в том числе многократные хирургические вмешательства за относительно короткий промежуток времени. Хирургическое вмешательство – не что иное, как стресс, в том числе со своими отдаленными последствиями. В литературе на данный момент не встречается исследований, которые описывают в комплексе изучение конкретного вида и метода анестезии, кратность анестезиологического пособия, развитие послеоперационной когнитивной дисфункции и изменение длины теломер у пациентов с тяжелой травмой, что представляет интерес для дальнейшего исследования.

Теломерная теория старения

В 1961 г. американский врач Л. Хейфлик установил, что человеческие фибробласты – клетки кожи, способные к делению в культуре, – *in vitro* могут делиться в среднем не более 50 раз. Это явление назвали «лимитом Хейфлика». Однако Хейфлик не предложил никакого объяснения этому явлению [27]. В 1971 г. научный сотрудник Института биохимической физики РАН А. М. Оловников, используя данные о принципах синтеза ДНК в клетках, предложил гипотезу, согласно которой «лимит Хейфлика» объясняется тем, что при каждом клеточном делении хромосомы немного укорачиваются [8]. У хромосом имеются особые концевые участки – теломеры, которые после каждого удвоения хромосом становятся немного короче, и в какой-то момент укорачиваются настолько, что клетка уже не может делиться. Тогда она постепенно теряет жизнеспособность – именно в этом, согласно теломерной теории, и состоит старение клеток. Открытие в 1985 г. фермента теломеразы, достраивающего укороченные теломеры в стволовых, половых и примерно в 60% опухолевых клеток, обеспечивая их бессмертие, стало блестящим подтверждением теории А. М. Оловникова [26].

Область теломеры с нуклеосомной организацией называют телосомой. Телосомы человека состоят из теломерной ДНК и комплексом из 6 белков,

известным как шелтерин. Белки шелтерина TRF₁ и TRF₂ обеспечивают аффинность и специфичность связывания двунитевой теломерной ДНК, в то время как субкомплекс шелтерина POT1-TPP1 покрывает одностранный G-богатый выступ, который характерен для всех концов хромосом. Копируя концы хромосом, шелтерин защищает теломерную ДНК от деградации и слияния. Несколько белок-белковых взаимодействий, многие из которых обеспечиваются TIN₂, имеют решающее значение для поддержания защитной функции шелтерина. Одновременно шелтериновый комплекс участвует в репликации теломер [18, 41]. Взаимосвязь компонентов шелтерина показана на рис. 1 [41].

Роль длины теломер и их истощение широко изучают при старении человека и связанных со старением заболеваниях. Практически любые возраст-ассоциированные заболевания показывают взаимосвязь с длиной теломер. Например, многие исследования показали, что более короткий показатель длины теломер связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19] и возникновения опухолей [17], хотя эти вопросы постоянно активно дискутируются. Также доказана статистически значимая связь длины теломер с развитием диабета и метаболического синдрома [15]. Несколько исследований, посвященных метаанализу больших баз данных, показали достоверную корреляцию длины теломер со смертностью. В разных популяциях – США, Западная Европа, Китай – у людей с более короткими теломерами риск смерти от самых разных причин (сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, онкологических, инфекционных заболеваний) в одном и том же возрасте достоверно выше, чем у людей с более длинными теломерами [22]. Эта связь не абсолютна, так как разброс длин теломер в популяции достаточно велик и зависит как от наследственных факторов, так и от влияния среды в широком смысле этого слова: экологии, условий жизни, травм, социальных и психологических факторов, особенно в раннем возрасте и даже в пренатальном периоде. По длине теломер нельзя предсказать продолжительность жизни даже приблизительно, но можно оценить вероятность активного долголетия [11].

Авторы нескольких работ попытались сопоставить данные о длине теломер и метилировании генома, была выявлена их четкая корреляция [33]. С помощью новой оценки, получившей название DNAmTL, основанной на профилях метилирования 140 CpG, было показано, что все-таки данные метилирования более точно связаны с оценкой продолжительности жизни, чем длина теломер как таковая.

Старение мозга сопровождается типичными функциональными изменениями, проявляющимися в виде глобальных или специфических ухудшений когнитивных функций. Они затрагивают такие показатели, как скорость мышления, память, способность к рассуждению и исполнительные функции [16]. На молекулярном уровне когнитивные на-

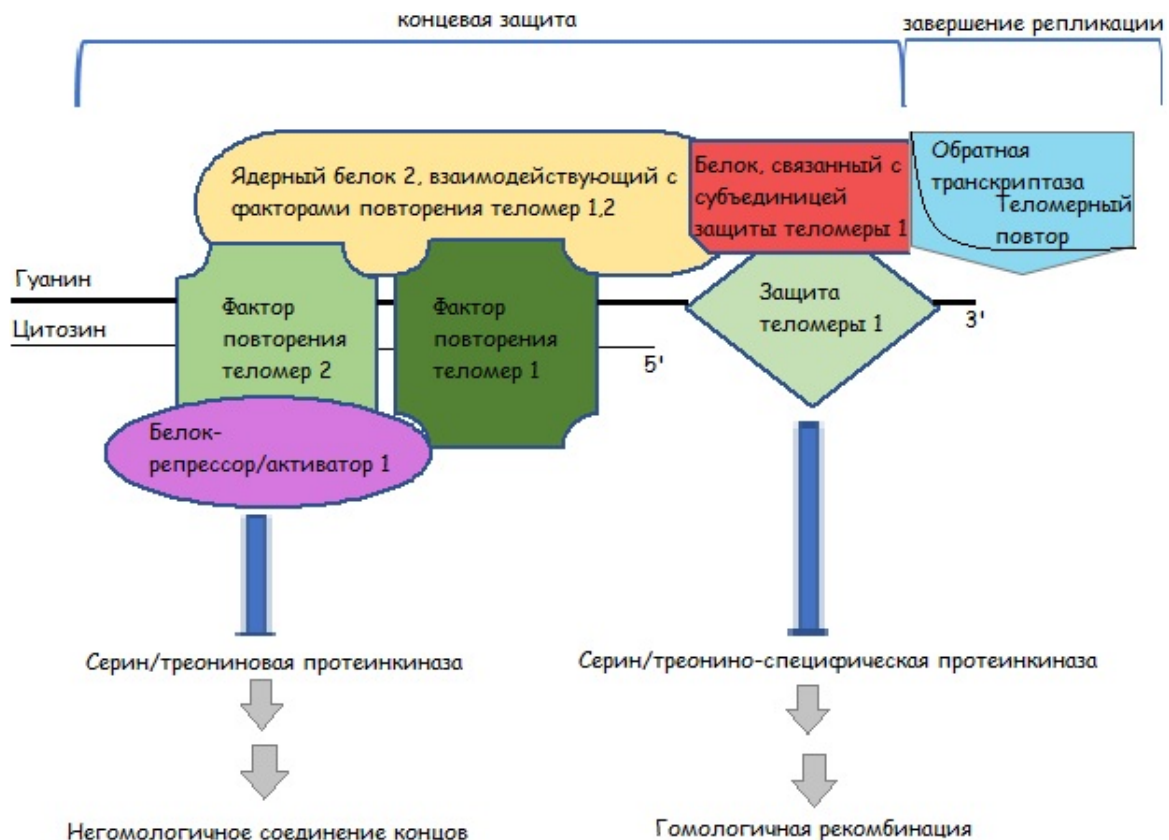


Рис. 1. Схема, показывающая состав комплексов, участвующих в защите концов хромосом и их репликации. Комплекс шелтерина (белки POT₁, TPP₁, TRF₁, TRF₂, TIN₂ и Rap₁) защищает концы хромосом от путей ответа на повреждение ДНК, опосредованных киназой ATM и киназой ATR. Теломеразный RNP (белок TERT и субъединицы TR РНК) добавляет теломерную ДНК de novo на 3'-концах хромосом

Fig. 1. The diagram showing the composition of complexes involved in protecting the ends of chromosomes and their replications. The shelterin complex (proteins POT 1, TP 1, TRF1, TRF2, TIN 2 and Rap1) protects the ends of chromosomes from DNA damage response pathways mediated by ATM kinase and ATR kinase. Telomerase RNP (TERT protein and TR RNA subunits) adds telomeric DNA de novo at the 3' ends of chromosomes

рушения связаны с изменениями уровней нейротрансмиттеров, синаптическими потерями, дендритной регрессией и гибелью нейрональных клеток [35]. На макроструктурном уровне – уменьшением объема серого и белого вещества, истончением коры, увеличением желудочков, уменьшением массы мозга и повреждением его белого вещества [18]. В эпидемиологических исследованиях для выявления и оценки степени этих макро- и микроструктурных изменений, а также сосудистых поражений в головном мозге используют магнитно-резонансную томографию. Поскольку ускоренное старение мозга, его цереброваскулярные, а также когнитивные последствия представляют собой одну из причин инвалидности и смерти у пожилых людей [20], важно иметь представление о маркерах, способных выявлять и предсказывать тенденцию таких изменений, с целью своевременного предупреждения нарушений и продления периода активной жизнедеятельности человека. Длина теломер может выступать одним из таких маркеров, она легко измеряемая в лимфоцитах периферической крови, коррелирует с длиной теломер в большинстве тканей [21].

Была показана обратная корреляция длины теломер с повышенным риском развития болезни Альц-

геймера [13], шизофрении [28] и депрессии [25, 32], при этом люди с депрессией одновременно ощущают себя более старыми [14], а более длинные теломеры коррелируют с большим размером головного мозга и, в частности, гиппокампа, и лучшим сохранением когнитивных функций при старении [23].

В онтогенезе сокращение теломер происходит в основном из-за большого количества делений и вследствие высокого уровня окислительного стресса [40]. В настоящее время сформулирована теория, позволяющая оценить и сравнить риски укорочения теломер под влиянием внешних, внутренних факторов, а также выделить критические точки в онтогенезе человека. Важно, что длина теломер может быть оценена с точки зрения «эффекта бабушки», так как материнский стресс приводит к укорочению длины теломер новорожденного, что повлияет на дальнейшую передачу укороченных теломер по наследству. На рис. 2 приведена предложенная Э. Эпель модель связи продолжительности жизни со стрессорными воздействиями, длиной/укорочением теломер и психическими расстройствами [23].

Стресс различной этиологии влияет на всю жизнь человека. Он оказывает импринтинговое действие во время беременности, приводя к укорочению



Рис. 2. Влияние родительского TL и пренатального стресса матери на гаметы

Fig. 2. The effect of parental TL and prenatal stress of the mother on gametes

длины теломер в пуповинной крови. Одновременно нужно учитывать, что родители также передают непосредственно своим потомкам собственные приобретенные ими изменения теломер через клетки зародышевого пути, в которых теломераза постоянно экспрессируется. Достоверно показано, что возраст отца влияет на длину теломер у ребенка в большей степени, чем возраст матери [10, 37], так как сперматозоиды формируются в течение всей жизни, причем из-за постоянной активности теломеразы теломеры в сперматозоидах с возрастом увеличиваются [31], а все яйцеклетки закладываются в пренатальном периоде. После рождения теломеры еще больше сокращаются из-за ранних стрессов, которые могут иметь пожизненные последствия, возможно, за счет воздействия на резервы стволовых клеток. Это приводит к раннему появлению признаков неуравновешенного настроения, высокого риска психотических расстройств и пониженной стрессоустойчивости. Таким образом, этот порочный круг замыкается [23].

Постепенно появляются исследования, подтверждающие возможность удлинения теломер, причем не только при использовании специальных психологических техник [40], но даже и при длительном стрессе – как активная защитная реакция организма [36].

Интерес к изучению теломер резко вырос во время эпидемии COVID-19. Пандемия поставила перед врачами важную задачу выявления на начальных этапах заболевания людей с повышенной вероятностью развития тяжелого течения болезни. Большое количество публикаций было посвящено тому, что возраст и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и опухоли являются отягчающими факторами. В то же время у достаточно большого числа пожилых пациентов болезнь протекает в легкой форме, а некоторые молодые и здоровые люди переносят пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, достаточно тяжело. Это противоречие усугубилось

третьей волной пандемии, при которой тяжелые формы заболевания появились среди детей и подростков. Появились работы, доказывающие, что степень тяжести течения заболевания связана не с календарным, а с биологическим возрастом пациентов. При этом уже имеющиеся до COVID-19 признаки ускоренного старения ведут к его более тяжелой форме [34], причем учитывается как количество ультракоротких теломер, так и их средняя длина, и данные не зависят от метода измерения [39]. Одновременно было показано, что у лиц, серопозитивных к пяти персистирующим патогенам (вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1), вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2), цитомегаловирус (ЦМВ), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), и гепатита В) достоверно чаще выявляются более короткие теломеры по сравнению со здоровыми донорами. Эти результаты свидетельствуют о том, что инфицирование специфическими комбинациями патогенов может быть одним из механизмов, способствующих ускоренному клеточному старению [36].

Одновременно идет поиск подходов к выявлению возможной связи длины теломер с генетическим контекстом. При исследовании синдрома «полярного напряжения», который может рассматриваться как стресс, была выявлена связь уменьшенной длины теломер с определенным генотипом по гену нейротрофического фактора BDNF, который является одним из основных факторов в развитии и функционировании нервной системы и организма в целом [9].

У всех респондентов в ДНК были измерены длины теломер с использованием описанных в литературе методов абсолютного [38] и относительного измерения [43] с применением ПЦР в реальном времени. Было обнаружено соответствие более длинных теломер генотипу Val/Val BDNF. Сейчас проводят работу по сопоставлению этих данных с результатами полного медицинского обследования респондентов. Вероятность стать долгожителем у носителей «слабого» генотипа по гену BDNF суще-

ственно ниже, чем у носителей остальных двух его генотипов, причем разница между ними безусловно статистически значима. Отметим, что в данном случае данные по относительной длине теломер достоверно не различались у членов контрольной группы и группы с синдромом «полярного напряжения», то есть у всех обследованных 280 человек. Длина теломер изменяется достаточно медленно, даже при нахождении человека в экстремальных условиях.

Сейчас проводят статистический анализ по сопоставлению этих данных с результатами полного медицинского обследования респондентов. Одновременно проводят методическую разработку определения копийности митохондрий методом ПЦР в реальном времени [42].

В статье М. Jergovic et al. опубликовываются данные о том, что ветераны войны среднего возраста с текущим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) имели более короткую длину теломер, чем лица контрольной группы (здоровые люди). Исследование показало, что психологическая травма и хронический стресс связаны с ускоренным истощением теломер [29].

Истощение теломер, а именно укорочение их длины, является чувствительным маркером биологического старения, связанное в том числе и с рядом психических причин. В 2013–2014 гг. в Южной Африке было проведено исследование, в котором изучали психические особенности мужчин, находящихся в постоянном стрессе из-за угрозы насилия [44]. Было выполнено тестирование на наличие ПТСР у 290 человек. Оценена перекрестная связь между длиной теломер и симптомами ПТСР у южноафриканских мужчин, проживающих в коллективах с высоким уровнем насилия. Авторами выполнялась количественная полимеразная цепная реакция ДНК, извлеченной из слюны исследуемых. Доказана зависимость между длиной теломер и маркерами посттравматического стрессового расстройства, она может быть связана с индукцией защитных механизмов, уменьшающие истощение теломер после воздействия травмы.

Т. Y. Kim et al. в 2017 г. изучали пациентов, подвергшихся боевой травме с признаками посттравматического стрессового расстройства и без него, при этом было оценено влияние уровня образования, возраст и применение антидепрессантов на укорочение длины теломер [30]. В целом, различий между длинами теломер лейкоцитов в изучаемых группах с ПТСР и без него, не было выявлено. Среди ветеранов с легким или умеренным ПСТР только возраст и уровень образования достоверно были связаны с длиной теломер. В Post-hoc анализе эффект от применения антидепрессантов был более выражен у субъектов, подвергшихся тяжелой боевой травме и ее последствиям с более длинными теломерами. Авторы сделали вывод, что статус ПТСР в сочетании с тяжелой боевой травмой может быть связан с ускоренным изменением длины теломер в сторону уменьшения, а использование антидепрессантов

способно оказать защитное влияние на динамику изменения теломер. Несмотря на противоречивость этих данных, преобладающим в англоязычных научных публикациях является мнение, что ПТСР достоверно влияет на длину теломер, и это укорочение связано с признаками ускоренного старения, которые наблюдаются у ветеранов всех возрастных групп [24].

Исследование патофизиологии ПТСР показало, что оно связано с дисрегуляцией реакции на стресс, воспалением и окислительным стрессом, которые в свою очередь являются прямыми повреждающими факторами в истощении теломер [44].

На данный момент активно изучается вопрос влияния различных анестетиков на развитие когнитивного дефицита. Полноценных данных о причинах развития послеоперационной когнитивной дисфункции нет [2, 6, 7].

При сравнении видов и методов анестезий большинство исследователей приходило к выводу, что применение общей анестезии ухудшает когнитивные функции пациентов в послеоперационном периоде, когда как при выполнении сочетанного вида или различных методов местной анестезии данные изменения менее выражены [1, 5, 7]. Не менее важный фактор развития послеоперационной когнитивной дисфункции – кратность анестезиологического пособия. Чем больше проводилось оперативных вмешательств, тем более выраженные изменения определялись [3, 4].

Анестезиология и реаниматология развивается стремительными темпами, что позволяет в конкретном случае выбирать более идентифицированный подход в диагностике и лечении. В клинической практике все чаще возникают ситуации, когда есть необходимость прибегнуть к более детальному и глубокому пониманию влияния эпигенетических и генетических факторов на развитие и течение состояния или болезни у пациента. Увеличение количества анестезиологических пособий оперативных вмешательств, в том числе многократных анестезий у одного пациента, тенденция на повышение удовлетворенности качеством жизни, а также применение в клинической практике изучения генома и его влияния на состояние пациента: все эти данные требуют от врача-анестезиолога всеобъемлющего понимания развития тех или иных патологических состояний, возможности влияния на них, а также способы и методы предупреждения патологических изменений.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений, что все, что окружает человека, влияет на него. Медицинское сообщество все чаще приходит к заключению, что важна не только продолжительность жизни человека, но и ее качество. Те стрессовые ситуации, который проживает индивид, начиная с эмбрионального периода и в течение всей его жизни, не-

сомненно влияют на его генетический аппарат, что отражено в нескольких исследованиях. В последние десятилетия растет количество проводимых анестезиологических обеспечений, и связанных с ними различных исследований касаются безопасности и последствий анестезии, изучению в том числе когнитивного дефицита в послеоперационном периоде. При анализе литературы как отечественной, так и зарубежной, не обнаружено исследований, в кото-

рых изучался комплекс эпигенетических и генетических факторов: вид и метод анестезии, количество анестезий, тяжелая травма как основной диагноз у пациентов и длина теломер в динамике. На данный момент есть возможность изучать проспективно влияние факторов внешней среды на генетический аппарат индивидуума с целью улучшения лечения, профилактики тех или иных состояний, подбора реабилитационной терапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Басенко О. М., Недбайло И. Н., Астахов А. А. и др. Влияние вида анестезиологического пособия на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции у пациенток онкогинекологического профиля // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 549–555. DOI: 10.17116/anaesthesiology202306129.
- Женило В. М., Акименко Т. И., Здирук С. В., Сорочинский М. А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26675> (дата обращения: 20.05.2024).
- Зозуля М. В., Ленькин А. И., Курапеев И. С., Лебединский К. М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы) // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С. 25–33. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
- Золотарева Л. С., Адлер А. В., Папонов О. Н. и др. Влияние многократных анестезий на когнитивные функции у детей // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 54–59. DOI: 10.17116/anaesthesiology202201154.
- Медведева Л. А., Загоруйко О. И., Белов Ю. В., Пешкова О. П. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 80–90.
- 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.
- Овезов А. М., Князев А. В., Пантелеева М. В. и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 61–66.
- Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. Акад. Наук. – 1971. – Т. 201. – С. 1496–1499.
- Спивак И. М., Жекалов А. Н., Спивак Д. Л. и др. Роль полиморфных вариантов гена нейротрофического фактора bdnf в процессах активной адаптации к экстремальным условиям и предполагаемой индивидуальной продолжительности жизни // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42, № 3. – С. 293–301.
- Andreu-Sánchez S., Aubert G., Ripoll-Cladellas A. et al. Genetic, parental and lifestyle factors influence telomere length // Commun Biol. – 2022. – Vol. 5, № 1. – С. 565. DOI: 10.1038/s42003-022-03521-7.
- Arsenis N. C., You T., Ogawa E. F. et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 27. – P. 45008–45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726.
- Ayora M., Fraguas D., Abregú-Crespo R. et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis of case-control studies // Mol Psychiatry. – 2022. – Vol. 27, № 7. – P. 2968–2975. DOI: 10.1038/s41380-022-01541-7.
- Bazaz M. R., Balasubramanian R., Monroy-Jaramillo N. et al. Linking the triad of telomere length, inflammation, and gut dysbiosis in the manifestation of depression // ACS Chem Neurosci. – 2021. – Vol. 12, № 19. – P. 3516–3526. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00457.
- Blackburn E. H., Epel E. S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // Science. – 2015. – Vol. 350, № 6265. – P. 1193–1198. DOI: 10.1126/science.aab3389.

REFERENCES

- Basenko O.M., Nedbaylo I.N., Astakhov A.A. et al. Influence of the type of anesthesia on the development of postoperative cognitive dysfunction in patients with oncogynecological profile. *Kazanskij meditsinskij zhurnal*, 2018, vol. 99, no. 4, pp. 549–555. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2018-549.
- Zhenilo V.M., Akimenko T.I., Zdiruk S.V., Sorochinsky M.A. The problem of the syndrome of postoperative cognitive dysfunction in the anesthesiology and surgical service. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, vol. 4. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26675> (accessed: 10.06.24).
- Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinskii K.M. Postoperative cognitive disorders: pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2019, vol. 3, pp. 25–33. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
- Zolotareva L.S., Adler A.V., Paponov O.N. et al. Effect of multiple anesthetics on cognitive function in children. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2022, vol. 1, pp. 54–59. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202201154.
- Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Belov Yu.V., Peshkova O.P. Neurocognitive and neuropsychological testing in cardiac surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2013, vol. 2, pp. 80–90. (In Russ.)
- 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. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202.
- Ovezov A.M., Knyazev A.V., Panteleeva M.V. et al. Postoperative encephalopathy: pathophysiological and morphological bases of prevention in general anesthesia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 61–66. (In Russ.)
- Olovnikov A.M. The principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl. Academician Sciences*, 1971, vol. 201, p. 1496–1499. (In Russ.)
- Spivak I.M., Zhekalov A.N., Spivak D.L. et al. The role of polymorphic variants of the neurotrophic factor gene bdnf in the processes of active adaptation to extreme conditions and expected individual life expectancy. *News of the Russian Military Medical Academy*, 2023, vol. 42, no. 3, pp. 293–301. (In Russ.)
- Andreu-Sánchez S., Aubert G., Ripoll-Cladellas A. et al. Genetic, parental and lifestyle factors influence telomere length. *Commun Biol*, 2022, vol. 5, no. 1, pp. 565. DOI: 10.1038/s42003-022-03521-7.
- Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F. et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 27, pp. 45008–45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726.
- Ayora M., Fraguas D., Abregú-Crespo R. et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry*, 2022, vol. 27, no. 7, pp. 2968–2975. DOI: 10.1038/s41380-022-01541-7.
- Bazaz M.R., Balasubramanian R., Monroy-Jaramillo N. et al. Linking the triad of telomere length, inflammation, and gut dysbiosis in the manifestation of depression. *ACS Chem Neurosci*, 2021, vol. 12, no. 19, pp. 3516–3526. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00457.
- Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 2015, vol. 350, no. 6265, pp. 1193–1198. DOI: 10.1126/science.aab3389.

15. Cheng F, Carroll L., Joglekar M.V. et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 117–126. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.
16. Cole J. H., Marioni R. E., Harris S. E. et al. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry // *Mol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 266–281. DOI: 10.1038/s41380-018-0098-1.
17. Cortez Cardoso Penha R., Smith-Byrne K., Atkins J. R. et al. Common genetic variations in telomere length genes and lung cancer: a Mendelian randomisation study and its novel application in lung tumour transcriptome // *Elife.* – 2023. – Vol. 12. – e83118. DOI: 10.7554/eLife.83118. PMID: 37079368; PMCID: PMC10118386.
18. De Lange T. Shelterin-mediated telomere protection // *Annu Rev Genet.* – 2018. – Vol. 23, № 52. – P. 223–247. DOI: 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 7. – P. 805–813. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.014.
20. Dettette S., Schilling S., Duperron M. G. et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Neurol.* – 2019. – Vol. 76, № 1. – P. 81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
21. Demanelis K., Jasmine F., Chen L. S. et al. Determinants of telomere length across human tissues // *Science.* – 2020. – Vol. 369, № 6509. – eaz6876. DOI: 10.1126/science.aaz6876.
22. Dorajoo R., Gurung R. L., Li Z. et al. Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies // *Nat Commun.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 2491. DOI: 10.1038/s41467-019-10443-2.
23. Epel E. S., Prather A. A. Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging // *Annu Rev Clin Psychol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 371–397. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054.
24. Fogle B. M., Tsai J., Mota N. et al. The National Health and resilience in veterans study: a narrative review and future directions // *Front Psychiatry.* – 2020. – Vol. 11. – P. 538218. DOI: 10.3389/fpsy.2020.538218.
25. Gampawar P., Schmidt R., Schmidt H. Telomere length and brain aging: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Res Rev.* – 2022. – Vol. 80. – P. 101679. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101679.
26. Greider C. W., Blackburn E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // *Cell.* – 1985. – Vol. 43, № 2. – P. 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
27. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp Cell Res.* – 1965. – Vol. 37. – P. 614–636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9.
28. Isehunwa O. O., Warner E. T., Spiegelman D. et al. Depression, religiosity, and telomere length in the Study on Stress, Spirituality, and Health (SSSH) // *Int J Ment Health Addict.* – 2022. – Vol. 20, № 3. – P. 1465–1484. DOI: 10.1007/s11469-020-00455-1.
29. Jergović M., Tomičević M., Vidović A. et al. Telomere shortening and immune activity in war veterans with posttraumatic stress disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 54. – P. 275–283. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.06.010.
30. Kim T. Y., Kim S. J., Choi J. R. et al. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 4375. DOI: 10.1038/s41598-017-04682-w.
31. Kimura M., Cherkas L. F., Kato B. S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4, № 2. – e37. DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037. PMID: 18282113; PMCID: PMC2242810.
32. Lahav Y., Avidor S., Stein J. Y. et al. Telomere length and depression among ex-prisoners of war: the role of subjective age // *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 21–29. DOI: 10.1093/geronb/gby006.
33. Lee Y., Sun D., Ori A. I. et al. 2019. Epigenome-wide association study of leukocyte telomere length Aging (Albany NY). – Vol. 11, № 16. – P. 5876–5894. DOI: 10.18632/aging.102230.
34. Lio D., Scola L., Giarratana R. M. et al. SARS CoV2 infection. The longevity study perspectives // *Ageing Res Rev.* – 2021. – Vol. 67. – P. 101299. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101299.
35. Mattson M. P., Arumugam T. V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states // *Cell Metab.* – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 1176–1199. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.
36. Noppert G. A., Feinstein L., Dowd J. B. et al. Pathogen burden and leukocyte telomere length in the United States // *Immun Ageing.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 36. DOI: 10.1186/s12979-020-00206-9.
15. Cheng F, Carroll L., Joglekar M.V. et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 117–126. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.
16. Cole J.H., Marioni R.E., Harris S.E. et al. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. *Mol Psychiatry*, 2019, vol. 24 (2), P. 266–281. DOI: 10.1038/s41380-018-0098-1.
17. Cortez Cardoso Penha R., Smith-Byrne K., Atkins J.R. et al. Common genetic variations in telomere length genes and lung cancer: a Mendelian randomisation study and its novel application in lung tumour transcriptome. *Elife*, 2023, vol. 12, e83118. DOI: 10.7554/eLife.83118. PMID: 37079368; PMCID: PMC10118386.
18. De Lange T. Shelterin-mediated telomere protection. *Annu Rev Genet*, 2018, vol. 23, no. 52, pp. 223–247. DOI: 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 7, pp. 805–813. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.014.
20. Dettette S., Schilling S., Duperron M.G. et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2019, vol. 76, no. 1, pp. 81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
21. Demanelis K., Jasmine F., Chen L.S. et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science*, 2020, vol. 369, no. 6509, pp. eaz6876. DOI: 10.1126/science.aaz6876.
22. Dorajoo R., Gurung R.L., Li Z. et al. Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies. *Nat Commun*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 2491. DOI: 10.1038/s41467-019-10443-2.
23. Epel E.S., Prather A.A. Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging. *Annu Rev Clin Psychol*, 2018, vol. 14, pp. 371–397. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054.
24. Fogle B.M., Tsai J., Mota N. et al. The National Health and resilience in veterans study: a narrative review and future directions. *Front Psychiatry*, 2020, vol. 11, pp. 538218. DOI: 10.3389/fpsy.2020.538218.
25. Gampawar P., Schmidt R., Schmidt H. Telomere length and brain aging: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2022, vol. 80, pp. 101679. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101679.
26. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 1985, vol. 43, no. 2, pp. 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
27. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1965, vol. 37, pp. 614–636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9.
28. Isehunwa O.O., Warner E.T., Spiegelman D. et al. Depression, religiosity, and telomere length in the Study on Stress, Spirituality, and Health (SSSH). *Int J Ment Health Addict*, 2022, vol. 20, no. 3, pp. 1465–1484. DOI: 10.1007/s11469-020-00455-1.
29. Jergović M., Tomičević M., Vidović A. et al. Telomere shortening and immune activity in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, vol. 54, pp. 275–283. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.06.010.
30. Kim T.Y., Kim S.J., Choi J.R. et al. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma. *Sci Rep*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 4375. DOI: 10.1038/s41598-017-04682-w.
31. Kimura M., Cherkas L.F., Kato B.S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm. *PLoS Genet*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. e37. DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037. PMID: 18282113; PMCID: PMC2242810.
32. Lahav Y., Avidor S., Stein J.Y. et al. Telomere length and depression among ex-prisoners of war: the role of subjective age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 21–29. DOI: 10.1093/geronb/gby006.
33. Lee Y., Sun D., Ori A.I. et al. 2019. Epigenome-wide association study of leukocyte telomere length. *Aging (Albany NY)*, vol. 11, no. 16, pp. 5876–5894. DOI: 10.18632/aging.102230.
34. Lio D., Scola L., Giarratana R.M. et al. SARS CoV2 infection. The longevity study perspectives. *Ageing Res Rev*, 2021, vol. 67, pp. 101299. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101299.
35. Mattson M.P., Arumugam T.V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab*, 2018, vol. 27, no. 6, pp. 1176–1199. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.
36. Noppert G.A., Feinstein L., Dowd J.B. et al. Pathogen burden and leukocyte telomere length in the United States. *Immun Ageing*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 36. DOI: 10.1186/s12979-020-00206-9.

37. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K. F. et al. Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length // *Eur J Hum Genet.* – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 385–9. DOI: 10.1038/ejhg.2009.178.
38. O'Callaghan N. J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length // *Biological Procedures Online.* – 2011. – Vol. 13. – P. 3.
39. Sanchez-Vazquez R., Guío-Carrión A., Zapatero-Gaviria A. et al. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 1–15. DOI: 10.18632/aging.202463.
40. Schutte N. S., Malouff J. M., Keng S. L. Meditation and telomere length: a meta-analysis // *Psychol Health.* – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. 901–915. DOI: 10.1080/08870446.2019.1707827.
41. Smith E. M., Pendlebury D. F., Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase // *Cell Mol Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 1. – P. 61–79. DOI: 10.1007/s00018-019-03369-x.
42. Spivak I., Zhekalov A., Glushakov R. et al. Technologies in a multilingual environment. PCSF 2022. Lecture notes in networks and systems. – Vol 636. Springer, Cham. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-26783-3_18 (accessed: 10.06.24).
43. Vasilishina A., Kropotov A., Spivak I. et al. Relative human telomere length quantification by real-time PCR // *Methods Mol Biol.* – 2019. – Vol. 1896. – P. 39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5. PMID: 30474838.
44. Womersley J. S., Xulu K. R., Sommer J. et al. Associations between telomere length and symptoms of posttraumatic stress disorder and appetitive aggression in trauma-exposed men // *Neurosci Lett.* – 2022. – Vol. 769. – P. 136388. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136388.
37. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K.F. et al. Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length. *Eur J Hum Genet*, 2010, vol. 18, no. 3, pp. 385–9. DOI: 10.1038/ejhg.2009.178.
38. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biological Procedures Online*, 2011, vol. 13, pp. 3.
39. Sanchez-Vazquez R., Guío-Carrión A., Zapatero-Gaviria A. et al. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY)*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.18632/aging.202463.
40. Schutte N.S., Malouff J.M., Keng S.L. Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychol Health*, 2020, vol. 35, no. 8, pp. 901–915. DOI: 10.1080/08870446.2019.1707827.
41. Smith E.M., Pendlebury D.F., Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol Life Sci*, 2020, vol. 77, no. 1, pp. 61–79. DOI: 10.1007/s00018-019-03369-x.
42. Spivak I., Zhekalov A., Glushakov R. et al. Technologies in a multilingual environment. PCSF 2022. Lecture notes in networks and systems, vol. 636. Springer, Cham. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-26783-3_18 (accessed: 10.06.24).
43. Vasilishina A., Kropotov A., Spivak I. et al. Relative human telomere length quantification by real-time PCR. *Methods Mol Biol*, 2019, vol. 1896, pp. 39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5. PMID: 30474838.
44. Womersley J.S., Xulu K.R., Sommer J. et al. Associations between telomere length and symptoms of posttraumatic stress disorder and appetitive aggression in trauma-exposed men. *Neurosci Lett*, 2022, vol. 769, pp. 136388. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136388.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Кучина Светлана Николаевна

врач-анестезиолог-реаниматолог, аспирант кафедры
военной анестезиологии.
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7893-3183,
SPIN-код: 1860-5110

Спивак Ирина Михайловна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела
медико-биологических исследований научно-исследователь-
ского центра.
E-mail: irina_spivak@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-1351-8696,
SPIN-код: 6740-5392

Щеголев Алексей Валерианович

д-р мед.наук, профессор, главный анестезиолог-реани-
матолог МО РФ, начальник кафедры и клиники военной
анестезиологии.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X, SPIN-код: 4107-6860

Левшанков Анатолий Ильич

д-р мед.наук, профессор кафедры военной анестезиологии.
E-mail: anlev@indox.ru, ORCID: 0000-0002-2982-1246,
SPIN-код: 5492-5127

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Kuchina Svetlana N.

*Anesthesiologist and Intensivist, Postgraduate Student
of the Department of Military Anesthesiology.
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7893-3183,
SPIN code: 1860-5110*

Spivak Irina M.

*Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of the Department
of Medical and Biological Research of the Scientific Research
Center.
E-mail: irina_spivak@hotmail.com,
ORCID: 0000-0003-1351-8696, SPIN code: 6740-5392*

Shchegolev Aleksei V.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Anesthesiologist and Resus-
citationist of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
Head of the Department and Clinic of Military Anesthesiology
and Intensive Care.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X, SPIN code: 4107-6860*

Levshankov Anatoly I.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Military
Anesthesiology.
E-mail: anlev@indox.ru, ORCID: 0000-0002-2982-1246,
SPIN code: 5492-5127*

Основные правила для авторов, подающих статьи в журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

Подача рукописи в редакцию журнала осуществляется в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>. При этом необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

1. Статья должна быть загружена в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>. Подлинной и единственно верной считается последняя версия, загруженная через Личный кабинет на сайт журнала.

2. В начале первой страницы в следующем порядке должны быть указаны:

- заглавие статьи. Заглавие статьи должно быть информативным, лаконичным, соответствовать научному стилю текста, содержать основные ключевые слова, характеризующие тему (предмет) исследования и содержание работы;

- инициалы и фамилии авторов. Для англоязычных метаданных важно соблюдать вариант написания в следующей последовательности: полное имя, инициал отчества, фамилия (Ivan I. Ivanov);

- аффилиация (название учреждения(-ий), в котором выполнена работа; город, где находится учреждение(-ия). Все указанные выше данные и в таком же порядке необходимо представить на английском языке. Если работа подана от нескольких учреждений, то их следует пронумеровать надстрочно. Авторы статьи должны быть пронумерованы надстрочно в соответствии с нумерацией этих учреждений. На русском языке указывается полный вариант аффилиации, наименование города, наименование страны; на английском – краткий (название организации, города и страны). Если в названии организации есть название города, то в адресных данных также необходимо указывать город. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»);

- аннотация (резюме). Должна быть информативной. Для исследовательской статьи, структурированной по разделам («Цель», «Методы и материалы», «Результаты», «Заключение»), объемом от 150 до 250 слов (не более 2100 знаков). В аннотацию не допускается включать ссылки на источники из списка литературы, а также аббревиатуры, которые раскрываются только в основном тексте статьи. Англоязычная аннотация должна быть оригинальной (не быть калькой русскоязычной аннотации с дословным переводом);

- ключевые слова. В качестве ключевых слов могут использоваться как одиночные слова, так и словосочетания, в единственном числе и Именительном падеже. Рекомендуемое число ключевых слов – 5–7 на русском и английском языках, число слов внутри ключевой фразы – не более 3;

- автор для связи: ФИО полностью, e-mail автора. Все авторы должны дать согласие на внесение в список авторов и должны одобрить направленную на публикацию и отредактированную версию работы. Ответственный автор выступает контактным лицом между издателем и другими авторами. Он должен информировать соавторов и привлекать их к принятию решений по вопросам публикации (например, в случае ответа на комментарии рецензентов). Любые изменения в списке авторов должны быть одобрены всеми авторами, включая тех, кто исключен из списка, и согласованы контактным лицом. Отдельным предложением должно быть прописано отсутствие конфликта интересов.

3. На отдельном листе должны быть представлены сведения об авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), основное место работы, должность, ученая степень и ученое звание. Для автора, с которым следует вести переписку, указать номер телефона.

4. Представленные в статье материалы должны быть оригинальными, не опубликованными и не отправленными в печать в другие периодические издания. Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных исследований, представленных в рукописи.

С полным перечнем рекомендаций о порядке подачи электронной версии статьи в редакцию можно ознакомиться на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются!

5. Исследовательская статья должна иметь разделы: «Введение», «Методы и материалы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Литература/References».

6. Объем оригинальной статьи не должен превышать 18 000 печатных знаков, включая таблицы, рисунки; наблюдения из практики – не более 10000, обзоры – не более 25 000 знаков. В статье и библиографическом списке должны быть использованы работы за последние 5–6 лет, не допускаются ссылки на учебники, диссертации, неопубликованные работы. Число источников не должно превышать 50.

7. На новые методы лечения, лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены сканы разрешений на их использование в клинической практике Минздрава или Этического комитета учреждения.

8. В разделе «Введение» должны быть указаны актуальность исследования и его цель.

9. Сокращение слов и терминов (кроме общепринятых) не допускается. Аббревиатуры в названии статьи и ключевых словах не допускаются, а в тексте должны быть расшифрованы при первом упоминании.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте необходимо писать с инициалами, а иностранных – только в оригинальной транскрипции (без перевода на русский язык) с инициалами.

11. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия. Для всех показателей в таблице необходимо указать единицы измерений по СИ, ГОСТ 8.417. Таблицы не должны дублировать данные, имеющиеся в тексте статьи. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский язык.

12. Иллюстративные материалы в формате TIF с разрешением 300 dpi, размером по ширине не менее 82,5 мм и не более 170 мм. Диаграммы, графики и схемы, созданные в Word, Excel, Graph, Statistica, должны позволять дальнейшее редактирование (необходимо приложить исходные файлы). Рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии, рентгенограммы должны быть четкими. Рентгенограммы, эхограммы следует присылать с пояснительной схемой.

13. Число таблиц и рисунков в совокупности должно быть не более 8. Больше количество по согласованию с рецензентом/научным редактором. Если рисунки были заимствованы из других источников, то необходимо указать источник. Подрисовочные подписи необходимо переводить на английский.

14. Библиографический список должен быть представлен в виде двух списков под названием «ЛИТЕРАТУРА» и «REFERENCES», напечатан через 1 интервал и оформлен с учетом ГОСТ 7.0.5-2008 следующим образом:

- источники располагаются в алфавитном порядке с указанием всех авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5];

- для периодических изданий (журналов и др.) необходимо указать всех авторов, полное название статьи, после двух косых линеек (//) – название источника в стандартном сокращении, место издания (для сборников работ, тезисов), год, том, номер, страницы (первой и последней) с разделением этих данных точкой; Doi статьи;

- для монографий указывать всех авторов, полное название, редактора, место издания, издательство, год, страницы (общее число или первой и последней), для иностранных – с какого языка сделан перевод;

- все библиографические сведения должны быть тщательно выверены по оригиналу, за допущенные ошибки несет ответственность автор статьи;

- в списке REFERENCES ссылки на русскоязычные источники должны иметь перевод всех библиографических данных. Если журнал включен в базу MedLine, то его сокращенное название в англоязычной версии следует приводить в соответствии с каталогом названий этой базы (см.: <http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/journals/>).

Пример:

Пыжов В. А., Храпов К. Н., Кобак А. Е. Сравнение эффективности режимов самостоятельного дыхания с поддержкой давлением и принудительной вентиляции с управлением по объему во время общей комбинированной анестезии без использования миорелаксантов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 32–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

Pyzhov V.A., Khrapov K.N., Kobak A.E. Comparison of efficacy of spontaneous breathing with pressure support and volume-controlled mandatory ventilation during general combined anesthesia without muscle relaxants. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 6, pp. 32–40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

15. Рецензенты статей имеют право на конфиденциальность.