

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



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

6 ТОМ 21
2024

Вестник анестезиологии и реаниматологии

6 Том 21
2024

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

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

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

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

академик РАН, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Александрович Юрий Станиславович

д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Власенко Алексей Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Киров Михаил Юрьевич

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

Козлов Игорь Александрович

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

Кондратьева Екатерина Анатольевна

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

Лаврентьева Афина

д. м. н., 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, Российская Федерация

Лихванцев Валерий Владимирович

д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета, Москва, Российская Федерация

Ломиворотов Владимир Владимирович

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

Неймарк Михаил Израильевич

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

Никонда Владимир Владимирович

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

Остерманн Марлиес

PhD, Больница Гая и Томаса, Лондон, Великобритания

Проценко Денис Николаевич

д. м. н., доцент, ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», Москва, Российская Федерация

Пыретов Алексей Викторович

д. м. н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Московская область, Балашиха, Российская Федерация

Риммел Томас

д. м. н., профессор, Университет Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храплов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

Шарипова Висолат Хамзаевна

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

Щеголов Алексей Валерианович

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

Яворовский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation



Vestnik anesteziologii i reanimatologii

Vol. 21
6 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, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 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. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Giovanni Landoni

MD, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

MD, PhD, 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, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanmatology; Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department of First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

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

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

PhD, MD, Guy's and Thomas' Hospital, London, UK

Thomas Rimmele

MD, PhD, Professor of Claude Bernard University, Lyon, France

Denis N. Protsenko

Doctor of Medical Sciences, Docent, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow multidisciplinary Clinical center «Kommunarka», Moscow, Russia

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, 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, № 6, 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. Полушкин

Редактор

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: vestnikanestream@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28

Подписан в печать 20.12.2024. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 16,25. Заказ № 253/24.

Отпечатано с готового оригинал-макета

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

Подпись через ГК «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. 6, 2024

Founded in 2003

Registration Certificate ПИ № ФС77-86085 as of October 06, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 1 000 copies.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022

Publication Manager

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu. S. Polushin

Corrector

V. V. Butakova

Layout and Computer Design

A. A. Chirkova

Editorial office contacts:

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

Editorial Board of the journal «Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»; E-mail: vestnikanestream@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28

Passed for printing 20.12.2024. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing. Conventional printed sheets 16,25. Order № 253/24.

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

КОЛОНКА РЕДАКЦИИ

Полушкин Ю. С., Шлык И. В., Смолин Н. С., Тимофеев Г. А.

Цифровизация в анестезиологии-реаниматологии – задел для искусственного интеллекта? 6

Козлов И. А.

Ингаляционный оксид азота: обоснованы ли ожидания? 17

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЬЯМ

Соколов С. В., Глущенко В. А.

Интенсивность боли и показатели стресса после тотального цементного эндопротезирования коленного сустава при эпидуральном применении морфина: проспективное рандомизированное исследование 24

**Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Праздников Э. Н., Овчинин А. М., Доспехов Д. В.,
Вахромкин В. С., Созонова Е. А., Батулина Е. В., Максимова А. А., Золотова Е. Н.**

Методика трехкомпонентной регионарной блокады передней области шеи в качестве компонента анестезии при операциях на щитовидной и паращитовидных железах 32

Авидзба А. Р., Саскин В. А., Никонов А. М., Хуссейн А., Киров М. Ю.

Артериальное давление в первые сутки после внутривенного тромболизиса и исходы ишемического инсульта: одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование 42

Плоткин Л. Л., Артамонов В. А.

Септический шок в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильной больницы 51

Миронов П. И., Александрович Ю. С., Трембач А. В., Лекманов А. У.

Оценка информационной ценности шкалы Phoenix Sepsis Score после первых суток лечения сепсиса у детей 57

ОРГАНИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Горбань В. И.

Информационные технологии и основные компоненты обеспечения безопасности пациентов в отделениях анестезиологии-реанимации с различным уровнем цифровизации (сообщение 3) 63

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ройтман Е. В., Шабалина А. А., Танашян М. М., Дмитриева Н. Ю.

Задачи и возможности прикроватного скрининга системы гемостаза 69

**Быков Ю. В., Обедин А. Н., Муравьева А. А., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В.,
Зинченко О. В.**

Дисбаланс натрия в практике детской интенсивной терапии: патофизиология, клиника, лечение 79

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

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

Роль регионарных методик анестезии в терапии пояснично-крестцовой плексопатии после аорто-бедренного бифуркационного протезирования (клиническое наблюдение) 89

**Жигалова М. С., Киселев В. В., Петриков С. С., Ярцев П. А., Рык А. А., Тетерин Ю. С.,
Шаврина Н. В., Селина И. Е., Рогаль М. М., Сталева К. В.**

Оценка эффективности энтеральной терапии у пациентки с посттравматическим панкреатитом (клиническое наблюдение) 98

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Драволина О. А., Белозерцева И. В., Моисеев С. К.

Антидоты при опиоидных отравлениях: поиск направлений их модификации (обзор литературы) ... 107

Ладожская-Гапеенко Е. Е.

Дисфункция микроциркуляции при критических состояниях (обзор литературы) 116

Зинчук П. В., Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г.

Роль оксида азота в нефропротекции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы) 122

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL COLUMN

Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Smolin N. S., Timofeev G. A.

Digitalization in anaesthesiology and intensive care – a start for artificial intelligence? 6

Kozlov I. A.

Inhaled nitric oxide: are expectations justified? 17

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Sokolov S. V., Glushchenko V. A.

Pain intensity and stress indicators after cemented total knee replacement with epidural application of morphine: prospective randomized study 24

Alekseyev A. A., Yavorovskiy A. G., Prazdnikov E. N., Ovechkin A. M., Dospekhov D. V., Vakhromkin V. S., Sozonova E. A., Batulina E. V., Maksimova A. A., Zolotova E. N.

The technique of three-component regional blockade of the anterior neck region as a component of anesthesia during operations on the thyroid and parathyroid glands 32

Avidzba A. R., Sasin V. A., Nikonorov A. M., Hussain A., Kirov M. Yu.

Arterial pressure during first day after intravenous thrombolysis and acute ischemic stroke outcomes: single-center randomized controlled study 42

Plotkin L. L., Artamonov V. A.

Septic shock in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital 51

Mironov P. I., Aleksandrovich Yu. S., Trembach A. V., Lekmanov A. U.

Assessment of the information value of the Phoenix Sepsis Score after the first day of treatment of sepsis in children 57

ORGANIZATION OF ANESTHESIOLOGICAL AND INTENSIVE CARE SERVICES

Gorban V. I.

Information technologies and key components for ensuring patient safety in anesthesiology and intensive care units with different levels of digitalization (message 3) 63

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Roitman E. V., Shabalina A. A., Tanashyan M. M., Dmitrieva N. Yu

Goals and opportunities of bedside hemostasis screening tests 69

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

Sodium imbalance in pediatric intensive care practice: pathophysiology, clinical picture and treatment 79

NOTES FROM PRACTICE

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

The role of regional anesthesia techniques in the treatment of lumbosacral plexopathy after aorto-femoral bifurcation prosthetics (clinical case) 89

Zhilalova M. S., Kiselev V. V., Petrikov S. S., Yartsev P. A., Ryk A. A., Teterin Yu. S., Shavrina N. V., Selina I. E., Rogal M. M., Staleva K. V.

Evaluation of the efficacy of enteral therapy in a patient with posttraumatic pancreatitis (clinical case) 98

LITERATURE REVIEW

Dravolina O. A., Belozertseva I. V., Moiseev S. K.

Antidotes for opioid overdose: a search for variations for their modification (literature review) 107

Ladozhskaya-Gapeenko E. E.

Microcirculation dysfunction in critical conditions (literature review) 116

Zinchuk P. V., Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Balakhnin D. G.

Role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review) 122



© СС Коллектив авторов, 2024

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-6-16>

Цифровизация в анестезиологии-реаниматологии – задел для искусственного интеллекта?

Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, Н. С. СМОЛИН*, Г. А. ТИМОФЕЕВ

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

Поступила в редакцию 10.10.2024 г.; дата рецензирования 05.11.2024 г.

РЕЗЮМЕ

В статье представлены размышления о месте цифровизации в развитии отечественной анестезиологии-реаниматологии. На основании опыта иных стран показана чрезвычайно важная роль этой технологии для обеспечения качественного лечения. Практический компонент реализации задач в рамках цифровизации должен предусматривать не только уменьшение на персонал нагрузки, не связанной с непосредственной работой с больным, но и изменение системы управления лечением для повышения ее эффективности и в целом безопасности медицинской деятельности.

Ключевые слова: цифровизация, цифровые технологии, телереанимация, дистанционная консультативная работа, медицинская информационная система

Для цитирования: Полушин Ю. С., Шлык И. В., Смолин Н. С., Тимофеев Г. А. Цифровизация в анестезиологии-реаниматологии – задел для искусственного интеллекта? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 6–16. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-6-16>.

Digitalization in anaesthesiology and intensive care – a start for artificial intelligence?

YURY S. POLUSHIN, IRINA V. SHLYK, NIKITA S. SMOLIN*, GLEB A. TIMOFEEV

Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Received 10.10.2024; review date 05.11.2024

ABSTRACT

The article presents reflections on the place of digitalization in the development of domestic anaesthesiology and intensive care. The important role of this technology in ensuring high-quality treatment is shown. The practical component of implementing tasks within the framework of digitalization should include reducing the workload on personnel not related to direct work with the patient, but also changing the management of treatment system to improve its efficiency and the safety of medical activities.

Keywords: digitalization, digital technologies, tele-ICU, remote advisory work, medical information system

For citation: Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Smolin N. S., Timofeev G. A. Digitalization in anaesthesiology and intensive care – a start for artificial intelligence? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 6–16. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-6-16>.

* Для корреспонденции:
Никита Сергеевич Смолин
E-mail: smolinnikit@gmail.com

* Correspondence:
Nikita S. Smolin
E-mail: smolinnikit@gmail.com

Введение

Активная цифровизация в российской медицине началась примерно пять лет назад. Ключевыми направлениями ее развития считаются внедрение электронных медицинских карт, развитие концепции «подключенный пациент» – мониторинг состояния и предоставление медицинских услуг с помощью встроенных интеллектуальных устройств, а также телемедицина [3]. Особенно активно развивается первое и последнее направления, охватываемые вступившим с 1 января 2018 г. в силу ФЗ № 242 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Это связано как с вопросами хранения большого объема информации, так и с проблемой дефицита кадров, особенно обладающих высокой квалификацией, что привело к усилению нагрузки на имеющийся медицинский персонал. Расчет делается на то, что телемедицина не только может компенсировать дефицит врачей разных специальностей на удаленных территориях, но и позволит повысить

профессиональную экспертизу работы специалистов здравоохранения дистанционно.

Естественно, внедрение цифровизации не может обойти стороной и анестезиолого-реаниматологическое направление. Все же никакая другая врачебная специальность не требует анализа огромного объема информации для принятия экстренного решения; число и динамика измеряемых показателей фактически как лавина обрушаются на врача постоянно, но в критической ситуации особенно.

Объективности ради стоит отметить, что первые попытки автоматизировать процесс ведения карт анестезии и интенсивной терапии были предприняты более 50 лет назад [17]. В нашей стране этим активно занимались в отделе анестезиологии РНЦХ им. Б. В. Петровского под руководством А. А. Бунятияна. Но масштабная цифровизация службы анестезиологии-реанимации, внедрение в практику принципов телереанимации началось только с начала 2010-х гг., когда в России стартовало создание единой государственной информационной системы здравоохранения. В настоящее время цифровая трансформация здравоохранения

реализуется в рамках стратегии, определенной Распоряжением Правительства РФ от 6 октября 2021 г. № 2816-р «Об утверждении перечня инициатив социально-экономического развития РФ до 2030 г.».

Согласно этому нормативному правовому акту одна из основных задач цифровизации – сокращение временных издержек, не связанных с непосредственным оказанием медицинской помощи. Ключевой практический компонент реализации этой задачи в рамках цифровизации службы анестезиологии-реанимации – максимальное облегчение работы персонала за счет устранения нагрузки, не связанной с непосредственной работой с больным. Кадровые проблемы в службе анестезиологии-реанимации всегда были острой не только в России, но и во всем мире, а большая нагрузка на врачей, медицинских сестер-анестезистов и палатных медицинских сестер, работающих в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), – одна из причин фатальной физической и психологической усталости, а также преждевременного профессионального выгорания.

Возникает закономерный вопрос, что поменялось для врача анестезиолога-реаниматолога в России за несколько десятилетий, и как так получается, что при массовой цифровизации здравоохранения, по-всеместному внедрении искусственного интеллекта, анестезиологические медсестры в операционных все еще «рисуют» наркозную карту «цветными карандашами»?

Реальная ситуация на сегодня выглядит так. Только в 23% медицинских организаций в России все рабочие места врача анестезиолога-реаниматолога подключены к медицинским информационным системам (МИС), а 72% операционных даже не оснащены компьютерами для анестезиологов, не имеют доступа к МИС и не предполагают ведение электронной медицинской карты во время операции. Только в 51% стационаров на рабочем месте врача имеется доступ к данным из лабораторной информационной системы. Доля оцифрованного коечного фонда с автоматизацией сбора данных с оборудования составляет не более 2%. Наличие всех шаблонов документов, использующихся в анестезиологии-реанимации, подтверждают только 28% медицинских организаций. Большинство МИС персонифицированного учета не учитывают специфику работы в ОРИТ, а листы назначений, карты анестезии и интенсивной терапии по-прежнему ведутся в бумажном виде в 99% медицинских организаций [1, 2]. Вместе с тем, стала развиваться система телеконсультаций, внесены изменения в порядок оказания анестезиолого-реанимационной помощи взрослым (приказ МЗ РФ № 919н от 2012 г. в редакции 2018 г.) и порядок проектирования медицинских организаций (Приказ Министра России от 18 февраля 2014 г. N 58/пр), предусматривающие возможность формирования в крупных медицинских учреждениях дистанционного консультативного центра.

Несмотря на это можно констатировать, что в реальности цифровизация службы анестезиологии-реанимации в России находится в начале своего развития. Поэтому, если иметь в виду перспективы данного направления, важно учесть опыт и результаты международных исследований, которые убедительно доказывают, что цифровизация – чрезвычайно важная технология для обеспечения качественного лечения.

Есть ли отличия между российскими и международными подходами к цифровизации? В России федеральные критерии единого цифрового контура в большей степени ориентированы на автоматизацию рабочих мест и оцифровку медицинских документов. Однако если целью цифровизации является только сбор данных с оборудования ради электронного документооборота, а не изменение подходов к управлению лекарственной терапией и повышение безопасности медицинской деятельности, то рассчитывать на достижение позитивных клинических и экономических результатов весьма сомнительно.

В тех странах, которые достигли высокого уровня цифровизации реанимационного коечного фонда, стандарт цифровой зрелости определен обществом информационных и управлеченческих систем в здравоохранении (HIMSS), являющимся международным независимым экспертом качества информатизации медицинской помощи. Стандарт предъявляет требования не к числу рабочих мест, а к соответствию оцифрованных процессов медицинской организации и медицинских информационных систем (МИС) требованиям протоколов менеджмента качества и безопасности медицинской помощи (рис. 1). Практически все международные исследования и обзоры последних 10 лет указывают на то, что там, где внедрение информационных технологий было направлено на повышение безопасности и качества медицинской помощи пациентам в критическом состоянии, снижение ошибок лекарственной терапии, реализацию научно обоснованных протоколов для лечения сепсиса, вентилятор-ассоциированной пневмонии, трансфузационной тактики и т. п., удалось достичь снижения внутрибольничной летальности на 13–30% [11]. При этом даже достаточно большие затраты на цифровизацию сопровождались не только клиническими, но и экономическими выгодами с возвратом инвестиций уже через 2–3 года после внедрения.

Цифровая реанимация – инвестиции в безопасность

Для правильного восприятия представляемых нашими западными коллегами данных следует отметить некоторое различие в организации подходов к оказанию помощи больным с угрозой развития критического состояния. В отличие от формирующейся у нас практики дистанционных консультаций врачей-анестезиологов-реаниматологов на местах сотрудниками созданных телемедицинских

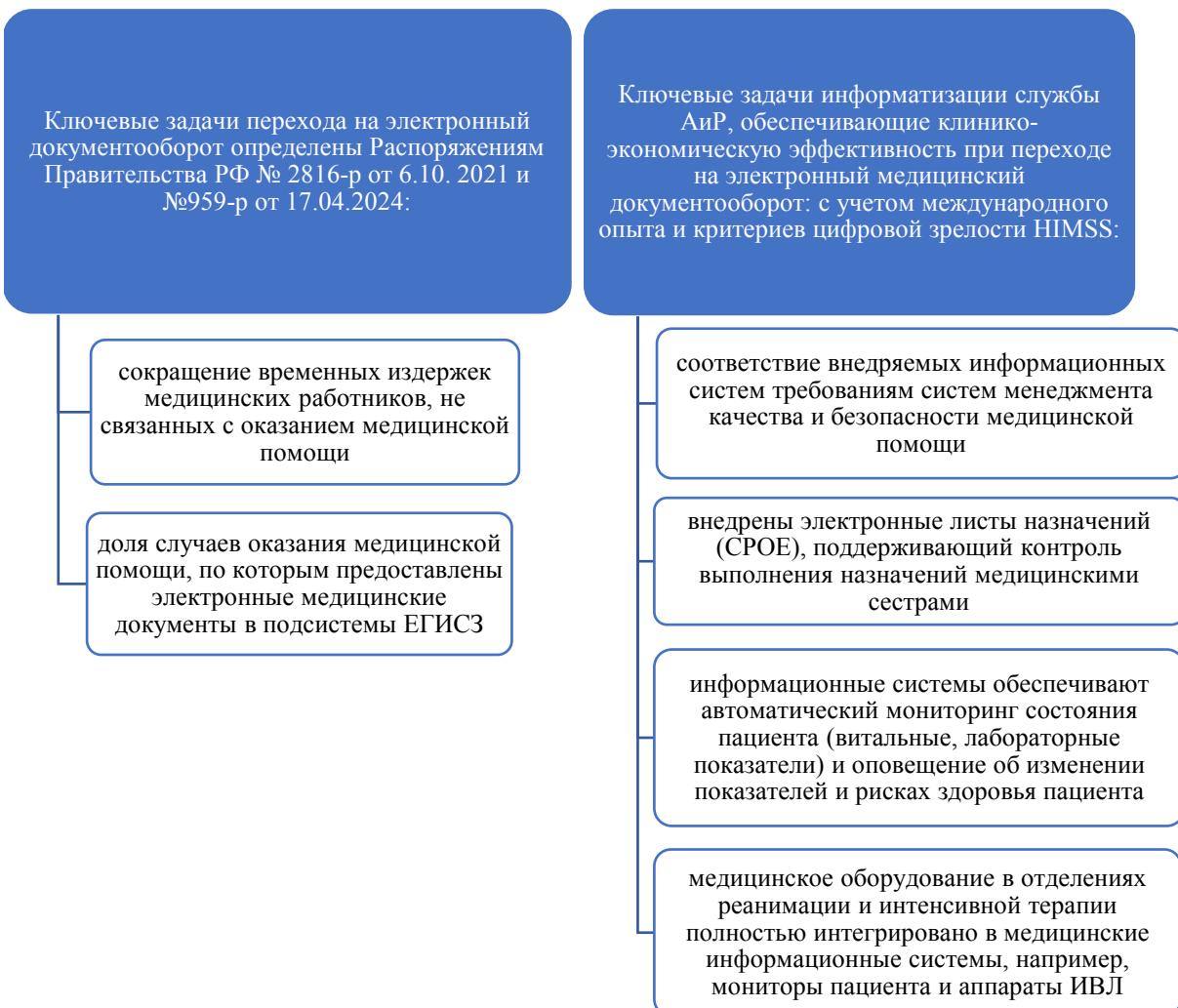
**Рис. 1. Задачи, решаемые путем цифровизации (критерии цифровой зрелости)**

Fig. 1. Tasks solved by digitalization (criteria of digital maturity)

подразделений, в ряде западных стран реализуется несколько иная система **телеинтенсивной терапии**, предусматривающая не просто дачу советов, но и прямое участие в лечении сотрудников специально создаваемых телемедицинских отделений интенсивной терапии (Tele-ICU). Программы Tele-ICU концентрируют клинические ресурсы в удаленных центрах централизованного мониторинга. Используя защищенную аудио- и видеосвязь и поток данных о пациенте в режиме реального времени с несколькими интерфейсами, врач, работающий в таком центре, может быстро подключиться к оказанию помощи пациенту в другом учреждении и в совершенно другом населенном пункте в любое время дня и ночи. Такая связь позволяет ему оперативно вмешиваться, поддерживать персонал, находящийся на месте, и последовательно реализовывать терапию в соответствии с передовыми практиками. Одна централизованная команда может управлять большим количеством географически разрозненных отделений интенсивной терапии для обмена медицинской информацией в электронном виде в режиме реального времени. В то же время телемедицинское отделение интенсивной терапии является

дополнением, а не заменой персонала, находящегося у постели пациента, и предлагает поддержку в условиях нехватки клинических ресурсов. Ресурсов же даже в развитых странах тоже не переизбыток. Например, в Японии уже сейчас прогнозируют увеличение в будущем числа пациентов в отделениях интенсивной терапии и связанных с этим проблем. На 4 августа 2021 г. в системе здравоохранения у них было подготовлено в общей сложности 6911 коек для интенсивной терапии (5,6 коек на 100 000 человек с варьированием в зависимости от префектуры от 1,5 до 11,8). Общее же число сертифицированных специалистов по интенсивной терапии составляло всего 2115 человек, причем они были сосредоточены в крупных городах. Нехватка специалистов по интенсивной терапии и преобладание региональных различий в ресурсах интенсивной терапии нашли отражение в том, что только 26% отделений интенсивной терапии в Японии являются полноценными («закрытыми»), в которых специалисты по интенсивной терапии определяют и реализуют лечение. В 50% отделений («обязательные») специалисты по интенсивной терапии лишь участвуют в лечении. Остальные 24% – «плановые» отделения интенсив-

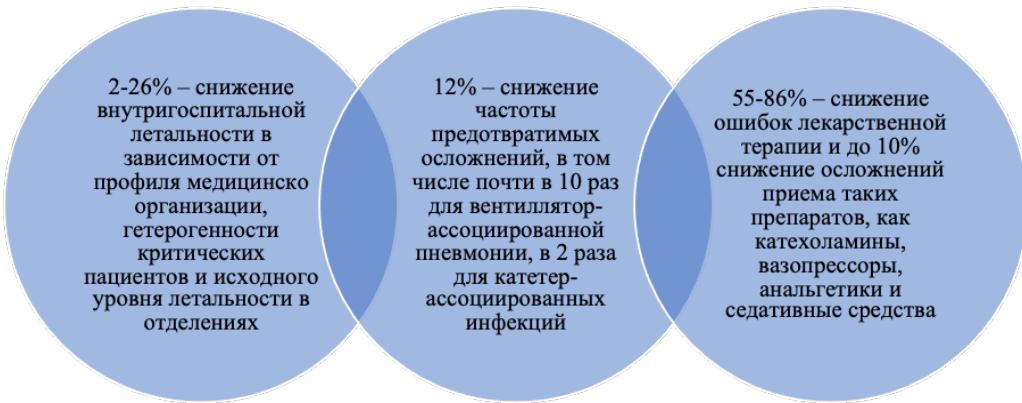


Рис. 2. Клиническая эффективность цифровизации анестезиологии-реаниматологии (составлен с использованием данных статьи C. Kalvelage et al. (2021) [25])

Fig. 2. Clinical effectiveness of digitalization of anesthesiology-intensive care (compiled using data from the article by C. Kalvelage et al. (2021) [25])

ной терапии, в которые врачи-реаниматологи выезжают по запросу лечащего врача [24]. Японские коллеги рассчитывают, что формирование системы Tele-ICU, аналогичной созданной в США, поможет решить проблему нехватки врачей-реаниматологов и сократить региональное неравенство в отношении ресурсов интенсивной терапии [39].

Еще один вариант предусматривает решение с помощью Tele-ICU задач по повышению безопасности больных внутри отдельных учреждений путем обеспечения централизованного мониторинга их состояния в отделениях после перевода (традиционное ОРИТ, хирургическое отделение и др.).

Хотя эффективность Tele-ICU варьирует в зависимости от учреждения [40], систематический обзор показал обратно пропорциональную связь числа специалистов по интенсивной терапии с внутрибольничной смертностью, и что Tele-ICU снижает риск смертности в отделении интенсивной терапии и в учреждении по сравнению с традиционной интенсивной терапией [9]. Таким образом, Tele-ICU – это инструмент совершенствования системы оказания медицинской помощи в неотложной и экстренной формах в системе здравоохранения.

Систематические обзоры и метаанализ многолетних исследований показывают, что внедрение программ телереанимации улучшает результаты лечения пациентов в критическом состоянии и, прежде всего, основной показатель – летальность в ОРИТ [25, 26]. Результаты и уровень снижения летальности отличаются в различных исследованиях, что вполне объяснимо и связано с гетерогенностью, полиморбидностью пациентов ОРИТ, профилем самих отделений и медицинских организаций и исходным уровнем оказания медицинской помощи. Чем выше была летальность в отделении до внедрения телереанимационных технологий, тем лучше результат от их внедрения [18, 31].

Информационные системы в ОРИТ позволяют осуществлять непрерывный мониторинг и оперативное вмешательство при обострении состояния пациента, что значительно снижает уровень возник-

новения предотвратимых осложнений (до 12%) за счет раннего выявления и быстрого реагирования [38, 39].

Результат внедрения телереанимации в пяти ОРИТ (суммарно на 103 койки) государственного госпиталя Sentara Healthcare (США, Виргиния) показал снижение госпитальной летальности на 26%, при этом количество дней пребывания в них снизилось на 17%. Повышение качества медицинской помощи было обеспечено, прежде всего, более широким использованием научно обоснованных протоколов по лечению сепсиса и гемотрансфузионной терапии [11].

В другом исследовании снижение внутрибольничной летальности после внедрения Tele-ICU составило всего лишь 1,8%. Но при этом было обеспечено 100% соблюдение клинических протоколов профилактики тромбоза глубоких вен, стрессового эрозивно-язвенного поражения и профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии, за счет чего удалось обеспечить значительное снижение числа предотвратимых осложнений – почти в 10 раз [30].

Доказана высокая эффективность внедрения специализированных электронных листов назначений в снижении ошибок медикаментозной терапии [14, 33], которые являются наиболее частой причиной (до 78%) дефектов оказания медицинской помощи в ОРИТ.

Примерно пятая часть (19%) медикаментозных ошибок в ОРИТ опасны для жизни, и почти половина из них (42%) имеют существенное влияние на клинический исход [34]. Систематические обзоры показывают, что внедрение специализированных электронных листов назначений снижает ошибки приема таких препаратов, как катехоламины, вазопрессоры, анальгетики и седативные средства на 55–86% и уменьшает их побочные эффекты на 10% [12, 15].

Метаанализ, проведенный после пандемии COVID-19, еще раз подтвердил высокую эффективность внедрения телереанимации и снижение

ключевых показателей: летальности и длительности пребывания в ОРИТ [25]. Один из основных выводов, в котором сходятся эксперты, – необходимость в разработке научно обоснованных руководств по телемедицине в ОРИТ, которые обеспечат потенциальные преимущества единых правил, стандартов и врачебных полномочий при оказании телемедицинской помощи (удаленного мониторинга и консультаций) в отделениях интенсивной терапии (рис. 2).

Цифровая реанимация – снижение нагрузки на медицинский персонал

Множество исследований с начала 2000-х гг. подтверждают эффективность автоматизации электронного документооборота и рабочих процессов в анестезиологии-реаниматологии с точки зрения снижения нагрузки на медицинский персонал, не связанной с оказанием медицинской помощи. Автоматизация сбора данных с медицинского оборудования обеспечивает экономию не менее 10–15% времени персонала, снижение дефектов ведения первичной медицинской документации и повышение клинической информативности карты наблюдения [28].

Системы автоматизации сбора данных с оборудования, локальные информационные системы и МИС позволяют сократить рутинные ошибки при передаче медицинской смены [6], связанные с нагрузкой и усталостью медицинского персонала и разобщенностью медицинских данных в различных информационных системах [10].

Значительно снизить ошибки позволяет внедрение электронных листов назначений (СРОЕ) [14, 33], которые учитывают специфику и сложность интенсивной терапии. Автоматизация сбора данных и обмена информацией о назначениях между врачом и средним медицинским персоналом обеспечивает более точный расчет дозировок лекарственных препаратов и баланса жидкости [13], обеспечивает лучшее прогнозирование рисков, связанных ссложнениями пациентов на ИВЛ и незапланированной повторной госпитализацией [22].

Внедрение системы телереанимации и организация централизованного поста мониторинга на базе центров анестезиологии и реанимации позволяет одновременно контролировать состояние пациентов во всех отделениях. Медицинская сестра телереанимации может удаленно наблюдать за 40 пациентами единовременно. При внедрении централизованной модели мониторинга с использованием технологий телереанимации обеспечивается оперативность консультаций, что уменьшает частоту экстренных вызовов врачей на 25% [39]. Так, например, уже на первых этапах внедрения телереанимации в Кливлендской клинике удалось снизить числоочных вызовов дежурных реаниматологов более чем на 60% [37]. По данным госпиталя Sentara Health-care, внедрение телереанимации в ОРИТ позволило

оптимизировать время и работу врачей-реаниматологов без необходимости дополнительногоукомплектования штата [11].

Удовлетворенность врачей-реаниматологов и медсестер цифровизацией имеет важное значение, так как позволяет снизить усталость и выгорание и предотвращает текучесть кадров в ОРИТ [23]. Примечательно, что средний медицинский персонал быстро адаптируется к цифровизации, сами медицинские сестры отмечают, что переход на цифровую реанимацию обеспечивает экономию не менее 15% рабочего времени. Отдельные исследования и опросы показывают, что после внедрения реанимационно-анестезиологических информационных систем 96% медицинского персонала не хотят возвращаться к бумажным историям болезни и ведению документов в МИС без автоматизации (рис. 3) [17].

Экономические аспекты цифровизации

Основная ценность инвестиций в цифровизацию анестезиолого-реанимационной службы заключается в потенциальной экономии средств. Реанимационный коечный фонд, как правило, составляет 3–6% (до 10%) от общего коечного фонда стационара, но зачастую обеспечение лечения реанимационного пациента, например, по данным нашего Научно-клинического центра, требует до 15–30% всех операционных затрат. Международные исследователи отмечают, что внедрение технологий телереанимации и организация централизованного мониторинга могут обеспечить снижение затрат примерно в 1,5 раза за счет сокращения прямых расходов на лечение и сроков лечения и, как следствие, повышение пропускной способности ОРИТ без увеличения фактического коечного фонда [32].

Оптимальная экономическая эффективность при этом достигается, когда телереанимационные подходы ориентированы на наиболее тяжелых пациентов [35, 39, 40]. Помимо прочего, доказана высокая эффективность внедрения специализированных электронных листов назначений в снижении ошибок медикаментозной терапии [14, 33], повышении оборота коечного фонда и снижении сроков пребывания пациентов в ОРИТ в среднем на двое суток [5], уменьшении частоты предотвратимых осложнений на 12% за счет раннего выявления и реагирования [38, 39].

Клиника Resurrection Health Care в Дес-Плейнсе, штат Иллинойс, впервые в 2007 г. внедрила цифровизацию в своих 14 отделениях интенсивной терапии. За первые же 6 месяцев было достигнуто снижение расходов на лечение примерно на 10% [11]. Экономии удалось достичь за счет сокращения переливаний крови на 7%. Клинике также удалось сократить длительность пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов на 38%. И уже через 4 года, в 2011 г., клиника отчиталась, что экономия средств составила свыше 150% от вложений в программу телереанимации.

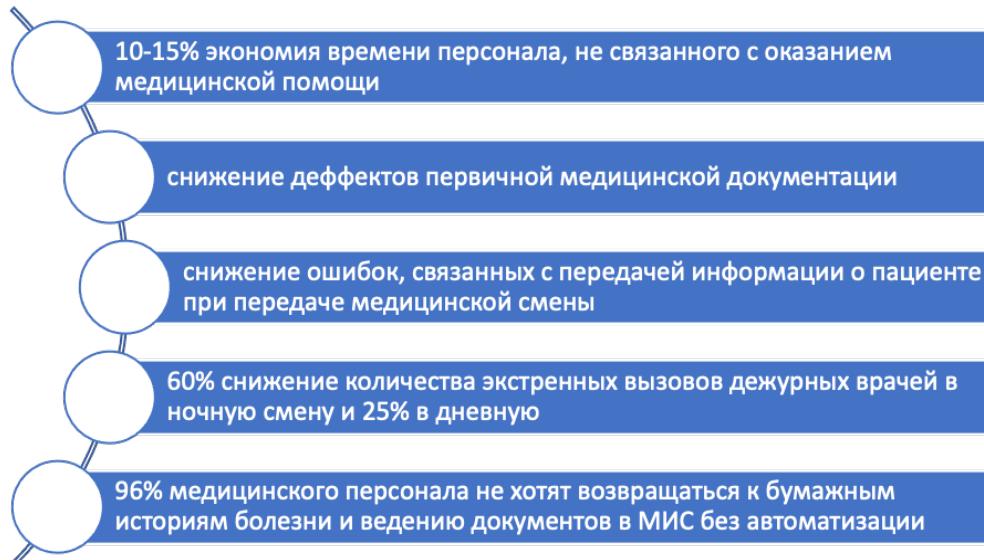


Рис. 3. Снижение нагрузки на медицинский персонал (составлен с использованием данных статьи R. Fretschner (2001) [17])

Fig. 3. Reducing the workload on medical personnel (compiled using data from the article by R. Fretschner (2001) [17])

Оцифровка процессов службы анестезиологии-реанимации и одновременное внедрение управляемых аналитических систем позволяет более эффективно управлять коечным фондом. В 2016 г. The Johns Hopkins Hospital впервые использовал аналитические системы для управления многокоечным стационаром и маршрутизации пациентов в отделениях ОРИТ. Проект показал полный возврат инвестиций менее чем за 24 месяца и увеличение эквивалентного коечного фонда в 2 раза без необходимости увеличения фактического коечного фонда [20].

Для оценки стоимости медицинских вмешательств в США используется академическая метрика QALY (год жизни с поправкой на качество). Это общий показатель бремени болезни, включающий как качество, так и продолжительность прожитой жизни. Экономические исследования, проводимые в США, показали сокращение затрат на 37% при лечении пациентов с применением телереанимации в сравнении с обычным отделением. В исследовании использовался совокупный 5-летний показатель QALY и были учтены затраты на закупку, внедрение, стоимость 5-летней амортизации, расходы на техническое обслуживание и расходы на клинический персонал [40].

Внедрение цифровых решений в деятельность службы анестезиологии-реанимации за счет повышения эффективности ее работы может помочь медицинским организациям принять большее число тяжелобольных пациентов, не требуя дополнительных ресурсов. Так, например, компания Sentara Healthcare в рамках реализации проекта установки информационных систем в ОРИТ отчиталась о дополнительном доходе (примерно 15% в месяц) за счет увеличения потока пациентов в результате снижения длительности пребывания на реанимационной койке [11]. Несмотря на то, что проект обошелся достаточно дорого, затраты превысили

средние дневные расходы, чистый приток денежных средств в год был существенно увеличен в течение 5-летнего периода его реализации [27].

Внедрение телемедицинских консультаций и программ удаленного мониторинга при угрожающих жизни заболеваниях на 2% снижают потребность в экстренной транспортировке пациентов в медицинские организации более высокого уровня для оказания специализированной помощи. Это позволяет пациентам оставаться на месте, что, в свою очередь, уменьшает нагрузку на крупные медицинские центры и снижает затраты на транспортировку [7, 16].

Повышенное качество экстренной помощи, системы удаленного наблюдения за состоянием пациента позволяют снизить вероятность повторного поступления в ОРИТ в первые 60 дней после выписки [36]. Повторные госпитализации и поступления в ОРИТ обходятся дорого системе здравоохранения. За счет снижения частоты повторных госпитализаций и одновременного сокращения длительности лечения в ОРИТ обеспечивается непрямая экономия средств в средне- и долгосрочном периоде (рис. 4).

Перспективы внедрения искусственного интеллекта

Анестезиология-реаниматология требует от медицинских работников сбора, анализа и интерпретации большого объема данных для каждого пациента. Современные подходы к персонализированной медицине на основе анализа больших данных могут сыграть значимую роль в оказании медицинской помощи с клинических позиций [21]. Поскольку актуальная тенденция системы здравоохранения – переход от аналоговых к цифровым данным, практикующим врачам приходится полагаться на

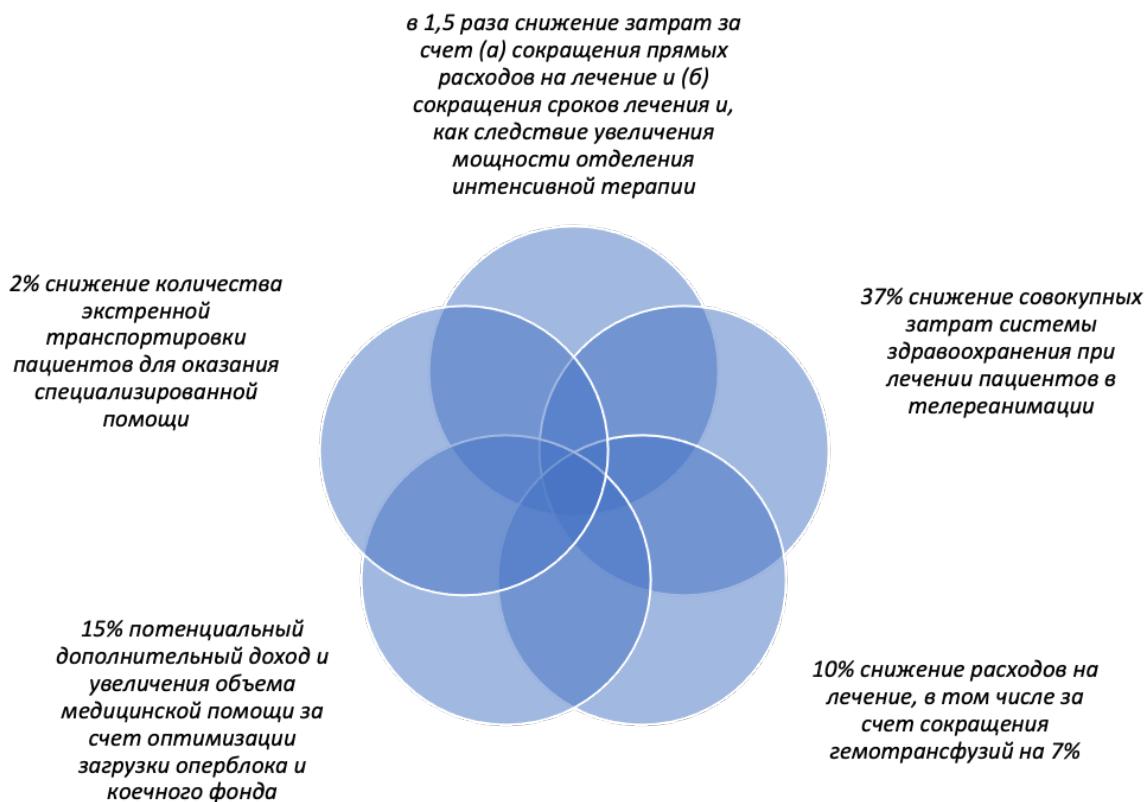


Рис. 4. Потенциальный экономический эффект цифровизации ОРИТ (составлен с использованием данных статьи M. J. Trombley et al. (2021) [17])

Fig. 4. Potential economic effect of ICU digitalization (compiled using data from the article by M. J. Trombley et al. (2021) [17])

постоянно расширяющиеся, интенсивно использующие данные рабочие процессы для выполнения своих повседневных задач. Электронная медицинская карта и система управления информацией об анестезии – это всего лишь два из интерфейсов, представленных врачам [29].

В современной доказательной медицине все большее значение приобретают такие концепции, как данные реального мира (real-world data, RWD), накопленные в электронных историях болезни пациента, и построенные на этих данных доказательства (real-world evidence, RWE). Современные подходы к интенсивной терапии основаны на протоколах и принципах классической доказательной медицины, которые, к сожалению, в анестезиологии-реаниматологии по сравнению с другими специальностями не всегда эффективно работают у отдельных пациентов. Результаты клинических исследований нередко противоречивы, международные, национальные стандарты, рекомендации профессиональных сообществ могут отличаться друг от друга. В первую очередь это связано с гетерогенностью и полиморбидностью пациентов в критических состояниях. Все эксперты отмечают, что в интенсивной терапии необходима персонализация лечения. Стратегия качественной оцифровки данных в ОРИТ – не только создание дата-сетов для разработки алгоритмов искусственного интеллекта. Использование принципов RWD и RWE, тщательное структурирование данных в электронной истории болезни пациентов в критическом состо-

янии – долгосрочная стратегия совершенствования оказания персонифицированной медицинской помощи.

Наличие источника первичных данных в онлайн-режиме о времени начала и окончания операции, всех этапах анестезии и хирургического вмешательства позволяет более результативно анализировать данные и эффективно планировать загрузку операционного блока [4], выявляя причины задержки пациента, хирургической или анестезиологической бригады. Имея возможность анализировать такую информацию, главные врачи и заведующие подразделениями могут принимать оперативные меры по оптимизации потока пациентов, планированию операционного дня, минимизируя время простоя бригад между операциями, и максимально эффективно использовать операционные. Операционный блок наравне с ОРИТ традиционно одна из самых ресурсоемких зон больницы. Оптимизация загрузки этой зоны напрямую влияет на увеличение объема оказания хирургической помощи и оказываемых услуг.

К счастью, системы управления информацией, автоматически извлекающие клинические переменные (например, показатели жизнедеятельности, временные метки доставки лекарств и т. д.), облегчают бремя документооборота для анестезиолога-реаниматолога. В то же время, врач теперь может и должен подумать, как лучше и эффективнее интерпретировать растущий объем доступных данных для предоставления качественной анестезио-

логической помощи и интенсивной терапии. Здесь отчетливо начинает вырисовываться роль применения технологий искусственного интеллекта, инструменты которого позволяют врачу максимально полезно с клинических позиций и максимально оперативно использовать огромный объем данных, фиксируемых в электронном виде, для принятия оптимального медицинского решения.

Представляется перспективным использование алгоритмов и технологий на основе искусственного интеллекта для непрерывной обработки потоков данных с оборудования и информационных систем в решении приоритетных задач:

- внедрения алгоритмов непрерывного мониторинга рисков пациентов в критических состояниях заблаговременно до принятия врачебных решений с целью повышения качества и безопасности медицинской помощи, а также снижения рутинной нагрузки на медицинский персонал, связанной с расчетом рисков и автоматизацией анализа динамики комплексных показателей и шкал;
- оптимизации маршрутизации и стратификации групп пациентов по тяжести на основе объективных данных непрерывного мониторинга, в том числе на региональном и федеральном уровнях; внедрение алгоритмов, которые позволяют быстро и не предвзято определить пациентов, которые попадают в красный поток и требуют экстренной помощи или медицинской эвакуации;

– обеспечение персонифицированного подхода к лечению пациентов в критическом состоянии в ОРИТ, в том числе за счет автоматизации управления лекарственной терапией, и выявления рисков лекарственной совместимости, осложнений, аллергических реакций.

Таким образом, искусственный интеллект может предоставить анестезиологам-реаниматологам всех уровней квалификации поддержку принятия решений – как клинических, так и процедурных, чтобы врачи могли предоставлять своим пациентам наилучшую возможную помощь на основе анализа фактических данных. Как отмечают Р. Gambus и S. L. Shafer (2018) [19] в своей редакционной статье об искусственном интеллекте, люди облада-

ют способностью экстраполировать известное на неизвестное на основе более полного понимания научных явлений, и искусственный интеллект не может заменить их в этом, поскольку на сегодняшний день ограничен возможностью анализа и выводов на основе уже накопленных данных [21]. Но поскольку все больше и больше элементов клинической практики оцифровываются и накапливаются в базах данных, нельзя исключить, что однажды мы сможем увидеть систему искусственного интеллекта с полным пониманием клинических явлений и процессов и возможностью автономного представления элементов анестезиологической и реаниматологической помощи.

Заключение

Цифровизация в анестезиологии-реаниматологии, как и в других направлениях медицины, не только неизбежна, но и необходима. Получение нужного результата от ее внедрения (улучшение исходов, оптимизация организационных решений и пр.) должно основываться на четких представлениях о цели проводимых преобразований. В этом отношении важно учесть опыт, накопленный нашими коллегами в различных странах мира. Ключевым условием, обеспечивающим клинико-экономический результат цифровизации, является внедрение систем менеджмента качества и безопасности медицинской помощи, направленное на соблюдение клинических протоколов и стандартов оказания медицинской помощи в критической ситуации. Не подлежит сомнению необходимость разработки научно обоснованных руководств по организации экстренной консультативной помощи при внедрении программ телереанимации. Накопление качественных данных мониторинга, лекарственной терапии, исходов и осложнений в информационных системах даст возможность более оправданно использовать принципы доказательной медицины RWD и RWE, а также быстро проверять научные гипотезы, имплементировать персонифицированный подход в клиническую практику без дорогостоящих и длительных клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Ю. С. Полушкин и И. В. Шлык являются членами редакционной коллегии журнала с 2009 г., но на принятие решения об опубликовании данной статьи влияния не оказывали. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

Conflict of Interest. Yu. S. Polushin and I. V. Shlyk has been a member of the editorial board of the VAIR journal since 2009, but has nothing to do with its decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, сборе информации, написании и редактировании текста статьи.

The contribution of the authors. All authors equally participated in the development of the concept of the article, collecting information, writing and editing the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбань В. И. Компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов отделения анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара (сообщение 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 64–69. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-64-69>.
- Горбань В. И., Щеголев А. В., Проценко Д. Н. и др. Цифровизация службы анестезиологии и реаниматологии: многоцентровое анкетное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2024. – № 2. – С. 43–53. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-43-53>.
- Цифровая революция в здравоохранении: достижения и вызовы // TACC. URL: <https://tass.ru/pmedf-2017/articles/4278264> (дата обращения: 27.02.2020).
- Abdalkareem Z. A., Amir A., Al-Betar M. A. et al. Healthcare scheduling in optimization context: a review // *Health Technol (Berl)*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 445–469. <https://doi.org/10.1007/s12553-021-00547-5>.
- Astellanos I., Rellensmann G., Scharf J. et al. Computerized Physician Order Entry (CPOE) in pediatric and neonatal intensive care – Recommendations how to meet clinical requirements // *Appl Clin Inf.* – 2012. – Vol. 3. – P. 64–79.
- Bergl P. A., Nanchal R. S., Singh H. Diagnostic error in the critically ill: defining the problem and exploring next steps to advance intensive care unit safety // *Ann Am Thorac Soc*. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 903–907. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-068PS>.
- Bucholz R. D., Laycock K. A., McDurmont L. Operating room integration and telehealth // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2011. – Vol. 109. – P. 223–227. https://doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5_35.
- Castellanos I., Rellensmann G., Scharf J. et al. Computerized Physician Order Entry (CPOE) in pediatric and neonatal intensive care: Recommendations how to meet clinical requirements // *Applied clinical informatics*. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 64–79. <https://doi.org/10.4338/ACI-2011-08-RA-0051>.
- Chen J., Sun D., Yang W. et al. Clinical and economic outcomes of telemedicine programs in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis // *J. Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 383–393. <https://doi.org/10.1177/0885066617726942>.
- Colvin M. O., Eisen L. A., Gong M. N. Improving the patient handoff process in the intensive care unit: keys to reducing errors and improving outcomes // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 96–106. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570351>.
- Coustasse A., Deslich S., Bailey D. et al. A business case for tele-intensive care units // *Perm J.* – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 76–84. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-004>.
- Devine E. B., Hansen R. N., Wilson-Norton J. L. et al. The impact of computerized provider order entry on medication errors in a multispecialty group practice // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 78–84. <https://doi.org/10.1197/jamia.M3285>.
- Ehteshami A., Sadoughi F., Ahmadi M. et al. Intensive Care Information System Impacts // *Acta. Inform. Med.* – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 185–191. <https://doi.org/10.5455/aim.2013.21.185-191>.
- Eslami S., Abu-Hanna A., de Keizer N. F. et al. Errors associated with applying decision support by suggesting default doses for aminoglycosides // *Drug-Safety*. – 2006. – Vol. 29. – P. 803–809. <https://doi.org/10.2165/000020018-200629090-00004>.
- Forrester S. H., Hepp Z., Roth J. A. et al. Cost-effectiveness of a computerized provider order entry system in improving medication safety ambulatory care // *Value Health*. – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. 340–349. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.009>.
- Fortis S., Sarrazin M. V., Beck B. F. et al. ICU Telemedicine reduces interhospital ICU transfers in the veterans health administration // *Chest*. – 2018. – Vol. 154, № 1. – P. 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.021>.
- Fretschner R., Bleicher W., Heininger A. et al. Patient data management systems in critical care // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 83–86. https://doi.org/10.1681/ASN.V12suppl_1s83.
- Fusaro M. V., Becker C., Corey Scurlock C. Evaluating Tele-ICU implementation based on observed and predicted ICU mortality: a systematic review and meta-analysis // *Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 47, № 4. – P. 501–507. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003627>.
- Gambus P., Shafer S. L. Artificial intelligence for everyone // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128. – P. 431–433. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001984>.
- GE Healthcare command center company // Best practices award. – 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.frost.com/wp-content/uploads/2021/02/GE-Healthcare-Partners-Award-write-Up.pdf> (дата обращения: 13.09.2024).

REFERENCES

- Gorban V. I. Components, criteria and levels of the patient safety system of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of a multidisciplinary hospital (message 1). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 64–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-64-69>.
- Gorban V. I., Shchegolev A. V., Protsenko D. N. et al. Digitalization of anesthesiology and resuscitation services: multicenter questionnaire study. *Annals of Critical Care*, 2024, vol. 2, pp. 43–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-43-53>.
- Digital revolution in healthcare: achievements and challenges, TASU. URL: <https://tass.ru/pmedf-2017/articles/4278264> (accessed 27.02.2020). (In Russ.).
- Abdulkareem Z. A., Amir A., Al-Betar M. A. et al. Healthcare scheduling in optimization context: a review. *Health Technol (Berl)*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 445–469. <https://doi.org/10.1007/s12553-021-00547-5>.
- Astellanos I., Rellensmann G., Scharf J. et al. Computerized Physician Order Entry (CPOE) in pediatric and neonatal intensive care – Recommendations how to meet clinical requirements. *Appl Clin Inf.*, 2012, vol. 3, pp. 64–79.
- Bergl P. A., Nanchal R. S., Singh H. Diagnostic error in the critically ill: defining the problem and exploring next steps to advance intensive care unit safety. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 903–907. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-068PS>.
- Bucholz R. D., Laycock K. A., McDurmont L. Operating room integration and telehealth. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2011, vol. 109, pp. 223–227. https://doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5_35.
- Castellanos I., Rellensmann G., Scharf J. et al. Computerized Physician Order Entry (CPOE) in pediatric and neonatal intensive care: Recommendations how to meet clinical requirements. *Applied clinical informatics*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 64–79. <https://doi.org/10.4338/ACI-2011-08-RA-0051>.
- Chen J., Sun D., Yang W. et al. Clinical and economic outcomes of telemedicine programs in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care Med.*, 2018, vol. 33, no. 7, pp. 383–393. <https://doi.org/10.1177/0885066617726942>.
- Colvin M. O., Eisen L. A., Gong M. N. Improving the patient handoff process in the intensive care unit: keys to reducing errors and improving outcomes. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 37, no. 1, pp. 96–106. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570351>.
- Coustasse A., Deslich S., Bailey D. et al. A business case for tele-intensive care units. *Perm J.*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 76–84. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-004>.
- Devine E. B., Hansen R. N., Wilson-Norton J. L. et al. The impact of computerized provider order entry on medication errors in a multispecialty group practice. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 2010, vol. 17, no. 1, pp. 78–84. <https://doi.org/10.1197/jamia.M3285>.
- Ehteshami A., Sadoughi F., Ahmadi M. et al. Intensive care information system impacts. *Acta. Inform. Med.*, 2013, vol. 21, no. 3, pp. 185–191. <https://doi.org/10.5455/aim.2013.21.185-191>.
- Eslami S., Abu-Hanna A., de Keizer N. F. et al. Errors associated with applying decision support by suggesting default doses for aminoglycosides. *Drug-Safety*, 2006, vol. 29, pp. 803–809. <https://doi.org/10.2165/000020018-200629090-00004>.
- Forrester S. H., Hepp Z., Roth J. A. et al. Cost-effectiveness of a computerized provider order entry system in improving medication safety ambulatory care. *Value Health*, 2014, vol. 17, no. 4, pp. 340–349. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.009>.
- Fortis S., Sarrazin M. V., Beck B. F. et al. ICU Telemedicine reduces interhospital ICU transfers in the veterans health administration. *Chest*, 2018, vol. 154, no. 1, pp. 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.021>.
- Fretschner R., Bleicher W., Heininger A. et al. Patient data management systems in critical care. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, vol. 12, pp. 83–86. https://doi.org/10.1681/ASN.V12suppl_1s83.
- Fusaro M. V., Becker C., Corey Scurlock C. Evaluating Tele-ICU implementation based on observed and predicted ICU mortality: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 2019, vol. 47, no. 4, pp. 501–507. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003627>.
- Gambus P., Shafer S. L. Artificial intelligence for everyone. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 431–433. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001984>.
- GE Healthcare command center company. Best practices award. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.frost.com/wp-content/uploads/2021/02/GE-Healthcare-Partners-Award-write-Up.pdf> (дата обращения: 13.09.2024).

21. Hashimoto D. A., Witkowski E., Gao L. et al. Artificial intelligence in anesthesiology: current techniques, clinical applications, and limitations // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 132, № 2. – P. 379-394. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002960>.
22. Herasevich V., Tsapenko M., Kojicic M. et al. Limiting ventilator-induced lung injury through individual electronic medical record surveillance // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. 34-39. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa4184>.
23. Hoonakker P. L., Carayon P., McGuire K. et al. Motivation and job satisfaction of Tele-ICU nurses // *Journal of critical care*. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 315. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.10.001>.
24. ICU Functional Assessment Committee. A survey report of intensivist training certified facilities // *J. Jpn. Soc. Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 563-570. https://doi.org/10.3918/jsicm.28_563.
25. Kalvelage C., Rademacher S., Dohmen S. et al. Decision-making authority during tele-icu care reduces mortality and length of stay – a systematic review and meta-analysis // *Critical Care Medicine*. – 2021. – Vol. 49, № 7. – P. 1169-1181. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004943>.
26. Kohl B. A., Fortino-Mullen M., Praestgaard A. et al. The effect of ICU telemedicine on mortality and length of stay // *Journal of Telemedicine and Telecare*. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 282-286. <https://doi.org/10.1258/jtt.2012.120208>.
27. Kouskoukis M. N., Botsaris C. Cost-benefit analysis of telemedicine systems/units in greek remote areas // *Pharmacoecon Open*. – 2017. – Vol. 1, № 2. – P. 117-121. <https://doi.org/10.1007/s41669-016-0006-z>.
28. Lee A. F. Quality anesthesia: medicine measures, patients decide // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129. – P. 1063-1069. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002455>.
29. Liem V. G. B., Hoeks S. E., van Lier F. et al. What we can learn from Big Data about factors influencing perioperative outcome // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 723-731. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000659>.
30. Lilly C. M., Cody S., Zhao H. et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, № 21. – P. 2175-2183. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.697>.
31. Rhee Ch., Jentzsch M. S., Kadri S. S. et al. Variation in identifying sepsis and organ dysfunction using administrative versus electronic clinical data and impact on hospital outcome comparisons // *Critical Care Medicine*. – Vol. 47, № 4. – P. 493-500. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000354>.
32. Sentara marks 10-year anniversary of groundbreaking eICU system [Internet] Norfolk, VA: Sentara. – 2010. URL: <https://www.sentara.com/News/NewsArchives/2010/Pages/Sentara-marks-10-year-anniversary-of-groundbreaking-eICU-system.aspx> (accessed: 25.01.2014).
33. Shamliyan T. A., Duval S., Du J. et al. Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors // *Health Serv Res.* – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 32-53. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2007.00751.x>
34. Tissot E., Cornette C., Demoly P. et al. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 353-359. <https://doi.org/10.1007/s001340050857>.
35. Torre-Diez I., Lopez-Coronado M., Vaca C. et al. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review // *Telemed J. E. Health*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 81-85. <https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0053>.
36. Trombley M. J., Hassol A., Lloyd J. T. et al. The impact of enhanced critical care training and 24/7 (tele-ICU) support on medicare spending and postdischarge utilization patterns // *Health services research*. – 2017. – Vol. 53, № 4. – P. 2099-2117. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12821>.
37. Udeh C., Udeh B., Rahman N. et al. Telemedicine/virtual ICU: where are we and where are we going? // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 126-133. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-126>.
38. Venkataraman R., Ramakrishnan N. Safety and quality metrics for ICU telemedicine: measuring success / eds by M. Koenig. *Telemedicine in the ICU*. – 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11569-2_8.
39. Watanabe T., Ohsugi K., Suminaga Y. et al. An evaluation of the impact of the implementation of the Tele-ICU: a retrospective observational study // *J. Intensive Care*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 9. <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00657-4>.
40. Yoo B. K., Kim M., Sasaki T. et al. Economic Evaluation of Telemedicine for Patients in ICUs // *Critical Care Medicine*. – Vol. 44, № 2. – P. 265-274. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001426>.
21. Hashimoto D. A., Witkowski E., Gao L. et al. Artificial intelligence in anesthesiology: current techniques, clinical applications, and limitations // *Anesthesiology*, 2020, vol. 132, no. 2, pp. 379-394. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002960>.
22. Herasevich V., Tsapenko M., Kojicic M. et al. Limiting ventilator-induced lung injury through individual electronic medical record surveillance // *Crit. Care Med.*, 2011, vol. 39, no. 1, pp. 34-39. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa4184>.
23. Hoonakker P. L., Carayon P., McGuire K. et al. Motivation and job satisfaction of Tele-ICU nurses. *Journal of critical care*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 315. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.10.001>.
24. ICU Functional Assessment Committee. A survey report of intensivist training certified facilities. *J. Jpn. Soc. Intensive Care Med.*, 2021, vol. 28, no. 6, pp. 563-570. https://doi.org/10.3918/jsicm.28_563.
25. Kalvelage C., Rademacher S., Dohmen S. et al. Decision-making authority during tele-icu care reduces mortality and length of stay – a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 2021, vol. 49, no. 7, pp. 1169-1181. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004943>.
26. Kohl B. A., Fortino-Mullen M., Praestgaard A. et al. The effect of ICU telemedicine on mortality and length of stay. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 282-286. <https://doi.org/10.1258/jtt.2012.120208>.
27. Kouskoukis M. N., Botsaris C. Cost-benefit analysis of telemedicine systems/units in greek remote areas. *Pharmacoecon Open*, 2017, vol. 1, no. 2, pp. 117-121. <https://doi.org/10.1007/s41669-016-0006-z>.
28. Lee A. F. Quality anesthesia: medicine measures, patients decide. *Anesthesiology*, 2018, vol. 129, pp. 1063-1069. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002455>.
29. Liem V. G. B., Hoeks S. E., van Lier F. et al. What we can learn from Big Data about factors influencing perioperative outcome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 31, no. 6, pp. 723-731. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000659>.
30. Lilly C. M., Cody S., Zhao H. et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 21, pp. 2175-2183. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.697>.
31. Rhee Ch., Jentzsch M. S., Kadri S. S. et al. Variation in identifying sepsis and organ dysfunction using administrative versus electronic clinical data and impact on hospital outcome comparisons. *Critical Care Medicine*, vol. 47, no. 4, pp. 493-500. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000354>.
32. Sentara marks 10-year anniversary of groundbreaking eICU system [Internet] Norfolk, VA: Sentara. – 2010. URL: <https://www.sentara.com/News/NewsArchives/2010/Pages/Sentara-marks-10-year-anniversary-of-groundbreaking-eICU-system.aspx> (accessed: 25.01.2014).
33. Shamliyan T. A., Duval S., Du J. et al. Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors. *Health Serv Res*, 2008, vol. 43, no. 1, pp. 32-53. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2007.00751.x>
34. Tissot E., Cornette C., Demoly P. et al. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1999, vol. 25, pp. 353-359. <https://doi.org/10.1007/s001340050857>.
35. Torre-Diez I., Lopez-Coronado M., Vaca C. et al. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review. *Telemed J. E. Health*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 81-85. <https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0053>.
36. Trombley M. J., Hassol A., Lloyd J. T. et al. The impact of enhanced critical care training and 24/7 (tele-ICU) support on medicare spending and postdischarge utilization patterns. *Health services research*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 2099-2117. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12821>.
37. Udeh C., Udeh B., Rahman N. et al. Telemedicine/virtual ICU: where are we and where are we going? *Methodist Debakey Cardiovasc. J.*, 2018, vol. 14, no. 2, pp. 126-133. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-126>.
38. Venkataraman R., Ramakrishnan N. Safety and quality metrics for ICU telemedicine: measuring success / eds by M. Koenig. *Telemedicine in the ICU*, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11569-2_8.
39. Watanabe T., Ohsugi K., Suminaga Y. et al. An evaluation of the impact of the implementation of the Tele-ICU: a retrospective observational study. *J. Intensive Care*, 2023, vol. 11, no. 1, pp. 9. <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00657-4>.
40. Yoo B. K., Kim M., Sasaki T. et al. Economic Evaluation of Telemedicine for Patients in ICUs. *Critical Care Medicine*, 2021, vol. 44, no. 2, pp. 265-274. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001426>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Полушкин Юрий Сергеевич

д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
руководитель Научно-клинического центра
анестезиологии-реаниматологии, зав. кафедрой
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: yupolushin54@mail.ru, SPIN-код: 2006-1194,
ORCID: 0000-0002-6313-5856

Шлык Ирина Владимировна

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заместитель
руководителя Научно-клинического центра
анестезиологии-реаниматологии по лечебной работе.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770,
ORCID: 0000-0003-0977-8081

Смолин Никита Сергеевич

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог
Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, ассистент кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: smolinnikit@gmail.com, SPIN: 3540-8163,
ORCID: 0009-0002-4885-9108

Тимофеев Глеб Александрович

врач-кибернетик, MBA, член Совета по развитию
информационных технологий и цифровой экономики
торгово-промышленной палаты

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Polushin Yury S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Head of the Scientific and Clinical
Center for Anesthesiology and Intensive Care, Head
of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: yupolushin54@mail.ru, SPIN-код: 2006-1194,
ORCID: 0000-0002-6313-5856

Shlyk Irina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head
of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care for Medical Work.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770,
ORCID: 0000-0003-0977-8081

Smolin Nikita S.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist
of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care, Assistant of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: smolinnikit@gmail.com, SPIN: 3540-8163,
ORCID: 0009-0002-4885-9108

Timofeev Gleb A.

Medical Cybernetician, MBA, Member of the Council
for the Development of Information Technology and Digital
Economy of the Chamber of Commerce and Industry



Ингаляционный оксид азота: обоснованы ли ожидания?

И. А. КОЗЛОВ*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимиরского, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 23.09.2024 г.; дата рецензирования 13.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Оксид азота (NO) – это клеточная сигнальная молекула, которая вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Ингаляционный NO (иNO) используется в интенсивной терапии уже более трех десятилетий. В России этот метод одобрен в конце 1990-х гг. и NO действует как селективный легочный вазодилататор, он эффективно снижает давление в легочной артерии и внутрилегочное шунтирование крови. У больных с острым респираторным дистресс-синдромом iNO используется для улучшения оксигенации, но его роль остается спорной. В кардиохирургии в многочисленных исследованиях сообщалось о положительном влиянии iNO на легочную гипертензию и устранение дисфункции и/или недостаточности правого желудочка. Тем не менее, различные исследования не смогли продемонстрировать существенных различий в долгосрочных клинических результатах. Был предложен ряд вариантов клинического применения иNO в качестве меры профилактики ишемии-реперфузионного повреждения различных органов, вызываемого искусственным кровообращением. иNO с доказанной эффективностью используется в неонатологии для младенцев с персистирующей легочной гипертензией. Тем не менее, различные исследования не смогли продемонстрировать существенных различий в долгосрочных клинических результатах при различных вариантах применения иNO в критической медицине. Необходимы дальнейшие исследования иNO, возможно, основанные на фенотипировании чувствительности пациентов к иNO.

Ключевые слова: ингаляционный оксид азота, селективная легочная вазодилатация, острый респираторный дистресс-синдром, легочная гипертензия, правожелудочковая дисфункция, органопroteкция, ишемия-реперфузия

Для цитирования: Козлов И. А. Ингаляционный оксид азота: обоснованы ли ожидания? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 17–23. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-17-23>.

Inhaled nitric oxide: are expectations justified?

IGOR A. KOZLOV*

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

Received 23.09.2024; review date 13.10.2024

АБСТРАКТ

Nitric oxide (NO) is a cellular signaling molecule that causes smooth muscle relaxation in the vascular wall. Inhaled NO (iNO) has been used in intensive care for more than three decades. In Russia, this method was tested in the late 1990s. iNO acts as a selective pulmonary vasodilator, it effectively reduces pulmonary artery pressure and intra-pulmonary blood shunting. In patients with acute respiratory distress syndrome, iNO is used to improve oxygenation, but its role remains controversial. In cardiac surgery, numerous studies have reported the positive effect of iNO on pulmonary hypertension and the elimination of dysfunction and/or insufficiency of the right ventricle. Yet, various studies have failed to demonstrate significant differences in long-term clinical outcomes. Many clinical applications have been proposed at using iNO as a preventive measure for ischemic-reperfusion injury of various organs associated with cardio-pulmonary bypass. iNO has been used with evidence-based efficacy in neonatology in infants with persistent pulmonary hypertension. Yet, various studies have failed to demonstrate significant differences in long-term clinical outcomes for different use cases and applications in critical care medicine. Further studies of iNO are needed, possibly based on the phenotyping of patients' sensitivity to iNO.

Keywords: inhaled nitric oxide, selective pulmonary vasodilation, acute respiratory distress syndrome, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, organoprotection, ischemia-reperfusion

For citation: Kozlov I. A. Inhaled nitric oxide: are expectations justified? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 17–23. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-17-23>.

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

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

Введение

В последние несколько лет заметно увеличилось количество отечественных публикаций, посвященных терапии ингаляционным оксидом азота (иNO). Среди таких публикаций нарративные обзоры литературы [7, 8, 9, 12], экспериментальные работы [3, 14, 15] и клинические исследования с различным дизайном [1, 2, 10, 11, 16]. Подробно анализировать эти научные статьи не будем, так как читатели могут легко самостоятельно ознакомиться с их содержанием. Отметим лишь, что многие публикации отличает максимально оптимистичный тон и уверенность авторов в потенциальных положительных эффектах иNO в различных клинических ситуациях – при остром респираторном

дистресс-синдроме (ОРДС), для органопroteкции, лечения острых инфекций и др. в сочетании с безопасностью и практически полным отсутствием побочных эффектов, в том числе при использовании иNO в концентрациях 80–100 ppm и более. Отдельные авторы подчеркивают приоритетность своих исследований и недостаточность научной информации.

В мировой же медицинской науке, напротив, наблюдается определенное охлаждение интереса к лечебному использованию иNO. Это отчетливо прослеживается в современных зарубежных практических руководствах. Например, в рекомендациях Американского торакального общества по лечению ОРДС и Европейского общества интенсивной терапии возможность лечебного применения иNO

не упоминается [23, 27, 36]. Клиницисты Великобритании не рекомендуют использовать эту методику при ОРДС [28], а японские авторы довольно уклончиво формулируют свое мнение [43]: они не рекомендуют иНО для лечения ОРДС, но не запрещают применять методику в качестве экстренной жизнеспасающей меры в стационарах, где ее уже используют. Подсчитано, что во всем мире иНО назначают менее чем 1 из 10 больных с ОРДС средней и тяжелой степени [22]. Не оправдались надежды на высокую лечебную эффективность иНО при COVID-19, о чём свидетельствует, например, такое название статьи, опубликованной в 2022 г.: «Больше вопросов, чем ответов при использовании ингаляционного оксида азота при COVID-19» [41]. Не очень оптимистично выглядит и публикация 2024 г. на другую тему «Ингаляционный НО в кардиохирургии на перепутье: текущая потребность в улучшении понимания механизмов, дизайна клинических испытаний и научных доказательств» [34]. Указание на недостаток научных данных выглядит несколько странно, учитывая, что за 30 лет активного изучения клинической эффективности иНО по данным индексации в PubMed опубликовано более 7000 работ, 2427 из которых – за последние 10 лет. Благодаря этому накоплен большой массив научно-практической информации, полученной в том числе на основе многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, включая Кохрейновские обзоры. Последние далеко не всегда давали те результаты, на которые рассчитывали энтузиасты метода. Попытаемся коротко осветить основные этапы и результаты изучения возможностей иНО в интенсивной терапии.

Использование иНО как селективного вазодилататора малого круга началось на рубеже 1980–1990-х гг. [25], вскоре после установления химической идентичности «продуцируемого эндотелием релаксирующего фактора» и эндогенного NO [30, 35]. Достаточно быстро иНО доказал свою способность корректировать легочную гипертензию, в том числе у новорожденных, оптимизировать функцию правого желудочка, уменьшать внутрилегочное шунтирование крови и улучшать артериальную оксигенацию [48].

В России клиническое изучение иНО началось в 1997 г. и подтвердило описанные за рубежом эффекты [4]. Вполне отчетливо проявились лечебные эффекты иНО при острой правожелудочковой недостаточности пересаженного сердца, а также при непрямом ОРДС после кардиохирургических операций [5, 13]. Уже на этом этапе изучения в ограниченных группах больных с ОРДС было отмечено, что иНО эффективен не во всех наблюдениях [13] и не снижает летальность [6, 13]. Сходные результаты были получены в обсервационном исследовании и другой группой отечественных авторов [17], которые также указали, что некоторые больные являются «нереспондерами».

иНО при ОРДС и COVID-19

Выполненные за рубежом РКИ, посвященные изучению эффектов иНО при ОРДС, стали основой для Кохрейновского обзора 2016 г. [26]. В анализ были включены данные 1275 больных из 14 РКИ. Авторы установили значимое повышение $pO_2/a/FiO_2$ через сутки применения иНО, но не обнаружили влияния последнего на выживаемость больных. Кроме того, у больных, получавших иНО, в 1,6 раза чаще диагностировали острую почечную недостаточность. Эти данные, а также сходные результаты других метаанализов легли в основу упоминавшихся клинических рекомендаций (или их отсутствия) по использованию иНО при ОРДС. В целом, мнение современных клиницистов сводится к тому, что иНО может кратковременно назначаться для купирования рефрактерной артериальной гипоксемии, если другие методы недоступны, или в качестве временной замещающей меры при подготовке к экстракорпоральной мембранный оксигенации [23, 33]. Назначение иНО классифицируют исключительно как резервное жизнеспасающее лечебное воздействие у больных, чувствительных к вазодилатирующими и газообменным эффектам газа («респондеры»).

Предполагались достаточно многочисленные потенциальные преимущества иНО при COVID-19 [8, 38, 49]. В контексте этого варианта повреждения легких акцентировали внимание на возможных противовоспалительных, антивирусных и антимикробных эффектах иНО. Однако недавно завершенное многоцентровое когортное исследование, включившее 1598 больных, кроме значимого улучшения артериальной оксигенации на фоне ингаляции, других положительных эффектов не обнаружило [19]. Подача иНО не влияла на госпитальную и 30-суточную летальность, риск инфекционных осложнений, но повышала риск острого почечного повреждения. Полученные результаты оказались аналогичны данным, полученным у больных с другими вариантами ОРДС, поэтому и отношение многих клиницистов к применению иНО для лечения COVID-19 в настоящее время довольно сдержанное [38, 49]. Эту меру рассматривают в качестве дополнительной, показанной лишь при неэффективности или недоступности других способов респираторной поддержки.

иНО в кардиохирургии

Еще одна область применения иНО – это кардиохирургия, где методика в достаточной степени популярна. Так, по данным Ассоциации детских госпиталей США, в 2019 г. при анализе 40 000 госпитализаций детей в кардиохирургические отделения установлено, что в качестве селективного вазодилататора малого круга иНО назначали 12% больных с легочной гипертензией (ЛГ) и 2% – без ЛГ [44]. При опросе, организованном Европейским обществом анестезиологов и реаниматологов

и Европейской ассоциацией кардиоанестезиологии и интенсивной терапии [34], выявлено, что основными показаниями к применению иНО считают ЛГ и правожелудочковую сердечную недостаточность: на регулярное применение методики при этом варианте дисфункции сердца указали 44% респондентов. От 12% до 34% опрошенных сообщили о профилактическом использовании иНО во время трансплантаций сердца, легких или имплантаций систем для левожелудочкового обхода. В основе популярности иНО лежит клинический опыт и результаты целенаправленных исследований в ограниченных и однородных группах больных. Эти данные, например, подтверждены современными отечественными клиницистами при коррекции сложных врожденных пороков сердца у детей и операциях с искусственным кровообращением у взрослых с ЛГ [1, 2]. Метод, несомненно, эффективен в тех клинических ситуациях, где селективная вазодилатация малого круга и уменьшение внутрилегочного шунтирования обеспечивают условия для относительно быстрого восстановления нормальной функции миокарда и/или легких. Это может сократить время инотропной поддержки и/или ИВЛ, а в отдельных наблюдениях предотвратить летальный исход. Однако обширные многоцентровые РКИ и метаанализы, как правило, не обнаруживают положительного влияния ингаляций лечебного газа на выживаемость различных категорий кардиохирургических больных [39, 46]. Отдельные авторы описывают сокращение при использовании иНО времени ИВЛ [39, 46] и нахождения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [39]. Другие метаанализы не подтверждают сокращение времени госпитализации в ОИТ и в стационаре [46].

Наряду с ингаляционным введением иНО значимое внимание клиницистов привлекает подача газа во время искусственного кровообращения (ИК) в оксигенатор аппарата ИК. Посылкой для такого назначения иНО является желание достичь в течение ИК системной органопroteкции, уменьшив выраженность ишемически-реперфузионного повреждения жизненно важных органов (миокард, почки, легкие, кишечник) [9, 32, 34, 37]. Наличие у иНО органопротективных эффектов показано в целом ряде экспериментальных и небольших, как правило, одноцентровых клинических исследований. Подробный анализ этих эффектов не входит в нашу задачу, тем более что многие из них подробно проанализированы в фундаментальных нарративных обзорах отечественных авторов [7, 9, 12]. К сожалению, результаты многоцентровых РКИ и метаанализов, посвященных клинической эффективности подачи иНО в оксигенатор АИК, выполненные в последние годы по результатам обследования нескольких тысяч больных, оказались довольно скромными и противоречивыми. По данным одних авторов, иНО во время ИК укорачивает ИВЛ [18, 45] и сокращает продолжительность пребывания больных в ОИТ [18]. Другие исследователи не выявили положительного влияния иНО на эти клини-

ческие показатели, а также на продолжительность послеоперационной госпитализации [45, 50]. Авторы недавно завершенного многоцентрового РКИ (NITRIC) у детей младшего возраста, оперированных с ИК, не зарегистрировали при использовании иНО уменьшения показателя «дни, свободные от ИВЛ», частоты острой сердечной недостаточности, послеоперационной тропонинемии, а также благоприятных изменений других клинико-лабораторных показателей [40].

Таким образом, несмотря на широкое внедрение и многолетнее клиническое изучение, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства положительного влияния иНО на важнейшие клинические показатели в кардиохирургии. Высказывают мнение, что это связано с недостатками дизайна исследований, гетерогенностью обследуемых больных, различиями в режимах дозирования и рядом других научно-организационных аспектов [34].

В качестве альтернативного объяснения можно предположить, что неоднозначность результатов связана с принципиальной невозможностью обеспечить универсальный органопротективный эффект иНО в такой сложной патофизиологической ситуации, как ИК. Последнее сопровождается многочисленными биохимическими изменениями [24], в которых нарушения метаболизма эндогенного NO играют важную роль [48]. Однако особенности этих изменений в различных органах могут существенно варьироваться [32]. Во время ИК возможна реализация процессов, сопровождающихся гиперпродукцией NO [24, 32], когда избыток последнего становится патологическим фактором. Целесообразность назначения иНО на фоне таких патофизиологических реакций вызывает большие сомнения. Например, в одной из экспериментальных работ описана дестабилизация гемодинамики при подаче иНО во время ИК [29]. Особенности метаболических нарушений, связанных с эндогенным NO, могут определять индивидуальную чувствительность к лечебному газу и известный феномен «нереспондеров».

Кроме того, разрабатывая органопротективные меры, следует учитывать, что причинами органной дисфункции при ИК могут быть не только ишемия-реперфузия, но и целый ряд других патофизиологических реакций. В полной мере это, например, относится к острому повреждению почек [47], для протекции которых апробирован иНО [32, 34]. Еще сложнее обстоит дело с миокардом. Защита последнего зависит от варианта кардиоплегии, температурного режима, состояния коронарных артерий и некоронарного кровотока, выраженности хирургической травмы и ряда других факторов. Даже в отсутствии таких воздействий кардиопротективные эффекты иНО остаются спорными. Попытка использовать иНО для улучшения исходов острого инфаркта миокарда, предпринятая в многоцентровом РКИ (NOMI), успехом не увенчалась [31]. В связи с изложенным, нельзя исключить, что иНО, сохранив свою роль селективного вазодилататора малого круга, так

и не станет стандартным компонентом органопротекции у кардиохирургических больных.

Редкие варианты применения иНО

Отдельные авторы делают попытки использовать иНО для лечения серповидно-клеточной анемии, церебральной малярии, патологических последствий внутрисудистого гемолиза и трансфузий эритроцитарной массы длительных сроков хранения, а также для нейропротекции после сердечно-легочной реанимации [37, 48]. Все эти варианты применения иНО имеют более или менее убедительное экспериментальное и/или экспериментально-клиническое обоснование, но об их реальном внедрении в практику пока речь не идет.

иНО у новорожденных

Применение иНО в перинатологии является сложной самостоятельной областью интенсивной медицины. Анализ многочисленных публикаций по этой тематике, несомненно, является прерогативой специалистов-неонатологов. Поэтому ограничимся лишь самой общей информацией. Накоплен большой массив научной информации, подтверждающей эффективность иНО при гипоксемической дыхательной недостаточности новорожденных, продемонстрировано улучшение артериальной оксигенации и снижение потребности в экстракорпоральной мембранный оксигенации [37]. Показана эффективность иНО при персистирующей легочной гипертензии у доношенных и недоношенных новорожденных [20]. Продолжаются исследования и некоторое расширение использования иНО, в том числе и по новым показаниям, у отдельных категорий новорожденных [42]. Например, на Тайване в период с 2004 по 2019 гг. при гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных с экстремально низкой массой тела частота назначения иНО возросла с 3,3 до 8,4% [21]. Однако есть страны, в которых применение методики сокращается. иНО в перинатологии, несомненно, сохраняет большое практическое значение, хотя и в этой области есть свои проблемы и ограничения.

Проблемы и ограничения иНО-терапии

По мнению многих исследователей, противопоказания к назначению иНО немногочисленны. К ним относятся метгемоглобинемия, верифицированные ферментопатии (снижение активности метгемоглобинредуктазы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и кардиогенный отек легких, так как вазодилатация в малом круге может увеличить приток крови к левому предсердium, усугубить левожелудочковую сердечную недостаточность и венозный застой в легких.

Используя методику, следует помнить, что иНО является не только свободнорадикальной молекулой с

окислительными свойствами, но и токсичным веществом (III класс химической опасности). При контакте иНО с кислородом происходит образование высокотоксичного NO₂. Безусловно, риск токсических эффектов при ингаляции используемых в интенсивной медицине концентраций лечебного газа минимален, тем не менее, мониторинг иНО и NO₂ является строго обязательным. По мере увеличения дозировки возрастает вероятность накопления NO₂ и риск развития метгемоглобинемии, хотя описана возможность последней при обычном режиме дозирования иНО и в отсутствии у больного каких-либо ферментопатий. Кроме того, длительное назначение даже низких концентраций иНО при ОРДС различной этиологии повышает риск почечной недостаточности.

Сложности в клиническом изучении иНО создает и то, что в Российской Федерации этот газ не внесен в Государственный реестр лекарственных средств, соответственно не утверждены показания и противопоказания к его назначению, рекомендуемые и максимальные дозировки, а также меры предосторожности.

Заключение

В заключение отметим, что после присуждения в 1998 г. R. F. Furchtgott, L. J. Ignarro и F. Murad Нобелевской премии за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе глубоко изучены многочисленные эффекты эндогенного иНО в физиологических и патофизиологических процессах. Однако расширение представлений о важнейшей регуляторной роли иНО не привело к существенному изменению ситуации с практическим применением иНО. Последний уверенно сохраняет свое значение как селективный вазодилататор малого круга, обеспечивающий снижение легочного сосудистого сопротивления, улучшение функции правого желудочка и уменьшение внутрилегочного шунтирования крови. Органопротективный, противовоспалительный и иммуномодулирующий, антимикробный, антиагрегантный и некоторые другие эффекты иНО остаются предметом продолжающихся исследований, которые далеко не всегда оправдывают ожидания, и дискуссий. Аргументировано высказываются и энтузиасты, и противники метода. Научные представления об изменениях метаболизма иНО при различных заболеваниях и критических состояниях все еще остаются неполными. Кроме того, даже наличие тех или иных иНО-дeterminированных функциональных изменений не указывает на обязательную клиническую эффективность иНО. Можно предположить, что в будущем целесообразно не продолжать попытки внедрить в практику универсальные стандартизованные методики применения иНО, а более углубленно изучать фундаментальные механизмы, определяющие реакцию на иНО или ее отсутствие у отдельных пациентов в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов. Козлов И. А. является членом редакционной коллегии журнала ВАиР с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявлял.

Conflict of Interest. Kozlov I. A. has been a member of the editorial board of the VAIR journal since 2017, but has nothing to do with its decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Баутин А. Е., Селемир В. Д., Нургалиева А. И. и др. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 98–107. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-98-107>.
- Баутин А. Е., Селемир В. Д., Шафиков А. И. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 38–50. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>.
- Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Каменщиков Н. О. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудителей госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 32–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2424>.
- Козлов И. А., Попцов В. Н. Клиническое использование ингаляционной окиси азота. Обзор литературы и первые клинические наблюдения // Анест. и реаниматол. – 1997. – № 5. – С. 80–88. PMID: 9432900.
- Козлов И. А., Попцов В. Н. Ингаляционная окись азота при трансплантации сердца // Анест. и реаниматол. – 1999. – № 5. – С. 9–12. PMID: 10560143.
- Козлов И. А., Попцов В. Н. Сочетанная терапия оксидом азота и сурфактантом-BL при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 15–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-15-20>.
- Мандель И. А., Яворовский А. Г., Выжигина М. А. и др. Системная органопroteкция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 104–114. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114>.
- Нгуен Х. К., Позднякова Д. Д., Барanova И. А., Чучалин А. Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 454–463. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4305>.
- Пичугин В. В., Баутин А. Е., Домнин С. Е. и др. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 108–116. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-108-116>.
- Пичугин В. В., Дерюгина А. В., Домнин С. Е. и др. Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 1. – С. 32–41. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41>.
- Пичугин В. В., Домнин С. Е., Сандалкин Е. В. и др. Подмешивание оксида азота в ЭКМО для лечения критической ОСН // СТМ. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 57–63. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06>.
- Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Мандель И. А. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 2. – С. 34–47. <https://doi.org/10.17116/anaesthesia201902134>.
- Попцов В. Н. Гемодинамика и газообменные эффекты ингаляционного оксида азота при ОРДС у кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 14–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-2-14-19>.
- Те М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К. и др. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некротоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 26–33. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>.
- Чурилина Е. А., Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О. и др. Влияние оксида азота на степень повреждения ткани кишечника и структурной организа-

REFERENCES

- Bautin A. E., Selemir V. D., Nurgalieva A. I. et al. Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: singlecenter retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 3, pp. 98–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-98-107>.
- Bautin A. E., Selemir V. D., Shafikova A. I. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the post-operative period of cardiac surgery. *Translational Medicine*, 2021, vol. 8, no. 1, pp. 38–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>.
- Kalashnikova T. P., Arsenyeva I. A., Kamenshchikov N. O. et al. Antibacterial effect of nitric oxide on the causative agents of hospital-acquired pneumonia, no. Experimental Study). *General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 3, pp. 32–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2424>.
- Kozlov I. A., Popsov V. N. Clinical use of nitric oxide inhalation. Review of the literature and initial clinical experiences. *Anesteziol Reanimatol*, 1997, no. 5, pp. 80–88. (In Russ.). PMID: 9432900.
- Kozlov I. A., Popsov V. N. Ingaliatsionnaia okis' azota pri transplantatsii serdtsa [Inhalation nitric oxide during heart transplantation]. *Anesteziol Reanimatol*, 1999, no. 5, pp. 9–14. (In Russ.). PMID: 10560143.
- Kozlov I. A., Popsov V. N. Surfactant-BL and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in cardiac surgical patients. *Anesteziol Reanimatol*, 2005, vol. 1, no. 6, pp. 38–41. (In Russ.). PMID: 16499105. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-15-20>.
- Mandel I. A., Yavorovsky A. G., Vyzhigina M. A. et al. Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 104–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114>.
- Nguyen H. C., Pozdnyakova D. D., Baranova I. A., Chuchalin A. G. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonologiya*, 2024, vol. 34, no. 3, pp. 454–463. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4305>.
- Pichugin V. V., Bautin A. E., Domnin S. E. et al. Delivery of gaseous nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit: experimental and clinical data: a review. *Annals of Critical Care*, 2021, no. 3, pp. 108–116. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-108-116>.
- Pichugin V. V., Deryugina A. V., Domnin S. E. et al. The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients. *Pulmonologiya*, 2024, vol. 34, no. 1, pp. 32–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41>.
- Pichugin V. V., Domnin S. E., Sandalkin E. V. et al. Nitrogen oxide-added extracorporeal membrane oxygenation for treating critical acute heart failure after cardiac surgery. *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06>.
- Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O., Mandel I. A. Nitric oxide application for myocardial protection in coronary artery disease. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 2, pp. 34–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesia201902134>.
- Poptsov V. N. Hemodynamics and gas exchange effects of inhaled nitrous oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*, 2006, vol. 2, no. 2, pp. 14–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-2-14-19>.
- Tyo M. A., Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K. et al. The influence of nitric oxide delivery on the processes of apoptosis, necrosis and pyroptosis in the renal parenchyma after simulating cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>.
- Churilina E. A., Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O. et al. The effect of nitric oxide on intestinal tissue damage and erythrocyte mem-

- ции мембран эритроцитов при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное рандомизированное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2024. – № 3. – С. 48–60. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-48-60>.
16. Шень Н. П., Витик А. А., Артемчук А. В. и др. Опыт применения оксида азота у пациента с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком и отеком легких (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 109–116. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-109-116>.
 17. Штабницик В. А., Чучалин А. Г. Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 180–186. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186>.
 18. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J. M. et al. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients // Eur J Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 79, № 11. – P. 1425–1442. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03554-9>.
 19. Al Sulaiman K., Korayem G. B., Altebainawi A. F. et al. Evaluation of inhaled nitric oxide (iNO) treatment for moderate-to-severe ARDS in critically ill patients with COVID-19: a multicenter cohort study // Crit Care. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 304. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04158-y>.
 20. Cookson M. W., Kinsella J. P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension // Clin Perinatol. – 2024. – Vol. 51, № 1. – P. 95–111. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.11.001>.
 21. Chang Y. T., Liu J. R., Chen W. M. et al. First-year outcomes of very low birth weight preterm singleton infants with hypoxic respiratory failure treated with milrinone and inhaled nitric oxide (iNO) compared to iNO alone: A nationwide retrospective study // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, № 5. – e0297137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297137>.
 22. Duggal A., Rezoagli E., Pham T. et al. Patterns of use of adjunctive therapies in patients with early moderate to severe ARDS: Insights from the Lung Safe Study // Chest. – 2020. – Vol. 157, № 6. – P. 1497–1505. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.041>.
 23. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E. C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 195, № 9. – P. 1253–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
 24. Ferreira L. O., Vasconcelos V. W., Lima J. S. et al. Biochemical changes in cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: new insights // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 1506. <https://doi.org/10.3390/jpm13101506>.
 25. Frostell C., Fratacci M. D., Wain J. C. et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction // Circulation. – 1991. – Vol. 83, № 6. – P. 2038–2047. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.6.2038>.
 26. Gebilstorf F., Karam O., Wetterslev J. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 6. – CD002787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>.
 27. Grasselli G., Calfee C. S., Camporota L. et al. European society of intensive care medicine taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies // Intensive Care Med. – 2023. – Vol. 49, № 7. – P. 727–759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>.
 28. Griffiths M. J. D., McAuley D. F., Perkins G. D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome // BMJ Open Respir Res. – 2019. – Vol. 6, № 1. – e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.
 29. Hubble C. L., Cheifetz I. M., Craig D. M. et al. Inhaled nitric oxide results in deteriorating hemodynamics when administered during cardiopulmonary bypass in neonatal swine // Pediatr Crit Care Med. – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 157–162. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000112377.90107.97>.
 30. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc Natl Acad Sci USA. – 1987. – Vol. 84, № 24. – P. 9265–9269. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>.
 31. 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, № 29. – P. 2717–2725. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy232>.
 32. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in cardiac surgery: a review article // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 1085. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041085>.
 33. Monsalve-Naharro J. Á., Domingo-Chiva E., García Castillo S. et al. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome // Farm Hosp. – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 292–312. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.2.10533>.
 34. branes when modeling cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: an experimental randomized study. Annals of Critical Care, 2024, vol. 3, pp. 48–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-48-60>.
 35. Shen N. P., Vitik A. A., Artemchuk A. V. et al. Experience of using nitric oxide in a patient with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and pulmonary edema, no. clinical case). Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2024, vol. 21, № 3, pp. 109–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-109-116>.
 36. Shtabnitskiy V. A., Chuchalin A. G. Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome. Pulmonologiya, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 180–186. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186>.
 37. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J. M. et al. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. Eur J Clin Pharmacol, 2023, vol. 79, no. 11, pp. 1425–1442. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03554-9>.
 38. Al Sulaiman K., Korayem G. B., Altebainawi A. F. et al. Evaluation of inhaled nitric oxide, no. iNO) treatment for moderate-to-severe ARDS in critically ill patients with COVID-19: a multicenter cohort study. Crit Care, 2022, vol. 26, no. 1, pp. 304. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04158-y>.
 39. Cookson M. W., Kinsella J. P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. Clin Perinatol, 2024, vol. 51, no. 1, pp. 95–111. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.11.001>.
 40. Chang Y. T., Liu J. R., Chen W. M. et al. First-year outcomes of very low birth weight preterm singleton infants with hypoxic respiratory failure treated with milrinone and inhaled nitric oxide (iNO) compared to iNO alone: A nationwide retrospective study. PLoS One, 2024, vol. 19, no. 5, e0297137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297137>.
 41. Duggal A., Rezoagli E., Pham T. et al. Patterns of use of adjunctive therapies in patients with early moderate to severe ARDS: Insights from the Lung Safe Study. Chest, 2020, vol. 157, no. 6, pp. 1497–1505. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.041>.
 42. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E. C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 2017, vol. 195, no. 9, pp. 1253–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
 43. Ferreira L. O., Vasconcelos V. W., Lima J. S. et al. Biochemical changes in cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: new insights. J Pers Med, 2023, vol. 13, no. 10, pp. 1506. <https://doi.org/10.3390/jpm13101506>.
 44. Frostell C., Fratacci M. D., Wain J. C. et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation, 1991, vol. 83, no. 6, pp. 2038–2047. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.6.2038>.
 45. Gebilstorf F., Karam O., Wetterslev J. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Database Syst Rev, 2016, vol. 6, CD002787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>.
 46. Grasselli G., Calfee C. S., Camporota L. et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med, 2023, vol. 49, no. 7, pp. 727–759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>.
 47. Griffiths M. J. D., McAuley D. F., Perkins G. D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res, 2019, vol. 6, no. 1, e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.
 48. Hubble C. L., Cheifetz I. M., Craig D. M. et al. Inhaled nitric oxide results in deteriorating hemodynamics when administered during cardiopulmonary bypass in neonatal swine. Pediatr Crit Care Med, 2004, vol. 5, no. 2, pp. 157–162. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000112377.90107.97>.
 49. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, vol. 84, no. 24, pp. 9265–9269. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>.
 50. 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, no. 29, pp. 2717–2725. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy232>.
 51. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in cardiac surgery: a review article. Biomedicines, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 1085. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041085>.
 52. Monsalve-Naharro J. Á., Domingo-Chiva E., García Castillo S. et al. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Farm Hosp, 2017, vol. 41, no. 2, pp. 292–312. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.2.10533>.

34. Muenster S., Zarragoikoetxea I., Moscatelli A. et al. Inhaled NO at a cross-roads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence // *Front Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 11. – 1374635. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374635>.
35. Palmer R. M., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* – 1987. – Vol. 327, № 6122. – P. 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>. PMID: 3495737.
36. Qadir N., Sahetya S., Munshi L. et al. An Update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 209, № 1. – P. 24–36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202311-2011ST>.
37. Redaelli S., Magliocca A., Malhotra R. et al. Nitric oxide: Clinical applications in critically ill patients // *Nitric Oxide.* – 2022. – Vol. 121. – P. 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.01.007>.
38. Redaelli S., Pozzi M., Giani M. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* – 2023. – Vol. 36, № 3. – P. 112–126. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0058>.
39. 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. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.
40. Schlapbach L. J., Gibbons K. S., Horton S. B. et al. Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: the NITRIC randomized clinical trial // *JAMA.* – 2022. – Vol. 328, № 1. – P. 38–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9376>.
41. Shei R. J., Baranauskas M. N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19 // *Nitric Oxide.* – 2022. – Vol. 124. – P. 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.05.001>.
42. Sherlock L. G., Wright C. J., Kinsella J. P. et al. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound // *Nitric Oxide.* – 2020. – Vol. 95. – P. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.12.001>.
43. Tasaka S., Ohshima S., Takeuchi M. et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021 // *J Intensive Care.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 32. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00615-6>.
44. Wong J., Loomba R. S., Evey L. et al. Postoperative inhaled nitric oxide does not decrease length of stay in pediatric cardiac surgery admissions // *Pediatr Cardiol.* – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 1559–1568. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02187-z>.
45. 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. – e19007. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19007>.
46. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z. et al. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis // *Nitric Oxide.* – 2024. – Vol. 146. – P. 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.03.004>.
47. Yang X., Zhu L., Pan H., Yang Y. Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention // *Ren Fail.* – 2024. – Vol. 46, № 1. – P. 2331062. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2331062>.
48. Yu B., Ichinose F., Bloch D. B. et al. Inhaled nitric oxide // *Br J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176, № 2. – P. 246–255. <https://doi.org/10.1111/bph.14512>.
49. Zhao Y., Li C., Zhang S. et al. Inhaled nitric oxide: can it serve as a savior for COVID-19 and related respiratory and cardiovascular diseases? // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – 1277552. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1277552>.
50. Zhao M., Zhang Q., Lin Y. et al. Impact of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on pediatric heart surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiothorac Surg.* – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 461. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02953-y>.
34. Muenster S., Zarragoikoetxea I., Moscatelli A. et al. Inhaled NO at a cross-roads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence // *Front Cardiovasc Med.* – 2024, vol. 11, 1374635. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374635>.
35. Palmer R. M., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987, vol. 327, no. 6122, pp. 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>. PMID: 3495737.
36. Qadir N., Sahetya S., Munshi L. et al. An Update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2024, vol. 209, № 1. – P. 24–36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202311-2011ST>.
37. Redaelli S., Magliocca A., Malhotra R. et al. Nitric oxide: Clinical applications in critically ill patients. *Nitric Oxide.* 2022, vol. 121, pp. 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.01.007>.
38. Redaelli S., Pozzi M., Giani M. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2023, vol. 36, no. 3, pp. 112–126. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0058>.
39. 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. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.
40. Schlapbach L. J., Gibbons K. S., Horton S. B. et al. Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: the NITRIC randomized clinical trial. *JAMA.* 2022, vol. 328, no. 1, pp. 38–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9376>.
41. Shei R. J., Baranauskas M. N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide.* 2022, vol. 124, pp. 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.05.001>.
42. Sherlock L. G., Wright C. J., Kinsella J. P. et al. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. *Nitric Oxide.* 2020, vol. 95, pp. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.12.001>.
43. Tasaka S., Ohshima S., Takeuchi M. et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care.* 2022, vol. 10, no. 1, pp. 32. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00615-6>.
44. Wong J., Loomba R. S., Evey L. et al. Postoperative inhaled nitric oxide does not decrease length of stay in pediatric cardiac surgery admissions. *Pediatr Cardiol.* 2019, vol. 40, no. 8, pp. 1559–1568. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02187-z>.
45. 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, e19007. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19007>.
46. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z. et al. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2024, vol. 146, pp. 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.03.004>.
47. Yang X., Zhu L., Pan H., Yang Y. Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention. *Ren Fail.* 2024, vol. 46, no. 1, pp. 2331062. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2331062>.
48. Yu B., Ichinose F., Bloch D. B. et al. Inhaled nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 2019, vol. 176, no. 2, pp. 246–255. <https://doi.org/10.1111/bph.14512>.
49. Zhao Y., Li C., Zhang S. et al. Inhaled nitric oxide: can it serve as a savior for COVID-19 and related respiratory and cardiovascular diseases? *Front Microbiol.* 2023, vol. 14, 1277552. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1277552>.
50. Zhao M., Zhang Q., Lin Y. et al. Impact of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on pediatric heart surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg.* 2024, vol. 19, no. 1, pp. 461. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02953-y>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Козлов Игорь Александрович

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202



Интенсивность боли и показатели стресса после тотального цементного эндопротезирования коленного сустава при эпидуральном применении морфина: проспективное рандомизированное исследование

С. В. СОКОЛОВ^{1*}, В. А. ГЛУЩЕНКО^{2,3}

¹ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 31.08.2024 г.; дата рецензирования 27.09.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – выполнена объективная оценка уровня болевого синдрома после тотального цементного эндопротезирования коленного сустава при эпидуральной анальгезии 0,2% раствором ropivacaïna и при эпидуральной анальгезии комбинацией 0,2% раствора ropivacaïna с морфином.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 пациентов, перенесших тотальное цементное эндопротезирование коленного сустава по поводу гонартроза в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии. Пациентам контрольной группы ($n = 30$) послеоперационное обезболивание выполняли 0,2% раствором ropivacaïna эпидурально через катетер на уровне $L_{2-3} - L_{1-2}$ в виде болюса с последующей постоянной инфузией. Пациентам основной группы ($n = 30$) анальгезию выполняли по той же методике, но с применением раствора морфина 1% – 0,3 мл (3 mg) в составе болюса 0,2% раствора ropivacaïna эпидурально. Гемодинамика пациентов, объем интраоперационной кровопотери, инфузционная терапия были однородными ввиду тщательно отработанной методики оперативного вмешательства, не имели значимых различий и не учитывались при публикации данных. Исследовали уровень гликемии и кортизола венозной крови в день операции (за 1 час до операции и через 4 часа после операции), возраст, уровень болевого синдрома по числовая-рейтинговой шкале (ЧРШ). Статистическую обработку выполняли программным обеспечением MedCalc Software Ltd.

Результаты. В послеоперационном периоде уровень кортизола венозной крови у пациентов основной группы составил 486,2 [470,6; 494,5] нмоль/л, а у пациентов контрольной группы – 876,8 [803,7; 918,7] нмоль/л ($p < 0,001$ по U-критерию Манна–Уитни); интенсивность боли по числовая-рейтинговой шкале в основной группе составила 1 [1; 1,5] балл, в контрольной 4 [3; 5] балла ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни). Также выявлена корреляция значения гликемии и уровня боли по ЧРШ в послеоперационном периоде (коэффициент Спирмена $r = 0,669$, 95% ДИ = 0,499–0,789, $p < 0,0001$).

Выводы. В результате исследования установлено, что эпидуральная анальгезия с применением морфина приводит к меньшему повышению уровня глюкозы и кортизола в послеоперационном периоде, меньшим значениям уровня боли при субъективной оценке с помощью числовой рейтинговой шкалы, что свидетельствует о высоком качестве обезболивания.

Ключевые слова: морфин, эпидуральная анальгезия, болевой синдром, артрапластика, коленный сустав, стресс, глюкоза, кортизол

Для цитирования: Соколов С. В., Глущенко В. А. Интенсивность боли и показатели стресса после тотального цементного эндопротезирования коленного сустава при эпидуральном применении морфина: проспективное рандомизированное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 24–31. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-24-31>.

Pain intensity and stress indicators after cemented total knee replacement with epidural application of morphine: prospective randomized study

SERGEI V. SOKOLOV^{1*}, VLADIMIR A. GLUSHCHENKO^{2,3}

¹ Hospital for War Veterans, Saint Petersburg, Russia

² N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 31.08.2024; review date 27.09.2024

ABSTRACT

The **objective** to perform the objective assessment of the intensity of pain syndrome after cemented total knee replacement with epidural analgesia with 0.2% ropivacaine solution and epidural analgesia with a combination of 0.2% ropivacaine solution with morphine was performed.

Materials and methods. The study included 60 patients who underwent cemented total knee replacement for gonarthrosis under combined spinal-epidural anesthesia. In patients of the control group ($n = 30$), postoperative anesthesia was performed with 0.2% ropivacaine solution epidural through a catheter at the $L_{2-3} - L_{1-2}$ level in the form of a bolus followed by constant infusion. In patients of the main group ($n = 30$), analgesia was performed according to the same technique, but using a morphine solution of 1% – 0.3 ml (3mg) as part of a bolus of 0.2% ropivacaine solution epidural. The hemodynamics of the patients, the volume of intraoperative blood loss, and infusion therapy were homogeneous due to the carefully developed surgical procedure, had no significant differences and were not taken into account when publishing the data. The level of glycemia and cortisol in venous blood on the day of surgery (1 hour before surgery and 4 hours after surgery), age, and pain intensity on a numerical rating scale (NRS) were studied. Statistical processing was performed by MedCalc Software Ltd.

Results. In the postoperative period, the level of venous blood cortisol in patients of the main group was 486.2 [470.6; 494.5] nmol/l, and in patients of the control group – 876.8 [803.7; 918.7] nmol/l ($p < 0.001$ according to the Mann–Whitney U-criterion); pain intensity on the numerical rating scale in the main group was 1 [1; 1.5] score, in the control group was 4 [3; 5] scores ($p < 0.001$, U–Mann–Whitney criterion). There was also a correlation between the value of glycemia and the pain intensity by NRS in the postoperative period (Spearman's coefficient $r = 0.669$, 95% CI = 0.499–0.789, $p < 0.0001$).

Conclusions. As a result of the study, it was found that epidural analgesia with morphine leads to a lower increase in glucose and cortisol levels in the postoperative period, lower pain intensity when subjectively assessed using the numerical rating scale, which indicates a high quality of anesthesia.

Keywords: morphine, epidural analgesia, pain syndrome, arthroplasty, knee joint, stress, glucose, cortisol

For citation: Sokolov S. V., Glushchenko V. A. Pain intensity and stress indicators after cemented total knee replacement with epidural application of morphine: prospective randomized study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 24–31. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-24-31>.

Для корреспонденции:

Сергей Викторович Соколов
E-mail: medical-waste@rambler.ru

Correspondence:

Sergei V. Sokolov
E-mail: medical-waste@rambler.ru

Введение

Одним из аспектов послеоперационного обезболивания является объективная оценка качества анальгезии и выявление такого негативного эффекта болевого синдрома, как избыточная стрессорная реакция организма на боль. Множество предлагаемых методик послеоперационного обезболивания предполагают оценку уровня болевого синдрома по какой-либо из шкал, которые, несмотря на простоту и широкое распространение в клинической практике, подразумевают под собой субъективный компонент. Основная масса имеющихся шкал оценки боли (визуально-аналоговая, числовая рейтинговая шкалы и прочие) достаточно просты, популярны, но в результате влияния субъективного эмоционального компонента способны демонстрировать недостоверные результаты, например, у фармакозависимых пациентов или пациентов с психическими расстройствами [1]. Многочисленные работы показали, что болевой синдром, независимо от его генеза и локализации, приводит к повышению уровня глюкозы и кортизола крови вследствие типовой стрессорной реакции организма [14]. Классическая спинально-эпидуральная анестезия далеко не всегда дает ожидаемый эффект в послеоперационном периоде, поэтому был разработан мультимодальный подход к обезболиванию пациентов, в том числе и методики с нейроаксиальным применением наркотических аналгетиков [2, 9, 11, 12]. Однако существует категория пациентов, указывающих высокие баллы при субъективной оценке уровня послеоперационной боли, несмотря на отсутствие объективных клинических ее проявлений, таких как тахикардия, артериальная гипертензия. Психосоциальные сопутствующие заболевания и поведение, которые могут негативно повлиять на периоперационное управление болью и реабилитацию пациента, включают тревогу, депрессию, апатию и неадаптивные реакции в виде катастрофизации боли [7]. С учетом публикаций, показывающих высокую эффективность нейроаксиального применения опиатов для послеоперационного обезболивания [5, 6, 13], возникает необходимость объективно оценить маркеры стресс-ответа при использовании данных методик в сравнении с классическим регионарным обезболиванием.

Цель исследования – объективно оценить стресс-ответ в зависимости от уровня болевого синдрома после тотального цементного эндопротезиро-

вания коленного сустава при эпидуральной анальгезии 0,2% раствором ропивакaina и комбинацией 0,2% раствора ропивакaina с морфином.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели после одобрения локального этического комитета было выполнено проспективное рандомизированное простое одномоментное исследование, в которое вошли 60 пациентов, перенесших тотальное цементное эндопротезирование коленного сустава в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии за период 2019–2021 гг. Рандомизацию отбора пациентов выполняли по методике случайных чисел.

Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов от 70 лет, наличие установленного на догоспитальном этапе диагноза «гонартроз», подлежащего плановому оперативному лечению, соматический статус не выше III функционального класса по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists).

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе субкомпенсированной и декомпенсированной соматической патологии, сахарный диабет, коагулопатии, индекс массы тела более 40 кг/м² (ожирение IV степени по ВОЗ), IV функциональный класс по классификации ASA, наличие противопоказаний к нейроаксиальной анестезии.

Критериями исключения явились: отказ от участия в исследовании, нарушение протокола исследования.

Пациентам контрольной группы ($n = 30$) анестезию выполняли 0,5% раствором ропивакaina интракраниально в дозе 0,15 мг/кг на уровне L₃₋₄ и дополняли раствором ропивакaina эпидурально через катетер, установленный на уровне L₂₋₃–L₁₋₂ в виде болюса 8,0 мл 0,2% раствора с последующей его непрерывной инфузией со скоростью 4–6 мл/ч. Пациентам основной группы ($n = 30$) анестезию выполняли по аналогичной методике, но в качестве одного из компонентов эпидуральной анальгезии дополнительно применяли раствор морфина 1% – 0,3 мл (3 мг) в составе болюса раствора ропивакaina 0,2% – 8,0 мл эпидурально, после чего также продолжали поддерживающую инфузию 0,2% раствора ропивакaina эпидурально со скоростью 4–6 мл/ч. После выполненного оперативного лечения пациенты

Таблица 1. Антропометрические, возрастные и половые характеристики исследуемых пациентов по группам
Table 1. Anthropometric, age and gender characteristics of the studied patients by groups

Характеристики пациентов	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Количество	8	22	9	21
Возраст, лет	81 [78; 86]	79 [76; 86]	81 [77; 83]	79 [75; 83]
Масса тела, кг	80 [75; 84]	79 [75; 84]	80 [76; 84]	79 [76; 84]
Рост, см	168 [166; 170]	168 [166; 172]	168 [165; 171]	169 [166; 172]

Таблица 2. Сопутствующая патология исследуемых пациентов по группам
Table 2. Concomitant pathology of the studied patients by groups

Сопутствующая соматическая патология	Основная группа, n = 30	Контрольная группа, n = 30
Ишемическая болезнь сердца	30 (100%)	30 (100%)
Гипертоническая болезнь	30 (100%)	30 (100%)
Хронический бронхит	9 (30%)	9 (30%)
Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит	11 (36,7%)	10 (33,4%)
Ожирение I ст. (по ИМТ, ВОЗ, 1997 г.)	18 (60%)	19 (63,3%)
Ревматоидный артрит	1 (3,3%)	1 (3,3%)

находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 24 часов с целью послеоперационного наблюдения. Все пациенты соответствовали соматическому статусу III по ASA. Все пациенты получали инсуффляцию увлажненного кислорода с потоком 3 л/мин через носовые катетеры в течение первых двух часов после операции. Пациентам проводили мониторинг жизненно важных показателей по рекомендациям ASA на всех этапах оперативного лечения и наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Исследовали такие параметры, как возраст, SpO₂, уровень болевого синдрома по числовой-рейтинговой шкале (ЧРШ), уровень глюкозы и кортизола венозной крови за 1 час до операции и через 4 часа после операции на аппарате Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария. В случае недостаточности нейроаксиального обезболивания при уровне боли 3 балла по ЧРШ мы дополнительно применяли ненаркотические анальгетики (кетопрофен) внутримышечно; при уровне боли 4 балла и более по ЧРШ – дополнительно назначался раствор морфина внутримышечно.

В течение пяти суток после операции проводился мониторинг послеоперационных соматических осложнений. Нормальность распределения полученных данных определяли по критерию Шапиро–Уилка. Полученные в ходе исследования данные имели распределение, отличное от нормального и были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]); для выявления различий между группами использовали U-критерий Манна–Уитни, для выявления различий по числу осложнений между группами пациентов применяли критерий χ-квадрат Пирсона. Корреляцию полученных данных устанавливали с помощью г-критерия Спирмена. Различия считали значимыми при уровне значимости p < 0,05. Для обработки данных было использовано программное обеспечение MedCalc Software Ltd.

Результаты

Возраст, пол и антропометрические данные пациентов представлены в табл. 1.

Сопутствующая патология у пациентов, принявших участие в исследовании, указана в табл. 2. Такие изучаемые параметры, как длительность операции, интраоперационная кровопотеря, объем интраоперационной инфузационной терапии, а также данные мониторинга на наиболее травматичном этапе операции (обработка костного канала и имплантация компонентов эндопротеза), среднее артериальное давление (САД), частота дыхательных движений (ЧДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем потоке крови (SpO₂), представлены в табл. 3.

Гемодинамика пациентов, объем интраоперационной кровопотери, инфузционная терапия были однородными ввиду тщательно отработанной методики оперативного вмешательства, не имели статистически значимых различий и не учитывались при публикации данных. Частота дыхания и сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем потоке крови (SpO₂) пациентов обеих групп также не имели статистически значимых различий. Последоперационная кровопотеря отсутствовала в связи с применением методики оперативного лечения без дренирования операционной раны. Уровень глюкозы крови до операции у пациентов основной и контрольной групп составил в основной группе 4,8 [4,6; 5,15] ммоль/л; в контрольной группе 4,8 [4,6; 5,4] ммоль/л и не имел статистически значимых различий (p = 0,5712 по U-критерию Манна–Уитни). В послеоперационном периоде уровень глюкозы крови у пациентов основной группы составил 5,4 [4,8; 5,7] ммоль/л, в контрольной группе 8,2 [6,8; 8,4] ммоль/л (p < 0,001 по U-критерию Манна–Уитни) (рис. 1).

Таблица 3. Данные мониторинга пациентов исследуемых групп

Table 3. Monitoring data for patients in the study groups

Клинический параметр	Основная группа, n = 30	Контрольная группа, n = 30	p
Длительность операции	80 [75; 80]	80 [75; 80]	0,6
Объем операционной кровопотери	200 [200; 250]	200 [200; 250]	0,9
Объем интраоперационной инфузии	900 [800; 900]	850 [800; 900]	0,8
САД	70 [70; 78]	70 [65; 80]	0,5
ЧСС	80 [75; 80]	80 [75; 80]	0,4
ЧДД	18 [16; 18]	18 [16; 18]	0,8
SpO ₂	97 [97; 98]	97 [97; 98]	1,0

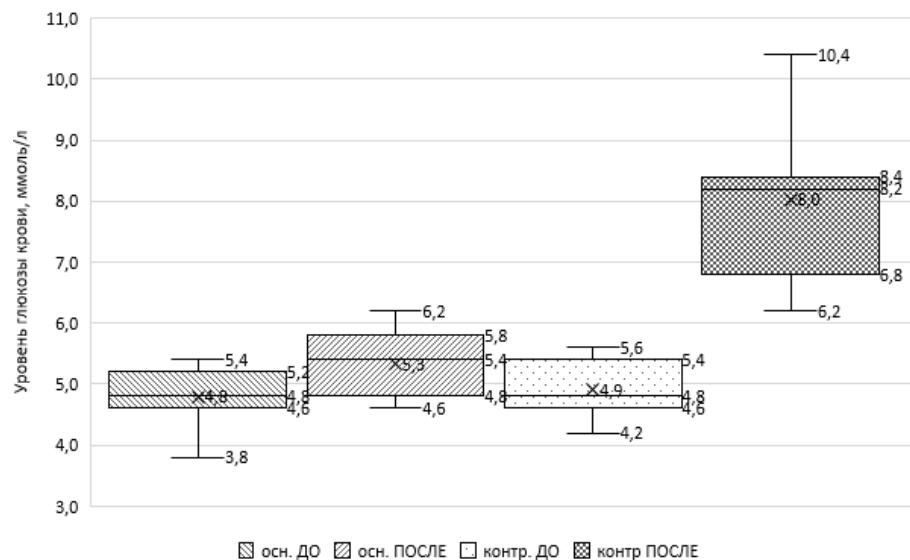
**Рис. 1.** Уровень глюкозы крови до и после операции в исследуемых группах (составлено автором)

Fig. 1. Blood glucose levels before and after surgery in the study groups (compiled by the author)

Изучение уровня кортизола в венозной крови исследуемых групп пациентов до операции показало, что у пациентов основной группы содержание кортизола в венозной крови составило 588,2 [569,8; 605,2] нмоль/л; у пациентов контрольной группы содержание кортизола в венозной крови составило 580,4 [564,9; 597,2] нмоль/л. Статистически значимых различий исходного уровня кортизола крови у пациентов основной и контрольной групп не выявлено, $p = 0,5755$ (U-критерий Манна–Уитни).

В послеоперационном периоде уровень кортизола венозной крови у пациентов основной группы составил 486,2 [470,6; 494,5] нмоль/л, а у пациентов контрольной группы – 876,8 [803,7; 918,7] нмоль/л ($p < 0,001$ по U-критерию Манна–Уитни) (рис. 2).

В послеоперационном периоде интенсивность боли по числовой-рейтинговой шкале (ЧРШ) в основной группе составила 1 [1; 1,5] балл, в контрольной 4 [3; 5] балла ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни) (рис. 3). Для купирования болевого синдрома в контрольной группе требовалось применение как нестероидных противовоспалительных средств (при боли до 3 баллов по ЧРШ), так и морфина парентерально (внутримышечно) при боли от 4 баллов по ЧРШ). В основной группе пациентов были отмечены два случая значений боли по ЧРШ 3 и 4 балла, потребовавших

дополнительного применения как нестероидных противовоспалительных средств, так и морфина внутримышечно.

В ходе обработки полученных данных установлена корреляция концентрации кортизола венозной крови пациентов в послеоперационном периоде и уровня боли по ЧРШ, коэффициент Спирмена $r = 0,799$, 95% ДИ = 0,685–0,876, $p < 0,0001$ (рис. 4).

Также выявлена корреляция значения гликемии и уровня боли по ЧРШ в послеоперационном периоде (коэффициент Спирмена $r = 0,669$, 95% ДИ = 0,499–0,789, $p < 0,0001$), что подтверждает связь уровня гликемии и кортизола с интенсивностью боли (рис. 5). Корреляционный анализ выполняли в общей выборке пациентов, без разделения на группы.

Во время проводимого исследования не было зафиксировано таких осложнений, как угнетение дыхания, брадикардия, головная боль. Кожный зуд встречался в основной группе у двух пациентов и не встречался в контрольной группе. Послеоперационная тошнота и рвота в основной группе выявлена у двух пациентов, в контрольной – у трех пациентов.

Статистическая обработка данных по критерию χ^2 показала низкий уровень значимости различий частоты осложнений между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

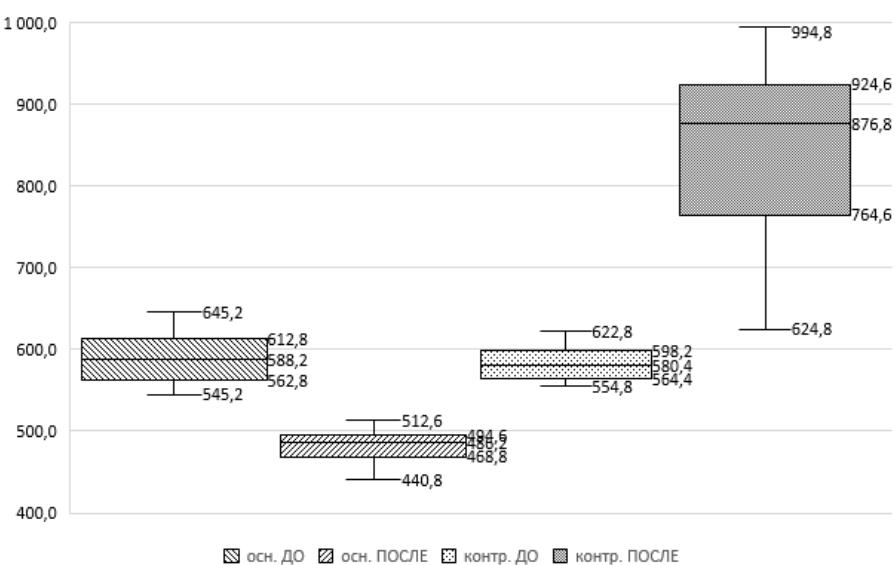


Рис. 2. Уровень кортизола крови до и после операции в исследуемых группах (составлено автором)

Fig. 2. Blood cortisol levels before and after surgery in the study groups (compiled by the author)

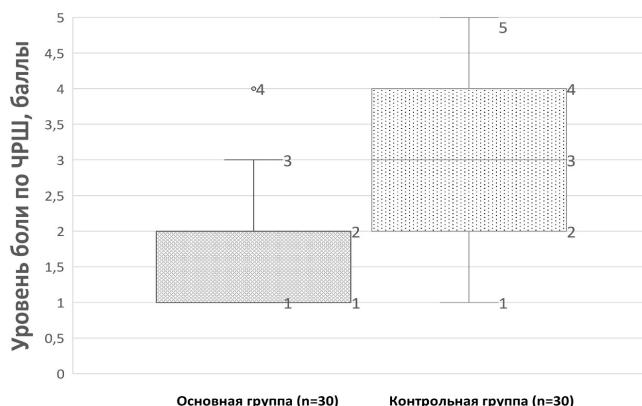


Рис. 3. Уровень боли по ЧРШ в исследуемых группах после операции (составлено автором)

Fig. 3. Pain level according to NRS in the study groups after surgery (compiled by the author)

Обсуждение

Индуцированное болью увеличение секреции кортизола является адаптивной реакцией, имеющей цель мобилизовать восстановительные ресурсы организма, однако чрезмерно высокая или длительно текущая повышенная секреция кортизола может иметь негативные последствия [8].

Полученные в ходе проведенного исследования данные доказывают, что применение морфина в составе регионарной анальгезии значительно снижает уровень послеоперационного болевого синдрома, статистически значимо более низкие показатели концентраций кортизола и глюкозы в крови у пациентов основной группы подтверждают эффективность эпидуральной анальгезии с интраоперационным применением раствора морфина эпидурально с поддерживающей эпидуральной инфузией 0,2% раствора ропивакaina со скоростью 4–6 мл/ч, в отличие от недостаточного анальгетического эффекта эпидуральной инфузии 0,2% раствора ропивакaina

со скоростью 4–6 мл/ч у пациентов контрольной группы, что не противоречит имеющимся исследованиям по этой теме [8, 13, 14]. С целью выявления и купирования такого осложнения эпидурального применения морфина, как угнетение дыхания, пациенты наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 24 часов после операции. Согласно литературным данным [10], после однократного нейроаксиального применения опиатов депрессия дыхания встречается в 0,01–3% случаев и проявляется брадипноэ до 10–12 в мин, десатурацией до 90–92%, гиперкарнией более 50 мм рт. ст. Тем не менее, в нашем исследовании подобных осложнений не было зафиксировано. Мы не получили статистически значимых различий между группами пациентов по таким параметрам, как частота дыхания и SpO_2 . Вероятно, это связано с недостаточным количеством пациентов в нашем исследовании и требует дальнейшего изучения. Не было статистически значимых различий между исследуемыми группами и по частоте развития таких осложнений, как послеоперационная тошнота и рвота, кожный зуд.

Пациенты контрольной группы изначально по условиям исследования получалиmonoанальгезию в виде комбинированной спинально-эпидуральной анестезии ропивакаином; в данной группе пациентов мы наблюдали высокие уровни кортизола и глюкозы в послеоперационном периоде. Пациенты основной группы получали два препарата с разным механизмом действия эпидурально: ропивакайн и морфин, что соответствует мультилодальному подходу. Нельзя исключить и центральный эффект эпидурально введенного морфина за счет его рострального распределения. Это объясняет недостаточный обезболивающий эффект при использовании monoанальгезии, что в результате и привело к назначению нестероидных противовоспалительных средств и морфина для купирования послеоперационной боли у пациентов контрольной группы.

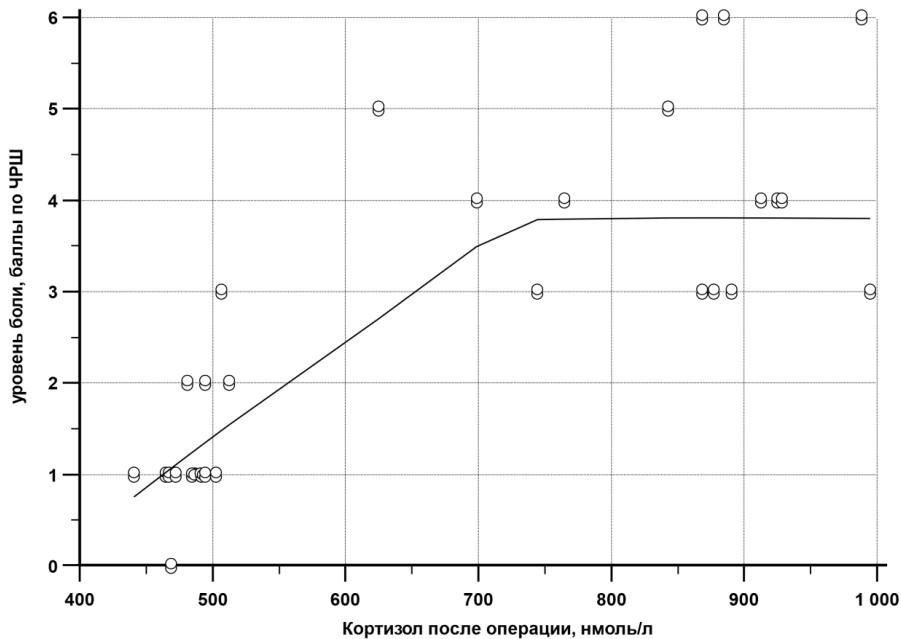


Рис. 4. Корреляционная диаграмма значение ЧРШ/кортизол через 4 часа после операции, $n = 60$ (составлено автором)

Fig. 4 Correlation diagram of NRS/cortisol value 4 hours after surgery, $n = 60$ (compiled by the author)

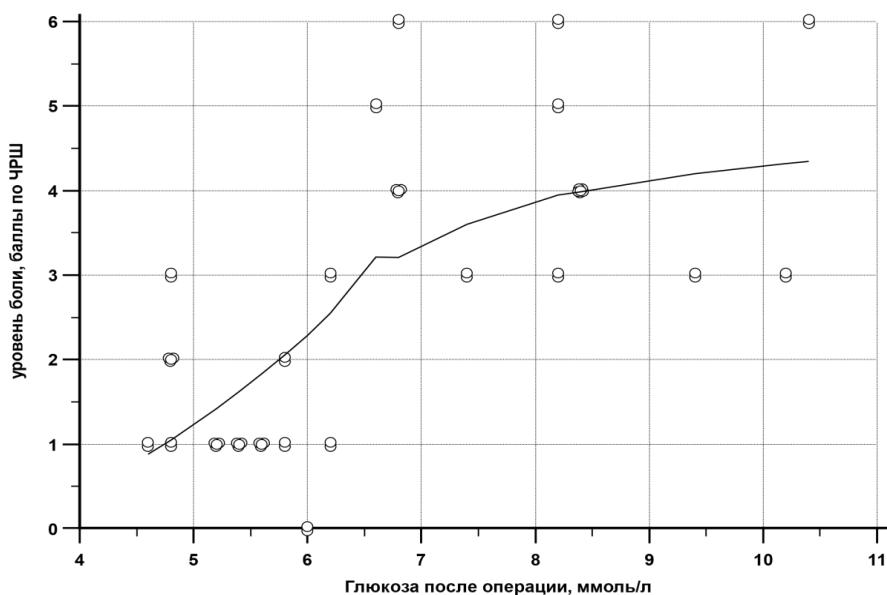


Рис. 5. Корреляционная диаграмма значение ЧРШ/гликемия через 4 часа после операции, $n = 60$ (составлено автором)

Fig. 5. Correlation diagram of NRS/glycemia value 4 hours after surgery, $n = 60$ (compiled by the author)

Следует обратить внимание на два случая недостаточной анальгезии (субъективная оценка по ЧРШ) в основной группе пациентов. Несмотря на индивидуальную оценку уровня боли на 3 и 4 балла соответственно, у данных пациентов отсутствовали объективные признаки болевого синдрома: тахикардия, артериальная гипертензия, повышение уровней глюкозы и кортизола крови. Высокая эффективность мультимодальной анальгезии не вызывает сомнения, однако при субъективной оценке боли на 3 и более балла при отсутствии объективных ее критериев нельзя исключить и чрезмерное влияние психоэмоционального фона на субъективную оценку уровня боли. В изученной доступной литературе нами не

были найдены ни предоперационное тестирование пациентов с целью выявления психотипа личности, ни консультация психолога, способного обратить внимание на индивидуальные особенности восприятия боли. Однако в работах, посвященных мультимодальной анальгезии при операциях на коленном суставе [10], уделено внимание назначению транквилизаторов в составе предоперационной подготовки, что, вероятно, нивелирует или значительно снижает вклад особенностей психотипа на восприятие боли. Согласно данным литературы [3], среди множества психотипов существуют такие психотипы личности, которые способны патологически гипертрофировать свои ощущения (гипертимный, неустойчивый и эпилептоидный),

в то время как иные психотипы (шизоидный), напротив, будут терпеливо занижать субъективную оценку своих болевых ощущений. Соответственно, одни и те же препараты у разных по психотипу пациентов могут не дать ожидаемый анальгетический эффект. Мы считаем, что предоперационное тестирование психотипа пациентов позволит дифференцированно подходить к послеоперационному обезболиванию, в том числе и к выбору препаратов. Мы предполагаем, что в определенных случаях наибольший эффект с минимальными осложнениями может оказаться правильный выбор седативных средств. Данные предположения нуждаются в дальнейшем исследовании.

Выводы

Установлена корреляция между интраоперационным применением морфина эпидурально при

тотальном цементном эндопротезировании коленного сустава и уровнем послеоперационной боли. Установлена корреляция между значением боли по ЧРШ и концентрациями глюкозы и кортизола в венозной крови пациентов после оперативного лечения. Моноанальгезия в большинстве случаев не оказывает достаточный обезболивающий эффект в послеоперационном периоде. Применение раствора морфина в качестве компонента эпидуральной анальгезии при артропластике коленного сустава статистически значимо снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде, что объективно выражается в меньшей концентрации таких маркеров стресс-ответа, как уровень глюкозы и кортизола венозной крови. Мультимодальный подход для послеоперационного обезболивания позволяет эффективно купировать болевой синдром.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Вклад авторов: Соколов С. В. – 50%; Глущенко В. А. – 50%.

The contribution of the authors: Sokolov S. V. – 50%; Glushchenko V. A. – 50%.

ЛИТЕРАТУРА

- Данилов А.Б., Исагулян Д., Макашова Е. С. Психогенная боль // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 103–108. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>.
- Курганский А. В., Храпов К. Н. Подходы к послеоперационному обезболиванию при операциях тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – № 4. – 2018. – С. 76–86. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-76-85>.
- Личко А. Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. – Л. : 1983. – 255 С.
- Сараев А. В., Корнилов Н. Н., Куляба Т. А. Эффективность мультимодального подхода к аналгезии при тотальной артропластике коленного сустава // Хирургия. – 2018. – № 6. – С. 83–90. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018683-90>.
- Соколов С. В., Заболотский Д. В., Корячкин В. А. Профилактика послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста в ортопедической практике // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 41–46. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46>.
- Соколов С. В., Глущенко В. А., Михнин А. Е. Частота типовых осложнений морфина при его интракротикальном и эпидуральном введении во время артропластики коленного сустава // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 36–40. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-36-40>.
- Banning L. B., Moumni M., Visser L. et al. Frailty leads to poor long-term survival in patients undergoing elective vascular surgery // Journal of Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 73, № 6. – P. 2132–2139. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.088>.
- Bruce S. M. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators // European Journal of Pharmacology. – 2008. – Vol. 583, № 2. – P. 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>.
- Chunduri A., Aggarwal A. K. Multimodal pain management in orthopedic surgery // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 21. – P. 6386. <https://doi.org/10.3390/jcm11216386>.

REFERENCES

- Danilov A. B., Isagulyan E. D., Mackashova E. S. Psychogenic pain. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S. S. Korsakova*, 2018, vol. 118, no. 11, pp. 103–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>.
- Kurgansky A. V., Khrapov K. N. Approaches to postoperative anesthesia during total knee and hip arthroplasty operations. *Messenger of anesthesiology and intensive care*, 2018, vol. 4, pp. 76–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-76-85>.
- Licko A. E. Psychopathy and the accentuation of character in adolescents. Leningrad, Medicina, 1983, 255 p. (In Russ.).
- Saraev A. V., Kornilov N. N., Kulyaba T. A. Efficiency of the multimodal approach to analgesia in total knee arthroplasty. *Khirurgiya*, 2018, no. 6, pp. 83–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018683-90>.
- Sokolov S. V., Glushchenko V. A., Mikhnin A. E. Frequency of typical complications of morphine during its intrathecal and epidural introduction in knee arthroplasty. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-36-40>.
- Sokolov S. V., Zabolotskii D. V., Koryachkin V. A. Prevention of postoperative delirium in patients of elderly and senile age in orthopedic practice. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 41–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46>.
- Banning L. B., Moumni M., Visser L. et al. Frailty leads to poor long-term survival in patients undergoing elective vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 2021, vol. 73, no. 6, pp. 2132–2139. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.088>.
- Bruce S. M. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 2008, vol. 583, no. 2, pp. 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>.
- Chunduri A., Aggarwal A. K. Multimodal pain management in orthopedic surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, vol. 11, no. 21, pp. 6386. <https://doi.org/10.3390/jcm11216386>.

10. Horlocker T. T., Burton A. W., Connis R. T. et al. Practice Guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, № 2. – P. 218–230. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818ec946>.
11. Hyland S. J., Brockhaus K. K., Vincent W. R. et al. Perioperative pain management and opioid stewardship: a practical guide // *Healthcare*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 333. <https://doi.org/10.3390/healthcare9030333>.
12. O'Neill A., Lirk P. Multimodal Analgesia // *Anesthesiology Clinics*. – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002>.
13. Singh S. I., Rehou S., Marmai K. L. et al. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized noninferiority trial // *Anesthesia and Analgesia*. – 2013. – Vol. 117, № 3. – P. 677–685. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829cf21>.
14. Stehlík R., Ulfberg J., Zou D. et al. Morning cortisol and fasting glucose are elevated in women with chronic widespread pain independent of comorbid restless legs syndrome // *Scandinavian Journal of Pain*. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 187–194. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0026>.
10. Horlocker T. T., Burton A. W., Connis R. T. et al. Practice Guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, no. 2, pp. 218–230. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818ec946>.
11. Hyland S. J., Brockhaus K. K., Vincent W. R. et al. Perioperative pain management and opioid stewardship: a practical guide. *Healthcare*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 333. <https://doi.org/10.3390/healthcare9030333>.
12. O'Neill A., Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiology Clinics*, 2022, vol. 40, no. 3, pp. 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002>.
13. Singh S. I., Rehou S., Marmai K. L. et al. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized noninferiority trial. *Anesthesia and Analgesia*, 2013, vol. 117, no. 3, pp. 677–685. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829cf21>.
14. Stehlík R., Ulfberg J., Zou D. et al. Morning cortisol and fasting glucose are elevated in women with chronic widespread pain independent of comorbid restless legs syndrome. *Scandinavian Journal of Pain*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 187–194. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0026>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»,
193079, Россия, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21/2*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68*

*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8*

Соколов Сергей Викторович
врач анестезиолог-реаниматолог, Госпиталь
для ветеранов войн.
E-mail: medical-waste@rambler.ru,
ORCID: 0000-0002-5841-3137, eLibrary SPIN: 1806-0701

Глушченко Владимир Анатольевич
д-р мед. наук, профессор, зав. научным отделением анестезиологии, реаниматологии и альгологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии онкологии им. Н. Н. Петрова; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-2638-5853, eLibrary SPIN: 1274-9977

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Hospital for War Veterans,
21/2, Narodnaya str., Saint Petersburg, 193079, Russia*

*N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
68, Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg,
197758, Russia*

*Pavlov University,
6/8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia*

Sokolov Sergei V.
Anesthesiologist, Hospital for War Veterans.
E-mail: medical-waste@rambler.ru,
ORCID: 0000-0002-5841-3137, eLibrary SPIN: 1806-0701

Glushchenko Vladimir A.
Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Anesthesiology, Intensive Care and Algology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov University.
E-mail: spbgmaanestez@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-2638-5853, eLibrary SPIN: 1274-9977



Методика трехкомпонентной регионарной блокады передней области шеи в качестве компонента анестезии при операциях на щитовидной и паратиroidовых железах

А. А. АЛЕКСЕЕВ¹, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ¹, Э. Н. ПРАЗДНИКОВ², А. М. ОВЕЧКИН¹, Д. В. ДОСПЕХОВ², В. С. ВАХРОМКИН², Е. А. СОЗОНОВА¹, Е. В. БАТУЛИНА², А. А. МАКСИМОВА^{1*}, Е. Н. ЗОЛОТОВА¹

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

² Российской университет медицины, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 20.07.2024 г.; дата рецензирования 09.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Использование различных вариантов регионарных блокад в качестве компонента общей анестезии снижает риск послеоперационных осложнений, таких как интенсивный болевой синдром, послеоперационная тошнота и рвота, послеоперационная когнитивная дисфункция. Исследование посвящено разработке и описанию методики регионарной анестезии передней поверхности шеи, выполненной под ультразвуковой навигацией, при операциях на щитовидной и паратиroidовых железах.

Цель – разработать безопасную и эффективную методику регионарной анестезии с использованием ультразвуковой навигации при операциях на щитовидной и паратиroidовых железах.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 60 пациентов, оперированных по поводу заболеваний щитовидной и паратиroidовых желез. Все пациенты были randomизированы на две группы: 1-я группа – сочетанная анестезия: общая анестезия + трехкомпонентная регионарная блокада передней поверхности шеи; 2-я группа – общая анестезия. В 1-й группе под контролем УЗ-навигации выполнена промежуточная блокада шейного сплетения, перикапсулярный блок щитовидной железы, блокада связки Берри. Оценку состояния пациентов проводили до операции, интраоперационно и в послеоперационном периоде (через 3 и 12 часов) по следующим параметрам: вариабельность гемодинамики, интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале, частота послеоперационной тошноты/рвоты и послеоперационной когнитивной дисфункции (MOCA, MMSE), сроки послеоперационной активизации пациентов, потребность в назначении опиоидных и неопиоидных анальгетиков после операции.

Результаты. Сочетание общей анестезии и методики трехкомпонентной регионарной блокады шеи позволило ограничить использование опиоидных анальгетиков: расход опиоидов в 1-й группе составил 3,12 [2,68; 3,75] мкг/кг, во 2-й группе – 5,93 [4,48; 7,21] мкг/кг ($p < 0,0001$). В 1-й группе отмечена более высокая скорость восстановления когнитивных функций по сравнению с пациентами из 2-й группы ($p = 0,0114$). Сочетанная анестезия обеспечила длительный безболевой период после операции: у пациентов 1-й группы через 12 часов после экстубации отмечался очень низкий уровень боли по цифровой рейтинговой шкале – 0 [0; 6,0] мм, у пациентов 2-й группы зафиксированы более высокие значения – 14 [10; 18] мм. Использование регионарной блокады позволило снизить потребление кетопрофена в послеоперационном периоде (потребление в 1-й группе составило 1,85 [1,30; 2,02] мг/кг, во 2-й группе – 3,19 [2,58; 5,97] мг/кг, $p = 0,0015$).

Заключение. Общая анестезия в сочетании с трехкомпонентной регионарной блокадой передней поверхности шеи при операциях на щитовидной и паратиroidовых железах под ультразвуковой навигацией является эффективным и безопасным методом.

Ключевые слова: регионарная анестезия, комбинированная регионарная анестезия, сочетанная анестезия, тиреоидэктомия, гемитиреоидектомия, регионарная анестезия шеи

Для цитирования: Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Праздников Э. Н., Овчинин А. М., Доспехов Д. В., Вахромкин В. С., Созонова Е. А., Батулина Е. В., Максимова А. А., Золотова Е. Н. Методика трехкомпонентной регионарной блокады передней области шеи в качестве компонента анестезии при операциях на щитовидной и паратиroidовых железах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 32–41. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-32-41>.

The technique of three-component regional blockade of the anterior neck region as a component of anesthesia during operations on the thyroid and parathyroid glands

ANTON A. ALEKSEYEV¹, ANDREY G. YAVOROVSKIY¹, ERIC N. PRAZDNIKOV², ALEXEI M. OVECHKIN¹, DANIIL V. DOSPEKHOV², VLADIMIR S. VAKHROMKIN², EKATERINA A. SOZONOVA¹, ELIZAVETA V. BATULINA², ANASTASIA A. MAKSIMOVA^{1*}, ELIZAVETA N. ZOLOTOVA¹

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Received 20.07.2024; review date 09.10.2024

ABSTRACT

Introduction. The use of various regional blockades as a component of general anesthesia reduces the risk of postoperative complications such as intense pain syndrome, postoperative nausea and vomiting, and postoperative cognitive dysfunction. The study is devoted to the development and description of the technique of regional anesthesia of the anterior surface of the neck during operations on the thyroid and parathyroid glands under ultrasound navigation.

The objective was to develop a safe and effective technique of regional anesthesia for operations on the thyroid and parathyroid glands under ultrasound navigation.

Materials and methods. The trial involved 60 patients operated on for thyroid and parathyroid gland diseases. All patients were randomized into two groups: group 1 – combined anesthesia: general anesthesia + three-component blockade of the anterior surface of the neck; group 2 – general anesthesia. In group 1, intermediate cervical plexus blockade, pericapsular thyroid blockade, and Berry's ligament blockade were performed under

the control of ultrasound navigation. The patients' condition was evaluated preoperatively, intraoperatively and in the postoperative period (after 3 and 12 hours) according to the following parameters: hemodynamic variability, pain intensity according to the numerical rating scale, frequency of postoperative nausea/vomiting and postoperative cognitive dysfunction (MOCA, MMSE), terms of postoperative activation of patients, need for prescription of opioid and non-opioid analgesics after surgery.

Results. The combination of general anesthesia and the technique of three-component regional neck blockade allowed to limit the use of opioid analgesics: opioid consumption in group 1 was 3.12 [2.68; 3.75] µg/kg, in group 2 – 5.93 [4.48; 7.21] µg/kg ($p < 0.0001$). A higher rate of cognitive recovery was noted in group 1 compared to patients in group 2 ($p = 0.0114$). Combined anesthesia provided a long pain-free period after surgery: 12 hours after extubation, patients in group 1 had a very low level of pain according to numerical rating scale – 0 [0; 6.0] mm, patients in group 2 had higher values – 14 [10; 18] mm. The use of regional blockade allowed to reduce ketoprofen consumption in the postoperative period (consumption in group 1 amounted to 1.85 [1.30; 2.02] mg/kg, in group 2 – 3.19 [2.58; 5.97] mg/kg ($p = 0.0015$)).

Conclusion. General anesthesia with three-component regional blockade of the anterior surface of the neck during operations on the thyroid and parathyroid glands under ultrasound navigation is effective and safe technique.

Keywords: regional anesthesia, combined regional anesthesia, combined anesthesia, thyroidectomy, hemithyroidectomy, regional anesthesia of the neck, three-component block of neck

For citation: Alekseyev A. A., Yavorovskiy A. G., Prazdnikov E. N., Ovechkin A. M., Dospekhov D. V., Vakhromkin V. S., Sozonova E. A., Batulina E. V., Maksimova A. A., Zolotova E. N. The technique of three-component regional blockade of the anterior neck region as a component of anesthesia during operations on the thyroid and parathyroid glands. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 32–41. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-32-41>.

* Для корреспонденции:
Анастасия Андреевна Максимова
E-mail: am9165577382@yandex.ru

* Correspondence:
Anastasia A. Maksimova
E-mail: am9165577382@yandex.ru

Введение

Узловые злокачественные образования щитовидной железы (ЩЖ) являются достаточно распространенной эндокринной патологией и встречаются у 2–6% населения мира [4]. В России за период с 1990 г. по 2015 г. заболеваемость раком ЩЖ выросла в 3 раза у женщин и в 2,3 раза у мужчин [6]. Ежегодно в Российской Федерации выполняется порядка 28 000 операций на ЩЖ и околощитовидных железах (ОЩЖ). Основным методом анестезиологического обеспечения этих операций является общая анестезия, которая при использовании в «чистом виде» имеет ряд негативных эффектов, таких как развитие послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), достаточно интенсивного послеоперационного болевого синдрома, затруднения мочеиспускания и т. д., которые влияют на длительность периода восстановления после оперативного вмешательства [8, 15]. В связи с этим наиболее актуальным представляется сочетание общей анестезии с различными вариантами регионарных блокад в области шеи. Описаны следующие методики проводниковой анестезии при операциях на ЩЖ и ОЩЖ, выполняющиеся отдельно друг от друга: промежуточная блокада шейного сплетения, блокада превисцерального пространства шеи, блокада висцерального пространства в области связки Берри [12, 21–23]. Все анестетики вводят межфасциально по принципу футлярности в четком количестве и в определенной дозировке [16, 28]. В настоящее время блокады выполняют с использованием ультразвуковой (УЗ) навигации, что обеспечивает безопасность проведения процедуры [20, 28]. При их выполнении возможно повреждение близко расположенных нервов, таких как диафрагмальный нерв, блуждающий нерв, возвратный гортанный нерв, симпатический ствол, что опасно развитием

ряда серьезных осложнений: паралича диафрагмы, нарушения фонации, наблюдаемого в 7,7% случаев [17], синдрома Горнера, возникающего в 0,29–0,39% случаев [18, 27, 30].

Цель исследования – разработка безопасного и эффективного метода комбинированной блокады шеи при операциях на ЩЖ и ОЩЖ под УЗ-навигацией с целью уменьшения количества осложнений, связанных с общим обезболиванием, сокращения периода реабилитации.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое, рандомизированное, проспективное исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова (Протокол № 06-23 от 06.04.2023 г.) и проводилось на базе УКБ № 1 Сеченовского Университета. Включено 60 пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении патологии ЩЖ или ОЩЖ. Расчет необходимого размера выборки (статистическая мощность исследования) производили на основе нулевых гипотез, выдвинутых для выбранных конечных точек (критерии) оценки результатов. Все участники исследования предоставили информированное согласие на свое участие в нем. Рандомизацию пациентов осуществляли методом конвертов. Они были разделены на две группы по 30 человек в зависимости от метода анестезии: 1-я группа – общая анестезия в сочетании с комбинированной регионарной анестезией передней области шеи, 2-я группа – общая анестезия. Оценка состояния пациентов проводилась до операции, интраоперационно и в послеоперационном периоде (через 3 и 12 часов) по следующим параметрам: вариабельность гемодинамики (САД и ЧСС), интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), частота послеоперационной тошноты/рвоты и послеоперационной

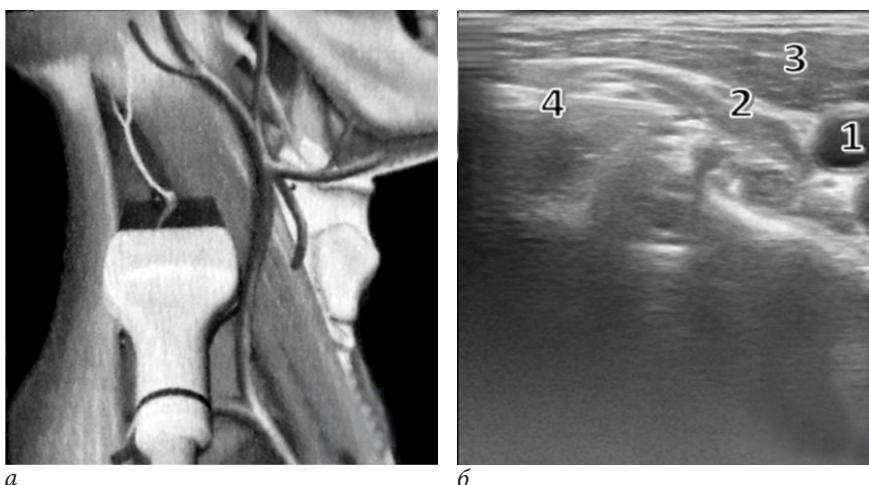


Рис. 1. Место постановки линейного датчика, игла заводится с латеральной стороны датчика, в продольной плоскости (in plane) (а); распространение анестетика под собственную фасцию шеи (вид слева) (б): 1 – сонная артерия (не деформируется), 2 – глубокий листок собственной фасции шеи, 3 – м. Sternocleidomastoideus, 4 – игла

Fig. 1. The location of the linear sensor, the needle is wound from the lateral side of the sensor, in the longitudinal plane (in plane) (a); distribution of anesthetic under the fascia (left view) (b): 1 – carotid artery (not deformed), 2 – deep leaf of the neck fascia, 3 – m. Sternocleidomastoideus, 4 – needle

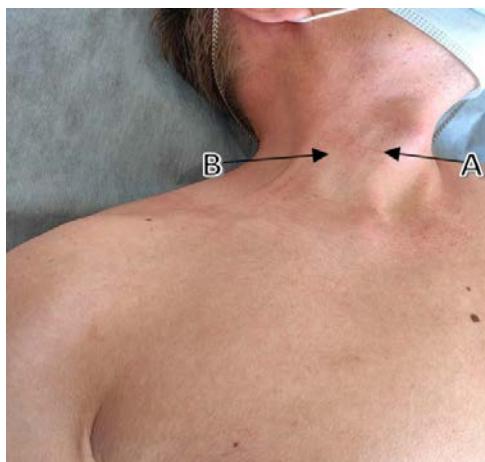


Рис. 2. Точки места пункции при введении анестетика в превисцеральное пространство щитовидной железы
Fig. 2. Puncture points when an anesthetic is injected into the visceral space of the thyroid gland

когнитивной дисфункции (МОСА, MMSE), спо-
ки послеоперационной активизации пациентов, потребность в назначении опиоидных и неопиоидных анальгетиков после операции. Обработку статистических данных выполняли с применением прикладного программного обеспечения Excel 2019 («Microsoft», США), SPSS Statistica v. 26 («IBM», США) и JMP Pro 17 («SAS», США). Достоверность различия между двумя несвязанными группами по количественным признакам оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости изменений показателей в динамике в связанных группах для двух последовательных измерений применяли критерий Уилкоксона, для трех и более – критерий Фридмана. Группы участников были сравнимы между собой и не имели статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Всем пациентам перед анестезией вводили атропин (0,5–1,0 мг/кг), дексаметазон (4 мг), пропофол (2 мг/кг), фентанил (3 мкг/кг) и рокурония бромид (0,6–0,9 мкг/кг) для миорелаксации. Проводили интубацию трахеи или установку ларингеальной маски, после чего начинали искусственную вентиляцию легких с севофлураном в режиме контролируемого объема. Концентрацию севофлурана поддерживали на уровне 0,7–1,0 МАК при минимальном потоке свежей газовой смеси 2 л/мин с фракцией кислорода 50%.

В 1-й группе в асептических условиях дополнительно проводили ультразвуковую регионарную блокаду, состоящую из трех компонентов: билатеральной блокады чувствительных ветвей шейного сплетения, блокады превисцерального пространства и блокады висцерального пространства в области связки Берри. Блокады проводили под УЗ-навигацией с обязательным использованием «аспирационной пробы». Введение анестетика с красителем осуществляли под УЗ-навигацией при помощи инъекционной иглы 21G с использованием аппарата «АНГИОДИН-Соно/п-ультра» производства АО «Калугаприбор» (регистрационный номер медицинского изделия РЗН ФСР 2012/13018). Скорость введения раствора составляла около 5 мл в мин, что соответствует типичной скорости введения местного анестетика при проведении регионарной анестезии. Время экспозиции, соответствующее латентному периоду, составляло 15 мин.

Промежуточная блокада шейного сплетения. Пациент лежит на спине, голова повернута в контрлатеральную сторону. Под контролем УЗ-навигации, в горизонтальном положении линейного датчика, на уровне перстневидного хряща, определяем с каждой стороны: m. sternocleidomastoideus, сонную артерию и ее бифуркацию, яремную вену,

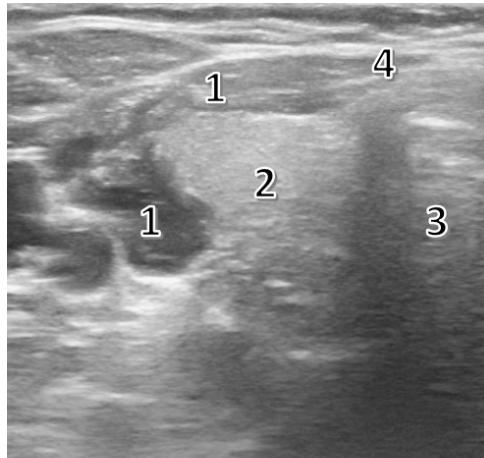


Рис. 3. Введение анестетика между листками (pariетальным и висцеральным) эндоцервикальной фасции: 1 – превисцеральное пространство, заполненное анестетиком (гипоэхогенное), 2 – левая доля ЩЖ, 3 – трахея, 4 – игла (медиальный доступ)

Fig. 3. Injection of anesthetic between the leaves (parietal and visceral) of the endocervical fascia: 1 – previsceral space filled with anesthetic (anechoic), 2 – left lobe of the thyroid gland, 3 – trachea, 4 – needle (medial access)

собственную фасцию шеи, ЩЖ. Иглу вводим на 1,5–2 см ниже уровня бифуркации сонной артерии у наружного края m. sternocleidomastoideus под собственной фасцией шеи, в месте выхода поверхности расположенных чувствительных веток шейного сплетения. Иглу вводим в линейной плоскости (*in plain*) по отношению к датчику, сзади наперед и в латерально-медиальном направлении (рис. 1, *a*). Идентифицируем кончик иглы в толще собственной фасции шеи или сразу под ней, продвигаемся кпереди и останавливаемся за 1,5–2 см до расположения сосудисто-нервного каротидного пучка [1]. Далее, межфасциально, после проведения аспирационной пробы, вводили артикан с адреналином 10 мл (20 мг/мл + 0,005 мг/мл). Под собственную фасцию в латеральное пространство шеи (между поверхностным, глубоким листками собственной фасции, эндоцервикальной и превертебральной фасцией) часть анестетика вводим в собственную фасцию, создавая эффект «линзы» (рис. 1, *b*).

Учитывая, что процесс выделения железы сопровождается механическим раздражением и давлением на окружающие ткани и мышцы гортани, для уменьшения болевых афферентных стимулов, возникающих при вывихе и тракции ЩЖ, необходимо, чтобы анестетик оказывал воздействие на ее иннервацию щитовидным сплетением, для этого блокируем превисцеральное и висцеральное пространства.

Перикапсуллярный блок ЩЖ. Голова пациента повернута в контрлатеральную сторону от места инъекции. На уровне перстневидного хряща, в асептических условиях, под контролем УЗ-навигации, в горизонтальном положении линейного датчика определяем с каждой стороны: долю ЩЖ, превисцеральное пространство, внутришейную фасцию, сосудисто-нервный каротидный пучок,

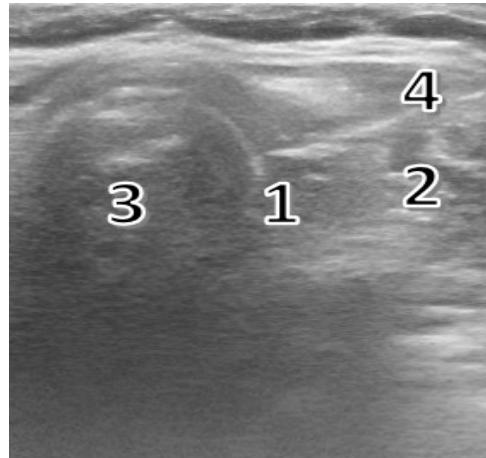


Рис. 4. Введение анестетика в висцеральное пространство паратрахеально в области связки Берри (вид справа): 1 – пространство между трахеей и висцеральным листком внутренней шейной фасции, заполненное анестетиком (гипоэхогенное), 2 – правая доля ЩЖ, 3 – трахея, 4 – игла

Fig. 4. Injection of anesthetic into the visceral space paratracheal in the Berry ligament area (right view): 1 – the space between the trachea and the visceral leaf of the internal cervical fascia, filled with anesthetic, 2 – the right lobe of the thyroid gland, 3 – the trachea, 4 – the needle

пищевод. Осуществляем блокаду превисцерального пространства под внутришейной фасцией в строго асептических условиях. Манипуляция проводится из любой удобной точки исходя из УЗ-навигации, через внутренний край медиальной головки m. sternocleidomastoideus на уровне перстне-щитовидной мембранны (рис. 2). Иглу останавливается на уровне превисцерального пространства, прямо над долей ЩЖ в толще эндоцервикальной фасции. Вводим артикан с адреналином 10 мл (5 мг/мл + 0,00125 мг/мл), раздвигая париетальный и висцеральный листки внутренней фасции шеи, повторяя контур ЩЖ и оттесняя кнутри ее долю (рис. 3) [2]. Анестетик проникает в базальные отделы железы, где расположен пищевод. Раствор впитывается и изолирует доли ЩЖ от расположенных спереди и боков каротидного сосудисто-нервного пучка, впереди лежащих фасций и мышц шеи, от превертебральной фасции.

Блокада связки Берри. В блоке висцерального пространства важно определить с каждой стороны трахею, долю ЩЖ, пищевод, трахеальную часть эндоцервикальной фасции, связку Берри, сонную артерию и яремную вену. После этого в асептических условиях вводим иглу на переднелатеральной поверхности шеи и осуществлять движение спереди назад по направлению к трахее и в горизонтальной плоскости по отношению к датчику, во время введения раствора ощущается значительное сопротивление трахеи, и осуществляется визуальный контроль конца иглы рядом с трахеей в области подвешивающей связки ЩЖ (связки Берри) (рис. 4). Проводим аспирационную пробу, вводим раствор лидокаина 0,2% – 2 мл с той стороны, где планируется оперативное вмешательство на ЩЖ или билатерально. Вводим препарат между трахеей и ЩЖ, видим эффект «линзы» в виде отслоения

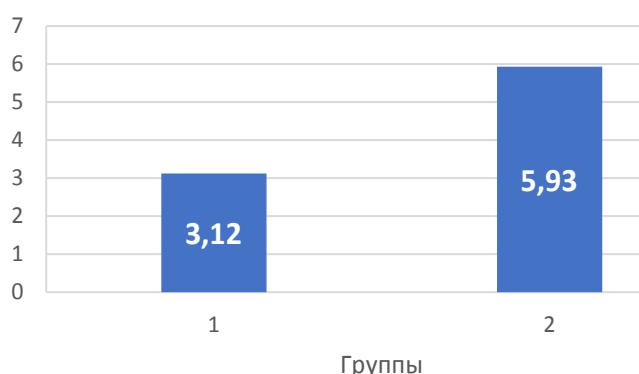


Рис. 5. Медианные значения интраоперационного расхода фентанила (мкг/кг)

Fig. 5. Median values of intraoperative Fentanyl consumption (mcg/kg)

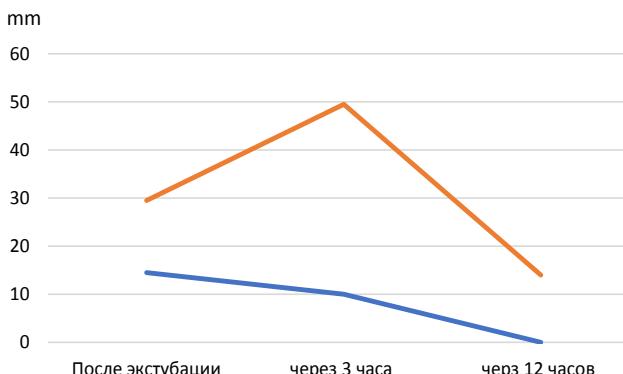


Рис. 6. Сравнительная динамика в группах болевого синдрома по ЦРШ (в мм) в течение 12 часов после экстубации

Fig. 6. Comparative dynamics in groups of pain syndrome according to NRS (in mm) within 12 hours after extubation

Таблица 1. Оценка психического статуса по МОСА через 12 часов после экстубации

Table 1. Assessment of mental status by MoCA 12 hours after extubation

Показатель	1-я группа (N = 30)	2-я группа (N = 30)	P
МОСА, баллы	27,0 [25,25; 28,0]	26,0 [25,0; 27,0]	0,0114

Таблица 2. Оценка развития ПОТР после пробуждения среди пациентов изучаемых групп

Table 2. Assessment of the development of postoperative nausea and vomiting after awakening among patients of the studied groups

ПОТР, n (%)	1-я группа (N = 30)	2-я группа (N = 30)	P
Тошнота и рвота отсутствуют	28 (93,33%)	18 (60%)	0,0081
Слабо выраженная тошнота	2 (6,67%)	9 (30%)	
Головокружение, тошнота, рвота	(0%)	3 (10%)	

внутренней части ЩЖ от трахеи. После проведения блокады необходима экспозиция анестетика в течение 10–15 мин. За этот период можно распределить анестетик легкими массирующими движениями, чтобы он равномерно осуществил гидропрепаровку долей железы по всей их поверхности.

Результаты

При разработке методики, в ходе проведения исследования у пациентов из 1-й группы наблюдались статистически значимо более низкие показатели систолического артериального давления (САД) через 3 часа ($p = 0,0190$) и через 12 часов ($p = 0,0104$) после проведенной операции.

При оценке расхода фентанила в интраоперационном периоде было установлено, что количество опиоидов, необходимых для адекватной анальгезии пациентов из 1-й группы, составило 3,12 [2,68; 3,75] мкг/кг, при этом медианный расход опиоидов у пациентов из 2-й группы был значительно выше – 5,93 [4,48; 7,21] мкг/кг. Это различие между группами было статистически значимым ($p < 0,0001$) (рис. 5).

Сразу после экстубации у пациентов из 1-й группы медианные показатели по ЦРШ боли составили 14,5 [7,0; 22,5] мм. В то же время, у пациентов из 2-й группы эти показатели были в два раза выше (29,5 [10,5; 51,75] мм) ($p = 0,0190$). Спустя 3 часа

после операции у пациентов из 2-й группы наблюдалось усиление болевого синдрома (49,5 [20,0; 55,0] мм), что существенно отличалось от 1-й группы ($p < 0,0001$). У пациентов 1-й группы через 12 часов после экстубации отмечался очень низкий уровень боли по ЦРШ – 0 [0; 6,0] мм, что свидетельствует о более благоприятном течении послеоперационного периода (рис. 6).

В послеоперационном периоде медианное потребление кетопрофена в 1-й группе составило 1,85 [1,30; 2,02] мг/кг, во 2-й группе – 3,19 [2,58; 5,97] мг/кг ($p = 0,0015$).

У пациентов из 1-й группы отмечали статистически значимо более высокую скорость восстановления когнитивных функций по сравнению с пациентами из 2-й группы ($p = 0,0114$) (табл. 1).

В ходе исследования выяснено, что послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) чаще наблюдалась у пациентов из 2-й группы ($p = 0,0081$) (табл. 2).

Обсуждение

Регионарная комбинированная анестезия в сочетании с общей анестезией демонстрирует адекватный и сопоставимый уровень защиты от нocioцептивных и неноцицептивных стрессогенных стимулов, позволяет адекватно контролировать витальные функции, что подтверждается инструментально-лабораторными данными ($p < 0,05$).

Более половины пациентов из исследуемой группы отметили отсутствие боли через 12 часов после экстубации, что свидетельствует о высокой эффективности данной процедуры в снижении болевых ощущений в послеоперационном периоде ($p < 0,05$). За счет сокращения расхода опиоидов происходит более быстрое восстановление самостоятельного дыхания, когнитивного статуса, активизации пациента, в связи с чем данный вид обезболивания является более предпочтительным по сравнению с общей анестезией. Сочетание общей анестезии с методом комбинированного регионарного обезболивания ЩЖ является эффективным подходом, позволяющим существенно снизить расход фентанила в периоперационном периоде в два раза ($p < 0,05$). Важным результатом исследования стало обнаружение того, что время от окончания операции до экстубации было в два раза меньше в группе с использованием регионарной блокады, чем в группе с использованием только общей анестезии.

M. D. Stoneham et al. (1998) успешно использовали поверхностную блокаду шейного сплетения раствором 20 мл 0,375% бупивакаина, что позволило выполнить ее эффективно [29]. Тем не менее, описанная в нашем исследовании промежуточная блокада шейного сплетения с меньшим объемом местного анестетика (по 15 мл с каждой стороны) теоретически может привести к межфасциальному распределению раствора и к нежелательному волочению дополнительных нервных структур, таких как диафрагмальный и блуждающий нерв. Мы согласны с J. J. Pandit et al. (2003) и C. Han et al. (2002) в том, что более глубокое введение анестетика может привести к диафрагмальному гемипарезу и затруднению дыхания [14, 24]. Исходя из этого, мы предпочли взять более концентрированный раствор 2% раствора артикаина в объеме 5,0 мл для билатерального блока шейного сплетения, и сделали его более поверхностно, что привело к достижению анестезии кожи передней поверхности шеи.

При моделировании и клиническом применении перикапсулярного блока ЩЖ (эндоцервикальной фасции) результаты нашего исследования подтвердили безопасность проведения блокады в объеме до 10 мл. Эти данные соглашаются с работой Q. Wang et al. (2015), где было показано, что введение анестетика в перикапсулярное пространство приводит к эффективной блокаде превисцерального пространства шеи, и, следовательно, манипуляции на ЩЖ могут проходить менее чувствительно для пациента [32].

При блокаде связки Берри, учитывая распространение анестетика, которое вовлекает возвратный гортанный нерв, мы предположили, что использование низких концентраций анестетика (лидокаин 0,2% – 2,0) в небольшом объеме позволит достичь адекватной сенсорной блокады и избежать моторной блокады волокон верхнего гортанного нерва, функции которого были изучены

в исследованиях различных авторов [13, 31]. Данный эффект дифференцированного блока, когда местный анестетик блокирует только сенсорную функцию без моторного блока, был описан и экспериментально подтвержден в работах различных исследователей [9, 11].

В результате применения трехкомпонентной блокады не было зарегистрировано осложнений, связанных с вовлечением верхнего гортанного нерва и других нервных структур области ЩЖ ни у одного пациента из обеих групп. Пациенты 1-й группы продемонстрировали сопоставимый уровень анальгетической защиты на травматизацию при минимальном интраоперационном потреблении опиоидных анальгетиков.

В настоящее время вектор развития хирургии направлен на уменьшение хирургической агрессии при выполнении операции и в течение всего периоперационного периода, снижение фармакологической нагрузки опиоидами и гипнотиками за счет внедрения различных вариантов хирургических доступов и методов регионарной анестезии под УЗ-навигацией. Все это способствует более ранней активизации пациента в раннем послеоперационном периоде [7].

Регионарная анестезия местными анестетиками оказывает позитивное воздействие на иммунные свойства организма, что чрезвычайно важно при онкологических процессах. Следует отметить большую роль регионарных блокад в обеспечении стабильного психоэмоционального статуса и анальгезии в послеоперационном периоде, при этом длительность обезболивания достигает 4–11 часов, что сопоставимо с полученными нами данными [10, 25].

Научной информации о блокадах в области шеи крайне мало. Так, оперативные вмешательства в области шеи представляют определенную сложность из-за близкого анатомического расположения ЩЖ, фасциальных структур и нервов [3, 5, 18, 22]. Таким образом, разработка новых методик и технологий регионарных блокад в хирургии и анестезиологии ЩЖ и ОЩЖ является актуальной задачей.

Заключение

Сочетание общей анестезии с регионарной анестезией капсулярно-оболочечных пространств под УЗ-контролем осуществимо, безопасно, сопровождается низким потреблением опиоидов, обеспечивает быстрое пробуждение, длительный период послеоперационной анальгезии и минимизирует частоту развития ПОТР.

Применение трехкомпонентной блокады в сочетании с ингаляционной анестезией севофлураном с установкой ларингеальной маски без интубации трахеи может быть рекомендовано при операциях на ЩЖ и ОЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Алексеев А. А., Яворовский А. Г. Сбор и обработка материала – Алексеев А. А., Доспехов Д. В., Вахромкин В. С., Созонова Е. А., Батулина Е. В., Максимова А. А. Написание текста – Алексеев А. А., Овечкин А. М., Максимова А. А. Редактирование – Овечкин А. М., Праздников Э. Н., Золотова Е. Н.

The contribution of the authors. Concept and design of the study – Alekseev A. A., Yavorovsky A. G. Collection and processing of material – Alekseev A. A., Dospekhov D. V., Vakhromkin V. S., Sozonova E. A., Batulina E. V., Maksimova A. A. Text writing – Alekseev A. A., Ovechkin A. M., Maksimova A. A. Editing – Ovechkin A. M., Prazdnikov E. N., Zolotova E. N.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Багдасаров П. С. и др. Способ проводниковой анальгезии/анестезии при операциях на передней поверхности шеи. Патент на изобретение RU 2 808 375 C1. – Приоритет 3 августа 2023.
- Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Багдасаров П. С. и др. Способ регионарной анестезии/аналгезии при операциях на щитовидной и парашитовидных железах. Патент на изобретение RU 2 818 449 C1. – Приоритет 23 августа 2023.
- Алексеев М. А., Макарьян В. А., Кулешов О. В. и др. Особенности анестезиологического пособия при проведении операций снейромониторингом возвратных гортанных нервов в тиреоидной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 51–57. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-1-51-57>.
- Бельцевич Д. Г., Ванушкин В. Э., Румянцев П. О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 г. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 6–27. <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>.
- Ветшев П. С., Карпова О. Ю., Салиба М. Б. «Ахиллесова пята» в хирургии щитовидной железы. Проблемы Эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 3–8. <https://doi.org/10.14341/probl20075323-8>.
- Заридзе Д. Г., Стилиди И. С., Каприн А. Д., Максимович Д. М. Гипердиагностика рака щитовидной железы // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21, № 4. – С. 312–326. <https://doi.org/10.31917/2104312>.
- Крайник В. М., Козлов С. П., Дешко Ю. В. Влияние блокады шейного сплетения на состояние антиноцицептивной защиты при операциях на внутренних сонных артериях // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 22–25. PMID: 22993918.
- Неговский А. А., Шпажникова Т. И., Знаменский А. А., Замятин М. Н. Анестезиологическое обеспечение операций на щитовидной железе // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 6. – С. 65. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-65>.
- Овечкин А. М., Осипов С. А. Клиническая фармакология местных анестетиков // Регионарная анестезия и лечение боли. Тематический сб / под ред. А. М. Овечкина, С. И. Ситкина. Тверь: ООО Издательство Триада. – 2004. – С. 26–36.
- Brown D. L. Atlas of regional anesthesia. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 464 p. ISBN 978-5-91713-001-9.
- Cuvillon P., Nouvelon E., Ripar J. et al. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study // Anesthesia & Analgesia. – 2009. – Vol. 108, № 2. – P. 641–649. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819237f8>.
- Dvořák J., Šnajdr M., Šmrhová D. The tubercle of Zuckerkandl, the ligament of Berry – importance for thyroid surgery // Rozhl Chir. – 2021. – Vol. 100, № 3. – P. 105–109. <https://doi.org/10.33699/PIS.2021.100.3.105-109>.
- Hammond C. S., Davenport P. W., Hutchison A. et al. Motor innervation of the cricopharyngeus muscle by the recurrent laryngeal nerve // Journal of applied physiology. – 1997. – Vol. 83. – № 1. – P. 89–94. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.1.89>.
- Han C., Shao P., Li H. et al. Effects of unilateral intermediate cervical plexus block on the diaphragmatic function in patients undergoing unilateral thyroidectomy: a randomized controlled study // Journal of Pain Research. – 2022. – P. 2663–2672. <https://doi.org/10.2147/JPR.S374739>.

REFERENCES

- Alekseev A. A., Alekseev P. A., Saliba M. B. et al. Method of conduction analgesia/anesthesia for operations on anterior surface of neck. Patent no. RU 2 808 375 C1 as of August 3, 2023. (In Russ.).
- Alekseev A. A., Yavorovskij A. G., Bagdasarov P. S. et al. Method of regional anesthesia/analgesia in operations on thyroid and parathyroid glands. Patent no. RU 2 818 449 C1 as of August 23, 2023. (In Russ.).
- Alekseev M. A., Makarin V. A., Kuleshov O. V. et al. Specific features of anesthetic support in thyroid surgery with neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 51–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-1-51-57>.
- Beltsevich D. G., Vanushko V. E., Rumiantsev P. O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. Endocrine Surgery, 2017, vol. 11, no. 1, pp. 6–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>.
- Vetshev P. S., Karpova O. Yu., Saliba M. B. «Achilles' heel» in thyroid surgery. Problems of Endocrinology, 2007, vol. 53, no. 2, pp. 3–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl20075323-8>.
- Zaridze D. G., Stiliidi I. S., Kaprin A. D., Maksimovich D. M. Overdiagnosis of thyroid cancer. Practical oncology, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 312–326. (In Russ.). <https://doi.org/10.31917/2104312>.
- Krainik V. M., Kozlov S. P., Deshko Yu. V. The effect of cervical plexus blockade on the state of antinociceptive protection during operations on internal carotid arteries. Anesthesiology and intensive care, 2012, no. 3, pp. 22–25. (In Russ.). PMID: 22993918.
- Negovsky A. A., Shpazhnikova T. I., Znamensky A. A., Zamyatin M. N. Anesthetic Maintenance of Thyroid Surgery. General Reanimatology, 2008, vol. 4, no. 6, pp. 65. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-65>.
- Ovechkin A. M., Osipov S. A. Clinical pharmacology of local anesthetics. Regional anesthesia and pain management. Thematic collection / eds by A. M. Ovechkin, S. I. Sitkin. Tver, LLC Publishing House Triada, 2004, pp. 26–36. (In Russ.).
- Brown D. L. Atlas of regional anesthesia. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 464 p. ISBN 978-5-91713-001-9.
- Cuvillon P., Nouvelon E., Ripar J. et al. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. Anesthesia & Analgesia, 2009, vol. 108, no. 2, pp. 641–649. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819237f8>.
- Dvořák J., Šnajdr M., Šmrhová D. The tubercle of Zuckerkandl, the ligament of Berry – importance for thyroid surgery. Rozhl Chir, 2021, vol. 100, no. 3, pp. 105–109. <https://doi.org/10.33699/PIS.2021.100.3.105-109>.
- Hammond C. S., Davenport P. W., Hutchison A. et al. Motor innervation of the cricopharyngeus muscle by the recurrent laryngeal nerve. Journal of applied physiology, 1997, vol. 83, no. 1, pp. 89–94. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.1.89>.
- Han C., Shao P., Li H. et al. Effects of unilateral intermediate cervical plexus block on the diaphragmatic function in patients undergoing unilateral thyroidectomy: a randomized controlled study. Journal of Pain Research, 2022, pp. 2663–2672. <https://doi.org/10.2147/JPR.S374739>.

15. Harris M., Chung F. Complications of general anesthesia. // Clinics in Plastic Surgery. – 2013. – Vol. 40, № 4. – P. 503–513. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2013.07.001>.
16. Herblant A., Cantini O., Reynier P. et al. The bilateral superficial cervical plexus block with 0.75% ropivacaine administered before or after surgery does not prevent postoperative pain after total thyroidectomy // Regional anesthesia and pain medicine. – 2006. – Vol. 31, № 1. – P. 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2005.10.008>.
17. Hsieh C. Y., Tan H., Huang H. F. et al. Optimization of intraoperative neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2022. – Vol. 58, № 4. – P. 495. <https://doi.org/10.3390/medicina58040495>.
18. Hu S., Shu T., Xu S. et al. Ultrasound-guided bilateral superficial cervical plexus block enhances the quality of recovery of uremia patients with secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: a randomized controlled trial // BMC Anesthesiology. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01448-w>.
19. Johnson A. P., Boscoe E., Cabrera-Muffly C. Local blocks and regional anesthesia in the head and neck // Otalaryngologic clinics of North America. – 2020. – Vol. 53, № 5. – P. 739–751. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2020.05.004>.
20. Martusevicius R., Swiatek F., Joergensen L. G. et al. Ultrasound-guided locoregional anaesthesia for carotid endarterectomy: a prospective observational study // European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.04.008>.
21. Mayhew D., Sahgal N., Khirwadkar R. et al. Analgesic efficacy of bilateral superficial cervical plexus block for thyroid surgery: meta-analysis and systematic review // British journal of anaesthesia. – 2018. – Vol. 120, № 2. – P. 241–251. https://doi.org/10.4103/ija.ija_806_22.
22. Mulcahy M. J., Elalingam T., Jang K. et al. Bilateral cervical plexus block for anterior cervical spine surgery: study protocol for a randomised placebo-controlled trial // Trials. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 424. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05377-4>.
23. Ozgun M., Hosten T., Solak M. Effect of bilateral superficial cervical plexus block on postoperative analgesic consumption in patients undergoing thyroid surgery // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 1. – e21212. <https://doi.org/10.7759/cureus.21212>.
24. Pandit J. J., Dutta D., Morris J. F. Spread of injectate with superficial cervical plexus block in humans: an anatomical study // British journal of anaesthesia. – 2003. – Vol. 91, № 5. – P. 733–735. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg250>.
25. Pandit J. J., Satya-Krishna R., Gration P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications // British journal of anaesthesia. – 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 159–169. <https://doi.org/10.1093/bja/aem160>.
26. Rössel T., Kersting S., Heller A. R. et al. Combination of high-resolution ultrasound-guided perivascular regional anesthesia of the internal carotid artery and intermediate cervical plexus block for carotid surgery // Ultrasound in medicine & biology. – 2013. – Vol. 39, № 6. – P. 981–986. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.002>.
27. Shih M. L., Duh Q. Y., Hsieh C. B. et al. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations // World journal of surgery. – 2010. – Vol. 34. – P. 2338–2343. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0698-7>.
28. Smith J. D., Mentz G., Leis A. M. et al. Use of neuromuscular blockade for neck dissection and association with iatrogenic nerve injury // BMC Anesthesiol. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 254. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02217-7>.
29. Stoneham M. D., Doyle A. R., Knighton J. D. et al. Prospective, randomized comparison of deep or superficial cervical plexus block for carotid endarterectomy surgery // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 89, № 4. – P. 907–912. <https://doi.org/10.1097/00000542-199810000-00015>.
30. Tang M., Yin S., Yang Z. et al. Horner syndrome after thyroid-related surgery: a review. // Langenbeck's archives of surgery. – 2022. – Vol. 407, № 8. – P. 3201–3208. <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02636-z>.
31. Wadie M., Adam S. I., Sasaki C. T. Development, anatomy, and physiology of the larynx. // Principles of deglutition: a multidisciplinary text for swallowing and its disorders. – 2013. – P. 175–197. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3794-9_13.
32. Wang Q., Li Z., Xu S. et al. Feasibility of ultrasound-guided capsule-sheath space block combined with anterior cervical cutaneous nerves block for thyroidectomy: an observational pilot study // BMC Anesthesiology. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-15-4>.
15. Harris M., Chung F. Complications of general anesthesia. *Clinics in Plastic Surgery*, 2013, vol. 40, no. 4, pp. 503–513. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2013.07.001>.
16. Herblant A., Cantini O., Reynier P. et al. The bilateral superficial cervical plexus block with 0.75% ropivacaine administered before or after surgery does not prevent postoperative pain after total thyroidectomy. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2006, vol. 31, no. 1, pp. 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2005.10.008>.
17. Hsieh C. Y., Tan H., Huang H. F. et al. Optimization of intraoperative neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022, vol. 58, no. 4, pp. 495. <https://doi.org/10.3390/medicina58040495>.
18. Hu S., Shu T., Xu S. et al. Ultrasound-guided bilateral superficial cervical plexus block enhances the quality of recovery of uremia patients with secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01448-w>.
19. Johnson A. P., Boscoe E., Cabrera-Muffly C. Local blocks and regional anesthesia in the head and neck. *Otolaryngologic clinics of North America*, 2020, vol. 53, no. 5, pp. 739–751. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2020.05.004>.
20. Martusevicius R., Swiatek F., Joergensen L. G. et al. Ultrasound-guided locoregional anaesthesia for carotid endarterectomy: a prospective observational study. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2012, vol. 44, no. 1, pp. 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.04.008>.
21. Mayhew D., Sahgal N., Khirwadkar R. et al. Analgesic efficacy of bilateral superficial cervical plexus block for thyroid surgery: meta-analysis and systematic review. *British journal of anaesthesia*, 2018, vol. 120, no. 2, pp. 241–251. https://doi.org/10.4103/ija.ija_806_22.
22. Mulcahy M. J., Elalingam T., Jang K. et al. Bilateral cervical plexus block for anterior cervical spine surgery: study protocol for a randomised placebo-controlled trial. *Trials*, 2021, vol. 22, no. 1, pp. 424. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05377-4>.
23. Ozgun M., Hosten T., Solak M. Effect of bilateral superficial cervical plexus block on postoperative analgesic consumption in patients undergoing thyroid surgery. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 1, e21212. <https://doi.org/10.7759/cureus.21212>.
24. Pandit J. J., Dutta D., Morris J. F. Spread of injectate with superficial cervical plexus block in humans: an anatomical study. *British journal of anaesthesia*, 2003, vol. 91, no. 5, pp. 733–735. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg250>.
25. Pandit J. J., Satya-Krishna R., Gration P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *British journal of anaesthesia*, 2007, vol. 99, no. 2, pp. 159–169. <https://doi.org/10.1093/bja/aem160>.
26. Rössel T., Kersting S., Heller A. R. et al. Combination of high-resolution ultrasound-guided perivascular regional anesthesia of the internal carotid artery and intermediate cervical plexus block for carotid surgery. *Ultrasound in medicine & biology*, 2013, vol. 39, no. 6, pp. 981–986. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.002>.
27. Shih M. L., Duh Q. Y., Hsieh C. B. et al. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations. *World journal of surgery*, 2010, vol. 34, pp. 2338–2343. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0698-7>.
28. Smith J. D., Mentz G., Leis A. M. et al. Use of neuromuscular blockade for neck dissection and association with iatrogenic nerve injury. *BMC Anesthesiology*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 254. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02217-7>.
29. Stoneham M. D., Doyle A. R., Knighton J. D. et al. Prospective, randomized comparison of deep or superficial cervical plexus block for carotid endarterectomy surgery. *Anesthesiology*, 1998, vol. 89, no. 4, pp. 907–912. <https://doi.org/10.1097/00000542-199810000-00015>.
30. Tang M., Yin S., Yang Z. et al. Horner syndrome after thyroid-related surgery: a review. *Langenbeck's archives of surgery*, 2022, vol. 407, no. 8, pp. 3201–3208. <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02636-z>.
31. Wadie M., Adam S. I., Sasaki C. T. Development, anatomy, and physiology of the larynx. *Principles of deglutition: a multidisciplinary text for swallowing and its disorders*, 2013, pp. 175–197. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3794-9_13.
32. Wang Q., Li Z., Xu S. et al. Feasibility of ultrasound-guided capsule-sheath space block combined with anterior cervical cutaneous nerves block for thyroidectomy: an observational pilot study. *BMC Anesthesiology*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-15-4>.

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

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Алексеев Антон Александрович
врач-анестезиолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: aalekseev_aa@gmail.com, SPIN-код: 2536-1337, ORCID: 0009-0005-8598-7928

Яворовский Андрей Георгиевич
д-р мед. наук, профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог, директор НМИЦ по профилю «Анестезиология и реаниматология», зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Праздников Эрик Нариманович
д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Российский университет медицины.
E-mail: prazdnikov_en@msmsu.ru, ORCID: 0000-0002-5817-0702

Овечкин Алексей Михайлович
д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: ovechkin_a_m@staff.sechenov.ru, ORCID: 0009-0002-7620-7561

Доспехов Даниил Валентинович
ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Российский университет медицины.
E-mail: dospekhovdv@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-5785-2100

Вахромкин Владимир Сергеевич
ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Российский университет медицины.
E-mail: vladimir@vakhromkin.ru, ORCID: 0009-0003-2147-592

Созонова Екатерина Андреевна
студентка 6 курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: sozonova_katya@mail.com, ORCID: 0000-0001-5224-5294

Батулина Елизавета Витальевна
студентка 4 курса, Российский университет медицины.
E-mail: Batulina.liza@bk.ru, ORCID: 0009-0000-0341-7619

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Russian University of Medicine,
20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Alekseev Anton A.
Anesthesiologist at the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: aalekseev_aa@gmail.com, SPIN-код: 2536-1337, ORCID: 0009-0005-8598-7928

Yavorovskiy Andrey G.
Dr. of Sci. (Med.), Professor, Anesthesiologist and Intensivist, Director of the National Medical Research Center in the field of Anesthesiology and Intensive Care, 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

Prazdnikov Eric N.
Dr. of Sci. (Med.), Professor, Surgeon, Head of the Department Operative Surgery and Topographic Anatomy, Russian University of Medicine (RUM).
E-mail: prazdnikov_en@msmsu.ru, ORCID: 0000-0002-5817-0702

Ovechkin Alexey M.
Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: ovechkin_a_m@staff.sechenov.ru, ORCID: 0009-0002-7620-7561

Dospekhov Daniil V.
Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Russian University of Medicine.
E-mail: dospekhovdv@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-5785-2100

Vakhromkin Vladimir S.
Assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Russian University of Medicine.
E-mail: vladimir@vakhromkin.ru, ORCID: 0009-0003-2147-5929

Sozonova Ekaterina A.
6th year Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: sozonova_katya@mail.com, ORCID: 0000-0001-5224-5294

Batulina Elizaveta V.
4th year Student, Russian University of Medicine.
E-mail: Batulina.liza@bk.ru, ORCID: 0009-0000-0341-7619

Максимова Анастасия Андреевна

студентка 4 курса, Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет).
E-mail: am9165577382@yandex.ru,
ORCID: 0009-0009-5260-6833

Золотова Елизавета Николаевна

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Первый Московский государственный медицинский университе-
т имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: zolotova_e_n@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-1608-6131

Maksimova Anastasia A.

4th year Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).
E-mail: am9165577382@yandex.ru,
ORCID: 0009-0009-5260-6833

Zolotova Elizaveta N.

Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University).
E-mail: zolotova_e_n@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-1608-6131



Артериальное давление в первые сутки после внутривенного тромболизиса и исходы ишемического инсульта: одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование

А. Р. АВИДЗБА^{1,2*}, В. А. САСКИН^{1,2}, А. М. НИКОНОВ^{1,2}, А. ХУССЕЙН^{1,2}, М. Ю. КИРОВ^{1,2}

¹ Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Российская Федерация

² Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, г. Архангельск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 03.09.2024 г.; дата рецензирования 24.09.2024 г.

PE3HOME

Введение. Оптимизация показателей артериального давления во время и после реперфузии у пациентов с ишемическим инсультом может снизить риск геморрагических осложнений и улучшить функциональное восстановление. К настоящему моменту опубликован ряд рандомизированных контролируемых исследований различных целевых значений артериального давления в постреперфузионном периоде ишемического инсульта с неоднозначными результатами.

Цель данной работы – оценка влияния интенсивной гипотензивной терапии в первые сутки после проведения системного тромболизиса на исходы ишемического инсульта и частоту осложнений.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое неослепленное рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом «ишемический инсульт», которым выполнена реперфузия. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: с целевым систолическим артериальным давлением 161–185 мм рт. ст. в первые сутки (контрольная группа) и с систолическим артериальным давлением < 160 мм рт. ст. (группа интенсивной гипотензивной терапии). Первичными конечными точками были летальность и балл по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й день от дебюта заболевания.

Результаты. В итоговый анализ включено 69 пациентов. В группе интенсивной гипотензивной терапии летальность не отличалась от контрольной группы: ОШ 1,1 [95% ДИ 0,3–4,8] ($p = 0,896$). Медианный балл по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й день в контрольной группе составил 2 (1; 3,8) против 2 (1; 3,5) в группе интенсивной гипотензивной терапии ($p = 0,812$).

Заключение. Интенсивная гипотензивная терапия в первые сутки от проведения ТЛТ при ИИ с целевым значением систолическим артериальным давлением < 160 мм рт. ст. по сравнению с общепринятыми значениями 161–185 мм рт. ст. не улучшила функциональное восстановление пациентов и не уменьшила частоту осложнений и летальность на 90-й день от начала заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системный тромболизис, артериальное давление, рандомизированное контролируемое исследование, функциональный исход

Для цитирования: Авидзба А. Р., Саскин В. А., Никонов А. М., Хуссейн А., Киров М. Ю. Артериальное давление в первые сутки после внутривенного тромболизиса и исходы ишемического инсульта: одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 42–50. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-42-50>.

Arterial pressure during first day after intravenous thrombolysis and acute ischemic stroke outcomes: single-center randomized controlled study

ALEXEY R. AVIDZBA^{1,2*}, VITALIY A. SASKIN^{1,2}, ANTON M. NIKONOV^{1,2}, AYYAZ HUSSAIN^{1,2}, MIKHAIL YU. KIROV^{1,2}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² First city hospital named after E. E. Volosevich, Arkhangelsk, Russia

Received 03.09.2024; review date 24.09.2024

ABSTRACT

Introduction. Blood pressure optimization during and after reperfusion in patients with acute ischemic stroke can reduce the risk of hemorrhagic complications and improve functional recovery. Several randomized controlled trials of different target blood pressure values have been published with varying results.

The objective was to evaluate the effect of intensive hypotensive therapy in the first day after intravenous thrombolysis on outcomes of acute ischemic stroke and incidence of complications.

Materials and methods. A single-center open label randomized controlled trial was conducted. Patients older than 18 years with acute ischemic stroke who underwent reperfusion were included. Patients were randomized into 2 groups: with a target systolic blood pressure of 161–185 mm Hg on the first day (control group) versus < 160 mm Hg (intensive hypotensive therapy group). The primary end points were mortality and modified Rankin Scale score at day 90 from the onset of stroke.

Results. The final analysis included 69 patients. In the intensive hypotensive therapy group, mortality rate did not differ from the control group: OR 1.1 [95% CI 0.3 to 4.8] ($p = 0.896$). The median modified Rankin scale score at day 90 in the control group was 2 (1; 3.8) versus 2 (1; 3.5) in the intensive hypotensive therapy group ($p = 0.812$).

Conclusion. Intensive hypotensive therapy at the first day after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with target values of systolic blood pressure < 160 mm Hg compared to conventional values of 161–185 mm Hg neither improved functional outcome nor decreased mortality and complications rate on day 90 from the onset of stroke.

Keywords: acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, arterial pressure, randomized clinical trial, functional outcome

For citation: Avidzba A. R., Saskin V. A., Nikonov A. M., Ayyaz Hussain, Kirov M. Yu. Arterial pressure during first day after intravenous thrombolysis and acute ischemic stroke outcomes: single-center randomized controlled study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 42–50. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-42-50>.

* Для корреспонденции:
Алексей Роланович Авидзба
E-mail: avidzba_a@rambler.ru

* Correspondence:
Alexey R. Avidzba
E-mail: avidzba_a@rambler.ru

Введение

Тромболитическая терапия (ТЛТ) и механическая тромбоэмболэкстракция (МТЭ) на сегодняшний день являются основными методиками восстановления кровотока в пораженном сосуде при инсульте ишемического генеза [1, 8, 22]. Ишемический инсульт (ИИ) – распространное заболевание с высокой инвалидизацией. Так, частота развития ИИ составляет 2,85 случая на 1000 населения в год, при этом отмечается тенденция к увеличению этого показателя ввиду старения населения [16]. Несмотря на современные реперфузионные технологии и возможности сосудистых центров в ведении острейшего периода ИИ, инвалидизация пациентов, перенесших ИИ, остается высокой, создавая дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [7, 15].

Тромболитическая терапия – первая линия терапии ИИ, она должна применяться у всех пациентов в терапевтическом окне, не имеющих противопоказаний к введению тромболитика [1, 8, 22]. На сегодняшний день в клинической практике в Российской Федерации доступны несколько препаратов для проведения ТЛТ при ИИ: рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Актилиза и Ревелиза) и рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизин). Показания к реперфузионным вмешательствам постепенно расширяются. Современные методы нейровизуализации (РКТ и МРТ перфузионные исследования) позволяют оценить объемные показатели кровотока в зоне ядра ишемии и пенумбрь, что дает возможность целенаправленно отобрать для реперфузионных вмешательств (как ТЛТ, так и МТЭ) тех пациентов, у кого есть потенциал восстановления кровотока в зоне «ишемической полутени» и, тем самым, улучшить исходы и уменьшить частоту постстреперфузионных осложнений [12, 18].

Частыми осложнениями реперфузионных технологий являются кровотечения различных локализаций [5, 21], наиболее опасны внутричерепные кровоизлияния (ВЧК), так как они могут приводить к критическому ухудшению неврологического статуса пациента, что значительно увеличивает инвалидизацию после ИИ [23, 25]. Частота встречаемости ВЧК достигает 12,2%, при этом кровоизлияния, сопровождающиеся клиническим ухудшением, так называемые симптомные ВЧК (сВЧК), развиваются в 4,1% случаев.

Основными факторами риска развития ВЧК являются: возраст, почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, гипергликемия и тяжесть инсульта, применение антиагрегантов и антикоагулянтов до инсульта [29]. В то же время взаимосвязь артериального давления (АД) и исходов ИИ остается предметом дискуссий. Результаты ряда обсервационных

исследований показывают, что более высокие цифры АД при поступлении в стационар ассоциируются с неблагоприятными исходами реперфузионных вмешательств при ИИ [4]. Необходимо отметить, что вариабельность АД также связана с функциональным восстановлением пациентов, особенно в случаях, когда не применялись кровоток-восстановляющие процедуры [13, 24]. Наблюдаемая гетерогенность результатов может быть обусловлена патофизиологическими особенностями паттернов нарушения ауторегуляции церебрального кровотока при различных вариантах поражений сосудистого русла [2, 11].

К настоящему моменту проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований различных целевых значений АД в постстреперфузионном периоде ИИ. В 2019 г. в журнале *The Lancet* опубликованы результаты многоцентрового исследования (2196 пациентов), в котором сравнивали две группы пациентов после проведения ТЛТ: в первой группе систолическое АД (САД) корректировали при превышении его значений 185 мм рт. ст., во второй группе целевое САД было определено на уровне менее 140 мм рт. ст. Согласно результатам данной работы, между группами не было различий как в функциональном восстановлении, так и в частоте сВЧК, при этом определялась тенденция к снижению частоты всех вариантов ВЧК [6]. Несмотря на качественный дизайн, данное исследование не лишено недостатков, главным из которых была небольшая разница по среднему САД в оцениваемых группах. В последующих работах с ИИ и МТЭ получены схожие результаты [19, 20].

Учитывая гетерогенность данных исследований, целью нашей работы была оценка влияния более агрессивной коррекции АД в первые сутки после проведения ТЛТ на исходы ИИ и частоту осложнений.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета от 26.01.2022 г. № 01/01-22. У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие. В случае невозможности волеизъявления проводили консилиум специалистов с целью определения возможности включения пациентов в исследование. Протокол исследования зарегистрирован на сайте ClinicalTrial.gov.

Рандомизированное неослепленное контролируемое исследование проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, где ежегодно получает лечение 700–800 пациентов с ИИ. Во всех случаях решение о проведении ТЛТ принималось при совместном осмотре пациента врачом-неврологом и врачом анестезиологом-реаниматологом. Исследование проводилось с 12 марта 2022 г. по 31 августа 2024 г.

В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом ИИ, которым планировалось выполнение ТЛТ или МТЭ, и значениями САД при поступлении более или равными 140 мм рт. ст. Критерии исключения: отсутствие информированного добровольного согласия или консилиума специалистов, беременность, участие пациента в другом клиническом исследовании в течение последних 90 дней, выполнение ТЛТ «off-label» (кроме пациентов после сна при условии наличия DWI/FLAIR несоответствия по МРТ головного мозга), невозможность достижения целевых значений САД (согласно рандомизации) до начала ТЛТ в течение 20 мин, невозможность достижения целевых значений САД в первые 24 часа от ТЛТ в течение 60 мин, относительная артериальная гипотензия (САД менее 100 мм рт. ст. в течение 60 мин в первые сутки после реперфузионной терапии).

Рандомизацию проводили методом закрытых конвертов. При поступлении в ОРИТ РСЦ пациенты были разделены на две группы: с САД 161–185 мм рт. ст. в первые сутки (контрольная группа) и с САД < 160 мм рт. ст. (группа интенсивной гипотензивной терапии). В контрольной группе целевые показатели АД устанавливали в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 8]. Перед проведением ТЛТ показатели САД стабилизовали на уровне менее 185 мм рт. ст. В течение первых суток после ТЛТ целевым показателем САД был диапазон от 161 до 185 мм рт. ст. В группе интенсивной гипотензивной терапии перед ТЛТ уровень САД снижали до целевых показателей (< 160 мм рт. ст.). В течение первых суток после реперфузии поддерживали аналогичные показатели САД. Если уровень САД был выше целевого, то проведение ТЛТ останавливали до момента коррекции этого показателя.

Показатели гемодинамики измеряли неинвазивным методом с помощью мониторов GE PROCARE B40 (США) или Comen WQ-002 (КНР). Коррекцию АД осуществляли по необходимости; согласно рандомизации использовали внутривенное введение азаметония бромида и урапидила с титрованием их дозировок для поддержания целевого САД.

Тромболитическую терапию проводили с использованием препарата алтеплаза в дозировке 0,9 мг/кг, у пациентов старше 80 лет по усмотрению дежурного врача анестезиолога-реаниматолога применяли дозировку 0,6 мг/кг. 10% дозы вводили внутривенным болюсом, оставшуюся часть препарата назначали внутривенно в режиме постоянной инфузии в течение последующих 60 мин.

У каждого испытуемого регистрировали биометрические показатели, основное и сопутствующие заболевания, патогенетический подтип инсульта по классификации TOAST [3], а также показатели, отражающие неврологический статус, включая количество баллов по следующим шкалам: шкала тяжести инсульта национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) [9], и DRAGON (шкала прогнозирования

функционального восстановления при ИИ). Также регистрировали продолжительность пребывания в ОРИТ, САД и данные лабораторного обследования (уровень тромбоцитов, концентрацию глюкозы в крови, фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение) при помощи анализатора CS-200i (Sysmex, Япония).

Фиксировали данные спиральной рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга, выполненной на аппарате Revolution EVO (General Electric, США). Компьютерную томографию проводили при госпитализации, через 24 часа и через 7 дней после поступления в ОРИТ РСЦ. В случае ухудшения неврологического статуса пациента РКТ головного мозга выполняли по срочным показаниям, результаты заносили в индивидуальную регистрационную карту.

Первичными конечными точками были летальность и функциональное восстановление, оцениваемое при помощи модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) на 90-й день от дебюта заболевания, оценку проводили путем телефонного интервьюирования пациента или его ближайшего родственника. Хорошим функциональным восстановлением считали балл по mRS 0–2, плохим – 3–5 баллов. В качестве вторичных конечных точек оценивали частоту развития ВЧК согласно Гейдельбергской классификации [28], сВЧК по определению исследования SITS-MOST (наличие ВЧК 2 класса по Гейдельбергской классификации и ухудшения на 4 и более балла по NIHSS) [27], длительность пребывания в ОРИТ РСЦ и стационаре. В качестве критериев безопасности оценивали частоту развития острого почечного повреждения (ОПП) согласно критериям KDIGO и раннего (первые 24 часа) неврологического ухудшения (нарастание балла по шкале NIHSS на 4 и более) [17].

Статистический анализ данных. Непрерывные данные представлены как среднее значение ($M \pm$ стандартное отклонение (SD) для переменных с нормальным распределением и как медиана (Me) с межквартильным диапазоном ($Q_1; Q_3$) для переменных с ненормальным распределением. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и процентов (%). Различия между исследуемыми группами по непрерывным переменным оценивали с помощью t-теста Стьюдента для независимых выборок или теста Манна–Уитни согласно распределению переменных, в случае связанных выборок – при помощи критерия Вилкоксона, для категориальных переменных – с помощью критерия χ^2 . Влияние исследуемой интервенции на достижение хорошего функционального исхода и летальность оценивали с помощью одномерной логистической регрессионной модели.

Результаты

За период проведения исследования в ОРИТ РСЦ поступило 1268 пациентов с ИИ. Проведен

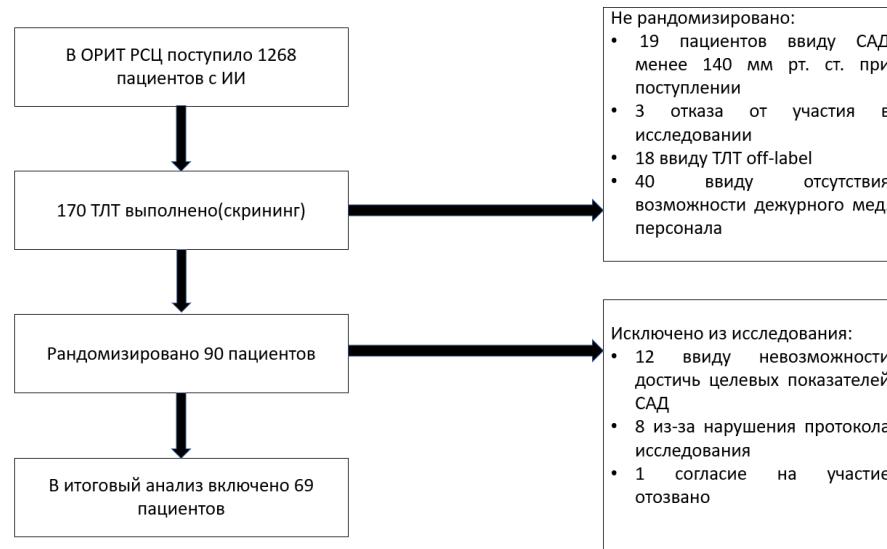


Рис. 1. Схема исследования: ИИ – ишемический инсульт, ТЛТ – тромболитическая терапия, САД – систолическое артериальное давление

Fig. 1. Flow chart: ИИ – acute ischemic stroke, ТЛТ – intravenous thrombolysis, САД – systolic blood pressure

скрининг 170 пациентов, которым была выполнена ТЛТ, рандомизировано 90 пациентов, в итоговый анализ включено 69 испытуемых (рис. 1).

В контрольную группу включено 36 пациентов, в группу интенсивной гипотензивной терапии – 33 пациента. Возраст составил $69,8 \pm 11,8$ лет, доля мужчин в исследуемой выборке составила 36 человек (52,2%). В 56 случаях (81,2%) ИИ развился в со-судистом бассейне передней циркуляции головного мозга. Распределение патогенетических подтипов инсульта по классификации TOAST было следующим: атеротромботический вариант – 21 (30,4%), кардиоэмболический – 20 (29%), лакунарный – 4 (5,8%), неуточненный – 23 (33,3%) и в 1 (1,4%) случае зарегистрирован ИИ другой установленной этиологии (диссекция внутренней сонной артерии). В 14 (20,3%) наблюдениях была выполнена ТЛТ при ИИ после сна с отбором пациентов по результатам МРТ (при наличии DWI/FLAIR несоответствия): в контрольной группе – 11 пациентов (30,6%), в группе интенсивной гипотензивной терапии – 3 (9,1%) ($p = 0,027$). Процедура МТЭ выполнена у 13 (18,8%) пациентов (у 4 (11,1%) в контрольной группе и у 9 (27,3%) в группе интенсивной гипотензивной терапии) ($p = 0,086$). Подробная клинико-демографическая характеристика выборки представлена в табл. 1. За первые сутки после ТЛТ неврологический дефицит снизился с 8 (6; 13,3) до 5 (2; 11) баллов по NIHSS ($p < 0,001$).

Среднее САД за первые сутки от ТЛТ в общей выборке составило $149,9 \pm 11,4$ мм рт. ст. Подробные характеристики гемодинамики во всей выборке и у пациентов, получавших внутривенные формы гипотензивных препаратов, представлены в табл. 2. Разница по САД между группами составила 8,9 мм рт. ст. во всей исследуемой когорте и 7,1 мм рт. ст. – у пациентов, которым проводилась гипотензивная терапия внутривенными формами препаратов. Ди-

намика САД в группах представлена на рис. 2; при этом максимальная разница между контрольной группой и группой интенсивной гипотензивной терапии была отмечена в первые 12 часов исследования. Группы были однородны по лабораторным показателям, отражающим гемостаз и гликемический профиль (табл. 3).

Первичные конечные точки. В группе интенсивной гипотензивной терапии летальность не отличалась от контрольной группы: ОШ 1,1 [95% ДИ 0,3–4,8] ($p = 0,896$). Между группами не было разницы в достижении хорошего функционального исхода (mRS 0–2 балла) против плохого (mRS 3–5) на 90-й день: ОШ 1,3 [95% ДИ 0,4–3,7] ($p = 0,621$). Медианный балл по mRS на 90-й день в контрольной группе составил 2 (1; 3,8) против 2 (1; 3,5) в группе интенсивной гипотензивной терапии ($p = 0,812$). Распределение баллов по mRS на 90-й день в группах представлено на рис. 3.

Вторичные конечные точки. Внутричерепные кровоизлияния зарегистрированы в 5 случаях (13,9%) в контрольной группе и в 9 (27,3%) – в группе интенсивной гипотензивной терапии ($p = 0,27$). В ходе исследования сВЧК выявлено не было. В группе интенсивной гипотензивной терапии зарегистрированы 2 случая кровоизлияний второго класса по Гейдельбергской классификации (паренхиматозное кровоизлияние в зону инфаркта головного мозга, занимающее более 30% объема зоны ишемии) ($p = 0,145$ по сравнению с группой 1). Подробная структура ВЧК в исследуемой популяции представлена в табл. 4.

В группах не было разницы по длительности пребывания в ОРИТ РСЦ: 2 (1; 5) дня в контрольной группе против 2 (1; 5) дней в группе интенсивной гипотензивной терапии. Длительность госпитализации также не различалась: 15 (12; 18,5) суток против 15 (11,3; 23,8) суток.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики исследуемой выборки

Table 1. Baseline characteristics of the study participants

Показатель	Вся выборка, n = 69	Контрольная группа, n = 36	Группа интенсивной гипотензивной терапии, n = 33	p
Возраст, лет,	69,8 ± 11,8	69,4 ± 10,9	70,2 ± 12,9	0,781
Пол, мужчины, n (%)	36 (52,2)	20 (55,6)	16 (48,5)	0,557
NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	8,5 (6; 16,3)	7 (6; 15,8)	12 (6,8; 16,3)	0,141
Экспозиция заболевания до ТЛТ, мин, M ± SD	182,6 ± 44,8	177,1 ± 42,4	186,9 ± 46,9	0,429
DRAGON при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	4 (4; 5)	4 (2; 4,8)	4 (3; 5)	0,415
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
Артериальная гипертензия, n (%)	58 (84)	32 (88,9)	26 (78,8)	0,252
Фибрилляция предсердий, n (%)	25 (36,2)	15 (41,7)	10 (30,3)	0,327
Сахарный диабет, n (%)	14 (20,3)	7 (19,4)	7 (21,2)	0,855
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (2,9)	1 (2,8)	1 (3)	0,95
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	26 (37,7)	14 (38,9)	12 (36,4)	0,829
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	16 (23,2)	6 (16,7)	10 (30,3)	0,18

Таблица 2. Показатели систолического артериального давления в исследуемых группах

Table 2. Systolic blood pressure in the study groups

	Вся исследуемая выборка			С применением внутривенных форм гипотензивных препаратов		
	Все пациенты	Контрольная группа	Группа интенсивной гипотензивной терапии	Все пациенты	Контрольная группа	Группа интенсивной гипотензивной терапии
Среднее САД за первые 24 часа от ТЛТ, мм рт. ст.	149,9±11,4	154,1±10,3	145,2±10,8*	151,8±9,8	156±9,8	148,9±8,8**

Примечание: * p < 0,001, ** p = 0,033 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Характеристика системы гемостаза и гликемии в исследуемых группах

Table 3. Hemostasis and glycemia in the study groups

Показатель	Вся выборка, n = 69	Контрольная группа, n = 36	Группа интенсивной гипотензивной терапии, n = 33	p
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1; Q3)	202 (166,5; 237)	203 (150; 271)	197 (174,8; 223,5)	0,277
AЧТВ, сек, Me (Q1; Q3)	29 (26; 32,5)	28,8 (25,7; 33,4)	29,1 (27; 32,2)	0,424
MНО, Me (Q1; Q3)	1 (1; 1,1)	1 (1; 1,1)	1 (1; 1,1)	0,714
Фибриноген при поступлении, г/л, Me (Q1; Q3)	3,2 (2,5; 3,9)	3,3 (2; 4)	3,2 (2,7; 3,8)	0,816
Фибриноген через 24 часа от начала ТЛТ, г/л, Me (Q1; Q3)	2,3 (1,7; 2,8)	2,2 (1,5; 2,9)	2,4 (2; 2,8)	0,107
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л,	6,3 (5,4; 7)	6,5 (5,3; 7,3)	6,2 (5,8; 6,8)	0,67

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение.

В трех случаях у пациентов развилось раннее неврологическое ухудшение, в 1 (1,45%) и 2 (2,9%) случаях в контрольной группе и группе интенсивной гипотензивной терапии соответственно ($p = 0,504$). В обеих группах зарегистрировано по три случая развития ОПП ($p = 0,911$).

Обсуждение

В рандомизированном неослепленном одностороннем контролируемом исследовании мы продемонстрировали, что более интенсивная гипотензивная терапия с целевым значением САД менее 160 мм рт. ст. в первые сутки от проведения ТЛТ при ИИ не улучшает функциональное восстановление пациентов и не уменьшает риск ВЧК. В последние годы в научной литературе опубликован ряд высококачественных исследований с подобными результатами.

Так, исследования ENCHANTED 1 и ENCHANTED 2 показали, что как у пациентов после ТЛТ, так и у пациентов с выполнением МТЭ и достижением успешной реканализации более агрессивное снижение АД не улучшает функциональный исход. Данный факт можно объяснить гипоперфузией зоны пенумбрьи у пациентов с меньшими показателями АД, так как в условиях развития ИИ нарушается ауторегуляция мозгового кровотока, что приводит к его линейной зависимости от показателей системного АД [11, 14].

Внутричерепные кровоизлияния чаще встречались в группе с целевым значением САД менее 160 мм рт. ст., 27,3% против 13,9%, однако разница была статистически незначима ввиду малого объема выборки. Представляется интересным, что в группе интенсивной гипотензивной терапии, несмотря на меньшее количество случаев применения ТЛТ на основании наличия DWI/FLAIR несоответствия,

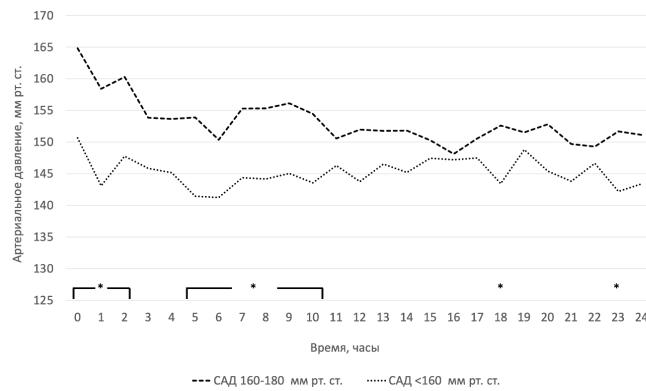


Рис. 2. Динамика систолического артериального давления в исследуемых группах в первые сутки от проведения системного тромболизиса. * – $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении

Fig. 2. Systolic blood pressure trends in the study groups during first day after intravenous thrombolysis. * – $p < 0.05$ between groups

Таблица 4. Структура внутричерепных кровоизлияний
Table 4. The structure of intracranial hemorrhages

Класс	Описание ВЧК	Контрольная группа, $n = 36$	Группа интенсивной гипотензивной терапии, $n = 33$
Нет ВЧК, $n, \%$	–	31 (86,1)	24 (72,7)
Класс 1а, $n, \%$	Единичные петехии, нет масс-эффекта	1 (2,8)	0
Класс 1б, $n, \%$	Сливные петехии, нет масс-эффекта	2 (5,6)	5 (15,2)
Класс 1с, $n, \%$	Паренхиматозное кровоизлияние в зоне ишемии объемом менее 30% зоны ишемии, нет или минимальный масс-эффект	1 (2,8)	2 (6,1)
Класс 2, $n, \%$	Паренхиматозное кровоизлияние в зоне ишемии объемом менее 30% зоны ишемии, определяется масс-эффект	0	2 (6,1)
Класс 3а, $n, \%$	Внутримозговое паренхиматозное кровоизлияние за пределами зоны ишемии	1 (2,8)	0

ВЧК выявлялись чаще. Подобный подход к расширению возможностей реперфузии у пациентов с неизвестным временем начала заболевания является фактором риска ВЧК в связи с большей экспозицией с момента заболевания в этой когорте пациентов. Так, по данным исследования WAKE-UP, с ВЧК значимо чаще встречались в группе пациентов с отбором на ТЛТ по DWI/FLAIR несоответствию: скорректированное ОШ 7,22 [95% ДИ, 0,97 – 53,5] ($p = 0,053$) [26]. В нашем исследовании не было зарегистрировано случаев развития с ВЧК, что может быть объяснено небольшим объемом выборки.

Примечательно, что исследование ENCHANTED 2 было остановлено досрочно после промежуточного анализа, который выявил, что избыточная коррекция САД до цифр менее 120 мм рт. ст. ухудшает функциональные исходы ИИ (ОШ 1,37 95% ДИ 1,07–1,76) и увеличивает риск развития раннего неврологического ухудшения (ОШ 2,07 95% ДИ 1,47–2,93) [30]. Исследование OPTIMAL-BP также было прекращено досрочно, так как было показано, что в группе более агрессивной коррекции АД (целевое САД менее 140 мм рт. ст.) зарегистрировано значимое уменьшение частоты достижения функциональной независимости (оценка по шкале mRS 0–2 балла) (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,33–0,96) [20].

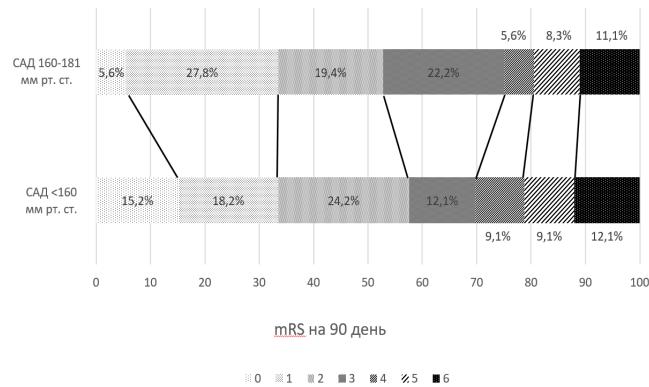


Рис. 3. Балл по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й день в группах: mRS – модифицированная шкала Рэнкина

Fig. 3. Modified Rankin scale score at 90th day in groups: mRS – modified Rankin scale

В нашей работе в группе с целевым значением САД менее 160 мм рт. ст. раннее неврологическое ухудшение было зарегистрировано в 2 случаях против 1 в группе с САД 161–185 мм рт. ст.

Еще одним исследуемым показателем безопасности стратегии по поддержанию АД при ИИ в нашей работе было развитие ОПП. По данным L. G. Burgess et al. (2018) излишнее снижение САД (> 90 мм рт. ст. от исходного) ассоциируется с риском развития ОПП у пациентов с гипертоническими внутримозговыми кровоизлияниями [10]. По результатам проведенного нами исследования частота ОПП не различалась между группами, что может объясняться достаточно высоким целевым САД в обеих группах.

Несколько нам известно, проведенное исследование является первым в Российской Федерации рандомизированным контролируемым исследованием по изучению влияния различных стратегий гипотензивной терапии в острейшем периоде ИИ на результаты ТЛТ. Вместе с тем, основным ограничением нашей работы является малая мощность выборки, что ограничивает генерализацию результатов на общую популяцию пациентов с ИИ. Кроме того, нам не удалось преодолеть одно из основных ограничений исследования ENCHANTED, а именно недостаточную разницу значений САД между

исследуемыми группами: 7 мм рт. ст. в исследовании ECNHANTED и 9 мм рт. ст. по нашим данным.

Выводы

Более агрессивная гипотензивная терапия в первые сутки от проведения ТЛТ при ИИ с це-

левым значением САД < 160 мм рт. ст. по сравнению с общепринятыми значениями САД 161–185 мм рт. ст. не улучшает функциональное восстановление пациентов, оцениваемое по модифицированной шкале Рэнкина и не снижает частоту осложнений и летальность на 90-й день от начала заболевания.

Конфликт интересов. Киров М. Ю. является членом редакционной коллегии журнала ВАиР с 2009 г., но к ее решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. Kirov M. Yu. has been a member of the editorial board of the VAIR journal since 2009, but has nothing to do with its decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Финансирование осуществлялось за счет средств гранта Российского научного фонда «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами». № 23-25-10070.

Financing. The financing was provided by a grant from the Russian Science Foundation «Conducting Basic Scientific Research and Exploratory Research by Individual Scientific Groups». № 23-25-10070.

Вклад авторов. Авидзба А. Р. – формирование научного вопроса, концептуализация исследования, включение пациентов, статистический анализ данных, написание рукописи, разработка протокола исследования; Саскин В. А. – концептуализация исследования, включение пациентов, получение финансирования, разработка протокола исследования; Никонов А. М. – включение пациентов в исследование, концептуализация исследования, разработка протокола исследования; Айяз Хуссейн – включение пациентов в исследование, концептуализация исследования, редактирование рукописи; Киров М. Ю. – управление проектом, получение финансирования, формирование научного вопроса, утверждение итогового протокола исследования.

The contribution of the authors. The contribution of the authors. Avidzba A. R. – the formation of a scientific question, the conceptualization of the research, the inclusion of patients, the statistical analysis of data, writing the manuscript, the development of the research protocol; Saskin V. A. – the conceptualization of the research, the inclusion of patients, obtaining funding, the development of the research protocol; Nikonov A. M. – the inclusion of patients in the research, the conceptualization of the research, the development of the research protocol; Ayyaz Hussain – the inclusion of patients in the study, the conceptualization of the study, editing of the manuscript; Kirov M. Yu. – the project management, obtaining funding, the formation of the scientific question, the approval of the final research protocol.

ЛИТЕРАТУРА

- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (дата обращения: 26.07.2023).
- Авидзба А. Р., Саскин В. А., Киров М. Ю. Гемодинамика и реперfusionная терапия при ишемическом инсульте: друзья или враги? // Анестезиология и реаниматология. – 2024. – Т. 2. – С. 91–96. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402191>.
- Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. – 1993 – Vol. 1. – P. 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
- Ahmed N., Wahlgren N., Brainin M. et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) // Stroke. – 2009. – Vol. 7. – P. 2442–2449. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548602>.
- An S. A., Kim J., Kim S. H. et al. Abdominal wall hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke // BMC Neurol. – 2013. – Vol. 13. – P. 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-6>.
- Anderson C. S., Huang Y., Lindley R. I. et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 877–888. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30038-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30038-8).

REFERENCES

- Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: Clinical practice guidelines. Moscow, 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (accessed: 26.07.2023). (In Russ.).
- Avidzba A. R., Saskin V. A., Kirov M. Yu. Hemodynamics and reperfusion in acute ischemic stroke: friends or foes? Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology, 2024, vol. 2, pp. 91–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402191>.
- Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke, 1993, vol. 1, pp. 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
- Ahmed N., Wahlgren N., Brainin M. et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). Stroke, 2009, vol. 7, pp. 2442–2449. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548602>.
- An S. A., Kim J., Kim S. H. et al. Abdominal wall hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. BMC Neurol, 2013, vol. 13, pp. 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-6>.
- Anderson C. S., Huang Y., Lindley R. I. et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet, 2019, vol. 393, pp. 877–888. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30038-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30038-8).

7. Béjot Y., Bailly H., Durier J. et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 12, Pt 2. – P. 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>.
8. Berge E., Whiteley W., Audebert H. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke // *European Stroke Journal.* – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
9. Brott T., Adams H. P., Olinger C. P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20, № 7. – P. 864–870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>.
10. Burgess L. G., Goyal N., Jones G. M. et al. Evaluation of acute kidney injury and mortality after intensive blood pressure control in patients with intracerebral hemorrhage // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 8. – P. e008439. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008439>.
11. Castro P., Azevedo E., Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke // *Curr Atheroscler Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 8. – P. 37. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0739-5>.
12. Davis S. M., Donnan G. A., Parsons M. W. et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 299–309. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70044-9).
13. Delgado-Mederos R., Ribo M., Rovira A. et al. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 8. – P. 552–558. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000318294.36223.69>.
14. Dohmen C., Bosche B., Graf R. et al. Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 1. – P. 56–61. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251642.18522.b6>.
15. Furie K. Epidemiology and primary prevention of stroke // *Continuum (Minneapolis Minn).* – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 260–267. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000831>.
16. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).
17. Kellum J. A., Lameire N., KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>.
18. Ma H., Campbell B. C. V., Parsons M. W. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380, № 19. – P. 1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>.
19. Mistry E. A., Hart K. W., Davis L. T. et al. Blood pressure management after endovascular therapy for acute ischemic stroke: the BEST-II randomized clinical trial // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330, № 9. – P. 821–831. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14330>.
20. Nam H. S., Kim Y. D., Heo J. et al. Intensive vs conventional blood pressure lowering after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: The OPTIMAL-BP randomized clinical trial // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330, № 9. – P. 832–842. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14590>.
21. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333, № 24. – P. 1581–1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM19951214332401>.
22. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
23. Seet R. C. S., Rabinstein A. A. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 34, № 2. – P. 106–114. <https://doi.org/10.1159/000339675>.
24. Stead L. G., Gilmore R. M., Vedula K. C. et al. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66, № 12. – P. 1878–1881. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219628.78513.b5>.
25. Strbian D., Sairanen T., Meretoja A. et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, № 4. – P. 341–348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182267b8c>.
26. Thomalla G., Simonsen C. Z., Boutitie F. et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, № 7. – P. 611–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>.
7. Béjot Y., Bailly H., Durier J. et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.*, 2016, vol. 12, pt 2, pp. 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>.
8. Berge E., Whiteley W., Audebert H. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal.*, 2021, vol. 6, no. 1, pp. I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
9. Brott T., Adams H. P., Olinger C. P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.*, 1989, vol. 20, no. 7, pp. 864–870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>.
10. Burgess L. G., Goyal N., Jones G. M. et al. Evaluation of acute kidney injury and mortality after intensive blood pressure control in patients with intracerebral hemorrhage. *J Am Heart Assoc.*, 2018, vol. 7, no. 8, pp. e008439. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008439>.
11. Castro P., Azevedo E., Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep.*, 2018, vol. 20, no. 8, pp. 37. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0739-5>.
12. Davis S. M., Donnan G. A., Parsons M. W. et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 299–309. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70044-9).
13. Delgado-Mederos R., Ribo M., Rovira A. et al. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke. *Neurology.*, 2008, vol. 71, no. 8, pp. 552–558. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000318294.36223.69>.
14. Dohmen C., Bosche B., Graf R. et al. Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke.*, 2007, vol. 38, no. 1, pp. 56–61. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251642.18522.b6>.
15. Furie K. Epidemiology and primary prevention of stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).*, 2020, vol. 26, no. 2, pp. 260–267. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000831>.
16. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.*, 2019, vol. 18, no. 5, pp. 439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).
17. Kellum J. A., Lameire N., KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>.
18. Ma H., Campbell B. C. V., Parsons M. W. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med.*, 2019, vol. 380, no. 19, pp. 1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>.
19. Mistry E. A., Hart K. W., Davis L. T. et al. Blood pressure management after endovascular therapy for acute ischemic stroke: the BEST-II randomized clinical trial. *JAMA.*, 2023, vol. 330, no. 9, pp. 821–831. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14330>.
20. Nam H. S., Kim Y. D., Heo J. et al. Intensive vs conventional blood pressure lowering after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: The OPTIMAL-BP randomized clinical trial. *JAMA.*, 2023, vol. 330, no. 9, pp. 832–842. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14590>.
21. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.*, 1995, vol. 333, no. 24, pp. 1581–1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM19951214332401>.
22. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.*, 2018, vol. 49, no. 3, pp. e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
23. Seet R. C. S., Rabinstein A. A. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.*, 2012, vol. 34, no. 2, pp. 106–114. <https://doi.org/10.1159/000339675>.
24. Stead L. G., Gilmore R. M., Vedula K. C. et al. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology.*, 2006, vol. 66, no. 12, pp. 1878–1881. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219628.78513.b5>.
25. Strbian D., Sairanen T., Meretoja A. et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology.*, 2011, vol. 77, no. 4, pp. 341–348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182267b8c>.
26. Thomalla G., Simonsen C. Z., Boutitie F. et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med.*, 2018, vol. 379, no. 7, pp. 611–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>.

27. Toni D., Lorenzano S., Puca E., Prencipe M. The SITS-MOST registry // Neurol Sci. – 2006. – Vol. 27, Suppl 3. – P. 260–262. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0632-9>.
28. von Kummer R., Broderick J., Campbell B. et al. The heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy // Stroke. – 2015. – Vol. 46, № 10. – P. 2981–2986. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049>.
29. Whiteley W. N., Slot K. B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 11. – P. 2904–2909. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331>.
30. Yang P., Song L., Zhang Y. et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial // Lancet. – 2022. – Vol. 400, № 10363. – P. 1585–1596. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01882-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01882-7).
27. Toni D., Lorenzano S., Puca E., Prencipe M. The SITS-MOST registry. *Neurol Sci.*, 2006, vol. 27, Suppl 3, pp. 260–262. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0632-9>.
28. von Kummer R., Broderick J., Campbell B. et al. The heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*, 2015, vol. 46, no. 10, pp. 2981–2986. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049>.
29. Whiteley W. N., Slot K. B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2012, vol. 43, no. 11, pp. 2904–2909. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331>.
30. Yang P., Song L., Zhang Y. et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet*, 2022, vol. 400, no. 10363, pp. 1585–1596. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01882-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01882-7).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,
163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51*

*ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»,
163001, Россия, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1*

Авидзба Алексей Роланович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич; аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет. ORCID: 0000-0002-2397-353X

Саскин Виталий Александрович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, руководитель регионального сосудистого центра, Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич. ORCID: 0009-0006-8326-5021

Никонов Антон Михайлович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич; аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет. ORCID: 0000-0002-4660-6767

Айяз Хуссейн

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет; врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич. ORCID: 0000-0002-9127-786X

Киров Михаил Юрьевич

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет. ORCID: 0000-0002-4375-3374

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Northern State Medical University,
51, Troitskiy ave., Arkhangelsk, 163000, Russia*

*First city hospital named after E. E. Volosevich,
1, Suvorov str., Arkhangelsk, 163001, Russia*

Avidzba Alexey R.

Anesthesiologist and Intensivist of the Intensive Care Unit of the Regional Cardiovascular Center, First city hospital named after E. E. Volosevich; Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University.

ORCID: 0000-0002-2397-353X

Saskin Vitaliy A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University; Head of the Intensive Care Unit of the Regional Cardiovascular Center, First city hospital named after E. E. Volosevich.

ORCID: 0009-0006-8326-5021

Nikonov Anton M.

Anesthesiologist and Intensivist of the Intensive Care Unit of the Regional Cardiovascular Center, First city hospital named after E. E. Volosevich; Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University.

ORCID: 0000-0002-4660-6767

Ayyaz Hussain

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist of the Intensive Care Unit of the Regional Cardiovascular Center, First city hospital named after E. E. Volosevich.

ORCID: 0000-0002-9127-786X

Kirov Mikhail Y.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University.

ORCID: 0000-0002-4375-3374



Септический шок в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильной больницы

Л. Л. ПЛОТКИН*, В. А. АРТАМОНОВ

Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 30.08.2024 г.; дата рецензирования 28.09.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – оценка распространенности, этиологии и результатов интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком в ОРИТ многопрофильной больницы.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование с участием 398 пациентов с септическим шоком, которые были госпитализированы в ОРИТ в течение одного года. Диагностику септического шока, а также комплекс интенсивной терапии проводили по критериям, предложенным рекомендацией Surviving sepsis campaign (2021). Антибактериальную терапию назначали на основе методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (2022).

Результаты. Доля больных с септическим шоком составила 7,4% от всех пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Показатель госпитальной летальности – 25%. Доминирующими локусами инфекции у пациентов с септическим шоком оказались брюшная полость (33%) и легкие (32,4%). В микробном пейзаже преобладала грамнегативная флора (66%), среди которой в 35% случаев была *Klebsiella pneumoniae*, отличающаяся резистентностью к применяемым антибактериальным препаратам. Комбинированную антибактериальную терапию получали 84% пациентов.

Ключевые слова: ОРИТ, септический шок, антибактериальная терапия

Для цитирования: Плоткин Л. Л., Артамонов В. А. Септический шок в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильной больницы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 51–56. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-51-56>.

Septic shock in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital

LEONARD L. PLOTKIN*, VLADIMIR A. ARTAMONOV

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Received 30.08.2024; review date 28.09.2024

АБСТРАКТ

The objective of the study was to assess the prevalence, etiology, and outcomes of intensive care in patients with septic shock in the ICU of a multidisciplinary hospital.

Materials and methods. A single-center, retrospective, cohort study was conducted involving 398 patients with septic shock who were hospitalized in the ICU over a one-year period. Diagnosis of septic shock, as well as a complex of intensive care, were carried out according to the criteria proposed by the recommendations of the Surviving sepsis campaign (2021). Antibacterial therapy was prescribed based on the Guidelines «Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms» (2022)

Results. The proportion of patients with septic shock was 7.4% of the entire population hospitalized in the ICU. The hospital mortality rate was 25%. The dominant loci of infection in patients with septic shock were the abdominal cavity (33%) and lungs (32.4%). The microbial landscape was dominated by gram-negative flora (66%), among which in 35% of cases, *Klebsiella pneumoniae* was characterized by resistance to the antibacterial drugs used. Combined antibacterial therapy was received by 84% of patients.

Keywords: ICU, septic shock, antibacterial therapy

For citation: Plotkin L. L., Artamonov V. A. Septic shock in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 51–56. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-51-56>.

* Для корреспонденции:
Леонард Львович Плоткин
E-mail: plotcin@yandex.ru

* Correspondence:
Leonard L. Plotkin
E-mail: plotcin@yandex.ru

Введение

Септический шок — вариант течения сепсиса с выраженным циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода. Септический шок диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устранимой инфузционной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст., и повышении концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л.

Рефрактерный септический шок — вариант септического шока, при котором потребность в

вазопрессорной поддержке в пересчете на дозу норэpineфрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ и сохраняется более 12 часов на фоне исходного отсутствия или утраты чувствительности к инфузационной нагрузке [5].

Известно, что в крупных госпитальных центрах количество пациентов с сепсисом выше в связи с большей частотой встречаемости нозокомиального сепсиса. Около половины (49%) пациентов с сепсисом в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) приобретают инфекцию в больнице. Смертность среди пациентов с сепсисом составляет 20–40%, а у больных с септическим шоком этот показатель колеблется от 40 до 80% [7]. Если исходить

из того, что летальность при сепсисе даже в странах с высоким уровнем вложения средств в систему здравоохранения составляет 26%, то примерно 5,3 млн человек ежегодно могут погибать от этого осложнения. Однако известно, что 87% населения планеты живет в странах с низким или средним уровнем вложения средств в систему охраны здоровья, при этом именно там регистрируется 60–80% летальных исходов [8]. К сожалению, данные о частоте сепсиса в России фактически отсутствуют. В ходе выполненного еще в 2011 г. многоцентрового исследования РИОРИТа было установлено, что доля пациентов с инфекцией в ОРИТ составляла 34,1% от всех госпитализированных, а септический шок среди них развивался в 20,2% случаев [3]. В настоящее время ожидается публикация данных исследования РИОРИТа–2, проведенного в конце 2022 г. По предварительным данным, доля больных сепсисом в ОРИТ России составила 20,4%, из них 5,2% – это пациенты с септическим шоком.

Цель исследования – оценка распространенности, этиологии и результатов интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком в ОРИТ много-профильной больницы.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в которое включены пациенты с септическим шоком, госпитализированные в ОРИТ Челябинской областной клинической больницы в период с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г. Диагностику септического шока, а также комплекс интенсивной терапии проводили по критериям и клиническим рекомендациям *Surviving sepsis campaign* (2021) [5]. В исследование включены пациенты старше 18 лет, клиника заболевания у которых осложнилась развитием септического шока, диагностированного согласно критериям, представленным в вышеизложенных Международных рекомендациях. Для включения в исследование необходимо было наличие всех критериев септического шока. В исследование не включены больные при отсутствии хотя бы одного критерия. Каждый пациент включался в исследования один раз. В работе оценивали следующие показатели:

- 1) общая характеристика больницы (профиль ОРИТ, количество госпитализированных пациентов, возраст, половая принадлежность);
- 2) оценка по шкале SOFA [8];
- 3) индекс коморбидности по M. E. Charlson [5];
- 4) субфенотипы септического шока [7, 11];
- 5) число и характеристика пациентов с рефрактерным шоком;
- 6) локус инфекции, этиология;
- 7) антибактериальная терапия.

Статистический анализ. В исследовании применены методы вариационной статистики. С целью изучения нормальности распределения данных применен метод Колмогорова–Смирнова. В ходе проверки статистических гипотез использовали непараметри-

ческие критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Сопоставление групп по качественным признакам проведено с применением точного критерия Фишера. С помощью метода логической регрессии рассчитано отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значимость *p*. В качестве критического уровня статистической значимости принята вероятность равная 95% (*p* < 0,05).

Общая характеристика больницы (профиль ОРИТ, количество госпитализированных пациентов, возраст, половая принадлежность). Челябинская областная клиническая больница – многопрофильный стационар, развернутый на 1000 коек и имеющий в своей структуре четыре ОРИТ с общим числом коек 60. В структуру службы интенсивной терапии входит отделение общехирургической реанимации (ОРИТ № 1) (20 коек), гнойной реанимации (ОРИТ № 2) (6 коек), отделение для терапевтических больных (ОРИТ № 3) (15 коек), отделение для кардиологических и кардиохирургических пациентов (ОРИТ № 4) (14 коек) и палата интенсивной терапии для кардиологических больных (5 коек). В 2023 г. во все отделения реанимации и интенсивной терапии было госпитализировано 5376 пациентов. Характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в табл. 1.

Характеристика больных с септическим шоком, включенных в исследование. Всего в исследование было включено 398 пациентов с септическим шоком, из них у 125 (31%) больных шок развился во внебольничных условиях и у 273 (69%) – после госпитализации. Показатель госпитальной летальности составил 25%.

Согласно данным табл. 1, среди больных с септическим шоком доминировали пациенты с нозокомиальным шоком с достоверно выраженным коморбидным фоном. Обе вышенназванные группы также достоверно отличались оценкой по шкале SOFA, средней длительностью пребывания в ОРИТ и показателем летальности (табл. 2, 3). Относительный риск (ОР) наступления летального исхода у пациентов с нозокомиальным септическим шоком был практически в два раза выше (ОР = 1,96; ДИ 95%; 1,99 – 1,1: *p* < 0,05), чем у больных с внебольничным септическим шоком.

Число и характеристика пациентов с рефрактерным шоком. Из числа пациентов с септическим шоком, включенных в исследование (*n* = 398), рефрактерный шок развился у 118 (30%) больных (табл. 4). Рефрактерный шок статистически значимо чаще развивался у мужчин более старшего возраста с нозокомиальным септическим шоком. У этих пациентов была более выраженная органная дисфункция, а гемодинамика поддерживалась более высокими дозами норадреналина. Инотропную функцию миокарда оценивали методом неинвазивной эхокардиографии. В случае снижения фракции выброса ниже 45% в терапию подключали добутамин. Согласно полученным данным дозы добутамина в группах рефрактерного и нерефрактерного шока статистически значимо не отличались. Показатель летальности

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	ОРИТ № 1	ОРИТ № 2	ОРИТ № 3	ОРИТ № 4
Количество пациентов, <i>n</i>	2097	321	846	2112
Возраст, лет	48 ± 36	54 ± 27	76 ± 48	64 ± 52
Мужчин, <i>n</i> ; %	1174; 56	154; 48	305; 36	1521; 72
Средняя длительность пребывания больного, дни	2,1	4,2	4,4	1,7
Показатель летальности, %	2,6	10,4	16,1	3
Общее количество пациентов с сепсисом, <i>n</i> ; %	1167; 21,7			
Общее количество пациентов с септическим шоком, <i>n</i> ; %	398; 7,4			
Внебольничный септический шок <i>n</i> ; %	125; 31			
Нозокомиальный септический шок <i>n</i> ; %	273; 69			
Госпитальная летальность у пациентов с септическим шоком, <i>n</i> ; %	98; 25			

Примечание: возраст представлен в виде среднего значения ± среднеквадратичного отклонения.

Таблица 2. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с септическим шоком

Table 2. Characteristics of concomitant pathology in patients with septic shock

Сопутствующая патология	<i>n</i>	%
ВИЧ-инфекция	7	3
Иммуносупрессия	4	2
Онкогематология	11	5
Рак	27	11
Сахарный диабет	102	42
Сердечная недостаточность (NYHA III–IV)	31	13
Терапия глюкокортикоидами	8	3
Химиотерапия	25	10
Хроническая болезнь легких	8	3
Хроническая почечная недостаточность	11	5
Цирроз печени	10	4
Всего	244	63

Таблица 3. Характеристика больных с септическим шоком

Table 3. Characteristics of patients with septic shock

Показатель	Внебольничный СШ	Нозокомиальный СШ	<i>p</i>
Количество, <i>n</i> ; %	125; 31	273, 69	0,04
Возраст, лет	54 ± 29	67 ± 42	0,027
Индекс Charlson, баллы	7,2 ± 1,4	12,2 ± 3,3	0,025
Оценка по шкале SOFA, баллы	4,1 ± 2,2	7,4 ± 3,8	0,035
Показатель летальности, <i>n</i> ; %	33; 34%	65; 66%	0,025
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, дни	5,0 ± 2,7	12,4 ± 4,6	0,023

Примечание: возраст, индекс Charlson, оценка по шкале SOFA представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичного отклонения.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с рефрактерным и не рефрактерным шоком

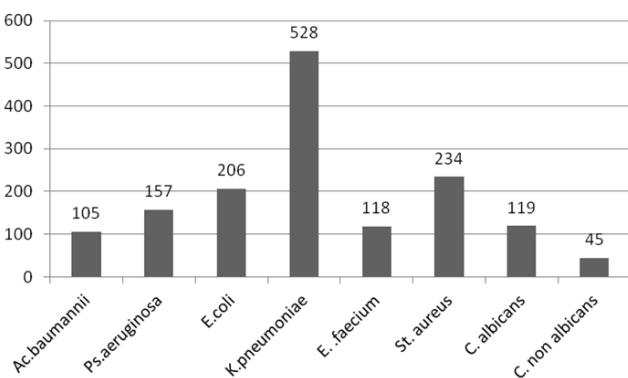
Table 4. Comparative characteristics of patients with refractory and non-refractory shock

Показатель	Рефрактерный шок	Нерефрактерный шок	<i>p</i>
Количество, <i>n</i> ; %	118; 30	281; 70	
Возраст, лет	65 ± 41	57 ± 36	0,04
Мужчин, <i>n</i> ; %	86; 73	129; 46	0,037
Индекс Charlson, баллы	8,2 ± 3,6	7,3 ± 2,8	0,07
Внебольничный СШ, <i>n</i> ; %	38; 32	87; 31	0,04
Нозокомиальный СШ, <i>n</i> ; %	105; 89	168; 59	0,043
Оценка по шкале SOFA, баллы	12 ± 5,6	7,3 ± 2,5	0,035
Норадреналин, мкг/кг·мин	1,1 ± 0,23	0,25 ± 0,13	0,04
Добутамин, мкг/кг·мин	3,2 ± 0,4	2,6 ± 0,21	0,1
Показатель летальности, <i>n</i> ; %	77; 65	21; 8	0,03
Относительный риск летального исхода	1,9; ДИ 95%; 2,1–1,1; <i>p</i> < 0,05	0,1; ДИ 95%; 0,3 – 0,07; <i>p</i> < 0,05	

Таблица 5. Локализация очага инфекции у пациентов с септическим шоком

Table 5. Localization of the infection focus in patients with septic shock

Локус инфекции	Количество больных	%
Брюшная полость	133	33
Легкие	131	32,4
Мочевыделительная система	44	11
Кожа и мягкие ткани	38	9,6
Венозный доступ	36	9
Центральная нервная система	8	2
Другие	8	2



Микробный пейзаж больных с септическим шоком Microbial landscape of patients with septic shock

был в 3,7 раза выше, чем у больных без рефрактерного септического шока.

Локализация инфекции, этиология. Доминирующими локусами инфекции у пациентов с септическим шоком оказались брюшная полость (33%) и легкие (32,4%) (табл. 5).

Всего у пациентов с септическим шоком было получено 1512 штаммов микроорганизмов из различных локусов инфекции, среди которых 66% (996) штаммов представлены грамнегативными патогенами и 34% (516) грампозитивными бактериями и грибами. Среди грамнегативных бактерий преобладала *Klebsiella pneumoniae* (528 штаммов, 35%), а грампозитивных – *Staphylococcus aureus* (234 штамма, 15,4%) (рисунок). Бактериемия была диагностирована у 27% больных шоком, при этом риск наступления летального исхода у этой группы пациентов был выше в 1,4 раза ($OP = 1,4$ [ДИ 95%; 1,6 – 1,2; $p < 0,05$]), чем у больных без бактериемии. Среди пациентов с инфекцией венозного доступа ($n = 36$), 31% пациентов ($n = 11$) имели хроническую почечную недостаточность и получали плановый гемодиализ.

Внебольничный септический шок наиболее часто был вызван *Escherichia coli* (44%) и MRSA (26%), в отличие от нозокомиального септического шока, где среди возбудителей преобладали *Klebsiella pneumoniae* (35%) и *Acinetobacter baumannii* (7%). Более того, эти патогены были продуцентами карбапенемаз. Так 72% *Klebsiella pneumoniae* продуцировали карбапенемазы, среди которых 48% – OXA 48, 32% – NDM, 17,5% – KPC, VIM – 1,6% и IMP – 1%. Штаммы *Acinetobacter baumannii* были продуцентами OXA 48 – 72,4%, OXA 23 – 27,3%, OXA 58 – 0,8%

и NDM – 3%. Таким образом, среди карбапенемаз преобладали сериновые карбапенемазы (класс А и D), однако *Klebsiella pneumoniae* достаточно часто синтезировала метало-бета-лактамазы (класс B).

Антибактериальная терапия. Больным с септическим шоком проводили антибактериальную терапию согласно методическим рекомендациям по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами [1]. У пациентов с внебольничным септическим шоком начало антибактериальной терапии колебалось в пределах $3 \pm 1,4$ часа, нозокомиальным септическим шоком – $1 \pm 1,2$ часа от момента диагностики шока. Стартовая антибактериальная терапия в виде монотерапии была применена у 16% больных, в то же время комбинированная терапия назначена 84% пациентам с септическим шоком. В зависимости от результатов микробиологического исследования через 48 ± 18 часов, у 42% пациентов произведена смена антибиотиков (табл. 6, 7). У пациентов с внебольничным септическим шоком на 2,9% увеличилось применение цефоперазона/сульбактама в сочетании с амикацином, на 8,2% цефепима/тазобактама в комбинации с амикацином, на 9,2% эртапенема, на 1,6% цефтариолина фосамила и у 25,6% был назначен полимиксин в комбинации с ко-тримоксазолом.

У больных с нозокомиальным септическим шоком через 48 ± 18 часов увеличилась частота применения бианема на 6,7%, полимиксина в комбинации с ко-тримоксазолом на 11,7%, полимиксина с тигециклином на 4,2%, полимиксина с фосфомицином на 2,6%. Кроме того, у 2,9% больных был применен цефтазидим /авибактам с азtreонамом, в 5,9% случаев – ванкомицин и в 2,9% случаев – вориконазол или каспофунгин.

Средняя продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с внебольничным септическим шоком составила $7 \pm 1,5$ дней, с нозокомиальным септическим шоком – $10 \pm 3,5$ дня. Отмену антибактериальной терапии проводили в случае снижения уровня прокалыцитонина до нормальных значений [5].

Ограничение исследования. Временные рамки исследования – один год, поэтому в нем не была показана динамика антибактериальной резистентности возбудителей инфекции в ОРИТ. Более того, пациенты с септическим шоком не были стратифицированы по локусу инфекции с указанием особенностей клинического течения.

Таблица 6. Антибактериальная терапия у больных с внебольничным септическим шоком

Table 6. Antibacterial therapy in patients with community-acquired septic shock

Антибиотики	Стартовая терапия (n, %)	Через 48 ± 18 часов (n, %)
Цефоперазон/сульбактам	6, 4,8	
Цефоперазон/сульбактам ± амикацин	13, 10,4	17, 13,6
Цефепим/тазобактам	18, 14,4	5, 4
Цефепим/тазобактам ± амикацин	6, 4,8	15, 12
Эртапенем	49, 39,2	43, 30,4
Меронем		
Меронем ± ванкомицин	20, 16	13, 10,4
Меронем ± линезолид	1, 0,8	
Тиенам	7, 5,6	
Бианем		
Цефтариолин фосамил	3, 2,4	5, 4
Полимиксин ± ко-тримоксазол		32, 25,6
Полимиксин ± тигециклин		
Даптомицин	2, 1,6	

Таблица 7. Антибактериальная терапия у больных с нозокомиальным септическим шоком

Table 7. Antibacterial therapy in patients with nosocomial septic shock

Антибиотики	Стартовая терапия (n, %)	Через 48 ± 18 часов (n, %)
Цефепим/сульбактам ± амикацин	10, 3,7	12, 4,4
Эртапенем	12, 4,4	
Меронем ± ванкомицин	67, 24,5	48, 17,6
Меронем ± метронидазол	112, 41	39, 14,3
Бианем	32, 12	51, 18,7
Полимиксин ± ко-тримоксазол	14, 5,1	46, 16,8
Полимиксин ± тигециклин	15, 5,5	28, 10,3
Полимиксин ± фосфомицин	11, 3,8	17, 6,2
Цефтазидим /авибактам ± азtreонам		8, 2,9
Ванкомицин		16, 5,9
Вориконазол/ Каспофунгин		8, 2,9

Заключение

Отечественные публикации очень редко посвящены отдельно септическому шоку [3], чаще он рассматривается как обратимая фаза течения сепсиса. Хотя в 2024 г. были опубликованы клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России «Септический шок», данных о распространенности септического шока и его причинах в России практически нет.

По полученным нашей исследовательской группой данным, септический шок в многопрофильном стационаре диагностируется в 7,4% случаев. При этом 31% случаев составили больные с внебольничным септическим шоком и 69% – с нозокомиальным

шоком. Показатель летальности среди всех больных с септическим шоком был 25%. Однако большее число умерших больных было с субфенотипами δ (13,4%) или «быстрое ухудшение» (10,3%), а также с рефрактерным шоком (30%).

Доминирующими локусами инфекции у пациентов с септическим шоком оказались брюшная полость (33%) и легкие (32,4%). В микробном пейзаже преобладала грамнегативная флора (66%), среди которой в 35% была *Klebsiella pneumoniae*, отличающаяся резистентностью к применяемым антибактериальным препаратам благодаря синтезу карбапенемаз класса A, B, D. В связи с этим в процессе наблюдения возникла необходимость ротации антибактериальных препаратов.

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Вклад авторов. Эта публикация – совместный труд коллектива авторов.

The contribution of the authors. This publication is a joint work of composite authors.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность исследовательской группе (В. Ю. Ахматов, О. А. Боброва, К. И. Дедюхина, М. В. Евсюкова, Л. Ю. Журавлева, А. В. Квашнин, А. В. Сагидуллин, И. Ш. Якупов) в реализации данного исследования.

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to the research group (V. Iu. Akhmatov, O. A. Bobrova, K. I. Dediukhina, M. V. Evsikova, L. Iu. Zhuravleva, A. V. Kvashnin, A. V. Sagidullin, I. Sh. Iakupov) for the implementation of this study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
2. Руднов В. А. Септический шок: современное состояние проблемы // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 68–75.
3. Руднов В. А., Бельский Д. В., Дехнич А. В. и др. Исследовательская группа РИОРИТА. Распространенность инфекций в отделениях реанимации России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.
4. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
5. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 47. – P. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
6. Vincent J.-L., de Mendonsa A., Cantraine T. et al. Use SOFA scores to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on sepsis problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 1793–1800.
7. Vincent J.-L. Highlighting the huge global burden of sepsis // Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 171–172. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.004>.
8. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in Intensive Care Units in 2017 // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Челябинская областная клиническая больница,
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Плоткин Леонард Львович
д-р мед. наук, ведущий реаниматолог.
E-mail: plotcin@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-0047-7560,
SPIN – код: 2459-7172

Артамонов Владимир Александрович
врач-анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: shokalenko_n@mail.ru, ORCID: 009-0008-6223-6058,
SPIN-код: 7835-0136

REFERENCE

1. Beloborodov V. B., Goloshchapov O. V., Gusalov V. G. et al. Methodical recommendations of the Russian non-profit public organization “Association of Anesthesiologists-Resuscitators”, the Interregional public organization “Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists”, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (МАКМАХ), public organization “Russian Sepsis Forum” “Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms” (updated 2022). *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 84–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
2. Rudnov V. A. Septic shock: current state of the problem. *Infections and antimicrobial therapy*, 2003, vol. 5, no. 3, pp. 68–75. (In Russ.).
3. Rudnov V. A., Belsky D. V., Dekhnich A. V. et al. Research group of RIORIT. Prevalence of infections in intensive care units of Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 294–303. (In Russ.).
4. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–383.
5. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med*. 2021, vol. 47, pp. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
6. Vincent J.-L., de Mendonsa A., Cantraine T. et al. Use SOFA scores to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on sepsis problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med*, 1998, vol. 26, pp. 1793–1800.
7. Vincent J.-L. Highlighting the huge global burden of sepsis. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2020, vol. 39, no. 2, pp. 171–172. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.004>.
8. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in Intensive Care Units in 2017 // *JAMA*. 2020, vol. 323, no. 15, pp. 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454048, Russia

Plotkin Leonard L.
Dr. of Sci. (Med.), Leading Intensivist.
E-mail: plotcin@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-0047-7560,
SPIN: 2459-7172

Artamonov Vladimir A.
Anesthesiologist and Intensivist.
E-mail: shokalenko_n@mail.ru, ORCID: 009-0008-6223-6058,
SPIN-код: 7835-0136



Оценка информационной ценности шкалы Phoenix Sepsis Score после первых суток лечения сепсиса у детей

П. И. МИРОНОВ^{1*}, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², А. В. ТРЕМБАЧ^{3, 4}, А. У. ЛЕКМАНОВ⁵

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Детская краевая клиническая больница, г. Краснодар, Российская Федерация

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 27.08.2024 г.; дата рецензирования 30.09.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Сепсис – тяжелое жизнеугрожающее заболевание, сопровождающееся высокой летальностью и длительным снижением качества жизни выживших пациентов. Недавние рекомендации общества критической медицины США представили в качестве оптимальной системы оценки органной дисфункции у детей с сепсисом шкалу Phoenix Sepsis Score.

Целью исследования являлась сравнительная оценка дискриминационной способности шкал Phoenix Score Sepsis, pSOFA и PELOD 2 по истечении 24, 72 и 120 часов интенсивной терапии.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, мультицентровое. Критериям включения и исключения соответствовало 140 детей, умерло 29 (20,7%) больных. Дискриминационную способность исследуемых шкал оценивали на основании ROC-анализа.

Результаты. Площадь под ROC-кривой в первые 24 часа у анализируемых шкал оказалась сопоставимой (в пределах 0,600, достоверность различий между Phoenix Score Sepsis и pSOFA составляет 0,57, Phoenix Sepsis Score – PELOD 2 = 0,80, pSOFA – PELOD 2 = 0,74). На третий день интенсивной терапии информационная ценность шкал оказалась хорошей (Phoenix Score Sepsis – 0,704 ± 0,100, pSOFA – 0,748 ± 0,079, PELOD 2 – 0,810 ± 0,073), но между собой она также статистически значимо не различались. На пятые сутки лечения у всех шкал отмечалась превосходная и сопоставимая дискриминационная способность (AUG ROC около 0,900).

Выводы. Информационная ценность шкал Phoenix Sepsis Score, pSOFA и PELOD 2 у детей с сепсисом сопоставима. Шкала Phoenix Sepsis Score может быть использована для мониторинга тяжести органной дисфункции в процессе интенсивной терапии сепсиса у детей.

Ключевые слова: сепсис, дети, шкала Phoenix Sepsis Score, прогноз выживаемости

Для цитирования: Миронов П. И., Александрович Ю. С., Трембач А. В., Лекманов А. У. Оценка информационной ценности шкалы Phoenix Sepsis Score после первых суток лечения сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 57–62.
http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-57-62.

Assessment of the information value of the Phoenix Sepsis Score after the first day of treatment of sepsis in children

PETR I. MIRONOV^{1*}, YURY S. ALEKSANDROVICH², ANTON V. TREMBACH^{3, 4}, ANDERSCHAN U. LEKMANOV⁵

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

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

³ Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Received 27.08.2024; review date 30.09.2024

АБСТРАКТ

Introduction. Sepsis is a serious life-threatening disease, accompanied by high mortality and long-term decline in the quality of life of surviving patients. Recent recommendations from the US Society of Critical Care Medicine presented the Phoenix Sepsis Score as the optimal system for assessing organ dysfunction in children with sepsis.

The objective of study was to compare the discriminatory ability of the Phoenix Sepsis Score, pSOFA and PELOD 2 scores after 24, 72 and 120 hours of intensive care.

Materials and methods. The study design was retrospective, observational, and multicenter. 140 children met the inclusion and exclusion criteria, 29 (20.7%) patients died. The discriminatory power of the study scores was assessed based on ROC analysis.

Results. The area under the ROC curve in the first 24 hours was comparable for the analyzed scores (within 0.600, the significance of the differences between the Phoenix Sepsis Score and pSOFA was 0.57, Phoenix Sepsis Score – PELOD 2 = 0.80, pSOFA – PELOD 2 = 0.74). On the third day of intensive therapy, the information value of the scores turned out to be good (Phoenix Sepsis Score – 0.704 ± 0.100, pSOFA – 0.748 ± 0.079, PELOD 2 – 0.810 ± 0.073), but they also did not differ statistically significantly from each other. On the fifth day of treatment, all scores showed excellent and comparable discrimination ability (AUG ROC about 0.900).

Conclusions. The information ability of the Phoenix Sepsis Score, pSOFA and PELOD 2 in children with sepsis is comparable. The Phoenix Sepsis Score can be used to monitor the severity of organ dysfunction during intensive care of pediatric sepsis

Keywords: сепсис, дети, Phoenix Sepsis Score, survival prognosis

For citation: Миронов П. И., Александрович Ю. С., Трембач А. В., Лекманов А. У. Оценка информационной ценности шкалы Phoenix Sepsis Score после первых суток лечения сепсиса у детей. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 57–62. (In Russ.).
http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-57-62

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

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

Введение

Сепсис в педиатрии – это тяжелое жизнеугрожающее заболевание, сопровождающееся высокой летальностью и длительным снижением качества жизни выживших пациентов [1, 6, 9]. Согласно концепции «Сепсис-3», в основе диагностики этого заболевания лежит выявление органной дисфункции у пациента с инфекцией [16]. Ассоциация детских анестезиологов-реаниматологов России поддерживает концепцию «Сепсис-3» и в качестве инструмента выявления органной дисфункции предлагает оценочную систему pSOFA [2]. Эта шкала неоднократно была оценена и протестирана в педиатрических отделениях интенсивной терапии (ОИТ), причем не только у детей с сепсисом [4, 10, 13]. Недавние рекомендации общества критической медицины США (SCCM) представили в качестве оптимальной системы оценки органной дисфункции у детей с подтвержденной и предполагаемой инфекцией шкалу Phoenix Score Sepsis [15]. Она включает оценку четырех систем – респираторную, сердечно-сосудистую, коагуляционную и неврологическую. Сепсис выявляют при наличии не менее 2 баллов у детей с подозрением на инфекцию, а септический шок определяют у детей с сепсисом при выявлении по крайней мере одного сердечно-сосудистого балла. Набор данных при разработке шкалы заслуживает похвалы за его надежность, поскольку он включал 172 984 обращения из 10 систем здравоохранения в странах как с высоким уровнем дохода, так и в странах с низким и средним уровнем дохода [12, 15]. Примечательно, что это первое обновление педиатрических критериев сепсиса за прошедшие почти два десятилетия. Согласно мнению ее разработчиков, по дискриминационной способности она существенно превосходит шкалу, предложенную международной консенсусной конференцией по сепсису (IPCCS) 2005 г. и, возможно, оценочные системы pSOFA и PELOD 2 [5, 12, 15].

В то же время, по мнению ряда исследователей, шкала Phoenix Sepsis Score требует дальнейшей международной валидизации, особенно в регионах с умеренным и низким уровнем финансирования системы здравоохранения [3, 5, 8, 9, 12]. Кроме того, она была апробирована на анализе краткосрочных исходов (28-дневная летальность) только в пределах первых 24 часов госпитализации ребенка [15].

Известно, что шкалы оценки тяжести органной дисфункции у пациентов с сепсисом зачастую используются для мониторинга течения мультиорганной дисфункции (МОД) при лечении этого заболевания [14]. Вероятно, в процессе имплементации шкалы Phoenix Sepsis Score с в реальную клиническую практику предположение о возможности ее применения после первых суток интенсивной терапии также приобретет актуальность.

Целью исследования являлась сравнительная оценка дискриминационной способности шкал Phoenix Score Sepsis, pSOFA и PELOD 2 по истечении 24, 72 и 120 часов интенсивной терапии.

Материалы и методы

Дизайн – ретроспективное, обсервационное, мультицентровое. Исследование осуществляли на базе Республиканской детской клинической больницы Республики Башкортостан (37 пациентов), СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова» (33 пациента), на базе детской краевой клинической больницы г. Краснодар (70 пациентов) в период с 01.06.2022 по 26.06.2024 гг.

Критерии включения. Дети в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, у которых был диагностирован сепсис или септический шок в соответствии с критериями, опубликованными в проекте Российских рекомендаций по диагностике и лечению сепсиса у детей [2]. Тактика интенсивной терапии в первые 24 часа заболевания соответствовала проекту Российских рекомендаций по следующим критериям: 1) сроки выявления сепсиса от момента поступления ребенка в стационар; 2) время от момента диагностики сепсиса до первого введения антибактериального препарата; 3) время от постановки диагноза до первого болюса жидкости, 4) скорость введения болюса жидкости и особенности вазопрессорной поддержки; 5) проведение респираторной поддержки.

Критерии исключения. Броженные нарушения метаболизма; пребывание менее 24 часов в отделении интенсивной терапии; пациенты, нуждающиеся в заместительной почечной терапии по почечным показаниям в течение первых 6 часов после госпитализации.

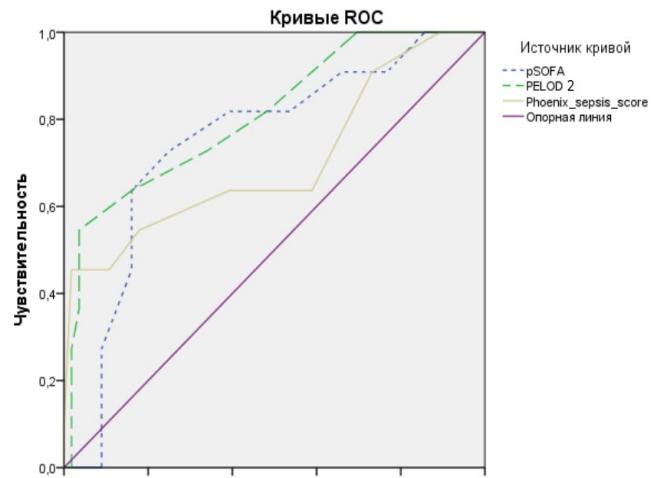
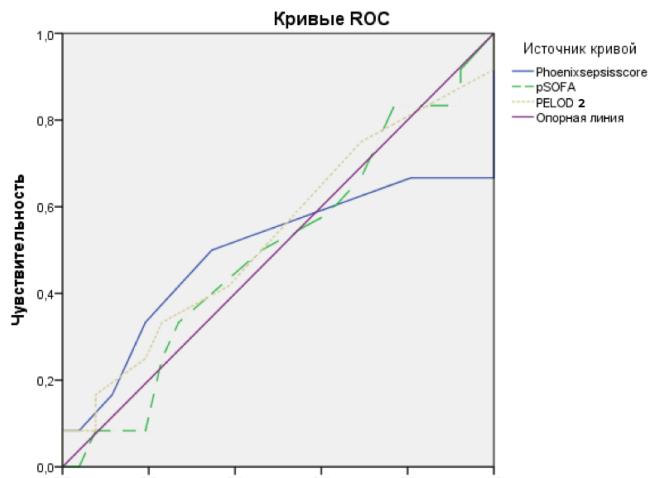
Критериям включения и исключения соответствовало 140 детей, септический шок диагностирован у 38 (27,1%) из них, умерло 29 (20,7%) больных (18 от сепсиса и 11 от септического шока). Наиболее частой причиной развития сепсиса была пневмония (117 детей, 83,6%). Также в исследование были включены дети с перитонитом (12 детей, 8,6%), инфекциями кожи и мягких тканей (6 детей, 4,3%), инфекциями ЛОР-органов (3 ребенка, 2,1%), сепсис в результате травматической болезни (2 ребенка, 1,4%). Конечной точкой исследования являлась 28-дневная летальность.

Дискриминационную способность шкал pSOFA, PELOD 2 и Phoenix Score Sepsis оценивали на основании данных клинико-лабораторного и инструментального статуса в первые, третий и пятые сутки госпитализации детей в ОИТ.

Демографические и клинические данные представлены в виде медианных значений с межквартильными интервалами средних и стандартных отклонений (SDs), процентов или частот в зависи-

Сравнительный анализ балльной оценки по исследуемым шкалам у умерших и выживших детей с сепсисом
Comparative analysis of scores on the studied scales in children who died and survived with sepsis

Шкалы	Выжившие, n = 111	Умершие, n = 29	p
pSOFA, балл	4 [3–7]	9 [6–12]	< 0,05 (0,029)
PELOD 2, балл	4 [3–5]	6 [4–7]	< 0,05 (0,032)
Phoenix Sepsis Score, балл	3 [2–4]	4 [3–5]	< 0,05 (0,048)



Тестовая переменная	Площадь под ROC кривой	95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
pSOFA	0,668 ± 0,80	0,510	0,826
PELOD II	0,638 ± 0,091	0,459	0,817
Phoenix sepsis score	0,591 ± 0,110	0,375	0,806

Тестовая переменная	Площадь под ROC кривой	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
pSOFA	0,748 ± 0,079	0,592	0,903
PELOD_II	0,810 ± 0,073	0,666	0,954
Phoenix_sepsis_score	0,704 ± 0,100	0,508	0,900

Рис. 1. Дискриминационная способность исследуемых шкал при сепсисе у детей в первые сутки интенсивной терапии (n = 140) (составлено автором)

Fig. 1. Discriminatory ability of the studied scores for pediatric sepsis on the first day of intensive care (n = 140) (compiled by the author)

мости от характеристики признака. Непрерывные переменные сравнивали с использованием U-теста Манна–Уитни. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Сравнительный анализ оценки по исследуемым шкалам между выжившими и умершими детьми в первые сутки госпитализации детей в ОИТ представлен в таблице.

Полученные данные позволяют утверждать, что все три исследуемые оценочные системы представляют статистически значимые различия между умершими и выжившими детьми с сепсисом. Для получения более точной информации по дискриминационной способности исследуемых шкал в первые сутки интенсивной терапии был проведен ROC-анализ (рис. 1).

Вычисление площади под ROC-кривой (рис. 1) позволяет убедительно утверждать, что информационная значимость анализируемых шкал сопоста-

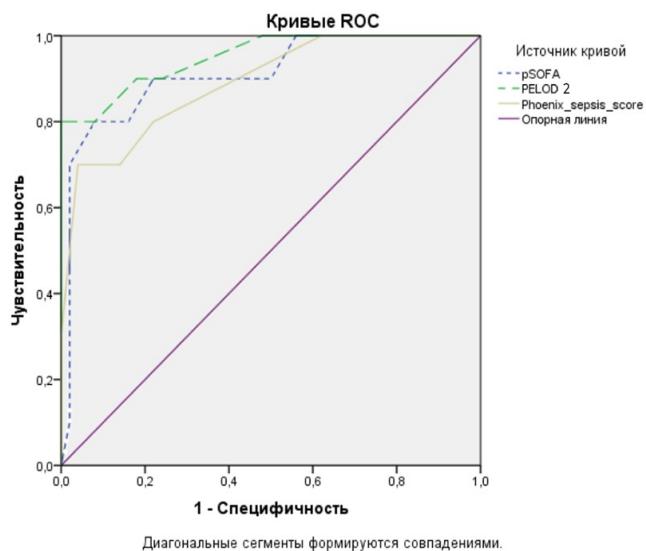
Рис. 2. Дискриминационная способность исследуемых шкал при сепсисе у детей на третью сутки интенсивной терапии (n = 137) (составлено автором)

Fig. 2. Discriminatory ability of the studied scores for pediatric sepsis on the third day of intensive care n = 137 (compiled by the author)

вима (достоверность различий Phoenix Score Sepsis и pSOFA составляет 0,57, Phoenix Sepsis Score – PELOD 2 = 0,80, pSOFA – PELOD 2 = 0,74).

Затем была вычислена дискриминационная способность этих шкал по истечении 48 часов интенсивной терапии (рис. 2). Нами вновь не получены статистически значимые различия ($p > 0,05$) в предиктивной значимости исследуемых оценочных систем. В то же время, значения площади под ROC-кривой указывали на хорошую дискриминационную способность этих шкал, хотя достоверного роста площади под ROC-кривой в сравнении с первыми сутками интенсивной терапии не выявлено ни у одной исследуемой метрики ($p > 0,05$).

На пятые сутки лечения в ОИТ дискриминационная способность всех исследуемых шкал оказалась превосходной, но она не была статистически значимо выше значений, регистрируемых на третью сутки интенсивной терапии, хотя достоверно отличалась от значений, регистрируемых в первые сутки интенсивной терапии ($p < 0,001$). Значимых различий в информационной ценности между сравниваемыми



Тестовая переменная	Площадь под ROC кривой	95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
pSOFA	0,910 ± 0,054	0,804	1,0
PELOD II	0,951 ± 0,038	0,877	1,0
Phoenix_sepsis_score	0,890 ± 0,058	0,776	1,0

Рис. 3. Дискриминационная способность исследуемых шкал при сепсисе у детей на пятые сутки интенсивной терапии ($n = 129$) (составлено автором)

Fig. 3. Discriminatory ability of the studied scores for pediatric sepsis on the five day of intensive care ($n = 129$) (compiled by the author)

шкалами по истечении 120 часов лечения детей с сепсисом нами не выявлено.

Обсуждение

Проведенное нами ретроспективное исследование свидетельствует о том, что шкала Phoenix Sepsis Score позволяет объективно мониторировать тяжесть состояния детей с сепсисом как в первые 24 часа интенсивной терапии, так и последующие 72 и 120 часов лечения в ОИТ. В данном отношении она сопоставима с оценочными системами pSOFA и PELOD 2. Дискриминационная способность ее достоверно возросла к пятым суткам интенсивной терапии: возможно, это связано с тем, что к данному сроку погибла существенная часть пациентов с неопределенным прогнозом выживаемости.

В то же время необходимо отметить, что в условиях отечественного здравоохранения система Phoenix Sepsis Score не продемонстрировала явных пре-

имуществ перед другими современными шкалами оценки тяжести органной дисфункции в педиатрии [3]. Вероятно, на результаты данного исследования могло повлиять и то обстоятельство, что оно проводилось в стране с умеренным финансированием здравоохранения, на небольшой выборке пациентов.

Ранее разработчики отмечали, что у пациентов с оценкой по шкале Phoenix в 2 балла или выше уровень внутрибольничной летальности составлял 7,1% в странах с высокими ресурсами и 28,5% в странах с более низкими ресурсами системы здравоохранения [15]. Хотя, по их мнению «... эти критерии лучше, чем старые выявляют детей с инфекциями с повышенным риском неблагоприятного исхода и применимы во всем мире, в том числе в условиях низкой материальной обеспеченности системы здравоохранения» [15]. Вероятно, данное положение требует еще более значимого подтверждения для стран с умеренным и низким финансированием системы здравоохранения.

В этой связи мы согласны с мнением V. Lanzotti et al. (2024) о важности того, чтобы валидность шкалы Phoenix «была в перспективе дополнительно подтверждена в различных условиях и среди широкого круга пациентов, начиная от ранее здоровых детей и заканчивая детьми с недоеданием или хроническими заболеваниями» [9].

Наше исследование имеет несколько возможных ограничений. Во-первых, это небольшое по объему исследование, и его результаты могут быть не полностью применимы к популяции пациентов на национальном уровне. Во-вторых, состав пациентов гетерогенен и, вероятно, смешен в сторону более тяжелых случаев. Кроме того, исследование носило ретроспективный характер.

Все это диктует необходимость в проведении широкомасштабного последующего исследования для выявления преимуществ, ограничений и проблем использования новых критериев сепсиса у детей, что, в свою очередь, может существенно улучшить результаты интенсивной терапии у этих пациентов.

Выводы

- Информационная способность шкал Phoenix Sepsis Score, pSOFA и PELOD 2 у детей с сепсисом в отечественных отделениях интенсивной терапии сопоставима.

- Шкала Phoenix Sepsis Score может быть использована для мониторинга тяжести органной дисфункции в процессе интенсивной терапии сепсиса у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Ю. С. Александрович и А. У. Лекманов являются членами редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2009 г., но на решение о публикации статьи влияния не оказывали. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. Yu. S. Aleksandrovich and A. U. Lekmanov have been members of the editorial board of the «Messenger of Anesthesiology and Reanimatology» journal since 2009, but have nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

The contribution of the authors. All authors equally participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Лекманов А. У., Миронов П. И., Руднов В. А., Кулабухов В. В. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 61–69. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69>.
- Лекманов А. У., Миронов П. И., Александрович Ю. С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 241–292. <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
- Миронов П. И., Александрович Ю. С., Трембач А. В. и др. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции pSOFA, PELOD 2 и Phoenix Sepsis Score у детей с сепсисом: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2024. – № 3. – С. 152–160. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-152-16>.
- Balamuth F, Scott H. F, Weiss S. L. et al. Validation of the pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of third international consensus definitions for sepsis and septic shock definitions in the pediatric emergency department // *JAMA Pediatr.* – 2022. – Vol. 176, № 7. – P. 672–678. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1301>.
- Carlton E. F, Perry-Eaddy M. A., Prescott H. C. Context and implications of the new pediatric sepsis criteria // *JAMA* – 2024. – Vol. 331, № 8. – P. 646–649. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.27979>.
- Carrol E. D., Ranjit S., Menon K. et al. Operationalizing appropriate sepsis definitions in children worldwide: considerations for the pediatric sepsis definition taskforce // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. e263–271. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003263>.
- Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D. M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 223–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
- Jabornisk R., Kuppermann N., Dambrauskas S. G. Transitioning from SIRS to Phoenix with the updated pediatric sepsis criteria the difficult task of simplifying the complex // *JAMA*. – 2024. – Vol. 31, № 8. – P. 650–651. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.27979>.
- Lanzotti V. S., Ventura A., Kache S. et al. New Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock: the strengths and the future of a comprehensive perspective // *Critical Care Science*. – 2024. – Vol. 36. – e20240058en. <https://doi.org/10.62675/2965-2774.20240058-en>.
- Matics T. J., Pinto L. P., Sanchez-Pinto L. N. Association of organ dysfunction scores and functional outcomes following pediatric critical illness // *Pediatr Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 722–727. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001999>.
- Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7).
- Sanchez-Pinto L. N., Bennett T. D., DeWitt P. E. et al. Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock // *JAMA*. – 2024. – Vol. 331, № 8. – P. 675–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196>.
- Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and pSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 179–188. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>.
- Schlapbach L. J., Weiss S. L., Bembea M. M. et al. Pediatric organ dysfunction information update mandate (PODIUM) collaborative: scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: The PODIUM consensus conference // *Pediatrics*. – 2022. – Vol. 149 (Suppl_1). – S2–S31. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052888d>.
- Schlapbach L. J., Watson R. S., Sorce L. R. et al. Society of critical care medicine pediatric sepsis definition task force. International consensus criteria

REFERENCES

1. Lekmanov A. U., Mironov P. I., Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Modern definitions and principles of intensive care of sepsis in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 61–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69>.
2. Lekmanov A. U., Mironov P. I., Aleksandrovich Yu. S. et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft), *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 241–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
3. Mironov P. I., Aleksandrovich Yu. S., Trembach A. V. et al. Comparative assessment of the predictive ability of organ dysfunction scales pSOFA, PELOD 2 and Phoenix Sepsis Score in pediatric sepsis: retrospective observational study. *Annals of Critical Care*, 2024, no. 3, pp. 152–160. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-152-16>.
4. Balamuth F, Scott H. F, Weiss S. L. et al. Validation of the pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of third international consensus definitions for sepsis and septic shock definitions in the pediatric emergency department. *JAMA Pediatr.* 2022, vol. 176, no. 7, pp. 672–678. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1301>.
5. Carlton E. F, Perry-Eaddy M. A., Prescott H. C. Context and implications of the new pediatric sepsis criteria. *JAMA*, 2024, vol. 331, no. 8, pp. 646–649. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.27979>.
6. Carroll E. D., Ranjit S., Menon K. et al. Operationalizing appropriate sepsis definitions in children worldwide: considerations for the pediatric sepsis definition taskforce. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2023, vol. 24, no. 6, pp. e263–271. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003263>.
7. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D. M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med.* 2018, vol. 6, no. 3, pp. 223–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
8. Jabornisk R., Kuppermann N., Dambrauskas S. G. Transitioning from SIRS to Phoenix with the updated pediatric sepsis criteria the difficult task of simplifying the complex. *JAMA*, 2024, vol. 331, no. 8, pp. 650–651. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.27979>.
9. Lanzotti V. S., Ventura A., Kache S. et al. New Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock: the strengths and the future of a comprehensive perspective. *Critical Care Science*, 2024, vol. 36, e20240058en. <https://doi.org/10.62675/2965-2774.20240058-en>.
10. Matics T. J., Pinto L. P., Sanchez-Pinto L. N. Association of organ dysfunction scores and functional outcomes following pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med.* 2019, vol. 20, no. 8, pp. 722–727. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001999>.
11. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7).
12. Sanchez-Pinto L. N., Bennett T. D., DeWitt P. E. et al. Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*, 2024, vol. 331, no. 8, pp. 675–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196>.
13. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and pSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018, vol. 44, no. 2, pp. 179–188. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>.
14. Schlapbach L. J., Weiss S. L., Bembea M. M. et al. Pediatric organ dysfunction information update mandate (PODIUM) collaborative: scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: The PODIUM consensus conference. *Pediatrics*, 2022, vol. 149 (Suppl_1), S2–S31. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052888d>.
15. Schlapbach L. J., Watson R. S., Sorce L. R. et al. Society of critical care medicine pediatric sepsis definition task force. International consensus criteria

- for pediatric sepsis and septic shock // JAMA. – 2024. – Vol. 331, № 8. – P. 665–674. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>.
16. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- pediatric sepsis and septic shock. JAMA, 2024, vol. 331, no. 8, pp. 665–674. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>.
16. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, 350007, Россия, г. Краснодар, пл. Победы, 1

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

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

Миронов Петр Иванович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет.

E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4843

Трембач Антон Владимирович

зав. отделением детской анестезиологии и реанимации, Краснодарская областная больница, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Краснодарский государственный медицинский университет.

E-mail: trembach@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4968-5296

Лекманов Андершан Умарович

д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.

E-mail: aulek@rambler.ru, O

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bashkir State Medical University,
3, Lenin str., Ufa, 450000, Russia

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

Children's Regional Clinical Hospital,
4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

Kuban State Medical University,
4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University,
6, 1 bldg., Ostrovityanova str., Moscow 117513 Russia

Mironov Petr I.

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

Aleksandrovich Yury S.

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

Trembach Anton V.

Head of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Krasnodar Regional Hospital, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Krasnodar State Medical University.
E-mail: trembach@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4968-5296

Lekmanov Anderschan U.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow of the Pediatric Surgery Department of the Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: aulek@rambler.ru, O



Информационные технологии и основные компоненты обеспечения безопасности пациентов в отделениях анестезиологии-реанимации с различным уровнем цифровизации (сообщение 3)

В. И. ГОРБАНЬ*

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

Поступила в редакцию 18.09.2024 г.; дата рецензирования 23.09.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить взаимосвязь между внедрением информационных технологий в работу служб анестезиологии-реанимации многопрофильных стационаров и выраженностю ведущих компонентов обеспечения безопасности пациентов при различном уровне цифровизации.

Материалы и методы. Экспертная оценка уровня цифровизации и эффективности использования новых медицинских информационных технологий системы службы (отделения, отдела) анестезиологии-реанимации 235 многопрофильных стационаров, включая оценку ведущих компонентов обеспечения безопасности пациентов при различном уровне цифровизации. Статистический анализ распределения данных, t-критерий Стьюдента для независимых разновеликих выборок.

Результаты. Установлено, что основная часть (47,7%) отделений анестезиологии-реанимации (ОАР) многопрофильных стационаров РФ находится на среднем (достаточном) уровне цифровизации. Относительно мало (19,2%) ОАР многопрофильных стационаров по уровню цифровизации находятся на высоком и достаточно высоком уровне. При этом каждый из уровней цифровизации ОАР многопрофильных стационаров имеет тесную взаимосвязь с выраженностю основных компонентов обеспечения безопасности пациентов отделений.

Заключение. Сопоставление (корреляция) уровня цифровизации и компонентов обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильных стационаров показало их достаточно тесную и прямую взаимосвязь. Исследование подтверждает, что эффективность обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильных стационаров связана прежде всего с высоким уровнем цифровизации как важного интегрального процесса обеспечения качества специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: медицинская информационная система, многопрофильный стационар, отделение анестезиологии-реанимации, уровень, цифровизация, качество

Для цитирования: Горбань В. И. Информационные технологии и основные компоненты обеспечения безопасности пациентов в отделениях анестезиологии-реанимации с различным уровнем цифровизации (сообщение 3) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 63–68. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-63-68>.

Information technologies and key components for ensuring patient safety in anesthesia and intensive care units with different levels of digitalization (message 3)

VERA I. GORBAN*

Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

Received 18.09.2024; review date 23.09.2024

АБСТРАКТ

The objective was to assess the relationship between the implementation of information technologies in the work of anesthesiology and intensive care services of multidisciplinary hospitals and the severity of the leading components of patient safety at different levels of digitalization.

Materials and methods. Expert assessment of the level of digitalization and the effectiveness of using new medical information technologies in the system of the anesthesiology and intensive care service (department) of 235 multidisciplinary hospitals, including an assessment of the leading components of patient safety at different levels of digitalization. Statistical analysis of data distribution, Student's t-test for independent samples.

Result. It has been established that the majority (47.7%) of anesthesia and intensive care units (AICU) of multidisciplinary hospitals in the Russian Federation are at the average (sufficient) level of digitalization. Relatively few (19.2%) AICU of multidisciplinary hospitals are at a high and sufficiently high level in terms of digitalization. At the same time, each of the levels of digitalization of the AICU of multidisciplinary hospitals has a close relationship with the severity of the main components of ensuring the safety of patients in the departments.

Conclusion. Comparison (correlation) of the level of digitalization and components of patient safety of the AICU of multidisciplinary hospitals showed their fairly close and direct relationship. The study confirms that the effectiveness of ensuring patient safety of the AICU of multidisciplinary hospitals is associated, first of all, with a high level of digitalization as an important integral process for ensuring the quality of specialized medical care/

Keywords: medical information system, multidisciplinary hospital, anesthesiology and intensive care unit, level, digitalization, quality

For citation: Gorban V. I. Information technologies and key components for ensuring patient safety in anesthesia and intensive care units with different levels of digitalization (message 3). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 63–68. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-63-68>.

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

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

Введение

В последние десятилетия здравоохранение претерпевает значительные изменения под влиянием цифровых технологий. Цифровизация затрагивает все аспекты медицинской практики от регистрации и хранения данных до диагностики и лечения, в том числе с использованием систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Особое внимание в этом направлении уделяется отделениям анестезиологии-реанимации (ОАР), где точность и оперативность информации имеют первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов, являющейся одной из ключевых задач медицинских учреждений.

Повышение безопасности пациентов как компонента качества оказания медицинской помощи является наиболее распространенной целью медицинских организаций. Ошибки и задержки в предоставлении медицинской помощи могут иметь серьезные последствия, особенно у пациентов, находящихся в операционной или палатах реанимации и интенсивной терапии [7, 8, 10–15]. Важным направлением развития системы здравоохранения в Российской Федерации является ее цифровизация путем внедрения новых медицинских информационных технологий, обеспечивающих качество оказания медицинской помощи [6]. Крайне актуально это для отделений (отделов, служб) анестезиологии-реанимации многопрофильных стационаров, пациенты которых находятся в угрожающем жизни состоянии с высоким риском летального исхода [4, 5, 9].

В сообщениях 1 и 2 [1, 2] были обоснованы критерии, уровни и ведущие компоненты системы обеспечения безопасности пациентов служб анестезиологии-реанимации многопрофильных стационаров. На их основе представляется актуальным оценить с помощь высококвалифицированных экспертов уровни цифровизации ОАР многопрофильных стационаров и сопоставить их с выраженностью ведущих компонентов обеспечения безопасности пациентов.

Материалы и методы

Экспертная оценка системы обеспечения безопасности пациентов ОАР 235 многопрофильных стационаров, включая оценку ее уровня, ведущих компонентов, их структуры в общей выборке. Использована информация многоцентрового анкетного исследования, одобренного Федерацией анестезиологов и реаниматологов России, проводимого В. И. Горбань и др. в 2023 г. [3]. Метод экспертной оценки: экспертная группа из 10 специалистов. Проведены статистический анализ распределения данных, ранговая оценка их значимости, оценка t-критерия Стьюдента для независимых разновеликих выборок, корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение

С помощью высококвалифицированных экспертов, требования к которым указаны в Сообщении 1, была выполнена оценка уровней цифровизации служб (отделений, отделов) анестезиологии-реанимации 235 многопрофильных стационаров. На основе этой оценки все ОАР были распределены по 5 уровням (высокий и достаточно высокий, средний, ниже среднего и низкий). Полученные данные в обобщенном виде приведены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, основная часть (47,7%) ОАР многопрофильных стационаров находится на среднем уровне внедрения и эффективности использования медицинских информационных технологий в лечебно-диагностическом процессе. Интеграция структурированных шаблонов медицинских записей позволяет вести электронный документооборот (ЭДО) в соответствии с требованиями законодательства. Реализована система учета оборота лекарственных средств и расходных материалов, что позволяет рационально использовать материальные ресурсы отделения. Однако имеются ограничения с использованием систем интеллектуальной поддержки за счет внедрения в локальную и/или общебольничную МИС клинических рекомендаций, справочников, СППВР и др. Невозможен удаленный доступ к МИС, что затрудняет проведение экспертизно-консультативной помощи, внутреннего аудита и контроля качества оказания медицинской помощи со стороны заведующего.

Достаточно большая часть ОАР (33,1%) оценена экспертами как имеющие уровень эффективности использования новых медицинских информационных технологий ниже среднего и низкий. Отмечены ограничения материально-технической базы (минимальное количество АРМ, подключенных к МИС), зачастую отсутствие возможности подключения ОАР к общебольничной МИС. В указанных отделениях медицинский персонал крайне мало использует МИС в лечебно-диагностическом процессе, не имеет возможности разрабатывать и использовать унифицированные формы записей в ЭМК, рассчитывать показатели шкал и индексов. Множество рутинных задач (мониторинг, аналитика) выполняется вручную, что увеличивает нагрузку на персонал и повышает риск ошибок. Доступ к результатам лабораторных и инструментальных методов исследований может быть затруднен по техническим причинам либо ограничен во времени. Учетно-отчетная документация по обороту лекарственных препаратов и расходных материалов ведется «вручную» в иной программе либо в бумажном варианте, что может привести к ошибкам в назначении и неэффективному управлению запасами. Отсутствие адекватных мер защиты персональных данных делает МИС уязвимой для кибератак и утечек информации.

Высокий и достаточно высокий уровень цифровизации и эффективности использования МИС

Таблица 1. Распределение ОАР многопрофильных стационаров по уровню цифровизации и эффективности использования медицинских информационных технологий в лечебно-диагностическом процессе

Table 1. Distribution of AICU of multidisciplinary hospitals by the level of digitalization and efficiency of using medical information technologies in the treatment and diagnostic process

Уровень цифровизации и эффективности использования в ОАР медицинских информационных технологий в лечебно-диагностическом процессе	Распределение ОАР		Ранг. значимость
	абс. число	%	
Высокий и достаточно высокий. Практически все рабочие места медицинского персонала ОАР оснащены автоматизированными рабочими местами (АРМ), с доступом к локальной и/или общебольничной медицинской информационной системе (МИС), ведение карты анестезии и интенсивной терапии в электронном виде, техническое сопровождение процессов IT специалистами; в лечебно-диагностическом процессе активно и часто используются медицинские информационные технологии – внедрены структурированные шаблоны дневниковых и иных записей в электронные медицинские карты (ЭМК), интегрированы шаблоны протоколов манипуляций, шкалы и индексы оценки, автоматизированы некоторые процессы (назначение исследований в зависимости от диагноза, ведение учетно-отчетной документации, списание расходных материалов и лекарственных препаратов, анализ данных), внедрение экспертных систем оценки качества оказания медицинской помощи и ведения документации, интеграция клинических рекомендаций, справочников и лечебных протоколов). Возможность доступа к ЭМК с любого сертифицированного АРМ, доступ к данным предыдущих госпитализаций. Обеспечивается шифрование данных при передаче. Возможность безопасного удаленного доступа к МИС	45	19,2	3
Средний. Основная часть – (50 и более %) рабочих места медицинского персонала ОАР оснащены АРМ, с подключением к локальной или общебольничной МИС, имеют специальное программное обеспечение; внедрены основные необходимые структурированные шаблоны записей в (ЭМК), интегрированы шаблоны протоколов наиболее часто проводимых манипуляций, основные шкалы и индексы оценки, автоматизированы некоторые процессы (назначение исследований в зависимости от диагноза, ведение учетно-отчетной документации, списание расходных материалов и лекарственных препаратов, анализ данных), интеграция лечебных протоколов (профилактика тромбоэмбологических осложнений, антибиотикопрофилактики). Возможность доступа к ЭМК с любого сертифицированного АРМ, доступ к данным предыдущих госпитализаций. Обеспечивается шифрование данных при передаче	112	47,7	1
Ниже среднего и низкий. В учреждении функционирует МИС, основная часть рабочих мест медицинского персонала ОАР не оснащены АРМ (имеются в ordinаторской), АРМ находящиеся в ОАР работают как автономная система (локальная сеть), либо частично получают данные по пациентам из МИС; в лечебно-диагностическом процессе мало используются медицинские информационные технологии, внедрены единичные необходимые структурированные шаблоны записей, протоколов. Отсутствуют интегрированные в МИС шкалы оценки состояния пациента, списание расходных материалов и лекарственных препаратов проводится на бумажных носителях или в иных программах, клинические рекомендации и справочники отсутствуют в МИС	78	33,1	2

имеет лишь 19,2% ОАР, т. е. только каждое пятое. В этих отделениях медицинский персонал активно и часто использует МИС в лечебно-диагностическом процессе, разрабатывает новые формы записей в медицинские карты, умеет оперативно рассчитывать показатели шкал и индексов, постоянно стремится к использованию новых информационных технологий, экспертных систем.

Следовательно, значительная часть ОАР многопрофильных стационаров нуждается в кардинальном совершенствовании и модернизации в плане повышения уровня цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностическом процессе. С одной стороны, за этим может стоять организационный барьер во внедрении МИС, которые имеют высокую стоимость, а их интеграция предполагает значительные финансовые затраты на закупку АРМ, их программного и информационного обеспечения, постоянное обновление систем с гарантированной защищенностью персональных данных пациентов и медицинского персонала, создание подразделений обеспечения информационных технологий. С другой стороны, это может быть связано с психологическим барьером, когда медицинскому персоналу требуется освоить новые МИС, задействовать для этого рабочее и личное время, проходя дополнительное профессиональное обучение.

Вторая часть исследования была посвящена сравнению пяти основных компонентов обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильных стационаров с различным уровнем цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностическом процессе. Полученные в ходе статистического сравнения данные приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в ОАР с высоким уровнем цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностическом процессе наиболее выражены такие компоненты обеспечения безопасности пациентов, как «командная работа, профессионализм персонала» (4,73), «доступность лекарственных средств» (4,58) и «безопасная больничная среда» (4,52). Уровень выраженности компонентов «организация лечебно-диагностического процесса» и «цифровизация» оказались ниже (4,03 и 3,16 соответственно).

В группе ОАР со средним уровнем цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностическом процессе также наиболее выражены основные компоненты обеспечения безопасности: «командная работа, профессионализм персонала» (3,96), «доступность лекарственных средств» (3,65) и «безопасная больничная среда» (3,5). Уровни выраженности компонентов «организация лечебно-диагностического процесса» (3,46) и

Таблица 2. Результаты сравнения выраженности основных компонентов обеспечения безопасности пациентов в ОАР многопрофильных стационаров с различным уровнем цифровизации (представлены в виде среднего значения выраженности критерия и доверительного интервала)

Table 2. The results of the comparison of the expression of the main components of ensuring patient safety in the AICU of multidisciplinary hospitals with different levels of digitalization (presented as the average value of the expression of the criterion and the confidence interval)

Основные компоненты обеспечения безопасности пациентов ОАР	Уровень цифровизации и эффективности использования МИС					
	Высокий и достаточно высокий		Средний		Низкий и ниже среднего	
	X_1	m_1	X_2	m_2	X_3	m_3
Безопасная больничная среда	4,52	0,21	3,05	0,21	2,56	0,19
Доступность лекарственных средств	4,58	0,18	3,65	0,20	2,62	0,21
Командная работа, профессионализм персонала	4,73	0,16	3,96	0,22	3,13	0,20
Организация лечебно-диагностического процесса	4,03	0,17	3,46	0,21	2,41	0,20
Цифровизация	3,16	0,18	2,75	0,18	2,12	0,21

Таблица 3. Результаты сравнения выраженности основных компонентов обеспечения безопасности пациентов в ОАР с различным уровнем цифровизации (представлены в виде среднего значения выраженнойности критерия, t-статистики парных тестов)

Table 3. The results of the comparison of the expression of the main components of ensuring patient safety in the AICU with different levels of digitalization (presented as the average value of the expression of the criterion of the t-statistics criterion of paired tests)

Уровень цифровизации ОАР	Основные компоненты обеспечения безопасности пациентов ОАР				
	Безопасная БС	Доступность ЛС	Командная РПП	Организация ЛДП	Цифровизация
Высокий и средний	X_1	$4,52 \pm 0,21$	$4,58 \pm 0,18$	$4,73 \pm 0,16$	$4,03 \pm 0,17$
	X_2	$3,05 \pm 0,21$	$3,65 \pm 0,20$	$3,96 \pm 0,22$	$3,46 \pm 0,21$
	t	4,949	3,456	2,830	2,109
	$P <$	0,001	0,001	0,01	0,05
Высокий и низкий	X_1	$4,52 \pm 0,21$	$4,58 \pm 0,18$	$4,73 \pm 0,16$	$4,03 \pm 0,17$
	X_3	$2,56 \pm 0,19$	$2,62 \pm 0,21$	$3,13 \pm 0,20$	$2,41 \pm 0,20$
	t	6,921	7,086	6,246	6,172
	$P <$	0,001	0,001	0,001	0,01
Средний и низкий	X_2	$3,05 \pm 0,21$	$3,65 \pm 0,20$	$3,96 \pm 0,22$	$3,46 \pm 0,21$
	X_3	$2,56 \pm 0,19$	$2,62 \pm 0,21$	$3,13 \pm 0,20$	$2,41 \pm 0,20$
	t	1,730	3,552	2,792	3,621
	$P <$	–	0,001	0,01	0,001
					0,05

Примечание: в группу высокий уровень включены отделения с высоким и достаточно высоким ($n = 45$) уровнем цифровизации; в группу низкий уровень включены отделения и с низким и ниже среднего ($n = 78$) уровнем цифровизации и эффективности использования МИС. Статистически значимый результат при $p < 0,05$.

«цифровизация» (2,75) у них ниже. В группе ОАР с низким и ниже среднего уровнем цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностическом процессе показатели компонентов обеспечения безопасности пациентов оказались значительно ниже. Полученные данные указывают на необходимость формирования основных компонентов обеспечения безопасности пациентов ОАР как важного фактора обеспечения качества оказания специализированной медицинской помощи. В этом направлении особое внимание следует обратить на организацию лечебно-диагностического процесса в стационаре в целом и особенно с учетом внедрения информационных технологий в ежедневную рутинную практику ОАР.

Полученные данные уточнялись путем проверки вероятности нулевой гипотезы при сравнении основных компонентов обеспечения безопасности пациентов многопрофильных стационаров в ОАР с различным уровнем цифровизации и эффективности использования МИС.

Для этого было проведено сравнение основных компонентов обеспечения безопасности пациентов в ОАР, различающихся по уровню цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностической работе. Вначале такое сравнение было проведено в группе отделений с высокой и достаточно высокой эффективностью использования МИС, т. е. цифровизации.

Аналогичное сравнение выраженности основных компонентов обеспечения безопасности пациентов в общей их структуре проводилось и в группах ОАР со средним, низким и ниже среднего уровнем цифровизации. Показатели выраженности основных компонентов обеспечения безопасности пациентов сравнивались между собой попарно. Эти данные по группам отделений с различным уровнем цифровизации приведены в табл. 3.

Анализ показал, что отделения с высоким уровнем цифровизации демонстрируют более высокие показатели по всем компонентам безопасности. Корреляция оценок выраженности основных ком-

понентов обеспечения безопасности пациентов и уровня цифровизации показала, что все компоненты обеспечения безопасности пациентов ОАР тесно и статистически достоверно ($p < 0,01$) связаны с цифровизацией и эффективностью использования информационных технологий в лечебно-диагностическом процессе. Цифровые технологии способствуют улучшению командной работы, обеспечивая более эффективное взаимодействие между персоналом. Они также упрощают доступ к лекарственным средствам и улучшают контроль над их использованием, что снижает риск ошибок в лечении. В отделениях со средним уровнем цифровизации наблюдается частичная реализация потенциала технологий, что требует дополнительных инвестиций и обучения персонала для достижения максимальной эффективности. ОАР с низким уровнем цифровизации сталкиваются с наибольшими трудностями в обеспечении безопасности пациентов, что обусловлено ограниченными возможностями для внедрения современных решений.

Заключение

Результаты исследования показали, что основная часть (44,7%) ОАР многопрофильных стационаров Российской Федерации имеет средний уровень цифровизации и эффективности использования МИС в лечебно-диагностическом процессе. Относительно мало (19,2%) ОАР многопрофильных

стационаров по уровню цифровизации находятся на высоком и достаточно высоком уровне цифровизации. При этом каждый из уровней цифровизации ОАР многопрофильных стационаров имеет тесную и прямую взаимосвязь с выраженнойностью основных компонентов обеспечения безопасности пациентов ОАР. Эти данные позволяют определить целевые направления повышения качества оказания медицинской помощи и совершенствования системы цифровизации ОАР многопрофильных стационаров.

Исследование подтверждает, что эффективность обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильных стационаров связана прежде всего с высоким уровнем цифровизации как важного интегрального процесса обеспечения качества специализированной медицинской помощи. Рекомендуется разработка стратегий поэтапного внедрения цифровых технологий с акцентом на обучение персонала и интеграцию новых систем в существующие процессы. Это позволит не только улучшить качество медицинской помощи, но и создать более безопасную и эффективную среду для пациентов и медицинского персонала.

Представляется актуальным провести оценку выраженности и структуры ведущих компонентов обеспечения безопасности пациентов ОАР многопрофильных стационаров с различным уровнем цифровизации, что позволит определить направления совершенствования обеспечения качества оказания специализированной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares that he has no conflict of interest.

Благодарности. Искренняя признательность высококвалифицированным экспертом, участвующим в этом исследовании, руководителям служб АиР стационаров и всем респондентам, принявшим участие в анкетировании.

Acknowledgements. Sincere gratitude to the highly qualified experts involved in this study, the heads of anesthesiology and intensive care service of hospitals and all the respondents who took part in the survey.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбань В. И. Компоненты, критерии и уровни системы обеспечения безопасности пациентов отделения анестезиологии-реанимации многопрофильного стационара (Сообщение 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 64–69. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-64-69>.
- Горбань В. И. Оценка уровней сформированности и ведущих компонентов системы обеспечения безопасности пациентов службы анестезиологии и реаниматологии (Сообщение 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 87–92. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-87-92>.
- Горбань В. И., Щеголев А. В., Проценко Д. Н. Цифровизация службы анестезиологии и реаниматологии: многоцентровое анкетное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2024. – № 2. – С. 43–53. <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2024-2-43-53>.
- Кабанова Т. А., Дегтярев П. А., Шкердина М. И. и др. Хельсинская декларация по безопасности пациентов при оказании анестезиологической помощи – российский опыт: анкетное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 69–79. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-4-69-79>.

REFERENCES

- Gorban V. I. Components, criteria and levels of the patient safety system of the Department of Anesthesiology-intensive care of a multidisciplinary hospital (Message 1). *Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 64–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-2-64-69>.
- Gorban V. I. Assessment of the levels of formation and leading components of the patient safety system of the anesthesiology and resuscitation service (Message 2). *Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 87–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-87-92>.
- Gorban V. I., Shchegolev A. V., Protsenko D. N. et al. Digitalization of anesthesiology and resuscitation services: multicenter questionnaire study. *Bulletin of intensive therapy named after A. I. Saltanov*, 2024, no. 2, pp. 43–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2024-2-43-53>.
- Kabanova T. A., Degtyarev P. A., Shkerdina M. I. and others. Helsinki Declaration on patient Safety in the provision of anesthesiological care – Russian experience: a questionnaire study. *Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 69–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-4-69-79>.

5. Карпов О. Э., Гусаров В. Г., Замятин М. Н. Интеграция цифровых решений в работу службы анестезиологии и реаниматологии многопрофильной клиники // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 3. – Часть 2. – С. 106–113. <https://doi.org/10.25881/bpnmsc.2020.33.66.020>.
6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2021 г. № 3980-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405736/ (дата обращения 22.01.2024).
7. DiCuccio M. H. The Relationship between Patient Safety Culture and Patient Outcomes: A Systematic Review // J. Patient Saf. – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 135–142. <https://doi.org/10.1097/pts.0000000000000058>.
8. Haggstrom M., Holmstrom M., Jong M. Establishing Patient safety in Intensive Care – a groundet theory // Open J of nursing. – 2017. – № 7. – P. 1157–1171, <https://doi.org/10.4236/ojn.2017.710084>.
9. Lees N., Hall R. Information technology in anaesthesia and critical care // Continuing Education in Anaesth Critical Care & Pain. – 2011. – № 11. – P. 104–107. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr004>.
10. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D. K. et al. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 592–597. <https://doi.org/10.1097/eja.0b013e32833b1adf>.
11. Peden C. J., Campbell M., Aggarwal G. Quality, safety, and outcomes in anaesthesia: What's to be done? An international perspective // Br. J. Anaesth. – 2017. – Vol. 119, Suppl. S1. – P. i5–i14. <https://doi.org/10.1093/bja/aex346>.
12. Preckel B., Staender S., Arnal D. et al. Ten years of the Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology: An expert opinion on peri-operative safety aspects // Eur. J. Anaesthesiol. – 2020. – Vol. 37, № 7. – P. 521–610. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001244>.
13. Warner M. A., Arnal D., Cole D. J. end al. Anesthesia patient safety: next steps to improve worldwide perioperative safety by 2030 // Anesth Analg. – 2022. – Vol. 135, № 1. – P. 6–19. <https://doi.org/10.1212/ane.0000000000006028>.
14. Wu H. H. L., Lewis S. R., Cikkelová M. et al. Patient safety and the role of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: A European survey // Eur. J. Anaesthesiol. – 2019. – Vol. 36, № 12. – P. 946–954. <https://doi.org/10.1097/0000000000001043>.
15. Seger C., Canesson M. Recent advances in the technology of anesthesia // F1000Res. – 2020. – № 9 (F1000 Faculty Rev). – P. 375. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24059.1>.
5. Karpov O. E., Gusarov V. G., Zamytin M. N. Digital solutions integration into the anesthesiology service of a multidisciplinary clinic. *Bulletin Pirogov National Medical and Surgical Center*, 2020, vol. 15, no. 3, part 2, pp. 106–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.25881/bpnmsc.2020.33.66.020>.
6. Decree of the Government of the Russian Federation No. 3980-r dated December 29, 2021 “On approval of the strategic direction in the field of digital transformation of healthcare” URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405736/ (accessed: 22.01.2024). (In Russ.).
7. DiCuccio M. H. The relationship between patient safety culture and patient outcomes: A Systematic review. *J. Patient Saf.* 2015, vol. 11, no. 3, pp. 135–142. <https://doi.org/10.1097/pts.0000000000000058>.
8. Haggstrom M., Holmstrom M., Jong M. Establishing Patient safety in Intensive Care – a groundet theory. *Open J of nursing*, 2017, no. 7, pp. 1157–1171. <https://doi.org/10.4236/ojn.2017.710084>.
9. Lees N., Hall R. Information technology in anaesthesia and critical care. *Continuing Education in Anaesth Critical Care & Pain*, 2011, no. 11, pp. 104–107. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr004>.
10. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D. K. et al. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol*, 2010, vol. 27, no. 7, pp. 592–597. <https://doi.org/10.1097/eja.0b013e32833b1adf>.
11. Peden C. J., Campbell M., Aggarwal G. Quality, safety, and outcomes in anaesthesia: What's to be done? An international perspective. *Br. J. Anaesth*, 2017, vol. 119, Suppl. S1, pp. i5–i14. <https://doi.org/10.1093/bja/aex346>.
12. Preckel B., Staender S., Arnal D. et al. Ten years of the Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology: An expert opinion on peri-operative safety aspects. *Eur. J. Anaesthesiol*, 2020, vol. 37, no. 7, pp. 521–610. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001244>.
13. Warner M. A., Arnal D., Cole D. J. end al. Anesthesia patient safety: next steps to improve worldwide perioperative safety by 2030. *Anesth Analg*, 2022, vol. 135, no. 1, pp. 6–19. <https://doi.org/10.1212/ane.0000000000006028>.
14. Wu H. H. L., Lewis S. R., Cikkelová M. et al. Patient safety and the role of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: A European survey. *Eur. J. Anaesthesiol*, 2019, vol. 36, no. 12, pp. 946–954. <https://doi.org/10.1097/0000000000001043>.
15. Seger C., Canesson M. Recent advances in the technology of anesthesia. *F1000Res*, 2020, no. 9 (F1000 Faculty Rev), pp. 375. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24059.1>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Горбань Вера Ивановна

канд. мед. наук, зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2.
E-mail: ms.gorban@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1309-2007, SPIN-код: 8759-6755

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Gorban Vera I.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, 4/2, Akad. Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia.
E-mail: ms.gorban@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1309-2007, SPIN-код: 8759-6755



Задачи и возможности прикроватного скрининга системы гемостаза

E. V. РОЙТМАН^{1, 2*}, А. А. ШАБАЛИНА¹, М. М. ТАНАШЯН^{1, 3}, Н. Ю. ДМИТРИЕВА⁴

¹Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

⁴Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Московская область, г. Долгопрудный, Российская Федерация

Поступила в редакцию 21.08.2024 г.; дата рецензирования 08.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Скрининговые тесты гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с выражением результатов в виде международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (Фг) – были исходно разработаны для выявления причин геморрагических проявлений и оценки риска развития последних. Традиционные методики используют цитратную плазму, вследствие чего эффекты клеточного звена на процесс гемокоагуляции теряются. Более реалистичную картину должен предоставить скрининг гемостаза из цельной (цитратной) крови в режиме прикроватной диагностики (point-of-care, РОС), который также не нуждается в преаналитическом этапе лабораторной диагностики. Вместе с тем РОС-скрининг гемостаза из цельной крови все же вызывает ряд вопросов.

Цель – оценка соответствия РОС-тестирования гемостаза из цельной крови результатам тех же тестов, полученных референтными методами в лаборатории, и изучение влияния клеточных компонентов (высоких/низких значений гематокрита и высоких/низких значений количества тромбоцитов) на результаты РОС-определений.

Материалы и методы. Материалом исследования служили образцы крови 80 пациентов с неврологической патологией, проходивших плановое обследование в ФГБНУ НЦН. В анамнезе и на момент исследования пациенты не имели заболеваний или осложнений, предрасполагающих к гемокоагуляции, а также не получали терапию препаратами-антокоагулянтами. Тесты АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг из цельной (цитратной) крови (по 100 определений каждого типа) выполнены картриджной технологией на портативном РОС-анализаторе гемостаза OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, Китай); для сравнения (в качестве референтных) были использованы результаты одноименных тестов, полученные из цитратной плазмы по стандартной методике на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США). Для статистического анализа использован пакет программ «IBM SPSS Statistics», вер. 25 (IBM, США). Данные представлены как $M_e [Q_1; Q_3]$. Сравнительный анализ выполнен непараметрическим методом с применением критерия Вилкоксона. Влияние количества тромбоцитов и величины гематокрита (категориальные переменные) оценено методами линейного регрессионного анализа и непараметрической корреляцией Спирмена. Во всех случаях уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты. Около 3–4% РОС-определений не получились, однако это произошло на начальном этапе работы с РОС-устройством. Результаты всех РОС-измерений оказались в пределах референтных (справочных) величин. Повторные определения (через 30 мин) выявили статистически недостоверный дрейф результатов, исключая расчетные значения МНО, что было следствием накопленной ошибки. Во всех случаях, кроме теста Фг, РОС-результаты ожидаемо показали статистически значимые различия на 7–9% в сторону удлинения по сравнению с данными из плазмы, но при этом не выходили за пределы референтных значений. Анализ данных показал, что умеренно сниженные или умеренно повышенные значения гематокрита (35–40% и 45–55%, соответственно) и количества тромбоцитов (140–180 тыс./мкл и 380–450 тыс./мкл соответственно) достоверного влияния на результаты РОС-тестов не оказывают.

Заключение. Результаты РОС-тестов из цельной цитратной крови ни диагностически, ни по своему клиническому значению не отличаются от результатов, полученных традиционным методом из цитратной плазмы. Умеренно сниженные или умеренно повышенные значения гематокрита и количества тромбоцитов, которые наиболее часто встречаются в практике, не оказывают значимого влияния на результаты РОС-тестов из цельной цитратной крови. Таким образом, выполнение РОС-скрининга гемостаза из цельной цитратной крови, очевидно, предназначено для использования в отделениях реанимации и интенсивной терапии, приемных и хирургических отделениях и перинатальных центрах с перспективами расширения применения в кабинетах антикоагулянтной терапии, передвижных лечебно-диагностических комплексах и некрупных лечебно-профилактических учреждениях.

Ключевые слова: гемостаз, скрининговые тесты, цельная кровь, РОС-диагностика

Для цитирования: Ройтман Е. В., Шабалина А. А., Танашян М. М., Дмитриева Н. Ю. Задачи и возможности прикроватного скрининга системы гемостаза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 69–78. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-69-78>.

Goals and opportunities of bedside hemostasis screening tests

EUGENE V. ROITMAN^{1, 2*}, ALLA A. SHABALINA¹, MARINE M. TANASHYAN^{1, 3}, NATALIYA Yu. DMITRIEVA⁴

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Russia

Received 21.08.2024; review date 08.10.2024

АБСТРАКТ

Introduction. Hemostasis screening tests – activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) with results expressed as international normalized ratio (INR), thrombin time (TT), fibrinogen concentration (Fg) were initially developed to reveal the causes of bleeding and to assess hemorrhagic risk. Citrate plasma is traditional object followed by blood cells effects on hemocoagulation are lost. A more realistic picture should be provided by hemostasis screening with whole (citrated) blood that allows point-of-care (POC) testing due to exclusion a preanalytical procedures. However, hemostasis POC-screening with whole blood still raises a number of questions.

The objective was to assess a consistency between POC hemostasis testing by whole blood and the same tests by reference methods in the laboratory, and to study how high/low hematocrit and high/low platelet counts influence on the POC hemostasis assays.

Materials and methods. Blood samples were collected as a part of routine check-up for neurological patients ($n = 80$) at Research Center of Neurology. Patients did not have diseases or complications predisposing to plasma hypocoagulation and did not take anticoagulants as well. Hemostasis tests ($n = 100$ for each of APTT, PT, TT, Fg) were performed from whole citrate blood using cartridge technology with portable POC hemostasis analyzer OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, China). The results of the tests of the same name obtained from citrate plasma using a standard technique on an automatic coagulometer ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, USA) was accepted for comparison as a reference mode. The software package «IBM SPSS Statistics», ver. 25 (IBM, USA) was used for statistical analysis. The data is presented as $Me [Q_1; Q_3]$. The comparative analysis was performed with nonparametric method using Wilcoxon criterion. Linear regression analysis and nonparametric Spearman correlation were used to assess the influence of platelet count and hematocrit values (categorical variables). Confidential level as $p < 0.05$ was assumed for each statistics.

Results. About 3–4% of POC assays have failed but that has happened at the initial stage of working with the POC-device. All POC-tests fell within the reference values. Statistically unreliable shift was revealed for repeated POC-assays (after 30 minutes) except INR explaining by cumulated error. Excepting Fg test, results of other whole blood tests have been longer of 7–9% than in plasma ($p < 0.05$) but their values were not out the reference ranges. Data analysis showed that moderately reduced or moderately elevated values of hematocrit (35–40% and 45–55%, respectively) and platelet count (140–180 thousand/ μ l and 380–450 thousand/ μ l, respectively) didn't affect significantly POC tests.

Conclusion. The results of POC-screening from whole citrate blood do not differ either diagnostically or clinically from the results obtained by the traditional method from citrate plasma. Moderately reduced or moderately elevated values of hematocrit and platelet count, which are the most common in practice, do not significantly affect the results of whole citrate blood POC tests.

Thus, the implementation of POC-screening of hemostasis from whole citrate blood is obviously intended for use in intensive care and intensive care units, reception and surgical departments and perinatal centers with prospects for expanding use in anticoagulant therapy rooms, mobile medical diagnostic complexes and small medical and preventive institutions.

Keywords: hemostasis, screening tests, whole blood, POC-screening

For citation: Roitman E. V., Shabalina A. A., Tanashyan M. M., Dmitrieva N. Yu. Goals and opportunities of bedside hemostasis screening tests. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 69–78. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-69-78>.

* Для корреспонденции:
Евгений Витальевич Ройтман
E-mail: roitman@hemostas.ru

* Correspondence:
Eugene V. Roitman
E-mail: roitman@hemostas.ru

Введение

Физиологический гемостаз в понимании «остановки кровотечения» – это результат работы сложной функциональной системы организма, включающей в себя прокоагулянтные и антикоагулянтные взаимодействия с целью сохранения текучести крови при неповрежденных кровеносных сосудах или запуска образования сгустка для предотвращения чрезмерного кровотечения при повреждении кровеносных сосудов. После того как кровотечение эффективно остановлено за счет образования такого сгустка, необходимо его растворение (фибринолиз) для восстановления нормального кровотока в ранее поврежденном сосуде.

В общем виде диагностика нарушений системы гемостаза требует комплексного подхода, включающего в себя сбор анамнестических данных, оценку клинических проявлений с непременным выполнением специфических лабораторных исследований, в просторечии называемых «на гемостаз». Большое число агентов (отдельных молекул, ферментов и их комплексов, процессов и т. д.), вовлеченных в реакции свертывания, противосвертывания и фибринолиза, обусловливают аксиому о том, что состояние системы гемостаза не может быть диагностировано по результатам одного-двух лабораторных тестов. Разумеется, это не касается вязкоэластических методик, так называемых интегральных тестов, дающих качественно иную информацию о состоянии системы гемостаза и тем самым имеющих другое диагностическое предназначение. Другими словами, во всех случаях требуется некий лабораторный набор исследований, сочетание которых даст возможность оценить разные стадии и реакции про-

цесса гемокоагуляции и/или вклад в них отдельных участников. При этом G. Lippi и E. Favaloro рекомендуют с точки зрения определенной рациональности ранжировать специфические лабораторные тесты с учетом их стоимости, сложности и доступности клинической информации. Тогда в общем виде такой подход должен начинаться с проведения нескольких быстрых и недорогих «скрининговых» тестов, за которыми следуют анализы второй или третьей линии, специально предназначенные для выяснения характера и тяжести кровотечения или тромботического фенотипа [21].

Действительно, скрининговые тесты дешевы и широко распространены, поскольку именно с их разработки началась история лабораторной гемостазиологии. XIX век отметил гипотезой о присутствии в крови некоего компонента, который запускает свертывание крови (A. Buchanan, 1835); описанием условий, способствующих формированию сгустка крови (R. Virchow, 1856); впервые был выделен белок фибриноген (O. Hammarsten, 1876) и открыты тромбоциты (G. Bizzozero, 1882). На основании этих и других исследований в 1905 г. P. Morawitz предложил теорию процесса гемокоагуляции, для которой необходимы 4 фактора: ионы кальция, белок фибриноген, тромбокиназа и протромбин. 20-е и 30-е гг. прошлого века отмечались изучениями отдельных структур, белков и ферментов системы гемокоагуляции, а также исследованиями антикоагулянтных эффектов веществ на основе дикумарола. Оценка действия последних дала существенный толчок в развитии диагностических технологий, завершившихся появлением теста «протромбиновое время» (ПВ), предложенного A. Quick (1935).

Активные исследования факторов свертывания в 40-х и 50-х гг. XX века привели к разработке еще одного теста – активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1953 г. для того, чтобы иметь возможность различать плазму здоровых людей и плазму больных разными формами гемофилий. Практически в то же время А. Clauss предложил методику определения концентрации фибриногена (Фг), которая до сих пор остается «золотым стандартом» [19]. И несколько позднее в практику вошел еще один тест – «тромбиновое время» (ТВ, образование сгустка фибрина под действием избытка тромбина), разрабатывавшийся в первую очередь как методика выявления дисфибриногенемии.

На основе даже такой краткой исторической справки нетрудно сообразить, что тесты АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг исходно, с самого начала разрабатывались исключительно с целью выявления причин кровоточивости и/или оценки риска развития геморрагических осложнений. Все вышеперечисленные тесты называются клоттинговыми и представляют собой время, необходимое для образования *in vitro* сгустка плазмы или цельной крови под действием активирующих реактивов – это общее между ними. Поэтому они чувствительны именно к дефициту (функциональному и/или концентрационному) факторов свертывания крови, в том числе искусственному за счет действия антокоагулянтов. Соответственно, именно этот аспект является основной клинической информацией, которую предоставляют АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг, и именно этим определяется диагностическая значимость данных скрининговых тестов:

удлинение АЧТВ (в основном) – врожденный и приобретенный дефицит факторов VIII, IX, XI, фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), наличие волчаночного антокоагулянта (ВА), наличие гепарина в пробе крови, терапия прямыми ингибиторами тромбина;

удлинение ПВ (в основном) – врожденный или приобретенный дефицит факторов VII, X, V, II и фибриногена, амилоидоз, дефицит витамина K, заболевания печени, терапия антагонистами витамина K (АВК), терапия прямыми ингибиторами фактора Xa (непостоянно);

удлинение ТВ (в основном) – наличие продуктов деградации фибрина (ДВС), наличие гепарина в пробе крови, терапия прямыми ингибиторами тромбина.

Таким образом, существенный аспект использования лабораторной диагностики вообще и исследований «на гемостаз» в частности заключается в том, что тесты должны назначаться так же, как и лекарственные препараты – «по показаниям», т. е. с учетом того, какую диагностическую информацию они способны предоставить, а какую нет. Данный аспект критично важно доводить до сведения специалистов разных направления [3, 17].

Следующий не менее очевидный вывод заключается в том, что АЧТВ, ПВ, ТВ и (правда, в меньшей

степени) Фг для диагностики гиперкоагуляции и тем более тромбофилии просто непригодны. А «диагнозы» вроде «гиперкоагуляция по XI-му фактору», «АЧТВ 26,7 сек, гиперкоагуляция» (*из встречавшегося в практике*) и т. п. являются не просто свидетельством некомпетентности, но и проявлением откровенного невежества. Единственным объяснением применения такого набора тестов по любому поводу является их дешевизна, даже суммарная, что элементарно выгодно. Особенно если назначение анализов «на гемостаз» просто должно быть по плану обследования больного.

Поэтому место такого скринингового набора тестов – это преимущественно контроль состояния системы гемостаза при инвазивных вмешательствах, включая хирургические операции, и частично при врожденных геморрагических заболеваниях [5, 9, 20]. Плюс, разумеется, контроль антокоагулянтной терапии с целью минимизации риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого антитромботического потенциала [2, 6, 8, 12]. Простыми словами: «потечет – не потечет».

Как было сказано выше, результат тестов АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг – это время образования сгустка *in vitro*. Определение результата изначально происходило вручную: с помощью секундомера лаборант фиксировал время образования сгустка в пробирке с пробой, инкубуируемой на водяной бане при 37 °C. В настоящее время мануальные методики из практики гемостазиологических исследований исключены, поэтому фиксация происходит с помощью приборов – полуавтоматических или автоматических коагулометров.

Коагулометры в основном делятся на 2 типа:

- оптические, т. е. регистрирующие изменения светопропускания и/или интенсивности окраски и позволяющие выполнять клоттинговые, хромогенные и иммунотурбидиметрические тесты;

- механические/электромеханический: в 1976 г. Н. Amelung запатентовал аппарат для определения времени свертывания крови с детекцией сгустка по вязкости [18]; такие устройства более пригодны для работы с цельной кровью, а также с липемичными, иктеричными и гемолизированными пробами плазмы.

Разумеется, существует и комбинированный тип коагулометров – оптико-механический с детекцией сгустка по мутности, более-менее успешно сочетающий в себе достоинства и компенсирующий недостатки обоих базовых методов.

В любом случае, коагулометры – это приборы для стационарного использования в лаборатории с привлечением обученного персонала. Здесь возникают проблемы времени выполнения скрининговой коагулограммы (в понимании набора тестов), достигающего 30–60 и более мин из-за транспортировки образцов, пробоподготовки, включая центрифугирование, а также представления отчетов о результатах. Поэтому в идеале желателен мониторинг состояния системы гемостаза в режиме реального

времени – point-of-care (POC) при соблюдении действующих правил и норм по преаналитическому и аналитическому этапу гемостазиологических и других лабораторных исследований, например, Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями от 23.11.2021 г.) [16] и СанПиН 3.3686-21 [14], в которых рекомендован четкий перечень процедур и манипуляций по их проведению.

Одним из важных показаний к POC-тестированию «на гемостаз» является терапия компонентами крови и/или препаратами факторов свертывания у пациентов с кровотечениями. Однако длительные сроки получения результатов из централизованной лаборатории, отсутствие своевременного динамического контроля состояния системы гемостаза приводят к вынужденному использованию эмпирических схем лечения, что влечет за собой ненужные или неподходящие переливания компонентов крови, увеличение заболеваемости и смертности, а также повышение расходов на лечение [10, 22]. Рекомендации по переливанию компонентов крови основываются на тех же обычных тестах – АЧТВ, ПВ, МНО, количестве тромбоцитов и уровне фибриногена. Необходимо отметить существенный момент, касающийся МНО: расчетный показатель МНО был разработан, в первую очередь, для мониторинга терапии антикоагулянтами АВК, а не в качестве модели для оценки эффективности системы гемостаза. Поэтому ряд систематических обзоров подтверждают, что МНО является плохим предиктором риска кровотечения при проведении инвазивных процедур [22].

Возвращаясь к POC-методикам, элементарная «физиологическая» логика подсказывает, что образцом для исследования должна быть цельная кровь, а методика теста должна быть основана на механическом/электромеханическом или оптико-механическом принципе детекции (так называемый принцип Амелунга). Действительно, коагуляционные тесты на плазме не в полной мере отражают истинный процесс гемостаза *in vivo*. Из реакций образования сгустка в плазме выпадает взаимодействие между стенками сосудов, тромбоцитами, фибриногеном и факторами свертывания крови. Также утрачивается влияние эритроцитов, несущих колоссальное количество фосфолипидных структур на поверхности внешней мембранны, тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий и участие в процессе свертывания крови пула микровезикул, часть которых уходит в осадок при центрифугировании. Оборотная сторона медали в том, что вследствие этого результаты POC-тестов гемостаза могут не самым лучшим образом коррелировать с результатами из центральных лабораторий [15, 20]. При этом наиболее очевидным представляется влияние на результаты POC-определений тестов коагулограммы таких параметров, как величина гематокрита и количество тромбоцитов.

В 2023 г. в России была зарегистрирована система OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, Китай; Регистрационное удостоверение № РЗН 2023/20583 от 11.07.2023 г.) – портативный коагулометр картриджного типа для POC-определения АЧТВ, ПВ (с расчетом МНО), ТВ, концентрации фибриногена и активированного времени свертывания (activated clotting time, ACT) в цельной крови. Прибор был любезно предоставлен АО «БиоХимМак» (Россия) отделу лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН для пострегистрационной апробации.

Цель – общая оценка работы коагулометра OCG-102, а также оценка соответствия POC-тестирования гемостаза из цельной крови результатам тех же тестов, полученных референтными методами в лаборатории, с одновременным изучением влияния клеточных компонентов (высоких/низких значений гематокрита и высоких/низких значений количества тромбоцитов) на результаты POC-определений.

Материалы и методы

Исследование выполнено в отделе лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН в период январь – март 2024 г. Образцы крови получены как часть планового обследования 80 пациентов (55 мужчин и 35 женщин) в отделениях ФГБНУ НЦН. В анамнезе и на момент исследования все пациенты не имели заболеваний или осложнений, предрасполагающих к плазменной гипокоагуляции, а также не получали терапию препаратами-антикоагулянтами. Физикальные и данные инструментальных исследований, а также основной диагноз в оценке полученных данных не учитывались.

Образцы крови были получены путем утренней венопункции с использованием вакуумных систем и пробирок для коагулологических исследований [13].

Исследования проводили параллельно на 2 анализаторах гемостаза. Портативный анализатор гемостаза OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, Китай) был любезно предоставлен АО «БиоХимМак» вместе с диагностическими картриджами для определения АЧТВ, ПВ (МНО), ТВ, ФГ и АСТ (по 100 картриджей каждого типа, принадлежащих одной партии, от компании-производителя). В качестве референтных данных использовали результаты тестов АЧТВ, ПВ (МНО), ТВ и ФГ, полученные из плазмы по стандартной методике на автоматическом анализаторе ACL Elit Pro (Instrumentation Laboratory, США) и наборов реагентов этого же производителя.

Для анализатора OCG-102 согласно инструкции были использованы образцы цельной крови. Время между взятием пробы и началом исследования не превышало 30 мин.

Для изучения влияния тромбоцитов и эритроцитов на результаты учитывали величину гематокрита и количество тромбоцитов. С целью последующего статистического анализа данных все образцы были условно разделены согласно диапазонам:

Таблица 1. Оценка стабильности получения результатов

Table 1. Assessment of results stability

Тест	Общее количество определений	Результат получен	Сомнительный результат	Результат получен
Активированное время свертывания, АСТ	100	97	2	1
Активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ	100	94	4	2
Протромбиновое время, ПВ	100	96	3	1
Тромбиновое время, ТВ	100	95	3	2
Концентрация фибриногена, Фг	100	94	4	2

Таблица 2. Оценка сходимости результатов тестов, выполненных из цельной крови

Table 2. Assessment of the convergence of test results performed from whole blood

Тест (<i>n</i> = 10)	Исходное определение Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Повторное определение Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Значимость различий, <i>p</i>
Активированное время свертывания, сек	169,15 [142,75; 178,55]	161,50 [126,38; 176,38]	0,059
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	29,65 [28,00; 32,40]	31,91 [30,01; 34,40]	0,071
Протромбиновое время, сек	13,85 [13,00; 14,68]	14,00 [13,13; 14,75]	0,057
Международное нормализованное отношение, у. е.	1,20 [1,12; 1,29]	1,22 [1,15; 1,32]	0,042
Тромбиновое время, сек	16,65 [16,05; 17,93]	16,95 [15,45; 18,53]	0,959
Фибриноген, г/л	3,66 [2,95; 4,39]	3,36 [2,48; 3,85]	0,139

Примечание: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

- условно сниженные значения гематокрита (Hct) = 35–40% (*n* = 20);
- условно повышенные значения гематокрита (Hct) = 45–55% (*n* = 30);
- условно сниженное количество тромбоцитов (Plt) = (140–180)·10⁹/л (*n* = 15);
- условно повышенное количество тромбоцитов (Plt) = (380–450)·10⁹/л (*n* = 30).

Для статистического анализа использован пакет программ «IBM SPSS Statistics», вер. 25 (IBM, США). Анализ полученных данных был выполнен методами описательной статистики, данные представлены как медиана и верхний и нижний квартили (Ме [Q₁; Q₃]). Сравнительный анализ выполнен непараметрическим методом с применением критерия Вилкоксона для повторных наблюдений.

Влияние на результаты тестов таких показателей, как «величина гематокрита» и «количество тромбоцитов» в их диапазонах, принятых как «условно сниженный» и «условно повышенный» (категориальные переменные), изучено статистическими методами линейного регрессионного анализа и непараметрической корреляцией Спирмена. Во всех случаях уровень достоверности был принят как *p* < 0,05.

Результаты

Как было указано выше, в картриджах коагулометра OCG-102 реализован оптико-механический принцип детекции времени образования сгустка. Оценка стабильности (надежности) получения результатов представлена в табл. 1.

«Результат не получен» – определения, которые не получились. Происходило это в основном на начальном этапе работы с прибором в процес-

се освоения и запоминания последовательности мануальных действий. Как «сомнительный результат» нами рассматривались случаи, в которых собственно определение произошло, но для того, чтобы убедиться в правдоподобности полученной цифры, требовалось дождаться результата от референтного метода (т. е. из плазмы). В свою очередь, в подавляющем большинстве случаев результат не просто был получен, но и его правдоподобность не вызывала сомнений. Поэтому непосредственная работа с коагулометром OCG-102 не представляла затруднений, поскольку не потребовала от персонала никаких специфических мануальных навыков и специальной подготовки. Из отзывов: «Не сложнее, чем с КИЦР...» (имеется в виду работа с анализатором газов крови и кислотно-основного равновесия).

Исходно было сделано допущение о надлежащих правильности и сходимости результатов в области нормальных значений коагулологических тестов и при нормальных величинах гематокрита и количестве тромбоцитов. Основанием для такого допущения явился факт выдачи Росздравнадзором Регистрационного удостоверения на коагулометр OCG-102 (№ РЗН 2023/20583 от 11 июля 2023 г.; https://reestrinform.ru/reestr-meditcinskikh-izdeliy/reg-number-PZN_2023/20583.html), предполагающий проведение соответствующих испытаний оборудования и соответствие результатов, в том числе требованиям Национального стандарта РФ ГОСТ Р 53133.2-2008. Тем не менее, несколько исследований нами было выполнено (табл. 2).

Прежде всего, следует заметить, что результаты всех измерений, как исходных, так и повторных, оказались в пределах референтных величин для изучаемых тестов. Сравнивая результаты повторных измерений с исходными по значениям

Таблица 3. Сравнение результатов одноименных тестов, выполненных из цитратной плазмы и цельной цитратной крови
Table 3. Comparison of the results of the same tests performed from citrated plasma and whole citrated blood

Тест	Образец для исследования, Me [Q1; Q3]		% отклонения	Значимость различий, <i>p</i>
	Цитратная плазма (n = 50)	Цельная кровь (n = 50)		
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	27,50 [25,20; 30,70]	29,65 [28,00; 32,40]	+7,81	0,0001
Протромбиновое время, с	12,10 [11,38; 12,73]	13,10 [12,38; 14,18]	+8,26	0,0001
Международное нормализованное отношение, у. е.	1,05 [0,99; 1,10]	1,14 [1,08; 1,22]	+8,57	0,0001
Тромбиновое время, с	18,00 [16,73; 19,00]	17,30 [16,18; 18,45]	-3,89	0,006
Фибриноген, г/л	3,61 [3,15; 4,22]	3,67 [3,19; 5,03]	+1,66	0,395

П р и м е ч а н и е: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

Таблица 4. Оценка моделей регрессии для категориальных переменных

Table 4. Estimation of regression models for categorical variables

Линейная регрессия	Гематокрит 35–40	Гематокрит 45–55	Тромбоциты (140–180) · 10 ⁹ /л	Тромбоциты (380–450) · 10 ⁹ /л	<i>R</i> ²
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	
Активированное время свертывания, с	0,593	0,271	0,932	0,743	0,055
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	0,194	0,820	0,672	0,151	0,084
Протромбиновое время, с	0,796	0,211	0,235	0,558	0,063
Международное нормализованное отношение, у. е.	0,874	0,253	0,309	0,557	0,052
Тромбиновое время, с	0,405	0,328	0,214	0,597	0,064
Фибриноген, г/л	0,322	0,857	0,251	0,522	0,104

П р и м е ч а н и е: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

их медиан, можно наблюдать ожидаемый дрейф хронометрических показателей. Однако выявленные различия были статистически недостоверными для всех тестов, кроме расчетного показателя МНО. Последнее, можно полагать, обусловлено следствием накопления ошибки, что в очередной раз подтверждает необходимость выполнения коагулологических анализов как можно быстрее после взятия пробы.

Очевидной задачей сравнения методов была оценка совпадений результатов одноименных тестов, выполненных из цитратной плазмы на коагулометре ACL Elite Pro и цельной цитратной крови на коагулометре OCG-102. Для исследования этого вопроса были отобраны образцы крови с нормальными значениями гематокрита и количества тромбоцитов. Данные представлены в табл. 3.

Можно видеть, что во всех случаях, кроме теста Фг, результаты ожидаемо показали значимые различия. При этом медиана значений ТВ из цельной крови почти на 4% была меньше, чем из цитратной плазмы. Опираясь на клеточную модель гемокоагуляции (cell-based model), можно полагать, что это изменение обусловлено активацией тромбоцитов с последующим высвобождением из них тромбина, который усилил действие экзогенного тромбина из состава теста и тем самым интенсифицировал конечный этап свертывания.

Тесты АЧТВ и ПВ из цельной крови показали результаты, удлиненные в среднем на 7–9% по сравнению с тестами из плазмы. Причина таких отклонений видится в регуляторном влиянии клеточного звена на разных этапах каскадного процесса

образования протромбиназногокомплекса. Кроме того, данное наблюдение и такое его обоснование подтверждает и еще раз объясняет многочисленные факты о невысоких корреляциях между скрининговыми тестами из плазмы и показателями тромбоэластограммы из цельной крови.

Дополнительно отметим, что медианы расположились в диапазоне референтных значений тестов, т. е. отличия результатов тестов из цельной крови от таковых, полученных методом сравнения (из цитратной плазмы), очевидно, клинически незначимы. Поэтому результаты скрининговых тестов из цельной крови, в которых проявляется влияние клеточного звена, в большей степени отражают реальную картину процесса гемокоагуляции.

Очевидным и важным вопросом для оценки данных коагулограммы из цельной крови является вопрос, как влияют на результаты величина гематокрита и количество тромбоцитов. Особенно это касается ситуаций с отклонениями величины гематокрита и/или количества тромбоцитов от нормальных значений. Специфика неврологических больных такова, что у них не так часто и не настолько выражено встречаются отмеченные ситуации. Поэтому для изучения данного вопроса были отобраны образцы крови, удовлетворяющие назначенным условиям:

- условно сниженные значения гематокрита (Hct) = 35–40% (n = 20);
- условно повышенные значения гематокрита (Hct) = 45–55% (n = 30);
- условно сниженное количество тромбоцитов (Plt) = (140–180) · 10⁹/л (n = 15);

Таблица 5. Коэффициенты корреляции Спирмена для категориальных переменных и изучаемых показателей
Table 5. Spearman correlation coefficients for categorical variables and studied parameters

Параметр	Гематокрит 35–40	Гематокрит 45–55	Тромбоциты (140–180)·10 ⁹ /л	Тромбоциты (380–450)·10 ⁹ /л
Активированное время свертывания, с	0,204	-0,141	-0,250	0,199
Активированное частичное тромболастиновое время, с	-0,074	-0,067	-0,079	0,242
Протромбиновое время, с	-0,086	0,235	0,094	0,089
Международное нормализованное отношение, у. е.	-0,139	0,258	0,063	0,078
Тромбиновое время, с	0,348	-0,288	-0,015	0,045
Фибриноген, г/л	0,250	-0,130	-0,250	0,204

Примечание: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

— условно повышенное количество тромбоцитов (Plt) = (380–450)·10⁹/л ($n = 30$),

а результаты оценены методами линейного регрессионного анализа. Для принятого уровня статистической значимости $p < 0,05$ все коэффициенты в моделях оказались незначимы, а наибольший коэффициент детерминации (R^2) не превышал 0,104 (табл. 4).

Таким образом, линейной взаимосвязи между результатами теста и категориальными переменными «Гематокрит 35–40», «Гематокрит 45–55», «Тромбоциты (140–180)·10⁹/л», «Тромбоциты (380–450)·10⁹/л» не выявлено.

Взаимосвязь между показателями и категориальными переменными также была проверена методом непараметрической корреляции Спирмена (табл. 5).

Слабые, но статистически значимые корреляции были выявлены только между ТВ и «Гематокрит 35–40» и ТВ и «Гематокрит 45–55». В первом случае связь была положительной, т. е. чем меньше величина гематокрита, тем короче ТВ. Соответственно, развивая мысль, при гемодиллюции основная роль в гемокоагуляции, очевидно, принадлежит плазменному звену системы гемостаза. Во втором случае связь была отрицательной, т. е. нарастание величины гематокрита должно сопровождаться также укорочением ТВ. Это вполне соответствует ранее сделанному выводу о значимости для конечного результата процесса высвобождения тромбина из тромбоцитов.

Таким образом, величина гематокрита и количество тромбоцитов в их диапазонах, наиболее часто встречающихся в практике, значимо не влияют на результаты тестов АЧТВ, ПВ (МНО), ТВ, Фг и АСТ, определенные из цельной цитратной крови. Однако для дальнейшего исследования представляется интересным оценить еще и влияние агрегационной активности тромбоцитов.

Обсуждение

Появление возможностей для выполнения скрининговых тестов из цельной крови вновь актуализирует вопросы, можно ли доверять их результатам, и где место такой диагностике. По нашему мнению, которое сложилось по итогам проведенной работы, получаемые результаты сомнений не вызывают ни

с точки зрения лабораторной диагностики, ни с точки зрения последующих клинических решений. Выявленные отличия от результатов, полученных из цитратной плазмы, были ожидаемыми и достаточно просто объяснимыми, а отклонения в абсолютных величинах не столь значимы, чтобы иметь клиническое значение. Для понимания последнего следует напомнить, что речь идет о скрининговых тестах, основное предназначение которых — выявление причин и/или риска геморрагических событий, но никак не гиперкоагуляции. Дополнительно не следует забывать важный момент, касающийся того, что и сами референтные интервалы могут различаться в зависимости от используемых в конкретной лаборатории аналитических систем и наборов реагентов [7].

Несомненным достоинством тестов из цельной крови является участие в реакциях и/или влияние на них клеток крови. Тем самым результат становится более правдоподобным, т. е. соответствующим состоянию системы гемостаза непосредственно в организме. Это сближает диагностику гемокоагуляции на цельной крови с тромбоэластографией. Но принципиально значимое различие методов остается: тромбоэластография предоставляет общую картину, в своем роде, паттерн гемокоагуляции [1], а каждый скрининговый тест «отвечает за свой участок» в общем процессе свертывания крови. Этим и определяется ценность каждого скринингового теста, его клиническая значимость и, как следствие, свои «показания к применению» [11].

Рассуждая о месте диагностики гемокоагуляции на цельной крови, это, несомненно, point-of-care в первую очередь, т. е. там, где достаточно минимальной подготовки персонала, и при этом требуется быстро получить адекватную лабораторную картину для решения вопросов о назначении гемостатической и/или трансфузционной терапии, а также оценить их эффект: приемные отделения, операционные, отделения реанимации и интенсивной терапии, родильные. Однако возможности такой РОС-диагностики очевидно шире: они могут применяться в качестве штатных методов и оборудования, например, кабинетов антикоагулянтной терапии, передвижных лечебно-диагностических комплексов и некрупных лечебно-про-

филактических учреждений (ЛПУ) вплоть до фельдшерско-акушерских пунктов. Тем самым их возможности по организации контроля антикоагулянтной терапии, оценке рисков осложнений с формированием персонализированного подхода к лечению, а также организации единого информационного пространства могут быть существенно расширены [4].

Еще один важный аспект связан с исключением преаналитического этапа, который критично важен для скрининговых исследований состояния системы гемостаза. Причина в том, что тесты АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и даже Фг отражают результат протекания (совокупности) реакций с участием ферментов, активность которых меняется (снижается) как со временем из-за потребления, так и при неподходящих условиях (рН, температуры и проч.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Вклад авторов. Ройтман Е. В. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ материала, написание текста; Шабалина А. А. – сбор материала, редактирование текста; Танашян М. М. – экспертная оценка, редактирование текста; Дмитриева Н. Ю. – анализ и статистическая обработка материала.

The contribution of the authors. Roitman E. V. – study concept and design, review of publications on the topic of the article, analysis of the material, text writing; Shabalina A. A. – collection of material, text editing; Tanashyan M. M. – expert assessment, text editing; Dmitrieva N. Yu. – analysis and statistical processing of the material.

Заключение

Результаты скрининговых тестов АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг, полученных из цельной цитратной крови, ни диагностически, ни по своему клиническому значению не отличаются от результатов, полученных традиционным методом из цитратной плазмы.

Величина гематокрита и количество тромбоцитов практически не оказывают влияние на результаты тестов АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг из цельной цитратной крови.

Выполнение скрининговых тестов АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг из цельной цитратной крови является методом point-of-care диагностики с перспективами расширения использования в кабинетах антикоагулянтной терапии, передвижных лечебно-диагностических комплексах и некрупных ЛПУ.

ЛИТЕРАТУРА

- Буланов А. Ю., Яцков К. В., Буланова Е. Л., Доброва Н. В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 1. – С. 5–11. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-5-11>.
- Вавилова Т. В., Момот А. П., Папаян Л. П. и др. Лабораторная поддержка оценки системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: в группах риска по развитию тромбозов и гестационных осложнений – мнение экспертов // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 55–64. <https://doi.org/10.17116/labs2019803155>.
- Вавилова Т. В., Сироткина О. В. Подготовка специалистов для обеспечения лабораторной поддержки в области персонализированной медицины в Центре Алмазова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 6–12. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-4-6-12>.
- Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б. и др. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоэмбolicих осложнений // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 3945. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3945>.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. –260 с. URL: https://static-0.minszdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения: 15.08.2024).
- Гиляревский С. Р., Вереина Н. К., Голшмид М. В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 290–297. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2922>.
- Горгидзе Л. А., Мамлеева С. Ю., Пименов М. С. и др. Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на ав-

REFERENCES

- Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Bulanova E. L., Dobrova N. V. Thromboelastography: clinical significance of the functional fibrinogen test. *Annals of Critical Care*, 2017, no. 1, pp. 5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-5-11>.
- Vavilova T. V., Momot A. P., Papayan L. P. et al. Laboratory support for assessing the hemostatic system in a physiologically proceeding pregnancy, in risk groups for the development of thrombosis and gestational complications: expert opinion. *Laboratory Service = Laboratoriya sluzhba*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019803155>.
- Vavilova T. V., Sirotkina O. V. Training of specialists to provide laboratory support in the field of personalized medicine at the Almazov Centre. *Russian Journal for Personalized Medicine*, 2023, vol. 3, no. 4, pp. 6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-4-6-12>.
- Vavilova T. V., Solovyova L. V., Bekoeva A. B. et al. The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic events. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, vol. 25, no. 6, pp. 3945. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3945>.
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. 260 pp. (In Russ.). URL: https://static-0.minszdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (accessed: 15.08.2024).
- Gilyarevsky S. R., Vereina N. K., Golshmid M. V. Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2023, vol. 19, no. 3, pp. 290–297. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2922>.
- Gorgidze L. A., Mamleeva S. Yu., Pimenov M. S. et al. Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i

- томатическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000I // Медицинский алфавит. – 2023. – № 4. – С. 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17>.
8. Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Афончиков В. С. и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 7–26. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-7-26>.
 9. Заболотских И. Б., Синьков С. В., Буланов А. Ю. и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 7–46. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-7-46>.
 10. Кулигин А. В., Лушников А. В., Зеулина Е. Е. Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 101–108. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108>.
 11. Лянгузов А. В., Лучинин А. С., Сергунина О. Ю. и др. Клиническое значение показателей скрининговой коагулограммы при сепсисе у онкогематологических больных // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 1. – С. 71–78. <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1088>.
 12. Миронова А. И., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б. и др. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов // Атеротромбоз. – 2022. – № 1. – С. 20–28. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.
 13. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 59778-2021 «Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 октября 2021 г. N 1212-ст). Москва, 2021. 30 С. Режим доступа: https://mos-medsestra.ru/biblioteka/gost/2_5422660334508840711.pdf (дата обращения: 15.08.2024).
 14. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (вместе с «СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...») (Зарегистрировано в Министерстве России 15.02.2021 N 62500). Москва, 2021. 957 с. URL: http://vnipichirospotrebnaudzor.ru/s/203/files/ND/safety/95493_64.pdf (дата обращения: 15.08.2024).
 15. Похабов Д. С., Шестаков Е. А., Федык О. В. и др. Тромбоэластография и коагулограмма в многопрофильной клинике // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 3. – С. 38–44. <https://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1067>.
 16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. N 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями от 23.11.2021). Москва, 2021. 53 с. Режим доступа: http://medlabdiag.ru:8000/media/law/pdf/law_464.pdf (дата обращения: 15.08.2024).
 17. Чулков В. С., Шумакова О. А., Vereina Н. К. и др. Концепция преподавания разделов клинической гемостазиологии по специальности «Терапия» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 35. – С. 32–85. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3285>.
 18. Amelung H. Apparatus for measuring the blood clotting time. Patent CH648671A5, Switzerland. URL: <https://patents.google.com/patent/CH648671A5> (дата обращения: 15.08.2024).
 19. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens // Acta Haematologica. – 1957. – Vol. 17, № 4. – P. 237–246. <https://doi.org/10.1159/000205234>.
 20. Fowler A., Perry D. Laboratory monitoring of haemostasis // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70, Suppl 1. – P. 68–72, e24. <https://doi.org/10.1111/anae.12919>.
 21. Lippi G., Favaloro E. Laboratory hemostasis: from biology to the bench // Clin Chem Lab Med. – 2018. – Vol. 56, № 7. – P. 1035–1045. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1205>.
 22. Mallett S. V., Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70, Suppl 1. – P. 73–77. <https://doi.org/10.1111/anae.12909>.
 23. analyzer. Medical alphabet, 2023, no. 4, pp. 13–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17>.
 24. Zabolotskikh I. B., Kirov M. Yu., Afonchikov V. S. et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical practice recommendations of the National “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. Annals of Critical Care, 2021, no. 3, pp. 7–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-7-26>.
 25. Zabolotskikh I. B., Sinkov S. V., Bulanov A. Yu. et al. Perioperative management of patients with hemostatic system disorders. Methodological recommendations of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists” and the National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Annals of Critical Care, 2024, no. 1, pp. 7–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-7-46>.
 26. Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Zeulina E. E. The consistent use of recombinant and plasma factors of the blood coagulation system in intensive care of massive obstetric hemorrhage. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 101–108. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108>.
 27. Lyanguzov A. V., Luchinin A. S., Sergunina O. Yu. et al. Clinical significance of screening coagulogram parameters in sepsis in oncohematological patients. Thrombosis, hemostasis and rheology = Tromboz, gemostaz i reologija, 2024, no. 1, pp. 71–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1088>.
 28. Mironova A. I., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B. et al. Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anti-coagulants. Atherothrombosis, 2022, no. 1, pp. 20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.
 29. National standard of the Russian Federation GOST R 59778-2021 “Procedures for taking venous and capillary blood samples for laboratory research” (approved and put into effect by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated October 21, 2021 N 1212-st). Moscow, 2021, 30 p. (In Russ.). URL: https://mos-medsestra.ru/biblioteka/gost/2_5422660334508840711.pdf (accessed: 15.08.2024).
 30. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 28.01.2021 N 4 “On approval of sanitary rules and regulations SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases” (together with “SanPiN 3.3686-21. Sanitary rules and regulations...”) (Registered with the Ministry of Justice of Russia on 15.02.2021 N 62500). Moscow, 2021, 957 p. (In Russ.). URL: http://vnipichirospotrebnaudzor.ru/s/203/files/ND/safety/95493_64.pdf (accessed: 15.08.2024).
 31. Pokhabov D. S., Shestakov E. A., Fedyk O. V. et al. Thromboelastography and coagulogram in a multidisciplinary hospital. Thrombosis, hemostasis and rheology = Tromboz, gemostaz i reologija, 2023, no. 3, pp. 38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1067>.
 32. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 18, 2021 N 464n “On approval of the Rules for conducting laboratory tests” (as amended and supplemented on November 23, 2021). Moscow, 2021. 53 p. (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/400839855/?ysclid=lzgt8kgewo630507380> (accessed: 15.08.2024).
 33. Chulkov V. S., Shumakova O. A., Vereina N. K. et al. The concept of teaching clinical hemostasiology in internal medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2022, vol. 21, 3S, pp. 3285. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3285>.
 34. Amelung H. Apparatus for measuring the blood clotting time. Patent CH648671A5, Switzerland. URL: <https://patents.google.com/patent/CH648671A5> (дата обращения: 15.08.2024).
 35. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematologica, 1957, vol. 17, no. 4, pp. 237–246. <https://doi.org/10.1159/000205234>.
 36. Fowler A., Perry D. Laboratory monitoring of haemostasis. Anaesthesia, 2015, vol. 70, Suppl 1, pp. 68–72, e24. <https://doi.org/10.1111/anae.12919>.
 37. Lippi G., Favaloro E. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. Clin Chem Lab Med, 2018, vol. 56, no. 7, pp. 1035–1045. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1205>.
 38. Mallett S. V., Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. Anaesthesia, 2015, vol. 70, Suppl 1, pp. 73–77. <https://doi.org/10.1111/anae.12909>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

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

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4

ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»,
141700, Россия, Московская обл., г. Долгопрудный,
Институтский пер., д. 9

Ройтман Евгений Витальевич

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Научный
центр неврологии; профессор кафедры онкологии, гема-
тологии и лучевой терапии, Российской национальный
исследовательский медицинский университет имени
Н. И. Пирогова.
E-mail: roitman@hemostas.ru, ORCID: 0000-0002-3015-9317;
Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017

Шабалина Алла Анатольевна

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель
отдела лабораторной диагностики, Научный центр невро-
логии.
E-mail: ashabalina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9604-7775,
Researcher ID: B-2504-2018

Танашян Маринэ Мовсесовна

д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора
по научной работе, руководитель 1-го неврологического от-
деления, Научный центр неврологии; профессор кафедры
неврологии Научно-образовательного института клиниче-
ской медицины им. Н. А. Семашко, Российский университет
медицины.
E-mail: m_tanashyan2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5883-8119,
Scopus Author ID: 6506228066, Researcher ID: F-8483-2014

Дмитриева Наталия Юрьевна

канд. биол. наук, магистрант, Московский физико-тех-
нический институт (национальный исследовательский
университет).
E-mail: natalyd@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1072-243X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Center of Neurology,
80, Volokolamskoye Shosse, 125367, Moscow, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow 117513, Russia

Russian University of Medicine,
4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia

Moscow Institute of Physics and Technology
(National Research University),
9, Institutsky per., Dolgoprudny, Moscow region, 141700,
Russia

Roitman Eugene V.

Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Leading Research Fellow,
Research Center of Neurology; Professor of the Department
of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov
Russian National Research Medical University.
E-mail: roitman@hemostas.ru, ORCID: 0000-0002-3015-9317;
Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017

Shabalina Alla A.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Head of the
Diagnostics Laboratory, Research Center of Neurology.
E-mail: ashabalina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9604-7775,
Researcher ID: B-2504-2018

Tanashyan Marine M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS,
Deputy Director for Scientific Work, Head of the Neurological
Department № 1, Research Center of Neurology; Professor
of the Department of Neurology, Semashko Research and
Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University
of Medicine.
E-mail: m_tanashyan2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5883-8119,
Scopus Author ID: 6506228066, Researcher ID: F-8483-2014

Dmitrieva Nataliya Yu.

Cand. of Sci. (Biol.), Graduate Student, Moscow Institute
of Physics and Technology (National Research University).
E-mail: natalyd@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1072-243X



Дисбаланс натрия в практике детской интенсивной терапии: патофизиология, клиника, лечение

Ю. В. БЫКОВ^{1*}, А. Н. ОБЕДИН^{1,2}, А. А. МУРАВЬЕВА¹, В. В. ФИШЕР^{1,3}, Е. В. ВОЛКОВ^{1,4}, И. В. ЯЦУК^{1,5}, О. В. ЗИНЧЕНКО¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, г. Ставрополь, Российская Федерация

³ Шпаковская районная больница, г. Михайловск, Российская Федерация

⁴ Ставропольская краевая клиническая больница, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁵ Ставропольская больница скорой медицинской помощи, г. Ставрополь, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13.09.2024 г.; дата рецензирования 26.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Дисбаланс натрия (Na^+) в организме является актуальной проблемой, особенно для детей, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Генез гипонатриемии (при уровне Na^+ менее 135 ммоль/л) является многофакторным, но ведущей причиной данного электролитного нарушения у ребенка является снижение почечного клиренса в сочетании с большим потреблением жидкости. Различают три патофизиологические формы гипонатриемии: гипотоническую, изотоническую и гипертоническую. Наиболее выраженные клинические проявления отмечаются при острой гипонатриемии (< 48 часов), для которых характерна дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) с нарастанием гипонатриемической энцефалопатии и отека головного мозга (ОГМ). При коррекции тяжелой гипонатриемии у детей и подростков стартовым раствором является 3% NaCl , скорость и объем введения которого необходимо строго контролировать динамикой Na^+ в сыворотке крови и не допускать повышения уровня этого электролита более 12 ммоль/л в течение суток.

Причиной гипернатриемии (Na^+ более 145 ммоль/л) у детей является объемная или длительная инфузия солевыми растворами или проявления гастроэнтерита. В патогенезе гипернатриемии лежит нарушение баланса между потреблением и выведением жидкости, с притуплением или полным отсутствием чувства жажды. Клинические проявления зависят от преобладания формы гипернатриемии (гипо- или гиперволемическая) и могут проявляться церебральной недостаточностью (судорожный синдром, ОГМ). При коррекции гипернатриемии следует придерживаться скорости не более чем < 0,5 ммоль/л в час или на < 10–12 ммоль/л в течение суток, на фоне инфузии 0,9% NaCl . Своевременная диагностика и коррекция гипо- и гипернатриемии в практике детской интенсивной терапии снизит риск осложнений со стороны ЦНС и возможного летального исхода.

Ключевые слова: натрий, гипонатриемия, гипернатриемия, дети и подростки, гипонатриемическая энцефалопатия, отек головного мозга, интенсивная терапия

Для цитирования: Быков Ю. В., Обедин А. Н., Муравьева А. А., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В., Зинченко О. В. Дисбаланс натрия в практике детской интенсивной терапии: патофизиология, клиника, лечение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 79–88. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-79-88>.

Sodium imbalance in pediatric intensive care practice: pathophysiology, clinical picture and treatment

YURI V. BYKOV^{1*}, ALEXANDER N. OBEDIN^{1,2}, ALLA A. MURAVYEVA¹, VASILII V. FISCHER^{1,3}, EVGENIY V. VOLKOV^{1,4}, IVAN V. YATSUK^{1,5}, OLEG V. ZINCHENKO¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1, Stavropol, Russia

³ Shpakovskaya District Hospital, Mikhailovsk, Russia

⁴ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

⁵ Stavropol Emergency Hospital, Stavropol, Russia

Received 13.09.2024; review date 26.10.2024

ABSTRACT

Sodium (Na^+) imbalance in the body is an urgent problem, especially in the intensive care of children. Hyponatremia (Na^+ levels below 135 mmol/l) is a multifactorial condition, but the main cause of this electrolyte imbalance in children is a decrease in renal clearance in combination with high fluid intake. Hyponatremia is subdivided into three pathophysiological types: hypotonic, isotonic and hypertonic. Acute hyponatremia (< 48 hours) has the most pronounced clinical symptoms, which typically include central nervous system (CNS) dysfunction with exacerbation of hyponatremic encephalopathy and cerebral edema (CE). Severe hyponatremia in children and adolescents is treated first by infusion of a 3% solution of NaCl , with the rate and volume strictly controlled to maintain a rate of Na^+ increase of no more than 12 mmol/l over a 24-hour period.

Hypernatremia (Na^+ levels of over 145 mmol/l) in children develops as a result of high-volume or long-term infusion of saline solutions, or as a consequence of gastroenteritis. The pathogenesis of hypernatremia involves the imbalance between consumption and excretion of fluids in the setting of reduced or absent thirst. Clinical manifestations depend on the predominant nature of the hypernatremia (hypo- or hypervolemic) and may include cerebral insufficiency (seizure syndrome, CE). Correction of hypernatremia should be performed at a rate not exceeding 0.5 mmol/l per hour or 10–12 mmol/l per day with infusion of 0.9% NaCl . Timely diagnosis and correction of hypo- and hypernatremia in pediatric intensive care practice will reduce the risk of CNS-related complications and possible death.

Keywords: sodium, гипонатриемия, гипернатриемия, дети и подростки, гипонатриемическая энцефалопатия, отек головного мозга, интенсивная терапия

For citation: Bykov Yu. V., Obedin A. N., Muravyeva A. A., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V., Zinchenko O. V. Sodium imbalance in pediatric intensive care practice: pathophysiology, clinical picture and treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 79–88. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-79-88>.

* Для корреспонденции:
Юрий Витальевич Быков
E-mail: yubykov@gmail.com

* Correspondence:
Yuri V. Bykov
E-mail: yubykov@gmail.com

Введение

Электролитный дисбаланс является достаточно частым проявлением у тяжелобольных детей, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [29]. Основными электролитами, важными в этом отношении, являются натрий (Na^+), калий (K^+), кальций, магний и фосфор [2]. Их дисбаланс, ниже или выше референсных значений, негативно влияет не только на клеточные процессы, но и вызывает дисфункцию жизненно важных систем, что может существенно ухудшить терапевтический прогноз и повысить летальность [13, 29, 36].

Известно, что Na^+ играет ключевую роль в многочисленных физиологических процессах, таких как поддержание работы мышечной и центральной нервной систем (ЦНС), а также уровня артериального давления [6]. Одной из важнейших функций Na^+ является регуляция объема жидкости в организме, поскольку этот электролит и его анионы служат основными внеклеточными осмолитами, которые удерживают воду в различных системах организма [10, 25]. Na^+ является наиболее распространенным электролитом во внеклеточной жидкости, следовательно, объем плазмы и ее осmolальность определяются в первую очередь концентрацией Na^+ , уровень которого поддерживается путем баланса его поступления и выделения [6].

Стандартные концентрации Na^+ в сыворотке крови составляют 135–145 ммоль/л (мэкв/л) [13, 27]. Как гипонатриемия, так и гипернатриемия возникают из-за увеличения или уменьшения поступления количества воды в организм ребенка по отношению к содержанию сывороточного Na^+ [10].

Гипонатриемия

Гипонатриемия определяется при уровне Na^+ в плазме менее 135 ммоль/л [7, 8, 26, 27, 30, 46, 49]. Это наиболее распространенное электролитное расстройство в педиатрической практике, часто встречающееся у тяжелобольных детей и подростков в условиях ОРИТ, связанное со значительной смертностью [5, 7, 8, 30, 46, 49]. Распространенность гипонатриемии среди госпитализированных детей в ОРИТ, по данным разных авторов, варьируется в пределах 10–68% [3, 7, 14, 26, 30, 44, 46]. У детей младше 4-х лет гипонатриемия считается ведущим нарушением электролитного баланса [50].

Гипонатриемия имеет многофакторные причины и может быть связана с потерей как соли, так и воды [7]. Наиболее частыми триггерами данного электролитного дисбаланса являются расстройства ЦНС (52,9%), ЖКТ (17,6%) и септические состояния (11,8%) [3, 37]. Кроме того, пневмония, послеопера-

ционный период, длительное пребывание в ОРИТ на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ), чрезмерные объемы введенной воды через назогастральный зонд являются достоверными причинами развития гипонатриемии у детей и подростков [32, 37]. Гипонатриемия часто является следствием внутривенного введения большого количества гипотонических растворов [1, 14].

Патофизиология. Основным защитным механизмом организма для предотвращения гипонатриемии (в физиологических условиях) является постоянная фильтрация мочи и выведение жидкости почками [5, 27, 46]. В связи с этим ведущей причиной развития гипонатриемии у детей и подростков является нарушение почечного клиренса, часто в сочетании с избыточным потреблением воды или потерями Na^+ [46]. Выведение жидкости почками контролируется антидиуретическим гормоном (АДГ), высвобождение которого стимулируется болью, тошнотой, рвотой, лихорадкой, инфекцией дыхательных путей и кровопотерей (гиповолемией) [15, 30]. Усиленный выброс АДГ вызывает гипонатриемию, увеличивая проницаемость нефрона, что приводит к задержке воды в организме ребенка [5]. Часто это является следствием избытка жидкости из-за надлежащей или ненадлежащей секреции АДГ, а чистая потеря Na^+ у детей и подростков встречается гораздо реже [8, 27, 49].

Гипонатриемия обычно возникает из-за увеличения внеклеточной жидкости, а не уменьшения внеклеточного Na^+ [40], именно поэтому концентрация Na^+ в сыворотке крови не отражает общего содержания этого электролита в организме [27]. Скорее, снижение содержания Na^+ в сыворотке крови говорит об увеличении общего количества воды в организме, а гипернатриемия указывает на дефицит жидкости [27]. Другими словами, гипонатриемия – это в первую очередь маркер нарушения водного баланса [26, 27, 44].

Дети подвергаются большему риску развития гипонатриемической энцефалопатии (ГЭ), чем взрослые, из-за более высокого соотношения размеров головного мозга и черепа, что оставляет меньше объема для расширения мозгового вещества в случае гипергидратации [46]. Головной мозг ребенка характеризуется ростом в высоту до 6–7 лет, тогда как черепная коробка достигает размеров взрослого человека только к 16 годам [46]. Кроме того, в головном мозге детей активность Na^+-K^+ -АТФазы, ключевого ферmenta, участвующего в выведении Na^+ из клеток намного ниже, чем у взрослых, что ограничивает способность нейронов адаптироваться к гипонатриемии [46], приводит к высокому риску развития отека головного мозга (ОГМ) и летального исхода [20]. По патогенетическому механизму развития гипонатриемии подразделяется на три

основные формы: гипотоническая, изотоническая и гипертоническая [49].

Гипотоническая гипонатриемия. Наиболее часто встречающейся формой гипонатриемии является гипотоническая форма, которая связана со сниженной осmolальностью сыворотки $< 275 \text{ мОsm}/\text{кг}$ [49]. Гипотоническая гипонатриемия может возникать при гиповолемии, нормоволемии и гиперволемии [49].

Гипотоническая гиповолемическая гипонатриемия. Гиповолемическая гипонатриемия возникает, когда у детей происходит уменьшение внеклеточного объема жидкости в сочетании с большой потерей Na^+ [18, 32, 34]. Она может быть вызвана назначением диуретиков, почечным канальцевым ацидозом или дефицитом минералокортикоидов [10, 18, 32, 44]. Гиповолемия из-за внепочечных потерь, чаще всего из-за гастроэнтерита, является наиболее распространенной причиной гиповолемической гипонатриемии [49]. При данной форме происходит «неосмолальное» освобождение АДГ, который стимулирует реабсорбцию воды, что приводит к снижению концентрации Na^+ [4]. У ребенка возникают симптомы гиповолемии, включая артериальную гипотензию, тахикардию, сухость слизистых оболочек и снижение тургора кожи [13].

Гипотоническая нормоволемическая гипонатриемия. Нормоволемическая гипонатриемия вызвана абсолютным увеличением воды в организме при стабильном содержании Na^+ [13, 18, 34]. Это самая гетерогенная и распространенная причина гипонатриемии среди госпитализированных детей и подростков, а синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона является частой причиной нормоволемической гипонатриемии, при которой имеется нарушение выработки АДГ, что приводит к задержке воды в организме [13, 18]. Другими важными причинами этой формы гипонатриемии являются гипотиреоз и надпочечниковая недостаточность (в обоих случаях секреция АДГ повышена) [44]. В данном случае клинические проявления гиповолемии или перегрузки объемом у детей отсутствуют [13].

Гипертоническая гиперволемическая гипонатриемия. При гиперволемической гипонатриемии в организме ребенка наблюдается увеличение как жидкости, так и общего Na^+ , что приводит к дилutionной гипонатриемии [18, 34]. Основные почечные причины этой формы включают острую и хроническую почечную недостаточность, а также нефротический синдром [34].

Изотоническая гипонатриемия (псевдогипонатриемия). Псевдогипонатриемия – это состояние, при котором гипонатриемия обусловлена наличием гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии или гиперпротеинемии, которые снижают количество жидкости в организме, в то время как концентрация Na^+ в плазме крови остается неизменной [13, 18, 44, 49]. При данной форме уровень Na^+ в сыворотке может быть искусственно занижен на фоне повышенного уровня белков и липидов плазмы или

из-за высокой концентрации осмотически активных химических веществ, таких как глюкоза и маннитол [32]. Явление псевдогипонатриемии объясняется повышенным процентом крупных молекулярных частиц по отношению к Na^+ [32]. Эти крупные молекулы не влияют на осмоляльность плазмы (что приводит к состоянию, при котором относительная концентрация Na^+ снижается), при этом общая осмоляльность остается неизменной [32]. Кроме того, врачи, работающие в условиях ОРИТ, всегда должны рассматривать ошибки при заборе крови как возможный фактор этой формы гипонатриемии у ребенка, особенно если образец крови был взят на фоне инфузии 5% глюкозы [32].

Гипертоническая гипонатриемия. Гиперволемическая гипонатриемия связана с увеличенным внеклеточным объемом, возникает, когда идет задержка Na^+ и воды в организме, но задержка воды превышает выведение Na^+ [32, 41]. Для этой формы гипонатриемии характерен избыток осмотически активных неэлектролитных растворенных веществ во внеклеточной жидкости, при этом осмоляльность сыворотки повышается $> 295 \text{ мОsm}/\text{кг}$ [34, 38]. Гипертоническая гипонатриемия может быть вызвана инфузией маннитола, глюкозы, внутривенным введением рентгеноконтрастных веществ или низкомолекулярных декстранов, которые увеличивают осмоляльность сыворотки, приводят к перемещению воды из клеток и снижают концентрацию Na^+ в крови [18, 35].

Данная форма гипонатриемии часто возникает на фоне гипергликемии, которая приводит к осмотическому перемещению воды из внутриклеточного во внеклеточное пространство, тем самым разбавляя уровень Na^+ в сыворотке крови, которые можно рассчитать, скорректировав полученную концентрацию Na^+ на повышение уровня глюкозы [18]. Для определения истинной концентрации Na^+ в плазме крови с учетом гипергликемии применяется формула [1]:

Истинная концентрация Na^+ при гипергликемии = концентрация $\text{Na}^+ + 2, X$ (глюкоза крови ребенка, ммоль/л – 5,5 ммоль/л).

Диабетический кетоацидоз является наиболее распространенной причиной гиперволемической гипонатриемии у детей и подростков, где на каждые 10 ммоль/л глюкозы в крови уровень Na^+ в сыворотке возрастает на 1,6–2,4 ммоль/л [13].

Гипонатриемия с увеличенным общим содержанием Na^+ в организме часто возникает у детей с хронической почечной и печеночной недостаточностью, вторичной по отношению к гипоперfusionи почек, что приводит к высокой секреции альдостерона и снижению выделения жидкости [32].

Клинические проявления. Симптомы, связанные с гипонатриемией, разнообразны и обусловлены как тяжестью, так и скоростью падения концентрации Na^+ в плазме крови, а также сопутствующими заболеваниями или другими нарушениями электролитного баланса [18, 44, 47]. Проявления гипонатриемии

у детей и подростков могут быть более выражеными при концентрации $\text{Na}^+ < 125 \text{ ммоль/л}$ или при острой гипонатриемии (до 48 часов) [1, 13, 18]. Хроническая гипонатриемия (продолжительностью более 72 часов) у ребенка может проявляться как относительно бессимптомное состояние, даже в случаях, когда гипонатриемия является биохимически значимой [1, 13, 18, 43].

При острой гипонатриемии основным осложнением у детей и подростков следует считать развитие ГЭ с последующим повышением внутричерепного давления и возникновением ОГМ [18]. Они возникают в результате перемещения воды в головной мозг на фоне гипоосмоляльности сыворотки крови [26, 44]. Клинически у детей это проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, острой дыхательной недостаточностью, нарушением уровня сознания и судорогами [27, 30, 40, 44]. ОГМ, вторичный по отношению к повышенному внутричерепному давлению, может вызвать некардиогенный отек легких, который может привести к гипоксии и нарушению регуляции объема головного мозга, известному как синдром Аюса-Ариеффа [50].

Легкая хроническая гипонатриемия может быть связана с умеренным неврологическим дефицитом, который проявляется в слабости, вялости и когнитивной дисфункции [7, 13, 27, 30].

Коррекция гипонатриемии. Дети особенно восприимчивы к клинической гипонатриемии и ГЭ; в связи с этим, если интенсивная терапия не запаздывает, существует высокий риск развития ОГМ и летального исхода [7, 23, 31, 46]. Для предотвращения ОГМ случаи симптоматической гипонатриемии ($< 125 \text{ ммоль/л}$) требуют срочной коррекции уровня Na^+ за счет внутривенного назначения гипертонического раствора (3% NaCl) в дозе 2–5 мл/кг веса ребенка в течение 15–20 мин [22, 26, 46]. У детей эта стратегия эффективна и безопасна для устранения клинических признаков повышения внутричерепного давления в 50% случаев на фоне острой гипонатриемии в течение первого часа [18, 46].

ГЭ – это неотложное состояние, требующее раннего распознавания и лечения болюсом гипертонического 3% NaCl 2 мл/кг с максимальной дозой 100 мл [50]. Если симптомы ГЭ сохраняются, болюс следует повторять, но не более двух раз [50].

Исторически было рекомендовано вводить 3% NaCl только через центральный венозный доступ из-за опасений возникновения флебита [11]. Современные данные указывают на то, что гипертонический раствор можно безопасно назначать через периферические вены, что обеспечивает дополнительные преимущества, особенно в экстренных ситуациях, когда показано быстрое введение 3% NaCl [13].

Дефицит Na^+ у ребенка для проведения коррекции можно рассчитать по следующей формуле [4]:

$$\text{Дефицит } \text{Na}^+ = (142 - \text{концентрация } \text{Na}^+ \text{ в плазме крови, } \text{ммоль/л}) \cdot \text{масса тела} \cdot 0,2.$$

Скорость снижения гипонатриемии не должна быть ограничена у детей и подростков с острой гипонатриемией [40], однако скоростные пределы коррекции оправданы, если у врачей есть какая-либо неопределенность относительно того, является ли гипонатриемия хронической или острой [5]. Нельзя забывать, что достаточно быстрая коррекция может привести к развитию миелинолиза головного мозга (судороги, тетрапарез, двигательные расстройства) [10, 24, 40]. В связи с этим рекомендуется следующая схема повышения концентрации Na^+ у детей и подростков при острой гипонатриемии [4, 10, 22, 24, 40, 42]:

- на 0,5 ммоль/л в течение первого часа интенсивной терапии;
- на 10–12 ммоль/л в течение 24 часов;
- на 18 ммоль/л в течение 48 часов.

Необходимо особо подчеркнуть недопустимость резкого повышения уровня Na^+ в сыворотке крови (более чем на 0,5 ммоль/л) в течение первого часа при проведении интенсивной терапии, что является типичной ошибкой в условиях ОРИТ [24, 40].

В случае хронической гипонатриемии скорость снижения Na^+ рекомендована в пределах 6–10 ммоль/л в стуки [4, 22, 40]. Необходимо помнить: чем длительнее у ребенка сохранялась гипонатриемия (продолжительность более 72 часов), тем медленнее проводится ее коррекция, поскольку при быстром устранении хронической гипонатриемии имеется высокий риск осмотической демиелинизации структур головного мозга [1].

По другим рекомендациям, скорость инфузии гипертонического раствора должна повышать концентрацию Na^+ в плазме крови примерно на 1 ммоль/л в час до тех пор, пока у ребенка не наступит клинического улучшения, а уровень Na^+ в плазме крови не повысится до уровня 125–130 ммоль/л [27]. Согласно этим расчетам, 1 мл/кг 3% раствора NaCl повысит содержание Na^+ в плазме крови примерно на 1 ммоль/л [27]. Умножение дефицита Na^+ на 2 дает количество 3% NaCl [24].

Объем необходимого 3% NaCl также определяется дефицитом Na^+ , который рассчитывается с помощью следующего уравнения [24]:

Желаемая концентрация Na^+ в сыворотке – текущая концентрация Na^+ в сыворотке $\times 0,6 \times (\text{вес в кг})$.

Подход к лечению гипонатриемии зависит от объема жидкости у ребенка [50]. Детям, испытывающим гиповолемическую гипонатриемию с шоком, требуется инфузционная терапия с использованием 0,9% NaCl, раствора Рингера, плазмалита или других изотонических растворов для восстановления гемодинамической стабильности [50]. Лечение гиповолемической гипонатриемии варьируется в зависимости от этиологии [50]. Например, сердечную недостаточность можно лечить диуретиками, тогда как диализ можно использовать для лечения детей с терминальной стадией заболевания почек [50].

Хотя дети с тяжелой гипонатриемией нуждаются в срочном, частом и длительном мониторинге

из-за риска повторных изменений Na^+ , коррекция гипертоническим солевым раствором не показана в бессимптомных случаях [5]. У госпитализированных пациентов, проходящих острое лечение гипонатриемии, уровень Na^+ в сыворотке следует измерять каждые 4–6 часов [44]. Педиатрические руководства следуют аналогичному подходу для детей с тяжелыми симптомами ГЭ [46].

Гипернатриемия

Гипернатриемия – состояние, когда уровень Na^+ в сыворотке крови составляет более 145 ммоль/л, которое возникает из-за снижения жидкости относительно общего содержания Na^+ в организме ребенка [13, 19, 26]. Наличие гипернатриемии является независимым фактором риска смертности у детей и подростков, находящихся на лечении в ОРИТ [13, 27]. Как правило, дети с данным электролитным дисбалансом либо имеют острую патологию или обострение хронического заболевания, либо сопутствующую неврологическую патологию [27]. Гастроэнтерит продолжает оставаться важной причиной гипернатриемии у детей [26]. Новорожденные, особенно недоношенные, подвергаются особенно высокому риску развития гипернатриемии из-за их относительно небольшой массы тела, особенно при проведении инфузационной терапии солевыми растворами [26]. Гипернатриемия может быть связана с введением больших объемов 0,9% NaCl на догоспитальном этапе и в первые часы пребывания в ОРИТ [1].

Данный вид электролитного нарушения особенно характерен для детей и подростков с тяжелыми черепно-мозговыми травмами, где дисбаланс Na^+ часто бывает фатальным [1]. Ведущими причинами гипернатриемии у пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами являются синдром неадекватной секреции АДГ и центральный несахарный диабет [1].

Патофизиология. В физиологических условиях потребление и потеря воды должны быть сбалансированы, а для поддержания гомеостаза Na^+ почки регулируют концентрацию мочи в соответствии с потреблением и потерей соли [27, 32, 48]. Гипернатриемия возникает из-за нарушения баланса между потреблением воды и/или повышенной потерей воды из-за почечной, респираторной, кожной экскреции, в том числе потерями через ЖКТ [32, 48]. Менее распространенной причиной данного электролитного дисбаланса является острое отравление солью [50]. Важно отметить, что гипернатриемическое обезвоживание может быть результатом чрезмерной потери воды из-за таких состояний, как осмотический диурез или дефекты концентрации мочи [50].

Высвобождение АДГ происходит, когда осmolальность плазмы превышает 275–280 мОsm/кг, образование же максимально концентрированной мочи проявляется, когда осmolальность плазмы

превышает 290–295 мОsm/кг [27]. Жажды – еще одна линия защиты организма ребенка от гипернатриемии [27]. Если механизм жажды не нарушен и есть доступ к воде, у детей и подростков редко развивается истинная гипернатриемия [27]. В таком случае она может быть вызвана либо избыточным потреблением Na^+ , либо нарушением выведения этого электролита через почки [26, 48]. Поскольку устойчивая гипернатриемия может возникнуть только при притуплении или отсутствии чувства жажды, а также невозможности доступа к воде, группы наибольшего риска – это новорожденные, пациенты с нарушенным уровнем сознания и дети, находящиеся на ИВЛ [21].

Гипернатриемия приводит к оттоку жидкости из внутриклеточного пространства во внеклеточное, для поддержания осмотического равновесия, что вызывает кратковременную дегидратацию нейронов с возможным риском развития судорог и ОГМ [27]. В дальнейшем объем нейронов может уменьшиться на 10–15%, при этом значительно увеличивается внутриклеточное содержание Na^+ и K^+ , в результате чего происходят структурные изменения головного мозга [27].

Таким образом, гипернатриемия может возникнуть как при отсутствии дефицита Na^+ (чистая потеря воды) так и при его наличии (гипотоническая потеря жидкости) [21]. Гипертонический прирост Na^+ обычно является результатом терапевтических вмешательств или случайной нагрузки Na^+ [21].

Гиповолемическая гипернатриемия. Гиповолемическая гипернатриемия – это состояние, при котором ребенок теряет как воду, так и Na^+ ; однако потеря воды более существенна [48]. Присутствуют признаки и симптомы гиповолемии, такие как низкое артериальное давление, тахикардия, сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи, потеря веса [39, 48].

Гиперволемическая гипернатриемия. Гиперволемическая гипернатриемия у детей часто возникает во время интенсивного лечения шока и считается результатом ятрогенной нагрузки Na^+ [28]. Примерами ятрогенной перегрузки Na^+ являются инфузия гипертонического NaHCO_3 для лечения метаболического ацидоза, введение 3% NaCl для терапии черепно-мозговой травмы, использование 0,9% NaCl во время лечения гиперосмолярного гипергликемического состояния [28, 44]. Также причинами этой формы гипернатриемии может быть лечение тяжелобольных детей с отечным синдромом большими объемами солевых растворов с последующим применением петлевых диуретиков, а также интенсивная терапия пациентов, восстанавливающихся после острого повреждения почек [28]. У пациентов с гиперволемической гипернатриемией наблюдаются признаки перегрузки объемом, такие как периферические отеки и/или отек легких [48].

Клинические проявления. У большинства детей наблюдаются симптомы, указывающие на потерю жидкости, и клинические признаки обезвоживания

[39]. Однако важно помнить, что степень обезвоживания может быть недооценена у детей с гипернатриемией из-за перемещения воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное пространство [27, 32, 39]. Поэтому симптомы гипернатриемии являются вторичными по отношению к дисфункции ЦНС и наблюдаются, когда уровень Na^+ в сыворотке быстро превышает 160 ммоль/л [39]. У ребенка выявляется мышечный гипертонус с повышенными рефлексами и миоклонусом [39]. Для детей характерна раздражительность и возбуждение, которые могут прогрессировать до нарушения сознания вплоть до комы [22, 39]. Уровень и скорость нарушения сознания в первую очередь связаны с тяжестью гипернатриемии [48].

Пациенты с гипернатриемией часто имеют неспецифические симптомы, такие как тошнота, слабость, боли в животе и тахипноэ [21, 32]. Может отмечаться полиурия или полидипсия, или у детей могут быть очевидные признаки внепочечной потери жидкости [32]. В тяжелых случаях гипернатриемии могут возникать судороги, отек легких и шок из-за выраженной потери внутриклеточной жидкости [21, 32].

Острая гипернатриемия (в течение 48 часов) может привести к субарахноидальному кровоизлиянию со смертельным исходом; эти сосудистые осложнения чаще всего встречаются у новорожденных и детей первого года жизни [48]. Внемозговые осложнения включают острое повреждение почек, трансаминит, гипергликемию или гипогликемию, метаболический ацидоз и диссеминированное внутрисосудистое свертывание [19].

Дети и подростки с хронической гипернатриемией (более 48 часов или неизвестное время начала) менее склонны к развитию тяжелых неврологических симптомов из-за адаптивных реакций [48]. Однако адаптивные изменения к хронической гипернатриемии могут привести к развитию ОГМ и судорогам во время чрезмерно экстремально регидратации (быстрая коррекция Na^+ плазмы на ≥ 12 ммоль/л в сутки или $\geq 0,5$ ммоль/л в час), особенно у детей первого года жизни [48].

Коррекция гипернатриемии. Позднее распознавание и задержка лечения данного электролитного дисбаланса у детей и подростков может привести к тяжелой и длительной гипернатриемии с повышенным риском декомпенсации ЦНС (судороги и/или внутричерепное кровоизлияние) [19, 22]. Целью экстренной коррекции гипернатриемии в условиях ОРИТ является коррекция как уровня Na^+ в сыворотке крови, так и объема циркулирующей крови [21, 27]. Краеугольным камнем интенсивной терапии данного патологического состояния является обеспечение организма ребенка достаточным количеством жидкости для коррекции уровня Na^+ в сыворотке крови [21, 27].

В педиатрической практике рекомендуется снижать концентрацию Na^+ в сыворотке крови на $< 0,5$ ммоль/л в час или на $< 10-12$ ммоль/л в течение 24 часов, чтобы избежать ОГМ, судорог и

возможного летального исхода [9, 12, 17, 22]. При острой симптоматической гипернатриемии (в течение 48 часов) у детей и подростков агрессивная и быстрая коррекция Na^+ плазмы (снижение на 1–2 ммоль/л/ч в течение первых 6–8 часов, восстановление концентрации Na^+ до уровня 145 ммоль/л в течение 24 часов) улучшают прогноз, не увеличивая при этом риск ОГМ [13, 21, 22, 48]. Ретроспективная оценка базы данных «Medical Information Mart for Intensive Care-III (MIMIC-III)» показала, что быстрая коррекция острой гипернатриемии в детском и подростковом возрасте не была связана с более высоким риском ОГМ и не коррелировала с показателями летальности [16].

У детей с длительной (> 48 часов) гипернатриемией или ее неизвестной продолжительностью данный электролитный дисбаланс следует корректировать со скоростью $< 0,5$ ммоль/ч (12 ммоль/л в сутки) [21, 48].

Стартовая инфузционная терапия при гипернатриемической дегидратации должна проводиться с использованием 0,9% NaCl с целью восстановления внутрипросудистого объема [22]. Следует избегать раствора лактата Рингера, так как он может привести к быстрому снижению уровня Na^+ в сыворотке крови [22]. Концентрация Na^+ в инфузионных растворах должна быть скорректирована в соответствии с концентрацией Na^+ в сыворотке [22]. После восполнения потерь жидкости рекомендуются гипотонические растворы с более низким содержанием Na^+ (75 ммоль/л при тяжелой гипернатриемии и 30 ммоль/л в легких случаях), чтобы постепенно корректировать концентрацию Na^+ в сыворотке крови [50].

Снижение концентрации натрия в плазме крови на фоне инфузии определенного раствора может быть рассчитано по формуле [1]:

Изменение концентрации Na^+ в плазме крови = концентрация Na^+ в растворе – концентрация Na^+ в плазме крови пациента)/общий объем жидкости в организме ребенка.

Для оценки минимального количества жидкости необходимо скорректировать содержание Na^+ в сыворотке крови с помощью следующего уравнения [27, 50]:

$$\text{Дефицит свободной воды (мл)} = 4 \text{ мл}/\text{кг} \cdot \\ \cdot (\text{вес в кг}) \cdot \text{желаемое изменение содержания } \text{Na}^+ \\ \text{в сыворотке крови в ммоль/л.}$$

Эту формулу можно применять для лечения пациентов в ситуациях, когда дети испытывают гипернатриемическую дегидратацию и нуждаются в дополнительной жидкости [50].

Одним из способов профилактики гипонатриемии при проведении инфузционной терапии является использование двух разных растворов с различной концентрацией Na^+ , например, 5% глюкозы и 0,9% NaCl [22, 26]. Если уровень Na^+ в сыворотке быстро снижается, скорость 5% глюкозы должна быть увеличена [22, 26]. Быстрое снижение уровня Na^+ в сыворотке может спровоцировать судороги как проявление ОГМ, требующее острой коррекции с помощью инфузии 3% NaCl в дозе 4 мл/кг [22, 26].

Пациентам следует вводить внутривенно гипотонический раствор (0,45% NaCl) при хронической гипернатриемии, если дети не могут усваивать воду перорально [21].

Дети с гипернатриемической дегидратацией должны сначала получать внутривенные изотонические растворы для восстановления внутрисосудистого объема и перфузии тканей [50]. При наличии признаков нарушения кровообращения следует провести инфузционную терапию с использованием физиологического раствора или коллоидных растворов, прежде чем восполнить дефицит жидкости [21, 27]. С целью коррекции гиповолемии на фоне гипернатриемии необходимо использовать только гипоосмолярные растворы с низкой концентрацией Na^+ (например, дисоль) [1, 27].

Уровень Na^+ в сыворотке следует измерять не реже двух раз в день у детей без клинической симптоматики и не реже одного раза в 4 часа у симптоматических пациентов [12, 27]. Необходимо начать пероральную гидратацию, как только она станет возможной, при этом следует избегать простой воды или гипотонических жидкостей [22, 27].

В заключение необходимо отметить, что методы интенсивной терапии тяжелой гипернатриемии в

педиатрической практике в значительной степени ограничены и одного лишь исключения из инфузии натрий-содержащих препаратов, к сожалению, бывает недостаточно.

Заключение

Гипо- и гипернатриемия у детей и подростков являются частыми патологическими состояниями, особенно во время нахождения пациентов в условиях ОРИТ. Диагностика дисбаланса Na^+ в педиатрической практике не должна вызывать затруднений. В данном случае следует полагаться на лабораторные показатели, а не на клиническую симптоматику, которая при этом электролитном дисбалансе является неспецифической. Большие трудности могут возникнуть при медикаментозной коррекции низкого или высокого содержания Na^+ в организме ребенка, где большое значение играют скорость нормализации Na^+ в сыворотке крови и объемы инфузационной терапии. Важное значение при интенсивной терапии гипо- и гипернатриемии в детском и подростковом возрасте имеет четкое понимание и различие патофизиологических форм дисбаланса данного электролита.

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

The contribution of the authors. All authors contributed equally to the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Пшенисов К. В., Александрович Ю. С. Расстройства баланса натрия и его коррекция у детей с тяжелой сочетанной травмой // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – № 5 (2). – С. 64–70.
- Agarwal N., Rao Y., Saxena R. et al. Profile of serum electrolytes in critically ill children: A prospective study // Indian J Child Health. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 128–132. <https://doi.org/10.32677/IJCH.2018.v05.i02.014>.
- Al-Sofyani K. A. Prevalence and clinical significance of hyponatremia in pediatric intensive care // J Pediatr Intensive Care. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 130–137. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676635>.
- Ályarez L. E., González C. E. Pathophysiology of sodium disorders in children // Rev Chil Pediatr. – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 269–280. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062014000300002>.
- Andersen C., Afshari A. Impact of perioperative hyponatremia in children: A narrative review // World J Crit Care Med. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 95–101. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v3.i4.95>.
- Baumer-Harrison C., Breza J. M., Sumners C. et al. Sodium Intake and Disease: Another Relationship to Consider // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 535. <https://doi.org/10.3390/nu15030535>.
- Berhanu Y., Yusuf T., Mohammed A. et al. Hyponatremia and its associated factors in children admitted to the pediatric intensive care unit in eastern Ethiopia: a cross-sectional study // BMC Pediatr. – 2023. – Vol. 23. – P. 310. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04118-7>.
- Bockenhauer D., Zieg J. Electrolyte disorders // Clin Perinatol. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 575–590. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.05.007>.

REFERENCES

- Pshenisnov K.V., Alexandrovich Yu.S. Sodium balance disorders and its correction in children with severe combined trauma. *Russian Bulletin of pediatric surgery, anesthesiology and intensive care*, 2014. vol. 5, no. 2, pp. 64–70. (In Russ.).
- Agarwal N., Rao Y., Saxena R. et al. Profile of serum electrolytes in critically ill children: A prospective study. *Indian J child Health*, 2018, vol. 5, no. 2, pp. 128–132. <https://doi.org/10.32677/IJCH.2018.v05.i02.014>.
- Al-Sofyani K. A. Prevalence and clinical significance of hyponatremia in pediatric intensive care. *J Pediatr Intensive Care*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 130–137. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676635>.
- Ályarez L. E., González C. E. Pathophysiology of sodium disorders in children. *Rev Chil Pediatr*, 2014, vol. 85, no. 3, pp. 269–280. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062014000300002>.
- Andersen C., Afshari A. Impact of perioperative hyponatremia in children: A narrative review. *World J Crit Care Med*, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 95–101. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v3.i4.95>.
- Baumer-Harrison C., Breza J. M., Sumners C. et al. Sodium Intake and Disease: Another Relationship to Consider. *Nutrients*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 535. <https://doi.org/10.3390/nu15030535>.
- Berhanu Y., Yusuf T., Mohammed A. et al. Hyponatremia and its associated factors in children admitted to the pediatric intensive care unit in eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*, 2023, vol. 23, pp. 310. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04118-7>.
- Bockenhauer D., Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol*, 2014, vol. 41, no. 3, pp. 575–590. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.05.007>.

9. Bolat F., Oflaz M. B., Güven A. S. et al. What is the safe approach for neonatal hypernatremic dehydration? A retrospective study from a neonatal intensive care unit // *Pediatr Emerg Care*. – 2013. – Vol. 29, № 7. – P. 808–813. <https://doi.org/10.1097/pec.0b013e3182983bac>.
10. Braun M. M., Barstow C. H., Pyzocha N. J. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia // *Am Fam Physician*. – 2015. – Vol. 91, № 5. – P. 299–307.
11. Brenkert T. E., Estrada C. M., McMorrow S. P. et al. Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department // *Pediatr Emerg Care*. – 2013. – Vol. 29. – P. 71–73.
12. Bruno J., Canada N., Canada T. et al. ASPEN fluids, electrolytes, and acid-base disorders handbook. 2nd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2020.
13. Bulloch M. N., Cardinale-King M., Cogle S. et al. Correction of electrolyte abnormalities in critically ill patients // *Intensive Care Research*. – 2024. – Vol. 4. – P. 19–37. <https://link.springer.com/article/10.1007/s44231-023-00054-3>.
14. Carandang F., Anglemeyer A., Longhurst C. A. et al. Association between maintenance fluid tonicity and hospital-acquired hyponatremia // *J Pediatr*. – 2013. – Vol. 163. – P. 1646–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.020>.
15. Carcillo J. A. Intravenous fluid choices in critically ill children // *Curr Opin Crit Care*. – 2014. – Vol. 20. – P. 396–401. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000119>.
16. Chauhan K., Patharanitima P., Patel N. et al. Rate of correction of hypernatremia and health outcomes in critically ill patients // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2019. – Vol. 14. – P. 656–63. <https://doi.org/10.2215/CJN.10640918>.
17. Didsbury M., See E. J., Cheng D. R. et al. Correcting hypernatremia in children // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2023. – Vol. 18, № 3. – P. 306–314. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000077>.
18. Dineen R., Thompson C. J., Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management // *Clin Med (Lond)*. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 263–269. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-263>.
19. Durran N. R., Imam A. A., Soni N. Hypernatremia in newborns: A practical approach to management // *Biomed Hub*. – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. 55–69. <https://doi.org/10.1159/000524637>.
20. Grissinger M. Hyponatremia and death in healthy children from plain dextrose and hypotonic saline solutions after surgery // *PT*. – 2013. – Vol. 38. – P. 364–388.
21. Kim S. W. Hypernatremia: successful treatment // *Electrolyte Blood Press*. – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 66–71. <https://doi.org/10.5049/EBP.2006.4.2.66>.
22. Malbrain M., Wong A., Nasa P. et al. Rational use of intravenous fluids in critically ill patients. – 2023. – P. 395–410. URL: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/86123>.
23. McInerny T. K. American Academy of Pediatrics textbook of pediatric care // American Academy of Pediatrics. – 2017. URL: https://archive.org/details/americanacademyo0000unse_m9a2.
24. Meyers R. S. Pediatric fluid and electrolyte therapy // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 204–211. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.4.204>.
25. Minegishi S., Luft F. C., Titze J. et al. Sodium handling and interaction in numerous organs // *Am J Hypertens*. – 2020. – Vol. 33, № 8. – P. 687–694. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa049>.
26. Moritz M. L., Ayus J. C. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia // *Pediatr Rev*. – 2002. – Vol. 23, № 11. – P. 371–380. PMID: 12415016.
27. Moritz M. L., Ayus J. C. Management of hyponatremia in various clinical situations // *Curr Treat Options Neurol*. – 2014. – Vol. 16. – P. 310. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0310-9>.
28. Morkos M., Fam M., Goel M. et al. Protracted acute hypervolemic hypernatremia unmasked after vasopressin therapy: case report, literature review, and proposed algorithmic approach // *AACE Clin Case Rep*. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 95–98. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0363>.
29. Naseem F., Saleem A., Maher I. A. et al. Electrolyte imbalance in critically ill paediatric patients // *Pak J Med Sci*. – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 1093–1098. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.286>.
30. Park S. W., Shin S. M., Jeong M. et al. Hyponatremia in children with respiratory infections: a cross-sectional analysis of a cohort of 3938 patients // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 16494. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34703-1>.
31. Peri A. Morbidity and mortality of hyponatremia // *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. – 2019. – Vol. 52. – P. 36–48. <https://doi.org/10.1159/000493235>.
32. Pfennig C. L., Slovis C. M. Sodium disorders in the emergency department: a review of hyponatremia and hypernatremia // *Emerg Med Pract*. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 1–26. PMID: 23114652.
9. Bolat F., Oflaz M. B., Güven A. S. et al. What is the safe approach for neonatal hypernatremic dehydration? A retrospective study from a neonatal intensive care unit // *Pediatr Emerg Care*, 2013, vol. 29, no. 7, pp. 808–813. <https://doi.org/10.1097/pec.0b013e3182983bac>.
10. Braun M. M., Barstow C. H., Pyzocha N. J. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia // *Am Fam Physician*, 2015, vol. 91, no. 5, pp. 299–307.
11. Brenkert T. E., Estrada C. M., McMorrow S. P. et al. Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department // *Pediatr Emerg Care*, 2013, vol. 29, pp. 71–73.
12. Bruno J., Canada N., Canada T. et al. ASPEN fluids, electrolytes, and acid-base disorders handbook. 2nd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2020.
13. Bulloch M. N., Cardinale-King M., Cogle S. et al. Correction of electrolyte abnormalities in critically ill patients // *Intensive Care Research*, 2024, vol. 4, pp. 19–37. <https://link.springer.com/article/10.1007/s44231-023-00054-3>.
14. Carandang F., Anglemeyer A., Longhurst C. A. et al. Association between maintenance fluid tonicity and hospital-acquired hyponatremia // *J Pediatr*, 2013, vol. 163, pp. 1646–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.020>.
15. Carcillo J. A. Intravenous fluid choices in critically ill children // *Curr Opin Crit Care*, 2014, vol. 20, pp. 396–401. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000119>.
16. Chauhan K., Patharanitima P., Patel N. et al. Rate of correction of hypernatremia and health outcomes in critically ill patients // *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, vol. 14, pp. 656–63. <https://doi.org/10.2215/CJN.10640918>.
17. Didsbury M., See E. J., Cheng D. R. et al. Correcting hypernatremia in children // *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, vol. 18, no. 3, pp. 306–314. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000077>.
18. Dineen R., Thompson C. J., Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management // *Clin Med (Lond)*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 263–269. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-263>.
19. Durran N. R., Imam A. A., Soni N. Hypernatremia in newborns: A practical approach to management // *Biomed Hub*, 2022, vol. 7, no. 2, pp. 55–69. <https://doi.org/10.1159/000524637>.
20. Grissinger M. Hyponatremia and death in healthy children from plain dextrose and hypotonic saline solutions after surgery // *PT*, 2013, vol. 38, pp. 364–388.
21. Kim S. W. Hypernatremia: successful treatment // *Electrolyte Blood Press*, 2006, vol. 4, no. 2, pp. 66–71. <https://doi.org/10.5049/EBP.2006.4.2.66>.
22. Malbrain M., Wong A., Nasa P. et al. Rational use of intravenous fluids in critically ill patients, 2023, pp. 395–410. URL: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/86123>.
23. McInerny T. K. American Academy of Pediatrics textbook of pediatric care // American Academy of Pediatrics, 2017. URL: https://archive.org/details/americanacademyo0000unse_m9a2.
24. Meyers R. S. Pediatric fluid and electrolyte therapy // *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 204–211. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.4.204>.
25. Minegishi S., Luft F. C., Titze J. et al. Sodium handling and interaction in numerous organs // *Am J Hypertens*, 2020, vol. 33, no. 8, pp. 687–694. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa049>.
26. Moritz M. L., Ayus J. C. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia // *Pediatr Rev*, 2002, vol. 23, no. 11, pp. 371–380. PMID: 12415016.
27. Moritz M. L., Ayus J. C. Management of hyponatremia in various clinical situations // *Curr Treat Options Neurol*, 2014, vol. 16, pp. 310. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0310-9>.
28. Morkos M., Fam M., Goel M. et al. Protracted acute hypervolemic hypernatremia unmasked after vasopressin therapy: case report, literature review, and proposed algorithmic approach // *AACE Clin Case Rep*, 2019, vol. 5, no. 2, pp. 95–98. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0363>.
29. Naseem F., Saleem A., Maher I. A. et al. Electrolyte imbalance in critically ill paediatric patients // *Pak J Med Sci*, 2019, vol. 35, no. 4, pp. 1093–1098. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.286>.
30. Park S. W., Shin S. M., Jeong M. et al. Hyponatremia in children with respiratory infections: a cross-sectional analysis of a cohort of 3938 patients // *Sci Rep*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 16494. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34703-1>.
31. Peri A. Morbidity and mortality of hyponatremia // *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 2019, vol. 52, pp. 36–48. <https://doi.org/10.1159/000493235>.
32. Pfennig C. L., Slovis C. M. Sodium disorders in the emergency department: a review of hyponatremia and hypernatremia // *Emerg Med Pract*, 2012, vol. 14, no. 10, pp. 1–26. PMID: 23114652.

33. Robertson G., Carrihill M., Hatherill M. et al. Relationship between fluid management, changes in serum sodium and outcome in hypernatraemia associated with gastroenteritis // *J Paediatr Child Health*. – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 291–296. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01061.x>.
34. Rondon H., Badireddy M. Hyponatremia. *StatPearls*, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/> (accessed: 10.10.24).
35. Rondon-Berrios H., Agaba E. I., Tzamaloukas A. H. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management // *Int Urol Nephrol*. – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 2153–2165. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0839-2>.
36. Rukesh C. C., Shalini B. Correlation between serum electrolytes and clinical outcome in children admitted to PICU // *IOSR J Dent Med Sci*. – 2017. – Vol. 16, № 11. – P. 24–27. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns8.12674>.
37. Sachdev A., Pandharikar N., Gupta D. et al. Hospital-acquired hyponatremia in the pediatric intensive care unit // *Indian J Crit Care Medicine: Peer-reviewed Official Publication Indian Soc Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 21, № 9. – P. 599. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_131_17.
38. Sahay M., Sahay R. Hyponatremia: a practical approach // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 760–771. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320>.
39. Sonani B., Naganathan S., Al-Dhahir M. A. Hypernatremia. *StatPearls*, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441960>.
40. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia // *Nephrol Dial Transplant*. – 2014. – Vol. 2. – P. 1–39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040>.
41. Sterns R. H. Disorders of plasma sodium- causes, consequences and correction // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 55–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404489>.
42. Tandukar S., Sterns R. H., Rondon-Berrios H. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia by ≤ 10 mEq/L per day // *Kidney*. – 2021. – Vol. 2. – P. 1415–1423. <https://doi.org/10.34067/KID.0004402021>.
43. Thompson C. J. Hyponatraemia: new associations and new treatments // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 1–3. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0374>.
44. Tinawi M. Hyponatremia and hypernatremia: a practical guide to disorders of water balance // *Archives of Internal Medicine Research*. – 2020. – Vol. 3. – P. 074–095. <https://doi.org/10.26502/aimr.0025>.
45. Tzoulis P., Bagkeris E., Bouloux P. M. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2014. – Vol. 81. – P. 401–407. <https://doi.org/10.1111/cen.12429>.
46. Tzoulis P. Prevalence, prognostic value, pathophysiology, and management of hyponatraemia in children and adolescents with COVID-19 // *Acta Biomed.* – 2021. – Vol. 92, № 5. – P. 2021474. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.12330>.
47. Verbalis J. G., Goldsmith S. R., Greenberg A. et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations // *The American Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 126. – P. 1–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>.
48. Yun G., Baek S. H., Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: clinical perspectives // *Korean J Intern Med*. – 2023. – Vol. 38, № 3. – P. 290–302. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.346>.
49. Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children // *Front Pediatr*. – 2017. – Vol. 5. – P. 213. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00213>.
50. Zieg J., Ghose S., Raina R. Electrolyte disorders related emergencies in children // *BMC Nephrol*. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 282. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03725-5>.
33. Robertson G., Carrihill M., Hatherill M. et al. Relationship between fluid management, changes in serum sodium and outcome in hypernatraemia associated with gastroenteritis // *J Paediatr Child Health*, 2007, vol. 43, no. 4, pp. 291–296. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01061.x>.
34. Rondon H., Badireddy M. Hyponatremia. *StatPearls*, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/> (accessed: 10.10.24).
35. Rondon-Berrios H., Agaba E. I., Tzamaloukas A. H. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol*, 2014, vol. 46, no. 11, pp. 2153–2165. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0839-2>.
36. Rukesh C. C., Shalini B. Correlation between serum electrolytes and clinical outcome in children admitted to PICU // *IOSR J Dent Med Sci*, 2017, vol. 16, no. 11, pp. 24–27. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns8.12674>.
37. Sachdev A., Pandharikar N., Gupta D. et al. Hospital-acquired hyponatremia in the pediatric intensive care unit. *Indian J Crit Care Medicine: Peer-reviewed Official Publication Indian Soc Crit Care Med.*, 2017, vol. 21, no. 9, pp. 599. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_131_17.
38. Sahay M., Sahay R. Hyponatremia: a practical approach. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, vol. 18, no. 6, pp. 760–771. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320>.
39. Sonani B., Naganathan S., Al-Dhahir M. A. Hypernatremia. *StatPearls*, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441960>.
40. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, vol. 2, pp. 1–39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040>.
41. Sterns R. H. Disorders of plasma sodium- causes, consequences and correction. *N Engl J Med*, 2015, vol. 372, pp. 55–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404489>.
42. Tandukar S., Sterns R. H., Rondon-Berrios H. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia by ≤ 10 mEq/L per day. *Kidney*, 2021, vol. 2, pp. 1415–1423. <https://doi.org/10.34067/KID.0004402021>.
43. Thompson C. J. Hyponatraemia: new associations and new treatments. *Eur J Endocrinol*, 2010, vol. 162, no. 1, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0374>.
44. Tinawi M. Hyponatremia and hypernatremia: a practical guide to disorders of water balance. *Archives of Internal Medicine Research*, 2020, vol. 3, pp. 074–095. <https://doi.org/10.26502/aimr.0025>.
45. Tzoulis P., Bagkeris E., Bouloux P. M. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, vol. 81, pp. 401–407. <https://doi.org/10.1111/cen.12429>.
46. Tzoulis P. Prevalence, prognostic value, pathophysiology, and management of hyponatraemia in children and adolescents with COVID-19. *Acta Biomed*, 2021, vol. 92, no. 5, pp. 2021474. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.12330>.
47. Verbalis J. G., Goldsmith S. R., Greenberg A. et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American Journal of Medicine*, 2013, vol. 126, P. 1–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>.
48. Yun G., Baek S. H., Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: clinical perspectives. *Korean J Intern Med*, 2023, vol. 38, no. 3, pp. 290–302. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.346>.
49. Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children. *Front Pediatr*, 2017, vol. 5, pp. 213. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00213>.
50. Zieg J., Ghose S., Raina R. Electrolyte disorders related emergencies in children. *BMC Nephrol*, 2024, vol. 25, no. 1, pp. 282. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03725-5>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

ГБУЗ СК «Краевой клинический перинатальный центр № 1»,
355029, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1

ГБУЗ СК «Шпаковская районная больница»,
356240, Россия, г. Михайловск, ул. Ленина, д. 1

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Stavropol State Medical University,
310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia

Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1,
3/1, Semashko str., Stavropol, 355029, Russia

Shpakovskaya District Hospital,
1, Lenina str., Mikhailovsk, 356240, Russia

ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница»,
355029, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

ГБУЗ СК «Городская больница скорой помощи»,
355040, Россия, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, д. 17

Быков Юрий Витальевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

Обедин Александр Николаевич

д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: volander@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9990-7272

Муравьева Алла Анатольевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4460-870X

Фишер Василий Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: vvfisher26@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1494-1613

Волков Евгений Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: volkov26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Яцук Иван Викторович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5482-8581

Зинченко Олег Николаевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4729-5101

Stavropol Regional Clinical Hospital,
3, Semashko str., Stavropol, 355029, Russia

Stavropol Emergency Hospital,
17, Tukhachevsky str., Stavropol, 355040, Russia

Bykov Yuri V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823

Obedin Alexander N.

Dr. of Sci. (Med.) Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: volander@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9990-7272

Muravyeva Alla A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: muravyeva81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4460-870X

Fischer Vasily V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: vvfisher26@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Volkov Evgeny V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: volkov26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9841-6930

Yatsuk Ivan V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5482-8581

Zinchenko Oleg V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University.

E-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4729-5101



Роль регионарных методик анестезии в терапии пояснично-крестцовой плексопатии после аорто-бедренного бифуркационного протезирования (клиническое наблюдение)

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

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

² Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 02.09.2024 г.; дата рецензирования 03.09.2024 г.

Цель – продемонстрировать эффективность методик регионарной анестезии в лечении ишемической пояснично-крестцовой плексопатии после сосудистой операции.

Введение. Частота ишемических осложнений при операциях на инфраrenalном отделе аорты составляет менее 1%. Стойкость и выраженность неврологической симптоматики, а также малая эффективность терапии могут негативно влиять на результат хирургического вмешательства.

Материалы и методы. У пациента 66 лет на первые сутки после плановой симультанной операции аорто-бедренного бифуркационного протезирования и холецистэктомии по поводу аневризмы инфраrenalного отдела аорты и калькулезного холецистита в условиях ингаляционной анестезии развилась клиника левосторонней пояснично-крестцовой плексопатии, сопровождающаяся левосторонней нижней моноплегией, мозаичными нарушениями чувствительности и выраженным болевым синдромом.

Результаты. На фоне базисной терапии (ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные средства, наркотические анальгетики), на вторые сутки после операции выполнены поперечно-плоскостная блокада (ТАР-блок) нервов передней брюшной стенки справа и блокада перикардиальной группы нервов (PENG-блок) слева, что привело к быстрому регрессу болевого синдрома и возможности активизации пациента. На 7-е, 11-е и 16-е сутки послеоперационного периода нейротрофическая терапия и комплексная реабилитация дополнены интервенционными методиками терапии болевого синдрома, что, помимо эффективного купирования непосредственно боли, привело к регрессу неврологического дефицита. На 22-е сутки послеоперационного периода пациент выписан из стационара с минимальным двигательным дефицитом в левой нижней конечности.

Выводы. Данный случай осложненного течения послеоперационного периода аорто-бедренного бифуркационного протезирования и холецистэктомии демонстрирует эффективность интервенционных методов терапии пояснично-крестцовой плексопатии ишемического генеза, что привело к быстрому регрессу неврологического дефицита на фоне купирования болевого синдрома и расширения возможностей реабилитации.

Ключевые слова: пояснично-крестцовое сплетение, сосудистая хирургия, блокада нервов, регионарная анестезия

Для цитирования: Паромов К. В., Свирский Д. А., Неледова Л. А., Киров М. Ю. Роль регионарных методик анестезии в терапии пояснично-крестцовой плексопатии после аорто-бедренного бифуркационного протезирования (клиническое наблюдение) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 89–97. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-89-97>.

The role of regional anesthesia techniques in the treatment of lumbosacral plexopathy after aorto-femoral bifurcation prosthetics (clinical case)

KONSTANTIN V. PAROMOV^{1*}, DMITRIY A. SVIRSKIY², LYUDMILA A. NELEDOVA^{1,2}, MIKHAIL YU. KIROV^{1,2}

¹ Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Received 02.09.2024; review date 03.09.2024

The objective was to demonstrate the effectiveness of regional anesthesia techniques in the treatment of ischemic lumbosacral plexopathy after vascular surgery.

Introduction. The frequency of ischemic complications after infrarenal aortic surgery is less than 1%. The persistence and severity of neurological symptoms, as well as the low effectiveness of therapy, can negatively affect the result of surgical intervention.

Materials and methods. A 66-year-old patient on the first day after an elective simultaneous aorto-femoral bifurcation prosthetics and cholecystectomy due to an aneurysm of the infrarenal aorta and calculous cholecystitis under inhalation anesthesia had symptoms of left-sided lumbosacral plexopathy, manifesting with left-sided inferior monoplegia, mosaic sensitivity disorders and severe pain syndrome.

Results. During routine pain therapy (acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids), on the second day after surgery, a transverse abdominis plane block (ТАР-block) on the right side and pericapsular nerve group block (PENG-block) on the left side were performed, that led to a rapid regression of acute postoperative pain and restoration of patient mobility. On the 7th, 11th and 16th days after surgery, neurotrophic therapy and comprehensive rehabilitation were supplemented with interventional pain therapy techniques, which provided not only effective pain relief, but also rapid improvement of neurological symptoms. On the 22nd day of postoperative period, the patient was discharged from the hospital with slight motor deficit in the left leg.

Conclusions. The case describes complicated course of the postoperative period after aorto-femoral bifurcation prosthetics and cholecystectomy and effectiveness of the interventional therapy for lumbosacral plexopathy of ischemic origin. This strategy led to a rapid regression of neurological deficit in parallel with relief of acute postoperative pain and expansion of rehabilitation opportunities.

Keywords: lumbosacral plexus, vascular surgery, nerve blocks, regional anesthesia

For citation: Paromov K. V., Svirskii D. A., Neledova L. A., Kirov M. Yu. The role of regional anesthesia techniques in the treatment of lumbosacral plexopathy after aorto-femoral bifurcation prosthetics (clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 89–97. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-89-97>.

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

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

Введение

К методикам хирургического лечения аневризм брюшной аорты относят эндоваскулярные и открытые реконструктивные операции. Согласно данным крупных регистров, летальность после операций по поводу неосложненной аневризмы инфрааортального отдела брюшной аорты не превышает 1% [9], однако их относят к хирургическим вмешательствам высокого операционного риска.

Неврологические осложнения операций на брюшной аорте редки (менее 1%) и непредсказуемы, однако ассоциируются с плохим неврологическим прогнозом и могут быть потенциально фатальны [5]. Ввиду обширного анастомозирования и богатой артериальной сети кровоснабжения малого таза перевязка висцеральных ветвей брюшной аорты, в частности, внутренней подвздошной артерии в интраоперационном периоде, как правило, не ведет к значимому нарушению кровотока [6] и может использоваться для контроля над кровотечением [17]. Тем не менее, в ряде случаев эмболизация или перевязка внутренней подвздошной артерии опасны; есть данные, что у некоторых пациентов после эндоваскулярного протезирования брюшной аорты отмечаются стойкие симптомы недостаточности кровообращения в бассейнах висцеральных ветвей брюшной аорты [1, 7]. Кроме того, в литературе описаны случаи ишемической плексопатии поясничного сплетения даже после временного пережатия подвздошной артерии в ходе трансплантации почки [14]. Еще одним клиническим следствием ятрогенной ишемии в бассейне внутренней подвздошной артерии является повреждение ягодичных мышц со вторичным инфицированием и сепсисом, что может привести к неблагоприятному исходу [6].

Тем не менее, в настоящий момент в литературе отсутствует описание фармакологических методов, которые могли бы значимо снизить выраженность данных осложнений. С профилактической точки зрения может оказаться целесообразной интраоперационная оценка ретроградного кровотока по внутренней подвздошной артерии для прогнозирования возможности его компенсации при эмболизации или перевязке этого сосуда [4], но арсенал лечебных мероприятий остается ограниченным. Основной методикой, которая может повлиять на клинические исходы, является реабилитация, направленная на увеличение силы пораженных мышц, сохранение подвижности суставов и восстановление походки [16].

Цель описания данного клинического случая: анализ эффективности методик регионарной анестезии в лечении ишемической пояснично-крестцовой плексопатии в сосудистой хирургии.

Клинический случай

Пациент П., 66 лет (масса 77 кг, рост 179 см) поступил в ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е. Е. Волосевич» с диагнозом: «Мультификальный атеросклероз, аневризма инфрааортального отдела аорты с распространением на подвздошные артерии (III тип), желчекаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит». В структуре сопутствующей патологии отмечены ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (2000), состояние после аортокоронарного шунтирования (2022), хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии с сохраненной фракцией выброса, гипертоническая болезнь III степени, риск 4, хронический гастрит, киста правой почки, хроническая болезнь почек I стадии, дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника, железодефицитная анемия, псориаз вне обострения.

Из анамнеза – много лет работал механиком на морском судне с регулярными выходами в море, около 30 лет назад перенес травму во время ремонта судна – упал с высоты 5–6 метров на левый бок, за медицинской помощью не обращался. После травмы периодически отмечал сковывающие резкие боли, преимущественно в утренние часы, до 4–5 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), локализованные в проекции левого тазобедренного сустава, без ограничения двигательной функции и иррадиации. Облегчение вызывали самомассаж и физическая активность, анальгетики пациент принимал эпизодически.

27.07.2022 г. выполнена плановая симультанная операция – лапаротомия, резекция аневризмы аорты, аорто-бедренное бифуркационное протезирование и холецистэктомия, дренирование брюшной полости. Хирургическое вмешательство проводили в условиях ингаляционной анестезии севофлураном с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), течение анестезии без особенностей. Кровопотеря оценена в 800 мл, объем периоперационной инфузии составил 4753 мл, диурез – 1100 мл. Длительность операции составила 4 часа 50 мин. Сразу после вмешательства пациент в стабильном состоянии на фоне ИВЛ транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Нейроаксиальные методики анестезии в данном случае не применяли ввиду наличия псориатической бляшки в области грудного отдела позвоночника. Экстубация трахеи проведена через 5 часов после операции, признаков гемодинамической нестабильности и дыхательной недостаточности не отмечено, темп диуреза превышал 1 мл/кг/ч.

При пробуждении на фоне стабильного соматического статуса у пациента манифестируала левосторонняя нижняя моноплегия с низким мышечным

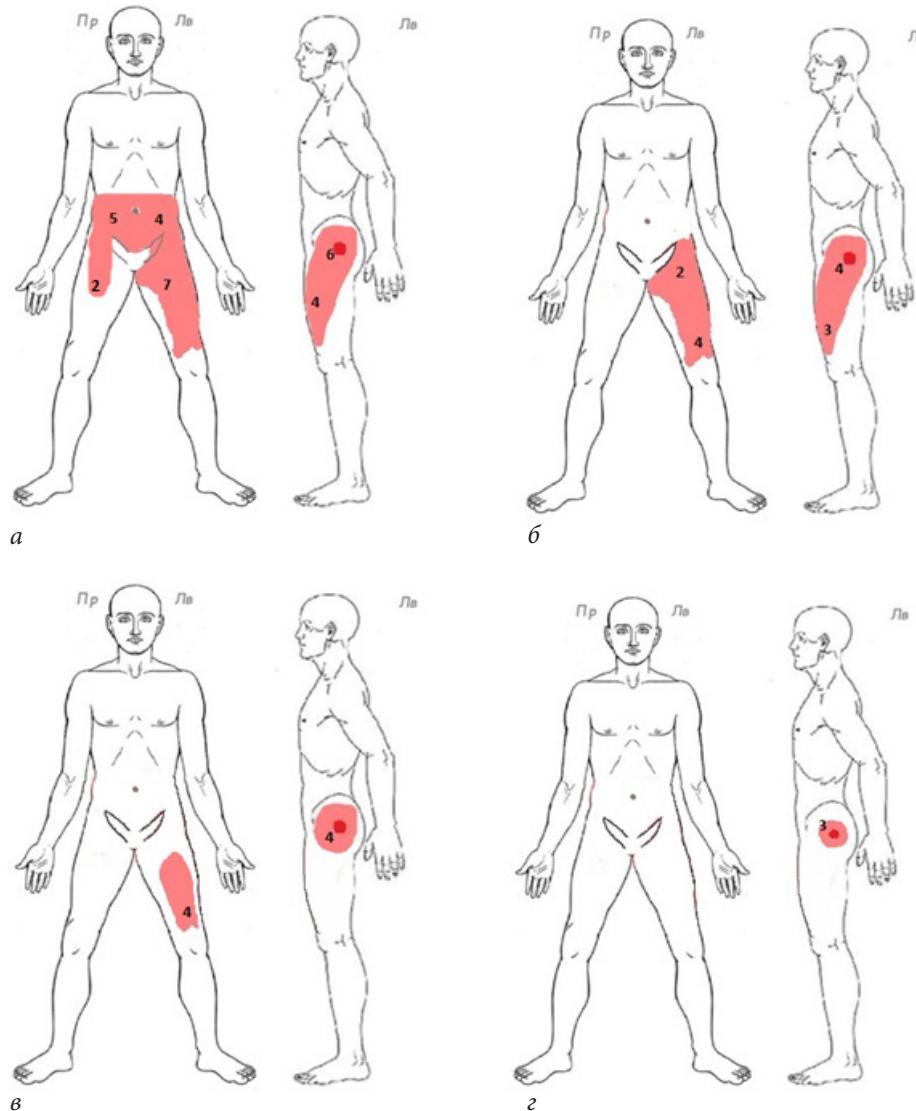


Рис. 1. Интенсивность и локализация послеоперационного болевого синдрома в покое на 2-е (а), 7-е (б), 11-е (в) и 16-е (г) сутки послеоперационного периода. Цветом выделена зона болевой чувствительности, цифра – выраженная боль, оцененная по цифровой рейтинговой шкале

Fig. 1. Severity and localization of acute postoperative pain syndrome at rest on postoperative day 2 (a), 7 (б), 11 (в) and 16 (г). Color-map area of pain, number is pain severity, measured by numeric rating scale

тонусом и мозаичным нарушением чувствительности, преимущественно на коже латеральной поверхности бедра и голени. Двигательных нарушений и изменения чувствительности кожи правой нижней конечности не отмечено. Кроме того, пациент отмечал умеренную по интенсивности тупую боль ноющего характера в зоне стояния дренажей по правому флангу живота и слабую по интенсивности боль в области правого бедра (рис. 1, а). Пассивные движения в левом тазобедренном суставе приводили к усилению болевого синдрома, максимальная интенсивность боли отмечена в области самого сустава с иррадиацией боли по передней и латеральной поверхности бедра, а также заднебоковую поверхность ягодичной области. Кроме того, отмечено снижение тактильной, температурной и болевой чувствительности на коже передней поверхности бедра и латеральной поверхности голени. Признаков нарушения кровообращения в конечности не

отмечено, с помощью допплерографии подтверждены сохраненный кровоток по магистральным артериям левой конечности. Показанные в данном случае магнитно-резонансная томография (МРТ) и нейромиография по техническим причинам не выполнены. Отмечено повышение креатинфосфокиназы (КФК) до 24000 ед./л при отсутствии признаков почечного повреждения, что интерпретировано как следствие рабдомиолиза, вследствие чего пациенту проведен сеанс дискретного плазмафереза. Клинико-лабораторных признаков органной дисфункции при этом не наблюдали. Системная анальгезия (трамадол 200 мг/сутки, морфин 20 мг/сутки, фентанил 0,2 мг/сутки, кетопрофен 100 мг/сутки, ацетаминофен 4000 мг/сутки, прегабалин 300 мг/сутки) имела временный и неполный эффект. Уровень боли в левом бедре в покое, оцененный по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), достигал 6 баллов, а при пассивном движении (преимущественно сгибании

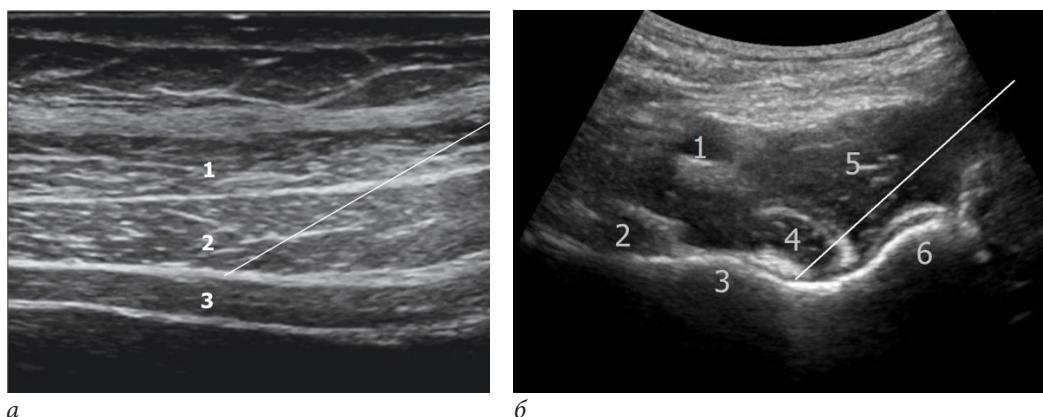


Рис. 2. Ультразвуковая анатомия при проведении поперечно-плоскостной блокады (TAP-блока) (а) и блокады перикапсуллярной группы нервов (PENG-блока) (б). На схеме а: 1 – наружная косая мышца, 2 – внутренняя косая мышца, 3 – поперечная мышца живота; б: 1 – бедренная артерия, 2 – гребенчатая мышца, 3 – подвздошно-лобковое возвышение, 4 – поясничная мышца, 5 – подвздошная мышца, 6 – передняя верхняя ость подвздошной кости
Fig. 2. Ultrasound anatomy of Transversus Abdominis Plane block (TAP-block) (a) and PEr capsular Nerve Group block (PENG-block) (b). a: 1 – external oblique, 2 – internal oblique, 3 – transversus abdominis; b: 1 – femoral artery, 2 – pecten, 3 – iliopubic eminence, 4 – psoas muscle, 5 – iliac muscle, 6 – anterior superior iliac spine

и отведении в тазобедренном суставе) резко усиливался до 8 баллов. Активизация и необходимость движения сопровождались яркой эмоциональной негативной окраской.

Персикирующая неврологическая симптоматика соответствовала пояснично-крестцовой плексопатии IV типа. Ввиду неэффективности системной анальгезии план лечения болевого синдрома решено было дополнить применением интервенционных методик. Графическая характеристика послеоперационной боли в динамике представлена на рис. 1.

На 2-е послеоперационные сутки для оптимизации послеоперационной анальгезии выполнены блокада перикапсуллярной группы нервов (PENG-блок) слева 0,2% раствором ропивакаина в дозе 20 мл и поперечно-плоскостная блокада (TAP-блок) справа 0,2% раствором ропивакаина также в дозе 20 мл (рис. 2). Болевой синдром купировался полностью, в течение 14 часов дополнительной анальгезии не требовалось. Уже на 3-и сутки после вмешательства пациент стал отмечать улучшение моторной функции пораженной конечности – появились активные движения с силой до 2 баллов. На фоне гипестезии возникли ощущения «бегания мурашек» по коже бедра и латеральной поверхности голени. Состояние пациента позволило расширить немедикаментозные методы терапии неврологического дефицита, в частности, методики лечебной физкультуры. Пациент смог сидеть в кровати с уровнем боли по ЦРШ в 3–4 балла, а на 4-е сутки после операции начал вставать с опорой. Контроль болевого синдрома позволил на 4-е сутки прекратить использование наркотических анальгетиков, продолжена терапия ацетаминофеном до 4000 мг/сутки, трамадолом 100 мг/сутки, прегабалином 300 мг/сутки, кетопрофеном 100 мг/сутки (первые трое суток данный препарат не применяли ввиду риска острого почечно-гastroenteritis повреждения на фоне повышения КФК). Кроме того, начат курс тиоктовой кислоты 600 мг/сутки.

После проведенного второго сеанса плазмафереза на 3-и сутки послеоперационного периода выраженность рабдомиолиза уменьшилась, соматический статус оставался стабильным, и пациент переведен из ОРИТ в отделение сосудистой хирургии на 5-е сутки послеоперационного периода.

К 7-м суткам после операции болевой синдром значимо регрессировал (рис. 1, б), из анальгетиков пациент продолжал получать ацетаминофен 1500 мг/сутки перорально и прегабалин 300 мг/сутки. Сохраняющийся моторный дефицит в зоне спинномозговых нервов L2–L4, формирующих бедренный нерв и поясничное сплетение, проявлялся в виде слабости сгибания в тазобедренном суставе (невозможность самостоятельно согнуть ногу в суставе при сохранении движений в коленном и голеностопном суставе) и послужил показанием к выполнению PENG-блока слева 0,2% раствором ропивакаина в дозе 20 мл с добавлением дексаметазона 4 мг. Методики лечебной физкультуры, активизация и реабилитация под контролем методиста, начатые со вторых послеоперационных суток, были продолжены и в хирургическом отделении. Учитывая сохраняющуюся слабость поясничной мышцы и ограничения сгибания в тазобедренном суставе на угол более 80 градусов (рис. 1, в), на 11-е сутки после хирургического вмешательства выполнен PENG-блок 0,2% раствором ропивакаина и гидродиссекция проксимальных ветвей бедренного нерва 5% раствором глюкозы в объеме 40 мл. На 16-е сутки после операции ввиду сохраняющихся болевых и моторных ограничений активных и пассивных движений в левом бедре (рис. 1, г) проведены блокада и гидродиссекция широкой фасции бедра (fascia lata), средней и малой ягодичных мышц (gluteus medius and minimus muscles), блокада сумки большого вертела (trochanteric bursa) (лидокаин 2% – 80 мг + глюкоза 5% – 50 мл + дексаметазон 4 мг).



Рис. 3. Результаты исследования пояснично-крестцового отдела позвоночника с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ): а – КТ до операции, отображает выраженность исходных дегенеративных изменений позвонков и межпозвонковых дисков на поясничном уровне; б, в, г – МРТ-исследование через 3 месяца после операции, демонстрирующее изменения в костях таза с минимальным влиянием на позвоночный канал и его содержимое, бедренной кости, тазобедренных суставах и пояснично-подвздошных мышцах

**Fig. 3. Results of lumbosacral spine assessment by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI):
a – CT before operation reveals degenerative changes in vertebrae and intervertebral disks on lumbar level; б, в, г – MRI after 3 months after surgery reveals changes in pelvic bones with insignificant effect on spinal channel and its content, femur, hip joints and iliopsoas muscles**

Пациент выписан из стационара на 22-е сутки (18.08.2022 г.) с минимальным двигательным дефицитом в левой нижней конечности, с сохраненной способностью самостоятельно передвигаться при помощи трости и без боли в конечности при движении и в покое. Раны зажили первичным наложением, осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы не отмечено. Период реабилитации и отказа от трости занял 1,5 месяца.

При повторном осмотре через год двигательного дефицита в конечностях не выявлено. Боль в проекции тазобедренного сустава не рецидивирует, периодически возникают спастические «стягивающие» ощущения по латеральной поверхности левой голени с распространением на латеральную поверхность

стопы, вероятно, на фоне радикулопатии. Через 3 месяца после операции выполнена магнитно-резонансная томография: выявлены множественные участки, подозрительные на костные инфаркты в телах подвздошных костей, в телах L4, L5, S1, S2 позвонков, крыле левой подвздошной кости, в латеральных массах крестца, в шейке и межвертельной области правой бедренной кости (рис. 3). Кроме того, выявлены грыжи дисков L2/L3, L3/L4, L4/S1 с медиальной протрузией до 3 мм при сохраненном диаметре позвоночного канала, и несколько суженными межпозвонковыми отверстиями. Конгруэнтность тазобедренных суставов сохранена, отмечены признаки умеренного двустороннего коксартроза и отека подвздошно-поясничной мышцы слева

без жидкостных скоплений. От рекомендованной диагностической трепанобиопсии очагов в костях таза и позвоночнике пациент отказался. Ввиду стабильного состояния и отсутствия влияния на по-вседневную активность поддерживающей терапии и постоянного приема анальгетиков не требуется.

Обсуждение

Данный случай демонстрирует возможности интервенционных методов терапии пояснично-крестцовой плексопатии ишемического генеза как осложнения вмешательств на брюшной аорте и магистральных сосудах.

При анализе 10-летнего опыта 3320 реконструктивных операций на брюшной аорте P. Gloviczki et al. (1991) [12] выявили 9 случаев ишемии спинного мозга или ветвей пояснично-крестцового сплетения (частота 0,3%) и предложили классификацию, описывающую 6 типов послеоперационного ишемического повреждения. Первые три типа сопровождаются билатеральными неврологическими симптомами различной степени выраженности ввиду вовлечения в ишемию структур спинного мозга или корешков спинномозговых нервов, IV тип – это одностороннее ишемическое повреждение ветвей пояснично-крестцового сплетения, V тип – сегментарная ишемия спинного мозга, сопровождающаяся спастической параплегией, VI тип проявляется потерей вибрационной и проприоцептивной чувствительности на фоне ишемии в бассейне задней спинномозговой артерии. Очевидно, в представленном случае имеет место IV тип ишемического повреждения, проявляющийся в виде левосторонней пояснично-крестцовой плексопатии.

Ишемическое повреждение при вмешательствах на аорте может быть обусловлено развитием эпидуральной гематомы, известного и редкого осложнения нейроаксиальных методик анестезии [3], рекомендованных для периоперационного обезболивания [2]. В представленном случае отказ от выполнения эпидуральной анестезии и односторонний характер неврологического дефицита позволили сократить время диагностического поиска, хотя МРТ-исследование в первые послеоперационные сутки позволило бы оценить состояние вовлеченных в патологический процесс мышц и исключить локальные геморрагические осложнения. При этом следует отметить, что в ходе анализа проведенного до операции КТ-исследования (рис. 3) не уделено должного внимания возможной вертебробогенной причине болевого синдрома, который потенциально может усугубиться в послеоперационном периоде.

Кроме невозможности прогнозирования ишемической плексопатии после операций на нисходящей аорте многие авторы отмечают сложности терапии и реабилитации при ишемическом повреждении спинного мозга, нервов и их сплетений. Необходимость хирургической окклюзии внутренней подвздошной артерии и сохраняющаяся ишемия неизбежно

сказываются на эффективности всего комплекса реабилитации и отражаются на прогнозе. Так, при пережатии внутренней подвздошной артерии в ходе трансплантации почки C. K. Jablecki et al. (1977) отмечали сохранение неврологического дефицита в виде несостоятельности тазовых функций и выраженного пареза нижних конечностей до 8 недель после операции [14]. M. F. Abdelhamid et al. (2007) указывают, что при развитии ишемической плексопатии после бифуркационного протезирования аорты восстановление силы в нижних конечностях до двух баллов по шкале оценки двигательного дефицита заняло две недели. Более того, при повторном осмотре через год после операции в данном случае оставался стойкий неврологический дефицит – пациентка не могла передвигаться без костылей и нуждалась в физиотерапии [4]. Схожие результаты получили A. Abdellaoui et al. (2007) при описании четырех случаев ишемической послеоперационной пояснично-крестцовой плексопатии с неврологическим дефицитом: авторы отмечают, что через четыре месяца наблюдения полный регресс неврологической симптоматики выявлен лишь в одном случае [5]. В связи с этим, ввиду низкой частоты спонтанного регресса неврологического дефицита при развитии ишемической плексопатии после операций на нисходящей аорте, актуальность поиска эффективных терапевтических стратегий улучшения неврологического статуса не вызывает сомнений.

Динамика и характеристики послеоперационного болевого синдрома в описанном нами случае позволили заподозрить ишемическую миопатию, сопровождающуюся рабдомиолизом. Неврологическая симптоматика и болевой синдром объясняются вероятным компрессионно-ишемическим повреждением спинномозговых нервов L2-L5, формирующих бедренный нерв. Известно, что даже небольшая компрессия оболочек нерва ишемизированной мышцей может стать субстратом для нейропатической боли за счет блокады кровотока по сосудам эпиневрия и блокады аксонного транспорта. Патогенетически обусловленным интервенционным методом лечения этого состояния можно рассматривать гидродиссекцию [15]. Ввиду имеющихся противопоказаний к нейроаксиальным блокадам, с учетом доступности места пункции нами были выполнены правосторонний ТАР-блок и левосторонний PENG-блок. Первой целью было эффективное купирование болевого синдрома, однако восстановление двигательной функции конечности позволило предположить, что положительный результат обусловлен не только анальгезией, но и гидродиссекцией.

Впервые PENG-блок был предложен в качестве дополнительной или самостоятельной методики анальгезии при переломах бедра на фоне блокады суставных ветвей бедренного нерва, запирательного нерва и добавочного запирательного нервов, которые иннервируют переднюю часть капсулы тазобедренного сустава, но с накоплением опыта применения этой блокады показания к ней расши-

рились. Так, PENG-блок используется сейчас при лigationе вен на уровне бедра, а также в качестве профилактики спазма мышцы, приводящей бедро после урологических операций [10].

Четкая положительная динамика после выполнения PENG-блока в представленном нами случае определяется тремя клинически значимыми эффектами: во-первых, купирование острой постоперационной боли; во-вторых, лечение миопатического компонента ишемической плексопатии; в-третьих, это возможность ранней реабилитации, которая существенно улучшила эмоциональное состояние пациента и повысила его комплаентность к дальнейшей терапии. Согласно исследованиям, распространение раствора, вводимого при PENG-блоке, кроме направления к капсуле тазобедренного сустава под подвздошно-поясничной мышцей имеет и крациальное направление, достигая подвздошно-лобкового возвышения и распространяясь вдоль волокон пояснично-подвздошной мышцы [18]. Таким образом, трофический эффект декстрозы и купирование спазма мышцы на фоне использования местного анестетика, вероятно, позволили уменьшить ее отек и вторичное сдавление волокон, формирующих бедренный нерв [13]. Это предположение укладывается в концепцию миофасциального триггера, который формируется на фоне избыточного накопления кальция внутри клетки (при избыточной мышечной активности, ишемии) и приводит к утрате функции мышцы и выраженному болевому синдрому [11]. Кроме того, доказанная в случае хронической боли спонтанная электрическая активность ишемизированной скелетной мышцы может вызывать и пролонгировать боль и ограничивать мышечную функцию. При этом ряд работ показал положительные трофические и репаративные эффекты лечебных инъекций раствора, содержащего альфа-миметик, дексаме-

тазон и местный анестетик, на ишемизированную мышцу, что подтверждается электронейромиографическим исследованием [8].

На основании представленного случая невозможно доказать эффективность изолированного применения какого-либо из методов анальгезии, положительный клинический результат оказался возможен только за счет командной работы и мультимодальности проводимой терапии. Вместе с тем создание условий для ранней реабилитации, лечебной физкультуры и вертикализации в постоперационном периоде невозможно без эффективного купирования болевого синдрома, который отчасти может быть обусловлен наличием хронической неврологической патологии.

Ограничения. Недостаточная интерпретация анамнестического указания на «дорсопатию» не позволила объективно оценить базовый уровень болевого синдрома и нарушений чувствительности. В период госпитализации по техническим причинам не были выполнены МРТ-диагностика и нейромиография, хотя эти данные позволили бы более своевременно оценить миопатический компонент плексопатии, предположить уровень компрессии нервов, выявить дегенеративные изменения в спинномозговом канале, паравертебральном пространстве и тазобедренном суставе, а также оценить эффективность проводимой терапии.

Заключение

Своевременное применение интервенционных методов анальгезии при осложненном течении постоперационного периода аорто-бедренного бифуркационного протезирования и холецистэктомии позволило нивелировать неврологические последствия ишемической пояснично-крестцовой плексопатии и ускорить реабилитацию пациента после вмешательства.

Конфликт интересов. Киров М. Ю. является членом редакционной коллегии журнала ВАиР с 2009 г., но к ее решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. Kirov M. Yu. has been a member of the editorial board of the VAIR journal since 2009, but has nothing to do with its decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Калмыков Е. Л., Сучков И. А., Калинин Р. Е., Даммрау Р. Эндолики при эндоваскулярном протезировании инфраrenalной аневризмы брюшной аорты // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2022. – Т. 7. – С. 77–84. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202207177>.
- Овечкин А. М., Баялиева А. Ж., Ежевская А. А. и др. Последовательное обезболивание. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – Т. 4. – С. 9–33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>.
- Овечкин А. М., Политов М. Е., Морозов Д. В. Неврологические осложнения регионарной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 6–14. <https://doi.org/10.188.21/1993-6508-2018-12-1-6-14>.

REFERENCES

- Kalmykov E. L., Suchkov I. A., Kalinin R. E., Damrau R. Endoleaks in endovascular treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm (part I). *Khirurgiya (Mosk)*, 2022, vol. 7, pp. 77–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202207177>. PMID: 35775848.
- Ovechkin A. M., Bayalieva A. Zh., Ezhevskaya F. F. et al. Postoperative analgesia. *Annals of Critical Care*, 2019, vol. 4, pp. 9–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>.
- Ovechkin A. M., Politov M. E., Morozov D. V. Neurological complications of regional anesthesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.188.21/1993-6508-2018-12-1-6-14>.

4. Abdellahamid M. F., Sandler B., Awad R. W. Ischaemic lumbosacral plexopathy following aorto-iliac bypass graft: case report and review of literature // Ann R Coll Surg Engl. – 2007. – Vol. 89, № 5. – P. 12–13. <https://doi.org/10.1308/147870807x188470>.
5. Abdellaoui A., West N. J., Tomlinson M. A. et al. Lower limb paralysis from ischaemic neuropathy of the lumbosacral plexus following aorto-iliac procedures // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 501–502. <https://doi.org/10.1510/icvts.2007.151993>.
6. Asgari M. A., Masoumi N., Argani H. Gluteal necrosis and lumbosacral plexopathy in a diabetic patient after renal transplantation // Case Rep Urol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–3. <https://doi.org/10.1155/2015/976912>.
7. Bosanquet D. C., Wilcox C., Whitehurst L. et al. British Society of Endovascular therapy (BSET). Systematic review and meta-analysis of the effect of internal iliac artery exclusion for patients undergoing EVAR // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2017. – Vol. 53, № 4. – P. 534–548. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.01.009>.
8. Coletti R. H. The ischemic model of chronic muscle spasm and pain // European Journal of Translational Myology. – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 10323. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10323>.
9. Dansey K. D., de Guerre L. E. V. M., Swerdlow N. J. et al. A comparison of administrative data and quality improvement registries for abdominal aortic aneurysm repair // J Vasc Surg. – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 874–888. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.06.105>.
10. Del Buono R., Padua E., Pascarella G. et al. Pericapsular nerve group block: an overview // Minerva Anestesiol. – 2021. – Vol. 87, № 4. – P. 458–466. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14798-9>.
11. Gerwin R. D. A new unified theory of trigger point formation: failure of pre- and post-synaptic feedback control mechanisms // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 9. – P. 8142. <https://doi.org/10.3390/ijms24098142>.
12. Gloviczki P., Cross S. A., Stanson A. W. et al. Ischemic injury to the spinal cord or lumbosacral plexus after aorto-iliac reconstruction // Am J Surg. – 1991. – Vol. 162, № 2. – P. 131–136. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(91\)90174-c](https://doi.org/10.1016/0002-9610(91)90174-c).
13. Hsu C., Vu K., Borg-Stein J. Prolotherapy: a narrative review of mechanisms, techniques, and protocols, and evidence for common musculoskeletal conditions // Phys Med Rehabil Clin N Am. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 165–180. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.08.011>.
14. Jablecki C. K., Aguiló J. J., Pieprgas D. G. et al. Paraparesis after renal transplantation // Annals of Neurology. – 1977. – Vol. 2. – P. 154–155. <https://doi.org/10.1002/ana.410020211>.
15. Lam K. H. S., Hung C. Y., Chiang Y. P. et al. Ultrasound-guided nerve hydrodissection for pain management: rationale, methods, current literature, and theoretical mechanisms // J Pain Res. – 2020. – Vol. 4, № 13. – P. 1957–1968. <https://doi.org/10.2147/jpr.s247208>.
16. Ng K. G., Ho D. C., Wee T. C. Ischemic lumbosacral plexopathy after embolization of type 2 endoleak: Progress and functional outcome // Clin Case Rep. – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. e05182. <https://doi.org/10.1002/CCR.3.5182>.
17. Shin R. K., Stecker M. M., Imbesi S. G. Peripheral nerve ischaemia after internal iliac artery ligation // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 70, № 3. – P. 411–412. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.411>.
18. Yamak Altinpulluk E., Galluccio F., Salazar C. et al. PENG block in prosthetic hip replacement: A cadaveric radiological evaluation // J Clin Anesth. – 2020. – Vol. 65. – P. 109888. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109888>.
4. Abdellahamid M. F., Sandler B., Awad R. W. Ischaemic lumbosacral plexopathy following aorto-iliac bypass graft: case report and review of literature. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, vol. 89, no. 5, pp. 12–13. <https://doi.org/10.1308/147870807x188470>.
5. Abdellaoui A., West N. J., Tomlinson M. A. et al. Lower limb paralysis from ischaemic neuropathy of the lumbosacral plexus following aorto-iliac procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 501–502. <https://doi.org/10.1510/icvts.2007.151993>.
6. Asgari M. A., Masoumi N., Argani H. Gluteal necrosis and lumbosacral plexopathy in a diabetic patient after renal transplantation. *Case Rep Urol*, 2015, vol. 2015, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1155/2015/976912>.
7. Bosanquet D. C., Wilcox C., Whitehurst L. et al. British Society of Endovascular therapy (BSET). Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Internal Iliac Artery Exclusion for Patients Undergoing EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 534–548. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.01.009>.
8. Coletti R. H. The ischemic model of chronic muscle spasm and pain. *European Journal of Translational Myology*, 2022, vol. 32, no. 1, p.10323. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10323>.
9. Dansey K. D., de Guerre L. E. V. M., Swerdlow N. J. et al. A comparison of administrative data and quality improvement registries for abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 2021, vol. 73, no. 3, pp. 874–888. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.06.105>.
10. Del Buono R., Padua E., Pascarella G. et al. Pericapsular nerve group block: an overview. *Minerva Anestesiol*, 2021, vol. 87, no. 4, pp. 458–466. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14798-9>.
11. Gerwin R. D. A new unified theory of trigger point formation: Failure of pre- and post-synaptic feedback control mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 9, p. 8142. <https://doi.org/10.3390/ijms24098142>.
12. Gloviczki P., Cross S. A., Stanson A. W. et al. Ischemic injury to the spinal cord or lumbosacral plexus after aorto-iliac reconstruction. *Am J Surg*, 1991, vol. 162, no. 2, pp. 131–136. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(91\)90174-c](https://doi.org/10.1016/0002-9610(91)90174-c).
13. Hsu C., Vu K., Borg-Stein J. Prolotherapy: A narrative review of mechanisms, techniques, and protocols, and evidence for common musculoskeletal conditions // Phys Med Rehabil Clin N Am. – 2023, vol. 34, no 1, pp. 165–180. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.08.011>.
14. Jablecki C. K., Aguiló J. J., Pieprgas D. G. et al. Paraparesis after renal transplantation. *Annals of Neurology*, 1977, vol. 2, pp. 154–155. <https://doi.org/10.1002/ana.410020211>.
15. Lam K. H. S., Hung C. Y., Chiang Y. P. et al. Ultrasound-guided nerve hydrodissection for pain management: Rationale, methods, current literature, and theoretical mechanisms. *J pain res*, 2020, vol. 13, no. 4, pp. 1957–1968. <https://doi.org/10.2147/jpr.s247208>.
16. Ng K. G., Ho D. C., Wee T. C. Ischemic lumbosacral plexopathy after embolization of type 2 endoleak: Progress and functional outcome. *Clin Case Rep*, 2021, vol. 9, no. 12, p. e05182. <https://doi.org/10.1002/CCR.3.5182>.
17. Shin R. K., Stecker M. M., Imbesi S. G. Peripheral nerve ischaemia after internal iliac artery ligation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, vol. 70, no. 3, pp. 411–412. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.411>.
18. Yamak Altinpulluk E., Galluccio F., Salazar C. et al. PENG block in prosthetic hip replacement: A cadaveric radiological evaluation. *J Clin Anesth*, 2020, vol. 65, p. 109888. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109888>.

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» МЗ РФ, 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Паромов Константин Валентинович
канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог,
Первая Первая городская клиническая больница
им. Е. Е. Волосевич им. Е. Е. Волосевич.
E-mail: kp-82@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5138-3617,
eLibrary SPIN: 9673-1896, тел.: 8 (8182) 632-956

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volosevich First City Clinical Hospital,
1, Suvorova str., Arkhangelsk, 163000, Russia

Northern State Medical University,
51, Troitskiy pr., Arkhangelsk, 163000, Russia

Paromov Konstantin V.
Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist, Volosevich First City Clinical Hospital.
E-mail: kp-82@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5138-3617,
eLibrary SPIN: 9673-1896, 8 (8182) 632-956

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, тел.: 8 (8182) 632-730

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, тел.: 8 (8182) 632-795

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,
тел.: 8 (8182) 632-957

Svirskii Dmitrii A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Northern State Medical University.
E-mail: dsvirskiy@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5798-9209,
eLibrary SPIN: 9740-9109, 8 (8182) 632-730

Neledova Lyudmila A.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Institute of Surgery,
Northern State Medical University.
E-mail: neluda85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3432-2951,
eLibrary SPIN: 7065-7467, тел.: 8 (8182) 632-795

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: mikhai_l_kirov@hotmail.com,
ORCID: 0000-0002-4375-3374, eLibrary SPIN: 6813-2450,
8 (8182) 632-957



Оценка эффективности энтеральной терапии у пациентки с посттравматическим панкреатитом (клиническое наблюдение)

М. С. ЖИГАЛОВА*, В. В. КИСЕЛЕВ, С. С. ПЕТРИКОВ, П. А. ЯРЦЕВ, А. А. РЫК, Ю. С. ТЕТЕРИН, Н. В. ШАВРИНА, И. Е. СЕЛИНА,
М. М. РОГАЛЬ, К. В. СТАЛЕВА

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 17.07.2024 г.; дата рецензирования 01.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. В развитии посттравматического панкреатита важную роль играют микроциркуляторные нарушения, развивающиеся на фоне воспаления и снижения капиллярного кровотока не только в тканях поджелудочной железы, но и в других органах, в том числе и в кишечнике, что приводит к нейроэндокринной дисрегуляции, дисфункции и/или гибели эпителиоцитов кишечника, нарушению моторной и эвакуационной функций кишечника, и, как следствие, развитию синдрома кишечной недостаточности.

Цель – продемонстрировать эффективность проведения энтеральной терапии у пациентки с закрытой травмой живота, травмой печени и посттравматическим панкреатитом.

Материалы и методы. Проанализирован клинический случай госпитализации пациентки К., 38 лет, с диагнозом: «Закрытая травма живота. Травма печени сегмента S6. Гемоперитонеум 1000 мл. Осложнения: правосторонняя сегментарная пневмония. Двусторонний гидроторакс. Посттравматический панкреатит». Пациентка поступила с жалобами на боли в верхних отделах живота, тошноту через две недели после тупой травмы живота. Лечилась амбулаторно. В течение последних двух дней стала отмечать тошноту, усиление болевого синдрома в правом боку и верхних отделах живота. Доставлена бригадой скорой медицинской помощи. Было выполнено гибридное оперативное вмешательство: эндоваскулярная целиакография, суперселективная эмболизация ветви правой печеночной артерии и диагностическая видеолапароскопическая санация и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде было проведено лечение согласно Национальным клиническим рекомендациям, дополненное энтеральной терапией.

Заключение. Данное клиническое наблюдение продемонстрировало эффективность включения энтеральной терапии в комплекс лечебных мероприятий у пациентки с закрытой травмой живота, травмой печени, посттравматическим панкреатитом, что было выражено в снижении уровня лактата, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, лейкоцитов на 3-и сутки динамического наблюдения. При этом отмечалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов, концентрации общего белка и альбумина. Предложенная схема способствовала регрессу признаков синдрома кишечной недостаточности, нормализации внутрибрюшного давления к 7-м послеоперационным суткам, предотвращению развития гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности, успешному исходу госпитализации.

Ключевые слова: закрытая травма живота, посттравматический панкреатит, синдром кишечной недостаточности, энтеральная терапия

Для цитирования: Жигалова М. С., Киселев В. В., Петриков С. С., Ярцев П. А., Рык А. А., Тетерин Ю. С., Шаврина Н. В., Селина И. Е., Рогаль М. М., Сталева К. В. Оценка эффективности энтеральной терапии у пациентки с посттравматическим панкреатитом (клиническое наблюдение) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 98–106. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-98-106>.

Evaluation of the efficacy of enteral therapy in a patient with posttraumatic pancreatitis (clinical case)

MARIA S. ZHIGALOVA*, VLADIMIR V. KISELEV, SERGEY S. PETRIKOV, PETR A. YARTSEV, ALLA A. RYK, YURI S. TETERIN,
NATALIA V. SHAVRINA, IRINA E. SELINA, MIKHAIL M. ROGAL, KSENIA V. STALEVA

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

Received 17.07.2024; review date 01.10.2024

ABSTRACT

Introduction. In the development of post-traumatic pancreatitis, an important role is played by microcirculatory disorders, developing against the background of inflammation and decreased capillary blood flow not only in the tissues of the pancreas, but also in other organs, including the intestine, which leads to neuroendocrine dysregulation, dysfunction and/or death of intestinal epithelial cells, disruption of the motor and evacuation functions of the intestine, and, as a consequence, the development of intestinal insufficiency syndrome.

The objective was to demonstrate the effectiveness of enteral therapy in a patient with a closed abdominal injury, liver injury and posttraumatic pancreatitis.

Materials and methods. We analyzed a clinical case of hospitalization of patient K., 38 years old, with the following diagnosis: “Closed abdominal trauma. Liver trauma of the S6 segment. Hemoperitoneum 1000 ml. Complication: right-sided segmental pneumonia. Bilateral hydrothorax. Post-traumatic pancreatitis”. The patient was admitted with complaints of upper abdominal pain and nausea two weeks after blunt abdominal trauma. She was treated as an outpatient. During the last two days she started to notice nausea, increased pain syndrome in the right side and upper parts. She was brought by an ambulance. Hybrid surgical intervention was performed: endovascular celiacography, superselective embolization of the right hepatic artery branch and diagnostic videolaparoscopic sanation and drainage of the abdominal cavity. In the postoperative period, treatment was performed according to the National Clinical Guidelines, supplemented with enteral therapy.

Conclusion. This clinical observation demonstrated the effectiveness of including enteral therapy in a complex of therapeutic measures in the patient with closed abdominal trauma, liver trauma, posttraumatic pancreatitis, which was expressed in a decrease in the level of lactate, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, leukocytes on the 3rd day of dynamic observation. At the same time, an increase in the absolute number of lymphocytes, the concentration of total protein and albumin was noted. The proposed scheme contributed to the regression of signs of intestinal insufficiency syndrome, normalization of intra-abdominal pressure by the 7th postoperative day, prevention of the development of purulent-septic complications and multiple organ failure, a successful outcome of hospitalization.

Keywords: closed abdominal trauma, posttraumatic pancreatitis, intestinal failure syndrome, enteral therapy

For citation: Zhigalova M. S., Kiselev V. V., Petrikov S. S., Yartsev P. A., Ryk A. A., Teterin Yu. S., Shavrina N. V., Selina I. E., Rogal M. M., Stal'eva K. V. Evaluation of the efficacy of enteral therapy in a patient with posttraumatic pancreatitis (clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 98–106. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-98-106>.

Для корреспонденции:

Мария Сергеевна Жигалова
E-mail: ZhigalovaMS@sklif.mos.ru

Correspondence:

Maria Sergeevna Zhigalova
E-mail: ZhigalovaMS@sklif.mos.ru

Введение

По данным ВОЗ, ежегодно в результате ДТП от полученных травм погибает около 1,3 млн человек. При этом тяжелая сочетанная травма живота занимает третье место из всех причин смертности в России, уступая только кардиоваскулярным и онкологическим заболеваниям. При травме поджелудочной железы с развитием посттравматического панкреатита летальность достигает 30% и выше [16, 20, 24, 28, 30, 37, 41, 42, 44].

В развитии посттравматического панкреатита важную роль играют микроциркуляторные нарушения, развивающиеся на фоне воспаления и снижения капиллярного кровотока не только в тканях поджелудочной железы [5, 8, 9, 27], но и в других органах, в том числе и в кишечнике, что приводит к нейроэндокринной дисрегуляции, дисфункции и/или гибели эпителиоцитов кишечника, нарушению моторной и эвакуационной функций кишечника, и, как следствие, развитию синдрома кишечной недостаточности (СКН). При этом внутрибрюшная гипертензия (ВБГ), часто наблюдаемая при СКН, повышает риск развития полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений [10, 12, 14]. Кроме того, ВБГ приводит к ряду таких нарушений, как сдавление нижней полой вены с последующим уменьшением притока венозной крови к сердцу, снижение сердечного выброса с одновременным повышением периферического сосудистого сопротивления, высокое стояние купола диафрагмы, уменьшение легочного объема и альвеолярной вентиляции [14, 19, 31].

В настоящий момент одним из эффективных методов оценки признаков СКН является диагностический комплекс, разработанный в ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского», и включающий в себя определение степени ВБГ, УЗИ органов брюшной полости, обзорную рентгенографию органов брюшной полости, эзофагогастроинтестиноскопию (ЭГИС). Данный комплекс был разработан для прогнозирования риска развития гнойно-септических осложнений у больных с СКН на фоне тяжелого острого панкреатита. Балльная оценка включает в себя данные ЭГИС, УЗИ, рентгенографии и ВБГ. По результату каждого исследования присваиваются баллы в зависимости от выраженности патологических изменений. Таким образом, балльная оценка получается при суммировании полученных значений всех инструментальных методов диагностики СКН (табл. 1) [3, 4, 13].

Главной задачей в лечении СКН у пациентов с посттравматическим панкреатитом является прове-

дение энтеральной терапии. Фундаментальные исследования, проведенные под руководством академика РАН, д-ра мед. наук, профессора А. М. Уголова [25], указали новый вектор в развитии и становлении энтеральной терапии и энтерального питания. Основоположником энтерального питания по праву можно считать выдающегося физиолога, д.м.н., профессора Ю. М. Гальперина, возглавлявшего лабораторию экспериментальной патологии в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в 1970–1989 гг. Так, исследование, посвященное взаимоотношениям моторной и эвакуаторной функций кишечника, показало необходимость проведения энтерального питания для поддержания нормальной функциональной активности желудочно-кишечного тракта [7, 23]. А экспериментальная работа, проведенная на здоровых полифистульных собаках, доказала необходимость поддержания постоянства концентрации питательных веществ во внутренней среде организма [7] и легла в основу ряда исследований, итогом которых стало создание солевого энтерального раствора, имитирующего по своему электролитному составу и осмолярности химус начальных отделов тонкой кишки здорового человека [1].

В настоящее время опубликованы данные об эффективности проведения энтеральной корригирующей терапии с применением СЭР у пациентов с тяжелым острым панкреатитом, закрытой травмой живота и у пациентов с отравлениями психофермакологическими препаратами [1, 2, 17, 21, 22]. СЭР является гомеостатированной средой по отношению к химусу здорового человека, ограниченной по рН, осмотическому давлению и концентрации веществ пределами, наблюдающимися в химусе при максимальных пищевых нагрузках. Это одно из условий, необходимое для эффективного всасывания и переваривания, которое становится возможным на фоне мощного стимулирующего влияния СЭР на моторную деятельность желудка и кишечника [2, 7].

Ранее у пациентов с тяжелым острым панкреатитом применялась методика кишечного лаважа, в ходе которого больным интубировали тонкую кишку двухканальным силиконовым зондом «ЗКС-21М» под эндоскопическим контролем с проведением за связку Трейтца. Приготовленный раствор вводили через перфузионный канал зонда со скоростью 20–30 мл в мин, в объеме 60–63 мл/кг массы тела [2]. Высокий уровень ВБД, который часто встречается у пациентов с закрытой травмой живота и тяжелым острым панкреатитом, при большом объеме вводимого в кишечник СЭР (4000–5000 мл), не позволяет использовать данную методику, так как может привести к интраабдоминальной гипер-

Таблица 1. Балльная оценка СКН**Table 1. Score assessment of the IIS**

Метод исследования	Степень СКН	Балл
Определение ВБГ	I	1
	II	2
	III, IV	3
Обзорная рентгенография органов брюшной полости	I	1
	II	2
	III	3
УЗИ органов брюшной полости	I	1
	II	2
	III	3
ЭГИС	I	1
	II	2
	III	3

тензии и развитию компартмент-синдрома. В то же время при введении СЭР через назоинтестинальный зонд у пациентов с нормальным или незначительно повышенным уровнем ВБД данная методика зарекомендовала себя с наилучшей стороны как средство восстановления моторики кишечника и метод детоксикации [14, 22].

Важное значение при лечении СКН имеет проведение раннего энтерального питания [26]. Однако парез кишечника и нарушение его барьерной функции в совокупности с синдромом избыточного бактериального роста создают потенциальную угрозу бактериальной транслокации с развитием системной воспалительной реакции. В разрезе данной проблемы требуется гомеостазирование внутрикишечной среды, в первую очередь тонкого кишечника, восстановление его пропульсивной и барьерной функций. Таким образом, становится очевидным, что данную проблему невозможно решить лишь введением сбалансированного клинического питания, которое, как правило, не содержит в своем составе такие компоненты, как короткоцепочные жирные кислоты и другие протективные микронутриенты. В настоящее время на нашем рынке средств для энтерального питания имеется единственный препарат, который содержит необходимое количество требуемых веществ. Таким препаратом является интестамин (Фрезениус Каби, Германия), содержащий в своем составе суточные дозировки дипептид аланил-глутамина, трибутирина, селена, цинка, а также комплекс витаминов и микроэлементов [15, 32, 38, 39]. Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что компоненты, входящие в состав смеси, являются важными составляющими для поддержания гомеостаза кишечника. В частности, глутамин стимулирует пролиферацию энteroцитов и в качестве предшественника глутатиона предотвращает апоптоз и поддерживает окислительно-восстановительный статус клеток [38]. Энтеральное введение трибутирина приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и оксида азота

[15]. Селен и цинк также обладают выраженной противовоспалительной активностью. При этом отмечено, что дефицит селена нарушает врожденные и адаптивные иммунные реакции и напрямую коррелирует с повышенной численностью *Bacteroides* [32], а низкий уровень цинка ассоциирован с избыточной колонизацией условно-патогенной и патогенной флорой, в частности, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [39].

Комбинацию СЭР и интестамин нельзя рассматривать в полной мере как компонент энтерального питания, скорее это комбинирование нужно воспринимать как питательный субстрат для таргетного алиментирования эпителиоцитов кишечника и средства, протезирующего химус начальных отделов тонкой кишки здорового человека, с возможностью создания благоприятных условий для восстановления пула комменсальной микробиоты кишечника и восстановлением эффективной пропульсивной функции. Совокупность терапевтических эффектов применения такого подхода позволяет быстрее начинать полноценное энтеральное питание специализированными и стандартными смесями.

Цель – продемонстрировать эффективность проведения энтеральной терапии у пациентки с закрытой травмой живота, травмой печени и посттравматическим панкреатитом.

Клинический случай

Пациентка К., 38 лет, диагноз: «Закрытая травма живота. Травма печени сегмента S6. Гемоперitoneум 1000 мл. Осложнения: правосторонняя сегментарная пневмония. Двусторонний гидроторакс. Посттравматический панкреатит». Пациентка доставлена бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на боли в верхних отделах живота, тошноту через две недели после тупой травмы живота. Лечилась амбулаторно. В течение последних двух дней стала отмечать тошноту, усиление болевого синдрома в правом боку и верхних отделах живота. Через 6 часов от момента поступления в ста-

Таблица 2. Балльная оценка СКН у пациентки с закрытой травмой живота, посттравматическим панкреатитом
Table 2. Score assessment of the IIS in the patient with ZTZ, post-traumatic pancreatitis

Метод исследования	Степень СКН	Балл
Определение ВБГ	II	2
Обзорная рентгенография органов брюшной полости	II	2
УЗИ органов брюшной полости	II	2
ЭГИС	I	1

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентки

Table 3. Laboratory parameters of the patient

Показатель	Сутки пребывания в ОРИТ				
	1	3	7	10	14
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,57	0,79	1,59	1,78	1,95
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11	9,4	12,3	10,9	9,5
Лактат, ммоль/л	7,5	3,4	1,4	1,3	1,3
Общий белок, г/л	51,8	56,9	61,1	66,7	77,9
Альбумин, г/л	22,5	25,1	25,3	26,6	31
АЛТ, Ед/л	34,8	33,6	19,7	14	11,1
АСТ, Ед/л	73,4	63,6	42,7	29,5	30,7
ЛДГ, Ед/л	412,3	265	242,8	178,7	190,1
Липаза, Ед/л	658,2	412,9	219,1	202,8	210,7
Амилаза панкреатическая, Ед/л	598,4	436,2	300,1	266,4	251,7
СРБ	286	116	52,4	33,4	12,7

ционар было выполнено гибридное оперативное вмешательство: эндоваскулярная целиакография, суперселективная эмболизация ветви правой печеночной артерии и диагностическая видеолапароскопическая санация с дренированием брюшной полости. После проведенной операции пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В первые послеоперационные сутки в ОРИТ выявлены признаки СКН (табл. 2). Данные УЗИ органов брюшной полости: эхо-признаки свободной жидкости в брюшной полости и посттравматического очагового изменения печени, увеличение печени, отек паравезикальной и паранефральной (справа) клетчатки, а также клетчатки на уровне нижнего полюса селезенки. Диффузные изменения поджелудочной железы, гипоэхогенная линейная зона по передней поверхности поджелудочной железы (отек парапанкреатической клетчатки), отек стенок и парез тонкой кишки (толщина стенки 0,4 см, кровоток сохранен, перистальтика не прослеживается, содержимое гетерогенное).

Рентгенография органов брюшной полости: свободный газ в брюшной полости не выявлен. Желудок умеренно пневматизирован с уровнем жидкости в просвете. Пневматизированные петли тонкой кишки в мезо- и гипогастрини диаметром до 3,5 см, с единичным уровнем жидкости в просвете. Газ и плотное содержимое на всем протяжении толстой кишки, жидкостное содержимое в поперечной ободочной кишке.

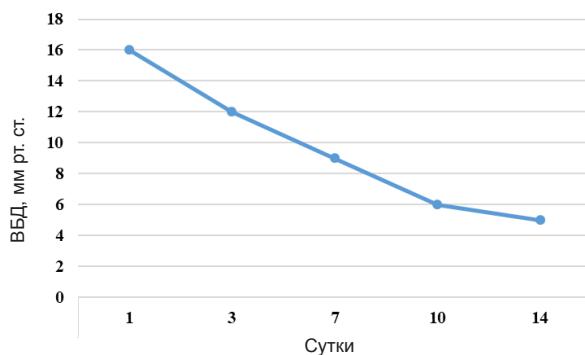
ЭГИС: поверхностный гастрит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Недостаточность кардии.

ВБД при поступлении в ОРИТ было равно 16 мм рт. ст. Сумма по шкале оценки СКН составила 7 баллов, что свидетельствовало о риске развития гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности [13].

В анализах крови при поступлении в ОРИТ обращали на себя внимание повышение уровня лактата печеночных трансаминаз, липазы, амилазы панкреатической, С-реактивного белка, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение абсолютного количества лимфоцитов, что ассоциировано с риском развития нутритивной недостаточности (табл. 3) [24].

Пациентке назначено комплексное лечение (в соответствии с приказом МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 927н и Национальными клиническими рекомендациями «Острый панкреатит» от 2021 г.), дополненное проведением энтеральной терапии с применением СЭР и интестамина.

Введение СЭР начали в течение первых 8 часов (от момента поступления в ОРИТ после оперативного вмешательства) через двухпросветный назо-еюнальный зонд «Freka® Easyln» (Фрезениус Каби, Германия), установленный по инструментальному каналу эндоскопа за связку Трейтца с последующим рентгенологическим контролем. Скорость введения составляла 6–10 мл в мин, в объеме 1200–1500 мл, под контролем ВБД. Восстановление эффективной перистальтики оценивали с помощью УЗИ. Энтеральную инфузию интестамина в объеме 500 мл начали через 30 мин после окончания введения СЭР. Энтеральная терапия проводилась ежедневно в течение всего периода пребывания в ОРИТ, который составил 6 суток.



Динамика внутрибрюшного давления

Dynamics of intra-abdominal pressure

Измерение ВБД выполнялось два раза в сутки, что позволяло осуществлять мониторинг ВБГ в режиме реального времени. Оценку результатов измерения ВБД осуществляли по шкале, предложенной World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS): I степень ВБГ – 12–15 мм рт. ст.; II степень ВБГ – 16–20 мм рт. ст.; III степень ВБГ – 21–25 мм рт. ст.; IV степень ВБГ > 25 мм рт. ст. Фиксацию результата проводили в конце выдоха пациента. Полученный результат и являлся величиной ВБД в сантиметрах водного столба (1 см вод. ст. = 0,74 мм рт. ст.).

В результате лечения у пациентки отмечалось уменьшение количества лейкоцитов, повышение абсолютного количества лимфоцитов, уровней общего белка и альбумина, снижение концентрации лактата, АЛТ, АСТ, ЛДГ, липазы, амилазы панкреатической, СРБ (табл. 3), снизилось ВБД (рисунок).

На 6-е сутки пациентка была переведена в профильное хирургическое отделение, где ей проводили инфузционную терапию с применением растворов кристаллоидов, антибактериальную терапию (согласно данным микробиологических посевов биологических сред с определением чувствительности к антибактериальным препаратам), гепато- и гастропротекторную терапию. Общий период госпитализации составил 17 койко-дней. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

В представленном случае у пациентки после полученной тупой травмы живота, осложненной посттравматическим панкреатитом, отмечалось развитие СКН с угнетением моторной и эвакуаторной функций кишечника. В микроциркуляторные нарушения, развивающиеся при посттравматическом панкреатите, вовлекается кишечник, что приводит к нейроэндокринной дисрегуляции и эпителиальной дисфункции клеток кишечника и, как следствие, развитию СКН. Наличие трех или более симптомов СКН (высокий остаточный объем желудка, отсутствие перистальтики кишечника, рвота, диарея, вздутие кишечника и кровотечение из желудочно-кишечного тракта) в первый день госпитализации в ОРИТ приводит к трехкратно-

му увеличению летальности [12]. Поэтому лечение СКН является важной «терапевтической мишенью» при лечении пациентов с закрытой травмой живота, посттравматическим панкреатитом [17].

Комбинация солевого энтерального раствора с интестамином нами была выбрана отнюдь не эмпирически, а основываясь на фундаментальных работах Ю. М. Гальперина и его учеников, которые определили оптимальный состав и соотношение компонентов этих сред [6]. Таким образом, использованный нами СЭР представлял собой один из вариантов прописей навесок различных солей для приготовления раствора, который по своим физико-химическим характеристикам соответствует химусу тонкого кишечника здорового человека [6]. Патогенетически обосновано проведение энтеральной терапии, что подтверждено ранее проведенным исследованием у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Так, согласно результатам 16S-РНК секвенирования образцов тонкой кишки, после энтеральной инфузии СЭР у пациентов с тяжелым острым панкреатитом снизилась относительная численность условно-патогенной и патогенной флоры [13]. Использование интестамина в комбинации с СЭР позволило восполнить недостающие звенья гомеостазированной среды тонкого кишечника за счет компонентов, входящих в его состав, таких как короткоцепочные жирные кислоты, представленные трибутирином, дипептид глутамина, сelen, цинк, глицин и витамины [14, 28, 30, 31]. Трибутирин является не только основным метаболитом, необходимым для размножения и функционирования нормальной микрофлоры кишечника [43], но и прокинетиком, который способствует восстановлению моторной и эвакуаторной функции кишки [15, 18]. Глутамин используется эпителиальными клетками кишечника как источник энергии при репликации [35], а также способен модифицировать белковый обмен эпителиоцитов кишечника [33] и уменьшать проявления протеолиза кишечника, который ответственен за повреждение кишечного барьера [36]. Однако учитывая тот факт, что одним из промежуточных продуктов метаболизма глутамина в кишечнике является токсичный аммиак, который продуцируется энteroцитами, а также уреазоположительной микрофлорой тонкой кишки, использование его у пациентов с компрометированной функцией печени или синдромом избыточного бактериального роста нежелательно [11, 27, 34, 40]. Это обосновывает применение дипептида глутамина в виде L-аланил-L-глутамина, лишенного этих недостатков, и который не только обладает более высокой скоростью всасывания в кишечнике по сравнению с L-глутамином, но и гораздо большим анаболическим эффектом. Дипептид глутамина также способен ускорять всасывание воды и электролитов, макро- и микронутриентов, тем самым улучшая регидратацию организма.

Таким образом, комбинация СЭР и интестамина является средой, способствующей восстановлению

моторно-эвакуационной функции тонкой кишки, профилактике синдрома избыточного бактериального роста и уменьшению проницаемости кишечной стенки, тем самым снижая риск развития бактериальной транслокации с системной воспалительной реакцией.

Заключение

Добавление комбинированной энтеральной терапии к комплексной схеме лечения пациентки с травмой печени и посттравматическим панкреатитом способствовало появлению признаков положительной динамики к 3-м суткам после операции, что нашло отражение в снижении уровня лактата, АЛТ, АСТ, ЛДГ, С-реактивного белка, числа лейкоцитов при увеличении абсолютного количества лимфоцитов, концентрации общего белка и альбумина. Предложенная схема способствовала регрессу признаков синдрома кишечной недостаточности, нормализации внутрибрюшного давления к 7-м послеоперационным суткам, предотвращению развития гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности, успешному исходу госпитализации.

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование осуществлялось за счет средств гранта «Дифференцированный подход к лечению пострадавших с абдоминальной травмой» по Соглашению № 2212-16/22 от 25.03.2022 г.

Financing. The financing was carried out at the expense of the grant “Differentiated approach to the treatment of victims with abdominal trauma” under Agreement № 2212-16/22 dated 25.03.2022.

Вклад авторов. Жигалова М. С. – формирование научного вопроса, концептуализация исследования, включение пациентов, статистический анализ данных, написание рукописи, разработка протокола исследования; Киселев В. В. – концептуализация исследования, включение пациентов, разработка протокола исследования, редактирование рукописи; Петриков С. С. – управление проектом, формирование научного вопроса, утверждение итогового протокола исследования, редактирование рукописи; Ярцев П. А. – концептуализация исследования, включение пациентов, разработка протокола исследования, редактирование рукописи; Рык А. А. – концептуализация исследования, редактирование рукописи; Тетерин Ю. С. – концептуализация исследования, редактирование рукописи; Шаврина Н. В. – концептуализация исследования, редактирование рукописи; Селина И. Е. – концептуализация исследования, редактирование рукописи; Рогаль М. М. – концептуализация исследования, редактирование рукописи; Сталева К. В. – концептуализация исследования, редактирование рукописи.

The contribution of the authors. Zhigalova M. S. – formulation of the scientific question, conceptualization of the study, inclusion of patients, statistical analysis of data, writing the manuscript, development of the study protocol; Kiselev V. V. – conceptualization of the study, inclusion of patients, development of the study protocol, editing the manuscript; Petrikov S. S. – project management, formulation of the scientific question, approval of the final study protocol, editing the manuscript; Yartsev P. A. – conceptualization of the study, inclusion of patients, development of the study protocol, editing the manuscript; Ryk A. A. – conceptualization of the study, editing the manuscript; Teterin Yu. S. – conceptualization of the study, editing the manuscript; Shavrina N. V. – conceptualization of the study, editing the manuscript; Selina I. E. – conceptualization of the study, editing the manuscript; Rogal M. M. – conceptualization of the study, editing the manuscript; Staleva K. V. – conceptualization of the study, editing the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М. М., Лебедев Н. В., Малярчук Н. В. Диагностика и лечение повреждений живота // Вестник РУДН, серия «Медицина». 2004. – Т. 2, № 26. – С. 132–136.
2. Баклыкова Н. М. Состав и приготовление сред для внутрикишечного введения при перитоните. Методические рекомендации МЗ РСФСР. – М, 1986.
3. Бердиников Г. А. Кишечный лаваж в комплексной терапии деструктивного панкреатита: автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2008. Ссылка активна на 13.03.2023.
4. Береснева Э. А. Возможности и значение обзорного рентгенологического исследования при клинической картине «острый живот» // Медицинская визуализация. –2004. – Т. 3. – С. 6–37.
5. Береснева Э. А., Гришин А. В. Значение и возможности фистулографии при деструктивном панкреатите в послеоперационном периоде // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – Т. 5. – С. 63.

REFERENCES

1. Abakumov M. M., Lebedev N. V., Malyarchuk N. V. Diagnosis and treatment of abdominal injuries. *Bulletin of RUDN University, Medicine series*, 2004, vol. 2, no. 26, pp. 132–136. (In Russ.).
2. Baklykova N. M. Composition and preparation of media for intra-intestinal administration in peritonitis. Methodological recommendations of the Ministry of health of the RSFSR. Moscow, 1986. (In Russ.).
3. Berdnikov G. A. Intestinal lavage in the complex therapy of destructive pancreatitis: Abstract of the thesis. diss ... cand. med. sci. Moscow, 2008. (In Russ.).
4. Beresneva E. A. Opportunities and value of review radiological examination in the clinical picture “acute abdomen”. *Medical Imaging*, 2004, vol. 3, pp. 6–37. (In Russ.).
5. Beresneva E. A., Grishin A. V. Significance and possibilities of fistulography in destructive pancreatitis in the postoperative period. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 2001, vol. 5, p. 63. (In Russ.).

6. Винник Ю. С., Черданцев Д. В., Первова О. В. Повреждения поджелудочной железы, осложненные острым панкреатитом: принципы диагностики и лечения. – Красноярск: Версо; 2014. – С. 157.
7. Гальперин Ю. М., Лазарев П. И. Пищеварение и гомеостаз. – М.: Наука, 1986. – 308 с.
8. Гальперин Ю. М., Рогачки Г. Г. Взаимоотношения моторной и эвакуаторной функций кишечника. – М.: Наука, 1971. – С. 1–128.
9. Григорьев Е. Г., Расулов Р. И., Махутов В. Н. Хирургия изолированных и сочетанных повреждений поджелудочной железы. Новосибирск: Наука; Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; 2010. – С. 152.
10. Гульман М. И., Винник Ю. С., Рогов М. Г. и др. Анализ результатов лечения пострадавших с травмой поджелудочной железы // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – Т. 1, № 34. – С. 36–39.
11. Дюжева Т. Г., Шефер А. В. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом // Хирургия. – 2014. – Т. 1. – С. 21–29.
12. Ермолрова Т. В., Яковлева Д. М. Эффективность применения L-орнитин-L-аспартата у больных стеатогепатитом // Соврем. гастроэнтерология и гепатология. – 2012. – Т. 1. – С. 22–6.
13. Иноземцев Е. О., Григорьев Е. Г., Апарцин К. А. Актуальные вопросы хирургии сочетанных повреждений // Политравма. – 2017. – Т. 1. – С. 6–11.
14. Киселев В. В., Жигалова М. С., Тетерин Ю. С. и др. Диагностические критерии степени кишечной недостаточности у больных с тяжелым острым панкреатитом // Высокотехнологическая медицина. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 43–58. https://doi.org/10.52090/2542-1646_2023_10_2_43.
15. Киселев В. В., Петриков С. С., Жигалова М. С. и др. Восстановление пропульсивной функции кишечника у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 210–216. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-210-216>.
16. Кислякова Е. А., Тропская Н. С., Попова Т. С. Энтеральное введение трибутирина как компонента нутритивной поддержки в коррекции нарушений электрической активности тонкой кишки при экспериментальной эндотоксемии // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 77–83.
17. Мачулина И. А., Шестopalов А. Е., Евдокимов Е. А. Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль фармаконутриентов // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 7. – С. 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-49-52>.
18. Новиков С. В., Рогаль М. Л. Эволюция классификации тяжести острого панкреатита (обзор литературы) // Вестник хирургической гастроэнтэрологии. – 2021. – № 2. – С. 3–11.
19. Панкратов А. А., Хатков И. Е., Израилов Р. Е. и др. Возможность консервативного ведения закрытой и открытой травмы печени различной степени тяжести // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 40. – С. 132–137.
20. Маткевич В. А., Киселев В. В., Сиромятникова Е. Д. и др. Патент № 2190412/10.10.2002. Способ детоксикации организма. URL: <http://bd.patent.su/2190000-2190999/pat/servl/servlet6b63.html> (дата обращения: 13.03.2023).
21. Поцхверия М. М., Маткевич В. А., Гольдфарб Ю. С. и др. Программа энтеральной коррекции нарушенного гомеостаза и ее влияние на кишечную проницаемость при острых отравлениях // Трансплантология. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 45–57. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57>.
22. Рогаль М. Л., Ярцев П. А., Жигалова М. С. и др. Энтеральная терапия у пациентов с закрытой травмой живота (предварительные результаты) // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – № 11. – С. 63–71. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202311163>.
23. Рык А. А. Работа института по направлению «Искусственное (энтеральное и парентеральное) питание». Становление и развитие научных направлений в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (очерки истории к 100-летию института) / под ред. С. С. Петрикова. – Москва: Просвещение, 2023. – С. 355–363.
24. Самохвалов И. М., Гаврилин С. В., Мешаков Д. П. и др. Тяжелая сочетанная закрытая травма живота: особенности течения травматической болезни (сообщение первое) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 34–40. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-34-40>.
25. Уголов А. М. Теория адекватного питания и трофологии. – Л.: Наука, 1991. – 272 с.
26. Хорошилов И. Е. Энтеральное питание как метод профилактики и лечения недостаточности питания // Гастроэнтэрология. – 2008. – № 2. – С. 49–53. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57>.
6. Vinnik Yu. S., Cherdantsev D. V., Pervova O. V. Injuries to the pancreas complicated by acute pancreatitis: principles of diagnosis and treatment. Krasnoyarsk, Verso, 2014. 157 p. (In Russ.).
7. Galperin Yu. M., Lazarev P. I. Digestion and homeostasis. Moscow, Nauka, 1986. 308 p. (In Russ.).
8. Galperin Yu. M., Rogatsky G. G. The relationship between the motor and evacuation functions of the intestine. M., Nauka, 1971, pp. 1–128. (In Russ.).
9. Grigoriev E. G., Rasulov R. I., Makhutov V. N. Surgery of isolated and combined injuries of the pancreas. Novosibirsk, Science; Irkutsk, SCRRS SB RAMS, 2010. 152 p. (In Russ.).
10. Gulman M. I., Vinnik Yu. S., Rogov M. G. and others. Analysis of the results of treatment of victims with pancreatic trauma. Siberian Medical Review, 2005, vol. 1, no. 34, pp. 36–39. (In Russ.).
11. Dyuzheva T. G., Shefer A. V. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. Pirogov Russian Journal of Surgery, 2014, vol. 1, p. 21–29. (In Russ.).
12. Ermolova T. V., Yakovleva D. M. Effektivnost primeneniya L-ornitin-L-aspartata u bolnykh steatogepatitom. Sovrem. gastroenterologiya i hepatologiya, 2012, vol. 1, pp. 22–6. (In Russ.).
13. Inozemtsev E. O., Grigoriev E. G., Apartsin K. A. The actual issues of associated injuries (from the materials of polytrauma journal). Polytrauma, 2017, vol. 1, pp. 6–11. (In Russ.).
14. Kiselev V. V., Zhigalova M. S., Teterin Yu. S. et al. Diagnostic criteria for the degree of intestinal failure in patients with severe acute pancreatitis. Vysokotekhnologicheskaya meditsina, 2023, vol. 10, no. 2, pp. 43–58. (In Russ.). https://doi.org/10.52090/2542-1646_2023_10_2_43.
15. Kiselev V. V., Petrikov S. S., Zhigalova M. S. et al. Restoration of Intestinal Propulsion in Patients With Severe Acute Pancreatitis in the Conditions of the Resuscitation and Intensive Care Unit. Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care, 2023, vol. 12, no. 2, pp. 210–216. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-210-216>.
16. Kislyakova E. A., Tropskaya N. S., Popova T. S. Enteral administration of tributyrin as an element of nutritional support in the treatment of disruption of the intestinal electrical activity during experimental endotoxemia. Biomeditsina, 2015, no. 4, pp. 77–83. (In Russ.).
17. Machulina I. A., Shestopalov A. E., Evdokimov E. A. Terapiya tyazheloy kishechnoy nedostatochnosti: osnovnye etapy i rol farmakonutriyentov. Meditsinskiy alfavit, 2020, no. 7, pp. 49–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-49-52>.
18. Novikov S. V., Rogal M. L. Evolution of the Classification of Severity of Acute Pancreatitis. Review. Herald of surgical gastroenterology, 2021, no. 2, pp. 3–11. (In Russ.).
19. Pankratov A. A., Khatkov I. E., Izrailov R. E. et al. The possibility of conservative management of blunt and penetrating liver trauma of various severity. Almanac of Clinical Medicine, 2015, vol. 40, pp. 132–137. (In Russ.).
20. Matkovich V. A., Kiselev V. V., Syromyatnikova E. D. et al. Patent N.2190412/10.10.2002. Way to detoxify the body. (In Russ.). <http://bd.patent.su/2190000-2190999/pat/servl/servlet6b63.html>
21. Potskhveriya M. M., Matkovich V. A., Gol'dfarb Yu. S. et al. The program of enteral correction of homeostasis disorders and its effect on intestinal permeability in acute poisoning. Transplantologiya, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 45–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57>.
22. Rogal M. L., Yartsev P. A., Zhigalova M. S. et al. Enteral therapy in patients with blunt abdominal trauma. Pirogov Russian Journal of Surgery, 2023, vol. 11, pp. 63–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202311163>.
23. Ryk A. A. Work of the Institute in the direction of “Artificial (enteral and parenteral) nutrition”. Formation and development of scientific directions in the N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. N. V. Sklifosovsky (sketches of history to the 100th anniversary of the Institute) / edited by S. S. Petrikov. Moscow, Enlightenment, 2023, pp. 355–363. (In Russ.).
24. Samokhvalov I. M., Gavrilin S. V., Meshakov D. P. et al. Severe concomitant closed abdominal trauma: features of the course of traumatic disease (first communication). Messenger of anesthesiology and resuscitation, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 34–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-34-40>.
25. Ugolev A. M. Theory of adequate nutrition and trophology. Leningrad, Nauka, 1991. 272 p. (In Russ.).
26. Khoroshilov I. E. Enteral'noe pitaniye kak metod profilaktiki i lecheniya nedostatochnosti pitaniya. Gastroenterologiya, 2008, no. 2, pp. 49–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57>.

27. Черданцев Д. В., Первова О. В., Винник Ю. С. и др. Профилактика и лечение посттравматического панкреонекроза у больных с закрытой травмой брюшной полости // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 1. – С. 73–77. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016173-77>.
28. Черданцев Д. В., Первова О. В., Дятлов В. Ю. и др. Возможности лечения наружного панкреатического свища // Хирургия. – 2014. – Т. 8. – С. 62–66.
29. Albrecht J., Norenberg M. D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity // Hepatology. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 788–794.
30. Berni G. A., Bandyk D. F., Oreskovich M. R. Role of intraoperative pancreatography in patients with injury to the pancreas // Am J Surg. – 1982. – Vol. 143, № 5. – P. 602–605.
31. Browning K. N., Travagli R. A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions // Compr Physiol. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>.
32. Cai J., Su W., Chen X. et al. Advances in the study of selenium and human intestinal bacteria // Front Nutr. – 2022. – Vol. 9. – P. 1059358. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1059358>.
33. Coeffier M., Claeysse S., Leclaire S. et al. Combined enteral infusion of glutamine, carbohydrates, and antioxidants modulates gut protein metabolism in humans // Am J Clin Nutr. – 2008. – Vol. 88. – P. 1284–1290.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 397–417.
35. Kim M. H., Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1051. <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>.
36. Leblond J., Le Pessot F., Hubert-Buron A. et al. Chemotherapy-induced mucositis is associated with changes in roteolytic pathways // Exp Biol Med (Maywood). – 2008. – Vol. 233. – P. 219–228.
37. Ratay M. G., Halloran C. M., Dodd S. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach // Ann Surg. – 2010. – Vol. 251, № 5. – P. 787.
38. Roth E., Oehler R., Manhart N. et al. Regulative potential of glutamine--relation to glutathione metabolism // Nutrition. – 2002. – Vol. 18, № 3. – P. 217–221. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00797-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00797-3).
39. Sauer A. K., Grabrucker A. M. Zinc deficiency during pregnancy leads to altered microbiome and elevated inflammatory markers in mice // Front Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 1295. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01295>.
40. Sawhney R., Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 7–8.
41. Shinzaki M., Ueda T., Takeyama Y. Prediction of early death in severe acute pancreatitis // Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43, № 2. – P. 152–158.
42. Smego D. R., Richardson J. D., Flint L. M. Determinants of outcome in pancreatic trauma // J Trauma. – 1985. – Vol. 25, № 8. – P. 771–776.
43. Stephen A. M., Cynthia C. L., Robert G. The 2016 ESPEN Arvid Wretlind lecture: The gut in stress. Martindale // Clinical Nutrition. – 2018. – Vol. 37. – P. 19–36.
44. Weil PH. Management of retroperitoneal trauma // Curr Probl Surg. – 1983. – Vol. 20, № 95. – P. 40–620.
27. Cherdantsev D. V., Pervova O. V., Vinnik Yu. S., Kurbanov D. Sh. Prevention and treatment of post-traumatic pancreatic necrosis in patients with blunt abdominal trauma. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2016, no. 1, pp. 73–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016173-77>.
28. Cherdantsev D. V., Pervova O. V., Dyatlov V. Yu. et al. Possibilities for treating external pancreatic fistula. *Surgery*, 2014, vol. 8, pp. 62–66. (In Russ.).
29. Albrecht J., Norenberg M. D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 2006, vol. 44, no. 4, pp. 788–794.
30. Berni G. A., Bandyk D. F., Oreskovich M. R. Role of intraoperative pancreatography in patients with injury to the pancreas. *Am J Surg*, 1982, vol. 143, no. 5, p. 602–605.
31. Browning K. N., Travagli R. A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*, 2014, vol. 4, no. 4, p. 1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>.
32. Cai J., Su W., Chen X. et al. Advances in the study of selenium and human intestinal bacteria. *Front Nutr*, 2022, vol. 9, p. 1059358. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1059358>.
33. Coeffier M., Claeysse S., Leclaire S. et al. Combined enteral infusion of glutamine, carbohydrates, and antioxidants modulates gut protein metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*, 2008, vol. 88, p. 1284–1290.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol*, 2010, vol. 53, no. 3, p. 397–417.
35. Kim M. H., Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. *Int J Mol Sci*, 2017, vol. 18, no. 5, p. 1051. <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>.
36. Leblond J., Le Pessot F., Hubert-Buron A. et al. Chemotherapy-induced mucositis is associated with changes in roteolytic pathways. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, vol. 233, p. 219–228.
37. Ratay M. G., Halloran C. M., Dodd S. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg*, 2010, vol. 251, no. 5, p. 787.
38. Roth E., Oehler R., Manhart N. et al. Regulative potential of glutamine--relation to glutathione metabolism. *Nutrition*, 2002, vol. 18, no. 3, p. 217–221. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00797-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00797-3).
39. Sauer A. K., Grabrucker A. M. Zinc deficiency during pregnancy leads to altered microbiome and elevated inflammatory markers in mice. *Front Neurosci*, 2019, vol. 13, p. 1295. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01295>.
40. Sawhney R., Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2015, vol. 12, no. 1, p. 7–8.
41. Shinzaki M., Ueda T., Takeyama Y. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *Gastroenterol*, 2008, vol. 43, no. 2, pp. 152–158.
42. Smego D. R., Richardson J. D., Flint L. M. Determinants of outcome in pancreatic trauma. *J Trauma*, 1985, vol. 25, no. 8, p. 771–776.
43. Stephen A. M., Cynthia C. L., Robert G. The 2016 ESPEN Arvid Wretlind lecture: The gut in stress. Martindale. *Clinical Nutrition*, 2018, vol. 37, p. 19–36.
44. Weil PH. Management of retroperitoneal trauma. *Curr Probl Surg*, 1983, vol. 20, no. 95, pp. 40–620.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Жигалова Мария Сергеевна
канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения
неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: zhigalovams@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-4520-1124

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia

Zhigalova Maria S.
Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department
of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: zhigalovams@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-4520-1124

Киселев Владимир Валерьевич

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: kiselevvv@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-0170-7775

Kiselev Vladimir V.

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: kiselevvv@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-0170-7775

Петриков Сергей Сергеевич

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,
директор.
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-3292-8789

Petrikov Sergey S.

Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director.
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-3292-8789

Ярцев Петр Андреевич

д-р мед. наук, профессор, зав. научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: yartsevpa@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-1270-5414

Yartsev Petr A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Modern Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: yartsevpa@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0003-1270-5414

Рык Алла Александровна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: rykaa@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-3968-3713

Ryk Alla A.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: rykaa@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-3968-3713

Тетерин Юрий Сергеевич

канд. мед. наук, зав. отделением эндоскопии и внутривипроповской хирургии.
E-mail: urset@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2222-3152

Teterin Yuri S.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy and Intraluminal surgery.
E-mail: urset@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2222-3152

Шаврина Наталья Викторовна

врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: shavrinanv@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-3766-4674

Shavrina Natalia V.

Ultrasonic Diagnostician of the Ultrasonic Diagnostics Department, Research Fellow of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: shavrinanv@sklif.mos.ru, ORCID: 0000-0002-3766-4674

Селина Ирина Евгеньевна

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник
рентгеновского отделения.
ORCID: 0000-0001-5768-5328

Selina Irina E.

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the X-ray Department.
ORCID: 0000-0001-5768-5328

Рогаль Михаил Михайлович

канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-хирург
отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: rogal.md@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1327-6973

Rogal Mikhail M.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Surgeon of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: rogal.md@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1327-6973

Сталева Ксения Викторовна

младший научный сотрудник, врач-хирург отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии.
E-mail: Staleva_Ksenya@mail.ru, ORCID: 0009-0009-6014-2522

Staleva Ksenia V.

Junior Research Fellow, surgeon of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care.
E-mail: Staleva_Ksenya@mail.ru, ORCID: 0009-0009-6014-2522



Инвестамин

Энтеральный глютамин для защиты кишечника у пациентов в ОРИТ¹⁻¹⁵

Содержит:

- Глутамин (30 г/500 мл)
- Трибутирин
- Витамины и микроэлементы

- Позволяет подготовить кишечник для успешного раннего энтерального питания^{1-4; 11}
- Специально разработан для питания слизистой оболочки кишечника^{1; 4-11}
- Источник энергии для энтероцитов¹⁻⁴
- Способствует улучшению барьерной функции кишечника^{1-4; 5-10; 12-15}

1. Мачулина И.А., Шестопалов А.Е., Евдокимов Е.А. Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль фармаконутриентов. Журнал «Неотложная медицина» серии «Медицинский Аправит». 2020, Т. 1, 7(42).
2. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2018 г. 3. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2017 г. 4. 2018 ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition 38 (2019) 48-79. Elsevier. 5. Wang B, Wu C, Zhou Z, Dai Z, Sun Y, Ji Y, Li W, Wang W, Liu C, Han F, Wu Z. Glutamine and intestinal barrier function. Amino Acids. 2015 Oct;47(10):2143-54. 6. Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. Nutr Rev. 2017 May 12;85(5):7. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. JPEN. 2003; 27(4): 241-245. 8. Peng X, Yan H, You Z, et al. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. Burns. 2004; 30(2): 135-139. 9. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. Crit. Care Med. 2005; 33(5): 1125-1135. 10. Moyer KA, Berger MM, Compher C, et al. Results of a pilot study of enteral glutamine on the Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. Crit Care Med. 2009; 37(1): 162-167. 11. Beale RJ, Sherry CM, TIK, et al. Enteral glutamine improves gut barrier function and reduces organ failure in critically ill patients. J Nutr. 2010; 140(1): 144-149. 12. 2019 Canadian Critical Care Nutrition Clinical Practice Guidelines: A1: Composition of EN: Glutamine [http://www.criticalcarenutrition.com/-docs/CPGs%202019/4.1c%202019.pdf]. 13. Singer P, Blaser AR, Mazzoni W, Calder PC, Casper MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):48-79. 14. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb;40(2):159-211. 15. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. Под ред. М.Ш.Хубулия, Т.С.Поповой, А.И.Саптанова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.

ООО «Фрессенюс Кааби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Т: (495) 988-4578, Ф: (495) 988-4579
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru

Преимущественный материал предназначен исключительно для
специалистов здравоохранения. Не может использоваться
иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом
и для принятия решения о применении указанной в материале
продукции Компанией. Продукция, указанная в данном материале,
не является лекарственным средством, имеет противопоказания
к применению и использование. Перед употреблением
необходимо ознакомиться с информацией по применению.



**FRESENIUS
KABI**



Антидоты при опиоидных отравлениях: поиск направлений их модификации (обзор литературы)

О. А. ДРАВОЛИНА¹, И. В. БЕЛОЗЕРЦЕВА^{1*}, С. К. МОИСЕЕВ²¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмейнова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 01.10.2024 г.; дата рецензирования 10.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Уникальные физико-химические и фармакологические свойства синтетических наркотиков обуславливают заболеваемость и смертность, связанные с их употреблением. Среди последствий, возникающих в результате злоупотребления сильнодействующими опиоидами или в случае масштабного поражения при их использовании в качестве химического оружия, появляется необходимость увеличения дозы и кратности использования конкурентного антагониста налоксона, единственного доступного в настоящее время средства для купирования передозировки. Нами будут рассмотрены имеющиеся в общемировой практике средства для купирования опиоидных отравлений, обсуждена необходимость внедрения более мощных опиоидных антагонистов быстрого и длительного действия и представлены возможные направления функционализации опиоидных лигандов морфинанового типа.

Ключевые слова: антагонисты опиоидных рецепторов, налоксон, налтрексон, нальмифен, метоциннамокс, тевинолы, орвинолы, фторированные производные

Для цитирования: Драволина О. А., Белозерцева И. В., Моисеев С. К. Антидоты при опиоидных отравлениях: поиск направлений их модификации (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 107–115. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-107-115>.

Antidotes for opioid overdose: a search for variations for their modification (literature review)

OLGA A. DRAVOLINA¹, IRINA V. BELOZERTSEVA^{1*}, SERGEY K. MOISEEV²¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia² A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Received 01.10.2024; review date 10.10.2024

ABSTRACT

The unique physicochemical and pharmacological properties of synthetic drugs are responsible for both the morbidity and mortality associated with their overdose. Among the consequences resulting from misuse of these potent opioids, or in the case of mass casualties involving the large-scale use of weaponised synthetic opioids, is the need for higher and repeated doses of the competitive antagonist naloxone, currently the only drug available to reverse opioid overdose. We reviewed the reversal agents available worldwide, discuss the need for stronger, faster and longer-acting opioid antagonists to reverse opioid overdose, and look at possible areas of functionalization of morphinan-based opioid ligands.

Keywords: opioid antagonists, naloxone, naltrexone, nalmefene, methocinnamox, thevinols, orvinols, fluorinated derivatives

For citation: Dravolina O. A., Belozertseva I. V., Moiseev S. K. Antidotes for opioid overdose: a search for variations for their modification (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 107–115. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-107-115>.

Для корреспонденции:

Ирина Владимировна Белозерцева
E-mail: belozertseva@gmail.com

Correspondence:

Irina V. Belozertseva
E-mail: belozertseva@gmail.com

Введение

Одной из актуальных общемировых задач медицины является разработка эффективных методов купирования опиоидных отравлений в связи с увеличением химического разнообразия злоупотребляемых опиоидов и случаями использования синтетических опиоидов в качестве боевых химических веществ [12, 36]. Появление синтетических опиоидов, обладающих уникальными свойствами, подорвало общепринятые представления о лечении опиоидной передозировки [37]. Высокая липофильность данных соединений ускоряет проникновение молекул в центральную нервную систему (ЦНС), что приводит к очень быстрому наступлению угнетения дыхания и уменьшению возможности спасения людей после передозировки. Экспериментальные исследования временных изменений опиоидной депрессии дыхания демонстрируют ее более быстрое

наступление при введении синтетических препаратов, чем при использовании опиатов. Так, было показано, что фентанил снижает концентрацию кислорода в головном мозге в два раза быстрее, чем оксикодон и морфин [23], при этом максимальное снижение при введении фентанила в зависимости от дозы было уже через 62–80 сек, оксикодона – примерно в 2–3 раза более долгий промежуток времени, а морфина – через 20 мин. После внутривенного введения эквивалентных доз фентанила, героина и морфина минутная вентиляция легких снижалась до 50% от исходного уровня, при этом скорость наступления эффекта у фентанила была примерно в 3 раза выше, чем у героина и в 9 раз – чем у морфина [18]. Все использованные в данной работе опиоиды снижали частоту дыхания, однако только фентанил вызывал немедленное и значительное уменьшение дыхательного объема, что определяло его способность быстро снижать минутную вентиляцию.

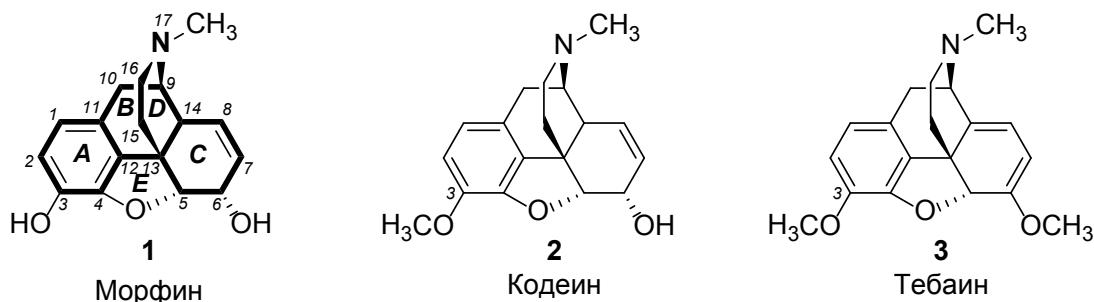


Рис. 1. Основные 4,5 α -эпоксиморфинановые алкалоиды *Papaver somniferum L.*, 1753: морфин (1), кодеин (2) и тебаин (3). В молекулярной структуре 1 жирным шрифтом выделена структура морфинана, а также представлена нумерация атомов и колец

Fig. 1. The principal 4,5 α -epoxymorphinan alkaloids of *Papaver somniferum L.*, 1753: morphine (1), codeine (2) and thebaine (3). The morphinan framework is highlighted in bold in the molecular structure of 1 and provided with conventional numbering of atoms and rings

«Окно возможностей» для успешного спасения конкретных индивидуумов может существенно различаться, поскольку каждая передозировка является результатом уникального набора обстоятельств. Передозировка героином может не привести к летальному исходу в течение как минимум 20–30 мин [11], тогда как при передозировке синтетических опиоидов проявление симптомов угнетения дыхания наступает в течение нескольких секунд или минут [39]. Это подтверждает данные о том, что фентанил может вызывать угрожающую жизни дыхательную недостаточность в течение 2 мин после его внутривенного введения, поскольку угнетение дыхания достигает максимума через 5 мин [14]. К тому же фентанил имеет длительный период элиминации, характеризующийся феноменом вторичного пика, который может проявляться как «фентаниловый рикошет» [3]. В целом точная оценка длительности латентного периода наступления угрожающего жизни угнетения дыхания затруднена множеством факторов: типом принятого опиоида(ов) и его количеством, совместным употреблением других веществ или предшествующим употреблением опиоидов [36]. Серьезно осложняет лечение передозировки большинства запрещенных синтетических опиоидов и отсутствие представлений об их фармакокинетических профилях.

В основе токсичности опиоидов лежит их способность активировать опиоидные рецепторы, в первую очередь – μ -опиоидные рецепторы, на противодействие которым и направлена разработка потенциальных антидотов опиоидных отравлений. Целью настоящего обзора является рассмотрение средств, применяемых для купирования опиоидных отравлений в общемировой практике, и представление возможного направления модификации опиоидных лигандов морфинанового типа.

1. Используемые и разрабатываемые антидоты опиоидных отравлений

Модификация и функционализация 4,5 α -эпоксиморфинанового каркаса опийных алкалоидов морфина (1), кодеина (2) и тебаина (3) (рис. 1)

привели к созданию и разработке многочисленных полусинтетических опиоидов, которые проявились как новые типы лигандов опиоидных рецепторов с различной селективностью к их подтипу, демонстрируя различные фармакологические профили, варьирующие от чистых агонистов до чистых антагонистов.

Одним из первых веществ, признанных антагонистами опиоидов, противодействующих болеутоляющему и угнетающему дыхание действию морфина, был налорфин, N-аллилзамещенный аналог морфина, который при самостоятельном применении также вызывал угнетение дыхания [16, 47]. Позже природные морфинановые алкалоиды преобразовывали в различные фармакологически более выгодные соединения, такие как 14-гидроксиморфинаны, включая так называемые «нал»-соединения (например, налоксон, налтрексон, налмефен), и 6,14-этено- и 6,14-этаноморфинаны, производные с мостиком в кольце С или «соединения Бентли» (например, эторфин, бупренорфин, дипренорфин), названные так в честь K. W. Bentley, общепризнанного классика химии морфинанов [2].

1.1. Налоксон – прототип антидотной терапии при отравлении опиоидами

Изучение производных 14-гидроксиморфинана заслуживает особого внимания, поскольку оно привело к концепции существования «чистых» антагонистов, то есть антагонистов, полностью лишенных агонистической активности.

Налоксон (17-аллил-17-нороксиморфон; таблица), высокоаффинный антагонист опиоидных рецепторов, включенный в список жизненно необходимых лекарственных средств (*essential medicine*) Всемирной организацией здравоохранения, является «золотым стандартом» лечения передозировки опиоидов уже на протяжении более 50 лет. В марте 1961 г. J. Fishman и M. J. Lewenstein подали заявку на один из первых патентов на налоксон (US Pat., 3493657A, 1970). В 1971 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование налоксона (инъекционная форма для внутривенного

введения Evzio[®]) для купирования передозировок опиоидов.

Налоксон противодействует эффектам опиоидов путем конкурентного связывания с μ -, κ - и δ -опиоидными рецепторами ЦНС, проявляя наибольшее сродство к μ -опиоидному рецептору. По некоторым данным, наркотик является обратным агонистом опиоидных рецепторов [35]. При внутривенном введении действие наркотика начинается уже в течение первых 2 мин. Обычной дозы наркотика (0,1–0,15 мг/кг внутривенно) достаточно для полной блокады центральных μ -опиоидных рецепторов (> 90% оккупация рецепторов; время экспериментальной сессии ~60 мин), предположительно из-за первоначального перенасыщения рецепторов. Наркотик в данном диапазоне доз также блокирует κ -опиоидные рецепторы (78–100%) и, в некоторой степени, δ -опиоидные рецепторы (48–74%). В более низких дозах (0,01 мг/кг внутривенно) наркотик блокирует δ - и κ -опиоидные рецепторы в меньшей степени, но при этом обеспечивает высокий уровень блокады μ -опиоидных рецепторов в течение ~30 мин [46].

Наркотик показан для лечения опиоидной токсичности, в частности для устранения угнетения дыхания. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства наркотика не позволяют эффективно противостоять многочисленным человеческим потерям, обусловленным масштабным внедрением синтетических опиоидов [36]. Наркотик в дозах, способных купировать передозировку рецептурных опиоидов или героина, может оказаться неэффективным в случае злоупотребления или случайного воздействия сильнодействующих синтетических опиоидов [48]. Период полувыведения наркотика крайне непродолжителен – 30–90 мин, длительность действия – 1–2 часа [1, 22], что оставляет нерешенной проблему последующей ренаркотизации и, как следствие, передозировки, приводящей к смерти. Ренаркотизация происходит у 20–45% жертв передозировки, которых первоначально спасали с помощью внутривенно вводимого наркотика – вероятность ее возникновения может быть снижена при использовании спасательного средства с более длительным периодом полураспада [50]. Поиск такого средства особенно важен в эпоху синтетических наркотиков.

1.2. Налтрексон – прототип налмефена

Производное нороксиморфона нартрексон, являющееся N-циклогексилметильным аналогом наркотика, было запатентовано в 1967 г. (кодовое название – EN-1639A; H. Blumberg, I. J. Pachter, Z. Matossian US Pat., 3332950A, 1967; табл. 1). Нартрексон обладает высокой степенью сродства к μ -опиоидным рецепторам и, по сравнению с наркотиком, более высокой антагонистической активностью и большей продолжительностью действия (период полувыведения – 3,9–10,3 часов; > 90% оккупация рецепторов до 8–49 ч) [7, 35, 46], однако для начала развития его эффекта требуется 15–30 мин [22].

При введении нартрексона в качестве антидота синтетического опиоида карфентанила, так же, как и в случае наркотика, были зарегистрированы случаи ренаркотизации, что подчеркивает преодолимость антагонизма наркотика и нартрексона [28]. Молекула нартрексона послужила прототипом для создания антагониста опиоидных рецепторов налмефена.

1.3. Налмефен – высокоаффинный опиоидный антагонист длительного действия

6-Метиленовый (= CH₂) аналог нартрексона налмефен (таблица) был запатентован в 1974 г. (J. Fishman US Pat., 3814768A, 1974 г.). Имеющий длительный период элиминации, нармефен может применяться при лечении острых отравлений синтетическими опиоидами в больших дозах, а также при отравлении опиоидами с медленным метаболизмом. Парентеральная форма нармефена Revex[®] была одобрена FDA в 1995 г. для лечения опиоидной передозировки, но отзвана с рынка в 2008 г. по коммерческим причинам (высокая стоимость), при этом безопасность и эффективность нармефена не вызывали опасений (URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2017/11/03/2017-23952/determination-that-revex-nalmefene-hydrochloride-injection-01-milligram-base-milliliter-and-10>). В 2021 г. в США вновь была подана заявка на регистрацию инъекционного лекарственного средства – нармефена гидрохлорида, которой FDA дало статус приоритетного рассмотрения, учитывая острую необходимость в мощных опиоидных антагонистах. В 2023 г. FDA одобрило рецептурный назальный спрей нармефена гидрохлорида Orvee[®], который может использоваться для лечения взрослых и детей старше 12 лет с известной или предполагаемой передозировкой опиоидов. Одобрение нармефена основано на результатах исследований компании Opiant Pharmaceuticals Inc., недавно ставшей частью компании Indivior PLC.

При внутривенном введении нармефена для начала отмены действия опиоида необходимо ~2 мин. Если нармефен (1 мг) вводили внутримышечно или подкожно, то для начала развития эффекта могло потребоваться 5–15 мин. В клинической модели вызванного опиоидами угнетения дыхания у испытуемых, не страдающих опиоидной зависимостью, действие интраназально введенного нармефена начиналось через 2,5–5 мин и полностью устранило респираторную депрессию уже через 5 мин после приема. Период полувыведения нармефена одинаковый при внутримышечном и интраназальном введении, составляет 10,6–11,4 часов [8, 10]. Хотя продолжительность действия нармефена (не менее 8 часов) [49] соизмерима с таковой у большинства опиоидов, считают, что рецидив угнетения дыхания все еще остается возможным.

1.4. Метоциннамокс

Среди веществ с отсроченным антагонистическим действием по отношению к μ -опиоидным

Используемые и потенциальные антидоты опиоидных отравлений

The used and potential antidotes for opioid overdose

Вещество	Налоксон [22, 36, 46]	Налтрексон [22, 36, 46]	Налмефен [8, 10, 49]	Метоциннамокс [21, 22, 26]
Химическая формула				
Путь введения	в/в; в/м; п/к; и/н; в/к; ингаляция	в/в; в/м; п/к; пер ос	в/в; в/м; п/к; и/н	в/в; п/к
Сродство к опиоидным рецепторам	μ κ δ	Обратимый конкурентный антагонист	Обратимый конкурентный антагонист	Обратимый конкурентный антагонист Псевдонеобратимый неконкурентный антагонист
Развитие эффекта, мин	1–5	15–30	2–15	15–45
Длительность действия, ч	1–2	> 72	не менее 8	до 3–14 дней

рецепторам выделяется серия 14 β -аминозамещенных производных кодеинона и морфиона, породившая целый ряд лигандов с различными характеристиками эффективности, в первую очередь 14-циннамиламино-замещенные [29]. Наибольший интерес для данного обзора представляет производное 14-амино-аналога оксиморфона метоциннамокс (14 β -(4'-метилциннамиламино)-7,8-дигидро-17-нор-17-(циклогексилметил)морфинон, МСАМ; табл. 1), который был впервые синтезирован в рамках программы по созданию бупренорфиноподобных молекул [24, 6]. В отличие от налоксона и налмефена, он функционально необратимо связывается с опиоидными рецепторами, в связи с чем его действие длительно и не преодолевается большими дозами агонистов опиоидных рецепторов. В дополнение к псевдообратимому ортостерическому антагонизму μ -опиоидных рецепторов, напрямую блокирующему связывание, метоциннамокс также использует аллостерический антагонизм на неизвестном участке с более низкой аффинностью, что изменяет сродство к лиганду и/или внутреннюю активность агонистов μ -опиоидных рецепторов [52]. Эти фармакологические свойства метоциннамокса делают его потенциально эффективным средством для лечения передозировки опиоидами благодаря длительности защиты. Действие метоциннамокса продолжалось до 3 дней и не менее 2 недель после внутривенного и подкожного введения, соответственно, достигая пиковой концентрации через 15–45 мин после введения [21, 22, 26]. Метациннамокс не имеет заметных лекарственных взаимодействий, что предоставляет возможность одновременного применения с налоксоном для немедленного предотвращения угнетения дыхания и последующей ренаркотизации. Клинические исследования с целью оценки эффективности и безопасности метациннамокса были запланированы

и, возможно, уже проводятся в настоящее время (URL: <https://heal.nih.gov/funding/awarded?combine=methocinnamox>).

1.5. Орвинолы: фторирование как перспективное направление модификации

Гипотеза о том, что более жесткие структуры на основе 4,5 α -эпоксиморфинана могут улучшить соотношение желательных и нежелательных побочных эффектов опиоидов, привела к получению многочисленных 6,14-эндо-этиленовых аддуктов Дильса-Альдера на основе тебаина и их производных. Среди этих аддуктов (рис. 2) первостепенное значение имеет тевинон (4), аддукт тебаина с метилвинилкетоном. С(20)-спирты на основе тевинона (тевинолы, 5) и их 3-O-деметилированные аналоги (орвинолы, 6), а также соответствующие 6,14-эндо-этанопроизводные ($Z\sim Z = \text{CH}_2\text{CH}_2$) дали начало как мощным опиоидным агонистам, так и антагонистам, которые до сих пор используются в медицине и ветеринарии. Среди веществ, обладающих антагонистическими действиями по отношению к μ -опиоидным рецепторам, наиболее известен дипренорфин, который разрешен к применению в ветеринарии для снятия обездвиживания животных под действием эторфина (в зависимости от измеряемых параметров в 1000–80000 раз более сильного агониста, чем морфин) или карфентанила [4]. Потенциальной причиной, истинность которой неизвестна, большей эффективности дипренорфина по сравнению с налоксоном в борьбе с индуцированной фентанилом дыхательной недостаточностью может быть его большая антагонистическая активность [44], высокая липофильность и/или альтернативный режим связывания с μ -опиоидными рецепторами по сравнению с налоксоном [18]. На сегодняшний день «соединения Бентли» (5, 6; рис. 2) [2] остаются объектами для химической

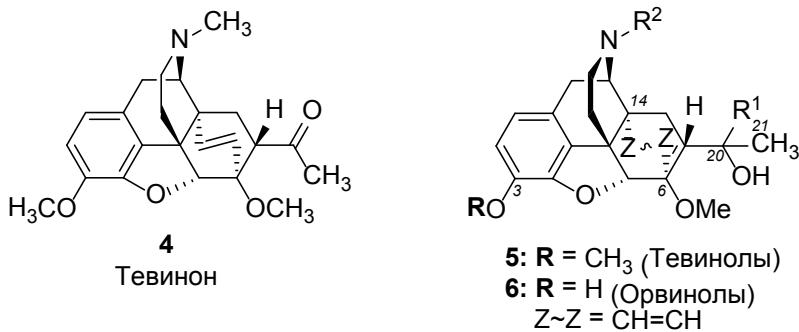


Рис. 2. Тевинон (4) и его производные: тевинолы (5) и орвинолы (6)
(«соединения Бентли»)

Fig. 2. Thevinone (4) and its derivatives: thevinols (5) and orvinols (6) («Bentley compounds»)

модификации и изучения их фармакологических эффектов. Тевинольное/орвинольное направление разрабатывает группа S. M. Husbands (University of Bath, Великобритания), продолжающая традиционное направление старейшей научной школы K. W. Bentley и активно изучающая лиганды, структурно родственные бупренорфину, в частности, обладающие антагонистическими свойствами по отношению к опиоидным рецепторам [9, 19].

В целом возможности модификации малых молекул для получения рядов соединений весьма ограничены, поскольку они быстро ведут либо к внесению слишком больших изменений в строение базового каркаса молекулы, либо к затрагиванию в ней фармакофорных фрагментов. В обоих случаях свойства получаемых производных начинают резко отличаться от свойств базовой молекулы и не позволяют плавно влиять на взаимосвязь «структура-активность». Нахождение синтетической возможности влиять на параметры лиганд-рецепторного взаимодействия среди опиоидных лигандов морфинанового типа путем создания относительно небольших «возмущений» базового морфинанового остова молекул позволило бы конструировать опиоидные лиганды, близкие по строению к уже известным лигандам с определенными фармакологическими свойствами, включая применяемые в медицине лекарственные средства, и более тонко воздействовать на фармакологические характеристики последних. Замещение атомов водорода на фтор в органических молекулах, конечно, не является изотопным замещением, приводящим к незначительным изменениям в их свойствах. Однако относительно небольшие различия в размерах атомов водорода и фтора, высокая электроотрицательность фтора и его способность вследствие этого влиять на свойства соседних фрагментов молекулы (прежде всего, на кислотность групп COOH, OH и на основность аминогрупп), способность, в отличие от CH-фрагментов, участвовать в образовании водородных связей, изменять липофильность/гидрофильность соответствующих фрагментов молекулы открывают возможность управления параметрами связывания фторсодержащих опиоидных лигандов с рецепторами, сохраняя при этом в значительной степени геометрические параметры нефторированных

аналогов. Так, замена части атомов водорода на фтор приводит к:

– повышению устойчивости биологически активных молекул к метаболическим процессам в организме человека (за счет большей устойчивости связей C-F по сравнению со связями C-H и вследствие отсутствия в живых организмах ферментативных систем, ориентированных на осуществление превращений фторированных фрагментов молекул по причине крайне редкой встречаемости) и, соответственно, к удлинению продолжительности действия фторированных соединений [13];

– существенному влиянию на фармакологический профиль исходных физиологически активных соединений [30] – до 25–30% лекарственных субстанций, разрабатываемых фармацевтической промышленностью, содержат в своем составе атомы фтора [54, 31].

Функционализированные фторсодержащие соединения (например, арилфториды) часто используются в качестве фармацевтических агентов, обладающих благоприятными фармакологическими свойствами, такими как желательная метаболическая стабильность. Производное морфина, в котором 6-гидроксильный заместитель заменен на атом фтора, было синтезировано группой T. Ritter (Harvard University, США) [38]. Изучение последствий введения атомов фтора и фторсодержащих групп в молекулы морфинанового ряда в последние годы ведется в группе R. A. Altman (University of Kansas, США), которая разрабатывает новые методы синтеза потенциальных биологически активных веществ [41]. В частности, ими были получены полифторированные 3-(фтороалкокси)- и 3-(фтороалкильные) производные декстрометорфана со значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами *in vivo* по сравнению с родительским соединением и его дейтерированым аналогом, тем самым подчеркивая преимущества данной стратегии как одного из путей для полусинтетической функционализации других терапевтических кандидатов [40]. Систематической модификацией опиоидных лигандов морфинанового типа атомами фтора в Российской Федерации (РФ) занимается Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмиянова РАН (S. K. Moiseev, V. N. Kalinin, I. V. Sandulenko RU Pat., 2503677, 2503678, 2506265, 2014) [33, 34],

53]. В 2023 г. были опубликованы результаты первой совместной работы с ПСПБГМУ им. И. П. Павлова, включающей исследование «структура-активность» ряда С(21)-фторированных орвинолов [32]. По фторированым производным морфинанов опубликован обзор [31].

2. Антидотная терапия при передозировках опиоидов: настоящее и будущее

Распространенность синтетических наркотиков в незаконном обороте приводит к тому, что каждая передозировка при отсутствии надлежащего вмешательства становится потенциально смертельной [36]. Внутривенное введение налоксона является высокоеффективным средством для купирования опиоидной передозировки [42], но в условиях преобладания синтетических опиоидов начало лечения с внутримышечного введения налоксона в низкой дозе (например, 0,4 мг, в частности, в соответствии с Клиническими рекомендациями РФ 2022; URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/743_1) или использования интраназальной формы данного препарата (например, 3–4 мг) с расчетом на то, что будет возможность «увеличить дозу», может неправомерно задержать противодействие угнетению дыхания и привести либо к стойкому повреждению мозга [51, 45], либо к смерти [36]. Однако введение высоких доз налоксона или более мощного быстродействующего антидота налмефена может стать причиной преципитированной абстиненции, что встречает сопротивление людей, особенно тех, кто испытал ее симптомы во время предыдущего спасения [17, 20]. Тем не менее, по данным опроса 1150 пациентов, проходивших лечение от опиоидной зависимости в 2021 г., 35,9% респондентов все же предпочли бы более высокую дозировку налоксона, если бы лично столкнулись с передозировкой. Более половины из них сообщили, что для снятия последствий предыдущей передозировки им потребовалось две или более дозы Narcan® (т. е. 8 мг или более назального спрея налоксона) [43]. Соотношение риска и пользы от применения больших доз налоксона или налмефена, а также потребность в препаратах с более выраженным антагонистическим действием будут

оставаться предметом споров и дискуссий, несмотря на уверенность в том, что недодозировка налоксона более опасна, чем опиоидный абстинентный синдром, симптомы которого неприятны и мучительны, но поддаются лечению и редко угрожают жизни [5, 25, 15, 27]. Появление в арсенале средств антидотной терапии новых веществ, высокоаффинных антагонистов с быстрым развитием эффекта, повысит шансы на успешное спасение за счет своевременного возобновления нормального дыхания, снижая вероятность последствий продолжительного гипоксического повреждения.

В настоящее время в РФ единственным антидотом острых отравлений опиоидными наркотическими веществами является налоксон (URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/743_1), лекарственная форма которого по данным Государственного реестра лекарственных средств (URL: <https://grls.pharm-portal.ru/>; Рег. удостоверение ЛП-000266 от 16.02.2011 г.; переоформление – 04.10.2022 г.) производится исключительно ФГУП «Московский эндокринный завод». Производство основано на импортной субстанции, прекращение поставки которой, что особенно ожидаемо в условиях непрерывно вводимых санкций, делает его уязвимым. Так, вынужденная приостановка производства препарата уже случалась в конце 2018 г. из-за смены зарубежного производителя действующего вещества и необходимости внесения изменений в регистрационное досье (URL: <https://haf-spb.org/2019/01/25/v-rossiyu-vozvrashhaetsya-nalokson/>).

Учитывая высокую вероятность продолжения злоупотребления фентанилом и его аналогами, появление структурно отличного класса запрещенных синтетических веществ – бензимидазолов, обладающих сходными с фентанилом характеристиками, опасения по поводу использования в качестве химического оружия синтетических веществ со сверхвысоким сродством к опиоидным рецепторам, разработка более эффективных, продолжительно действующих антидотов с ускоренным началом действия является одним из аспектов стратегии, направленной на устранение недостатков существующих мер по борьбе с опиоидной токсичностью и снижение последствий злоупотребления опиоидами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Создание антидота при отравлении опиоидами на базе фторированных орвинолов, структурно родственных бупренорфину и дипренорфину», № 124021600067–9.

Conflict of Interests. The authors declare that they do not have any conflicts of interest. The research was carried out within the State Contract «Development of an antidote for opioid overdose based on fluorinated orvinols structurally related to buprenorphine and diprenorphine», № 124021600067-9.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

The contribution of the authors. All authors contributed equally to the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Algera M. H., Kamp J., van der Schrier R. et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal // *Br J Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, № 6. – e168–e179. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.023>.
- Bentley K. W., Boura A. L., Fitzgerald A. E. et al. Compounds possessing morphine-antagonizing or powerful analgesic properties // *Nature.* – 1965. – Vol. 206. – P. 102–103. <https://doi.org/10.1038/206102a0>.
- Bird H. E., Huhn A. S., Dunn K. E. Fentanyl absorption, distribution, metabolism, and excretion: narrative review and clinical significance related to illicitly manufactured fentanyl // *J Addict Med.* – 2023. – Vol. 17, № 5. – P. 503–508. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001185>.
- Blane G. F., Boura A. L., Fitzgerald A. E. et al. Actions of etorphinehydrochloride, (M99): a potent morphine-like agent // *Br J Pharmacol Chemother.* – 1967. – Vol. 30. – P. 11–22. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb02108.x>.
- Boyer E. W. Management of opioid analgesic overdose // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, № 2. – P. 146–155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561>.
- Broadbear J. H., Sumpter T. L., Burke T. F. et al. Methocinnamox is a potent, long-lasting, and selective antagonist of morphine-mediated antinociception in the mouse: comparison with cloccinnamox, beta-funaltrexamine, and beta-chlornaltrexamine // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2000. – Vol. 294, № 3. – P. 933–940.
- Crabtree B. L. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist // *Clin Pharm.* – 1984. – Vol. 3, № 3. – P. 273–280.
- Crystal R., Ellison M., Purdon C. et al. Pharmacokinetic Properties of an FDA-approved Intranasal Nalmefene Formulation for the Treatment of Opioid Overdose // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 58–69. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1312>.
- Cueva J. P., Roche C., Ostovar M. et al. C7β-methyl analogues of the ororphins: the discovery of kappa opioid antagonists with nociceptin/orphanin FQ peptide (NOP) receptor partial agonism and low, or zero, efficacy at mu opioid receptors // *J Med Chem.* – 2015. – Vol. 58, № 10. – P. 4242–4249. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00130>.
- Edinoff A. N., Nix C. A., Reed T. D. et al. Pharmacologic and clinical considerations of nalmefene, a long duration opioid antagonist, in opioid overdose // *Psychiatry Int.* – 2021. – Vol. 2, № 4. – P. 365–378. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint2040028>.
- Fairbairn N., Coffin P. O., Walley A. Y. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic // *Int J Drug Policy.* – 2017. – Vol. 46. – P. 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.06.005>.
- France C. P., Ahern G. P., Averick S. et al. Countermeasures for preventing and treating opioid overdose // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109, № 3. – P. 578–590. <https://doi.org/10.1002/cpt.2098>.
- Gillis E. P., Eastman K. J., Hill M. D. et al. Application of fluorine in medicinal chemistry // *J Med Chem.* – 2015. – Vol. 58, № 21. – P. 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
- Harper M. H., Hickey R. F., Cromwell T. H. et al. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1976. – Vol. 199, № 2. – P. 464–468.
- Harris K., Page C. B., Samantray S. et al. One single large intramuscular dose of naloxone is effective and safe in suspected heroin poisoning // *Emerg Med Austral.* – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 88–92. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13344>.
- Hart E. R., McCauley E. L. The pharmacology of N-allylnormorphine as compared with morphine // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1944. – Vol. 82. – P. 339–348.
- Hill L. G., Zagorski C. M., Loera L. J. Increasingly powerful opioid antagonists are not necessary // *Int J Drug Policy.* – 2022. – Vol. 99. – P. 103457. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103457>.
- Hill R., Santhakumar R., Dewey W. et al. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine // *Br J Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, № 2. – P. 254–265. <https://doi.org/10.1111/bph.14860>.
- Husbands S. M., Lewis J. W. Opioid ligands having delayed long-term antagonist activity: potential pharmacotherapies for opioid abuse // *Mini Rev Med Chem.* – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 137–144. <https://doi.org/10.2174/1389557033405395>.
- Infante A. F., Elmes A. T., Gimbar R. P. et al. Stronger, longer, better opioid antagonists? Nalmefene is NOT a naloxone replacement // *Int J Drug Policy.* – 2024. – Vol. 124. – P. 104323. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2024.104323>.
- Jimenez V. M. Jr., Castaneda G., France C. P. Methocinnamox reverses and prevents fentanyl-induced ventilatory depression in rats // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2021. – Vol. 377, № 1. – P. 29–38. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000387>.

REFERENCES

- Algera M. H., Kamp J., van der Schrier R. et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal // *Br J Anaesth.* – 2019, vol. 122, no. 6, e168–e179. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.023>.
- Bentley K. W., Boura A. L., Fitzgerald A. E. et al. Compounds possessing morphine-antagonizing or powerful analgesic properties // *Nature.* – 1965, vol. 206, pp. 102–103. <https://doi.org/10.1038/206102a0>.
- Bird H. E., Huhn A. S., Dunn K. E. Fentanyl absorption, distribution, metabolism, and excretion: narrative review and clinical significance related to illicitly manufactured fentanyl // *J Addict Med.* – 2023, vol. 17, no. 5, pp. 503–508. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001185>.
- Blane G. F., Boura A. L., Fitzgerald A. E. et al. Actions of etorphinehydrochloride, (M99): a potent morphine-like agent. *Br J Pharmacol Chemother.* 1967, vol. 30, pp. 11–22. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb02108.x>.
- Boyer E. W. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med.* 2012, vol. 367, no. 2, pp. 146–155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561>.
- Broadbear J. H., Sumpter T. L., Burke T. F. et al. Methocinnamox is a potent, long-lasting, and selective antagonist of morphine-mediated antinociception in the mouse: comparison with cloccinnamox, beta-funaltrexamine, and beta-chlornaltrexamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, vol. 294, no. 3, pp. 933–940.
- Crabtree B. L. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clin Pharm.* 1984, vol. 3, no. 3, pp. 273–280.
- Crystal R., Ellison M., Purdon C. et al. Pharmacokinetic Properties of an FDA-approved Intranasal Nalmefene Formulation for the Treatment of Opioid Overdose. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2024, vol. 13, no. 1, pp. 58–69. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1312>.
- Cueva J. P., Roche C., Ostovar M. et al. C7β-methyl analogues of the ororphins: the discovery of kappa opioid antagonists with nociceptin/orphanin FQ peptide (NOP) receptor partial agonism and low, or zero, efficacy at mu opioid receptors. *J Med Chem.* 2015, vol. 58, no. 10, pp. 4242–4249. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00130>.
- Edinoff A. N., Nix C. A., Reed T. D. et al. Pharmacologic and clinical considerations of nalmefene, a long duration opioid antagonist, in opioid overdose. *Psychiatry Int.* 2021, vol. 2, no. 4, pp. 365–378. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint2040028>.
- Fairbairn N., Coffin P. O., Walley A. Y. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *Int J Drug Policy.* 2017, vol. 46, pp. 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.06.005>.
- France C. P., Ahern G. P., Averick S. et al. Countermeasures for preventing and treating opioid overdose. *Clin Pharmacol Ther.* 2021, vol. 109, no. 3, pp. 578–590. <https://doi.org/10.1002/cpt.2098>.
- Gillis E. P., Eastman K. J., Hill M. D. et al. Application of fluorine in medicinal chemistry. *J Med Chem.* 2015, vol. 58, no. 21, pp. 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
- Harper M. H., Hickey R. F., Cromwell T. H. et al. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976, vol. 199, no. 2, pp. 464–468.
- Harris K., Page C. B., Samantray S. et al. One single large intramuscular dose of naloxone is effective and safe in suspected heroin poisoning. *Emerg Med Austral.* 2020, vol. 32, no. 1, pp. 88–92. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13344>.
- Hart E. R., McCauley E. L. The pharmacology of N-allylnormorphine as compared with morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1944, vol. 82, pp. 339–348.
- Hill L. G., Zagorski C. M., Loera L. J. Increasingly powerful opioid antagonists are not necessary. *Int J Drug Policy.* 2022, vol. 99, pp. 103457. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103457>.
- Hill R., Santhakumar R., Dewey W. et al. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol.* 2020, vol. 177, no. 2, pp. 254–265. <https://doi.org/10.1111/bph.14860>.
- Husbands S. M., Lewis J. W. Opioid ligands having delayed long-term antagonist activity: potential pharmacotherapies for opioid abuse. *Mini Rev Med Chem.* 2003, vol. 3, no. 2, pp. 137–144. <https://doi.org/10.2174/1389557033405395>.
- Infante A. F., Elmes A. T., Gimbar R. P. et al. Stronger, longer, better opioid antagonists? Nalmefene is NOT a naloxone replacement. *Int J Drug Policy.* 2024, vol. 124, pp. 104323. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2024.104323>.
- Jimenez V. M. Jr., Castaneda G., France C. P. Methocinnamox reverses and prevents fentanyl-induced ventilatory depression in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2021, vol. 377, no. 1, pp. 29–38. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000387>.

22. Jordan C. G., Kennalley A. L., Roberts A. L. et al. The potential of methocinnamox as a future treatment for opioid use disorder: a narrative review // *Pharmacy (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 48. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10030048>.
23. Kiyatkin E. A. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl // *Neuropharmacology*. – 2019. – Vol. 151. – P. 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.008>.
24. Lewis J., Smith C., McCarthy P. et al. New 14-aminomorphinones and codeinones // *NIDA Research Monograph*. – 1988. – Vol. 90. – P. 136–143.
25. Lombardi J., Villeneuve E., Gosselin S. In response to: “the evolution of recommended naloxone dosing for opioid overdose by medical specialty” // *J Med Toxicol*. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 412–413. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0591-3>.
26. Maguire D. R., France C. P. Behavioral pharmacology of methocinnamox: A potential new treatment for opioid overdose and opioid use disorder // *J Exp Anal Behav*. – 2023. – Vol. 119, № 2. – P. 392–406. <https://doi.org/10.1002/jeab.831>.
27. Mann J., Samieegohar M., Chaturbedi A. et al. Development of a translational model to assess the impact of opioid overdose and naloxone dosing on respiratory depression and cardiac arrest // *Clin Pharmacol Ther*. – 2022. – Vol. 112, № 5. – P. 1020–1032. <https://doi.org/10.1002/cpt.2696>.
28. Miller M. W., Wild M. A., Lance W. R. Efficacy and safety of naltrexone hydrochloride for antagonizing carfentanil citrate immobilization in captive Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) // *J Wildl Dis*. – 1996. – Vol. 32, № 2. – P. 234–239.
29. Nieland N. P., Moynihan H. A., Carrington S. et al. Structural determinants of opioid activity in derivatives of 14-aminomorphinones: effect of substitution in the aromatic ring of cinnamoylaminomorphinones and codeinones // *J Med Chem*. – 2006. – Vol. 49, № 17. – P. 5333–5338. <https://doi.org/10.1021/jm0604777>.
30. Purser S., Moore P. R., Swallow S. et al. Fluorine in medicinal chemistry // *Chem Soc Rev*. – 2008. – Vol. 32, № 16. – P. 320–330. <https://doi.org/10.1039/b610213c>.
31. Sandulenko I. V., Ambartsumyan A. A., Moiseev S. K. Fluorinated and [18F] fluorinated morphinan based opioid ligands // *Org Biomol Chem*. – 2020. – Vol. 18, № 29. – P. 5533–5557. <https://doi.org/10.1039/d0ob00619j>.
32. Sandulenko I. V., Belozertseva I. V., Zvantau E. E. et al. C(21)-fluorinated thevinol scaffold for opioid ligands. 21,21,21-Trifluoro-6-O-nororvins: Design, synthesis and analgesic activity // *Eur J Med Chem*. – 2023. – Vol. 252. – P. 115296. <https://doi.org/10.1016/j.ejmec.2023.115296>.
33. Sandulenko I. V., Kovaleva E. S., Peregudov A. S. et al. 21,21,21-Trifluorothevinone: the straightest way to fluorinated thevinols and orvinols // *ChemistrySelect*. – 2016. – Vol. 1, № 5. – P. 1004–1005. <https://doi.org/10.1002/slct.201600233>.
34. Sandulenko I. V., Kovaleva E. S., Zelentsova M. V. et al. Control of the diastereoselectivity at C(20) in the formation of C(21)-fluorinated thevinols // *Org Biomol Chem*. – 2023. – Vol. 21, № 7. – P. 1440–1449. <https://doi.org/10.1039/D2OB02144G>.
35. Sirohi S., Dighe S. V., Madia P. A. et al. The relative potency of inverse opioid agonists and a neutral opioid antagonist in precipitated withdrawal and antagonism of analgesia and toxicity // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2009. – Vol. 330, № 2. – P. 513–519. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.152678>.
36. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era // *Pharmacol Ther*. – 2022. – Vol. 233. – P. 108019. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108019>.
37. Skolnick P., Paavola J., Heidbreder C. Synthetic opioids have disrupted conventional wisdom for treating opioid overdose // *Drug Alcohol Depend Rep*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1100268. <https://doi.org/10.1016/j.dadr.2024.100268>.
38. Sladojevich F., Arlow S. I., Tang P. et al. Late-stage deoxyfluorination of alcohols with PhenoFluor // *J Am Chem Soc*. – 2013. – Vol. 135, № 7. – P. 2470–2473. <https://doi.org/10.1021/ja3125405>.
39. Somerville N. J., O'Donnell J., Gladden R. M. et al. Characteristics of fentanyl overdose – Massachusetts, 2014–2016 // *MMWR Mor Mortal Wkly Rep*. – 2017. – Vol. 166, № 14. – P. 382–386. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6614a2>.
40. Sorrentino J. P., Altman R. A. Fluoroalkylation of dextromethorphan improves CNS exposure and metabolic stability // *ACS Med Chem Lett*. – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 707–713. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.2c00055>.
41. Sorrentino J. P., Ambler B. R., Altman R. A. Late-stage conversion of a metabolically labile aryl methyl ether-containing natural product to fluoroalkyl analogues // *J Org Chem*. – 2020. – Vol. 85, № 8. – P. 5416–5427. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00125>.
42. Strauss D. G., Li Z., Chaturbedi A. et al. Intranasal naloxone repeat dosing strategies and fentanyl overdose: a simulation-based randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. e2351839. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.51839>.
43. Strickland J. C., Marks K. R., Smith K. E. et al. Patient perceptions of higher-dose naloxone nasal spray for opioid overdose // *Int J Drug Policy*. – 2022. – Vol. 106. – P. 103751. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103751>.
22. Jordan C. G., Kennalley A. L., Roberts A. L. et al. The potential of methocinnamox as a future treatment for opioid use disorder: a narrative review // *Pharmacy (Basel)*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. 48. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10030048>.
23. Kiyatkin E. A. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl // *Neuropharmacology*, 2019, vol. 151, pp. 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.008>.
24. Lewis J., Smith C., McCarthy P. et al. New 14-aminomorphinones and codeinones // *NIDA Research Monograph*, 1988, vol. 90, pp. 136–143.
25. Lombardi J., Villeneuve E., Gosselin S. In response to: “the evolution of recommended naloxone dosing for opioid overdose by medical specialty” // *J Med Toxicol*, 2016, vol. 12, no. 4, pp. 412–413. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0591-3>.
26. Maguire D. R., France C. P. Behavioral pharmacology of methocinnamox: A potential new treatment for opioid overdose and opioid use disorder // *J Exp Anal Behav*, 2023, vol. 119, no. 2, pp. 392–406. <https://doi.org/10.1002/jeab.831>.
27. Mann J., Samieegohar M., Chaturbedi A. et al. Development of a translational model to assess the impact of opioid overdose and naloxone dosing on respiratory depression and cardiac arrest // *Clin Pharmacol Ther*, 2022, vol. 112, no. 5, pp. 1020–1032. <https://doi.org/10.1002/cpt.2696>.
28. Miller M. W., Wild M. A., Lance W. R. Efficacy and safety of naltrexone hydrochloride for antagonizing carfentanil citrate immobilization in captive Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*). *J Wildl Dis*, 1996, vol. 32, no. 2, pp. 234–239.
29. Nieland N. P., Moynihan H. A., Carrington S. et al. Structural determinants of opioid activity in derivatives of 14-aminomorphinones: effect of substitution in the aromatic ring of cinnamoylaminomorphinones and codeinones // *J Med Chem*, 2006, vol. 49, no. 17, pp. 5333–5338. <https://doi.org/10.1021/jm0604777>.
30. Purser S., Moore P. R., Swallow S. et al. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev*, 2008, vol. 32, no. 16, pp. 320–330. <https://doi.org/10.1039/b610213c>.
31. Sandulenko I. V., Ambartsumyan A. A., Moiseev S. K. Fluorinated and [18F] fluorinated morphinan based opioid ligands // *Org Biomol Chem*, 2020, vol. 18, no. 29, pp. 5533–5557. <https://doi.org/10.1039/d0ob00619j>.
32. Sandulenko I. V., Belozertseva I. V., Zvantau E. E. et al. C(21)-fluorinated thevinol scaffold for opioid ligands. 21,21,21-Trifluoro-6-O-nororvins: Design, synthesis and analgesic activity // *Eur J Med Chem*, 2023, vol. 252, pp. 115296. <https://doi.org/10.1016/j.ejmec.2023.115296>.
33. Sandulenko I. V., Kovaleva E. S., Peregudov A. S. et al. 21,21,21-Trifluorothevinone: the straightest way to fluorinated thevinols and orvinols // *ChemistrySelect*, 2016, vol. 1, no. 5, pp. 1004–1005. <https://doi.org/10.1002/slct.201600233>.
34. Sandulenko I. V., Kovaleva E. S., Zelentsova M. V. et al. Control of the diastereoselectivity at C(20) in the formation of C(21)-fluorinated thevinols // *Org Biomol Chem*, 2023, vol. 21, no. 7, pp. 1440–1449. <https://doi.org/10.1039/D2OB02144G>.
35. Sirohi S., Dighe S. V., Madia P. A. et al. The relative potency of inverse opioid agonists and a neutral opioid antagonist in precipitated withdrawal and antagonism of analgesia and toxicity // *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, vol. 330, no. 2, pp. 513–519. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.152678>.
36. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era // *Pharmacol Ther*, 2022, vol. 233, pp. 108019. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108019>.
37. Skolnick P., Paavola J., Heidbreder C. Synthetic opioids have disrupted conventional wisdom for treating opioid overdose // *Drug Alcohol Depend Rep*, 2024, vol. 12, p. 1100268. <https://doi.org/10.1016/j.dadr.2024.100268>.
38. Sladojevich F., Arlow S. I., Tang P. et al. Late-stage deoxyfluorination of alcohols with PhenoFluor // *J Am Chem Soc*, 2013, vol. 135, no. 7, pp. 2470–2473. <https://doi.org/10.1021/ja3125405>.
39. Somerville N. J., O'Donnell J., Gladden R. M. et al. Characteristics of fentanyl overdose – Massachusetts, 2014–2016 // *MMWR Mor Mortal Wkly Rep*, 2017, vol. 166, no. 14, pp. 382–386. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6614a2>.
40. Sorrentino J. P., Altman R. A. Fluoroalkylation of dextromethorphan improves CNS exposure and metabolic stability // *ACS Med Chem Lett*, 2022, vol. 13, no. 4, pp. 707–713. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.2c00055>.
41. Sorrentino J. P., Ambler B. R., Altman R. A. Late-stage conversion of a metabolically labile aryl methyl ether-containing natural product to fluoroalkyl analogues // *J Org Chem*, 2020, vol. 85, no. 8, pp. 5416–5427. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00125>.
42. Strauss D. G., Li Z., Chaturbedi A. et al. Intranasal naloxone repeat dosing strategies and fentanyl overdose: a simulation-based randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*, 2024, vol. 7, no. 1, p. e2351839. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.51839>.
43. Strickland J. C., Marks K. R., Smith K. E. et al. Patient perceptions of higher-dose naloxone nasal spray for opioid overdose // *Int J Drug Policy*, 2022, vol. 106, pp. 103751. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103751>.

44. Takemori A. E., Hayashi G., Smits S. E. Studies on the quantitative antagonism of analgesics by naloxone and diprenorphine // *Eur J Pharmacol.* – 1972. – Vol. 20. – P. 85–92. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(72\)90219-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(72)90219-1).
45. Todaro D. R., Volkow N. D., Langleben D. D. et al. Collateral damage: neurological correlations of non-fatal overdose in the era of fentanyl-xylazine // *Neurosci Insights.* – 2024. – Vol. 19. – P. 1–4. <https://doi.org/10.1177/26331055241247156>.
46. Trøstheim M., Eikemo M., Haaker J. et al. Opioid antagonism in humans: a primer on optimal dose and timing for central mu-opioid receptor blockade // *Neuropsychopharmacology.* – 2023. – Vol. 48, № 2. – P. 299–307. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01416-z>.
47. Unna K. Antagonistic effect of N-allylnormorphine upon morphine // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1943. – Vol. 79. – P. 2–31.
48. Volkow N., Collins F. The role of science in addressing the opioid crisis // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, № 4. – P. 391–394. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1706626>.
49. Wang D. S., Sternbach G., Varon J. Nalmefene: a long-acting opioid antagonist. Clinical applications in emergency medicine // *J Emerg Med.* – 1998. – Vol. 16, № 3. – P. 471–475. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00019-5](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00019-5).
50. Watson W. A., Steele M. T., Muelleman R. L. et al. Opioid toxicity recurrence after an initial response to naloxone // *J Toxicol Clin Toxicol.* – 1998. – Vol. 36, № 1–2. – P. 11–17. <https://doi.org/10.3109/15563659809162577>.
51. Winstanley E. L., Mahoney J. J. 3rd, Castillo F. et al. Neurocognitive impairments and brain abnormalities resulting from opioid-related overdoses: a systematic review // *Drug Alcohol Depend.* – 2021. – Vol. 226. – P. 108838. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108838>.
52. Zamora J. C., Smith H. R., Jennings E. M. et al. Long-term antagonism and allosteric regulation of mu opioid receptors by the novel ligand, methocinnamox // *Pharmacol Res Perspect.* – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. e00887. <https://doi.org/10.1002/prp2.887>.
53. Zelentsova M. V., Sandulenko I. V., Ambartsumyan A.A. et al. C(21)-Di- and monofluorinated scaffold for thevinol/orvinol-based opioid receptor ligands // *Org Biomol Chem.* – 2023. – Vol. 21, № 45. – P. 9091–9100. <https://doi.org/10.1039/D3OB01577G>.
54. Zhou Y., Wang J., Gu Z. et al. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas // *Chem Rev.* – 2016. – Vol. 116, № 2. – P. 422–518. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>.
44. Takemori A. E., Hayashi G., Smits S. E. Studies on the quantitative antagonism of analgesics by naloxone and diprenorphine. *Eur J Pharmacol.*, 1972, vol. 20, pp. 85–92. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(72\)90219-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(72)90219-1).
45. Todaro D. R., Volkow N. D., Langleben D. D. et al. Collateral damage: neurological correlations of non-fatal overdose in the era of fentanyl-xylazine. *Neurosci Insights.*, 2024, vol. 19, pp. 1–4. <https://doi.org/10.1177/26331055241247156>.
46. Trøstheim M., Eikemo M., Haaker J. et al. Opioid antagonism in humans: a primer on optimal dose and timing for central mu-opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology.*, 2023, vol. 48, no. 2, pp. 299–307. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01416-z>.
47. Unna K. Antagonistic effect of N-allylnormorphine upon morphine. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1943, vol. 79, pp. 2–31.
48. Volkow N., Collins F. The role of science in addressing the opioid crisis. *N Engl J Med.*, 2017, vol. 377, no. 4, pp. 391–394. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1706626>.
49. Wang D. S., Sternbach G., Varon J. Nalmefene: a long-acting opioid antagonist. Clinical applications in emergency medicine. *J Emerg Med.*, 1998, vol. 16, no. 3, pp. 471–475. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00019-5](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00019-5).
50. Watson W. A., Steele M. T., Muelleman R. L. et al. Opioid toxicity recurrence after an initial response to naloxone. *J Toxicol Clin Toxicol.*, 1998, vol. 36, no. 1–2, pp. 11–17. <https://doi.org/10.3109/15563659809162577>.
51. Winstanley E. L., Mahoney J. J. 3rd, Castillo F. et al. Neurocognitive impairments and brain abnormalities resulting from opioid-related overdoses: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.*, 2021, vol. 226, pp. 108838. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108838>.
52. Zamora J. C., Smith H. R., Jennings E. M. et al. Long-term antagonism and allosteric regulation of mu opioid receptors by the novel ligand, methocinnamox. *Pharmacol Res Perspect.*, 2021, vol. 9, no. 6, pp. e00887. <https://doi.org/10.1002/prp2.887>.
53. Zelentsova M. V., Sandulenko I. V., Ambartsumyan A.A. et al. C(21)-Di- and monofluorinated scaffold for thevinol/orvinol-based opioid receptor ligands. *Org Biomol Chem.*, 2023, vol. 21, no. 45, pp. 9091–9100. <https://doi.org/10.1039/D3OB01577G>.
54. Zhou Y., Wang J., Gu Z. et al. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas. *Chem Rev.*, 2016, vol. 116, no. 2, pp. 422–518. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: +7 (812) 338-67-14

ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмейanova РАН», 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, тел.: +7 (499) 135-92-02

Драволина Ольга Андреевна
канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.
E-mail: olga.dravolina@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7100-7857

Белозерцева Ирина Владимировна
канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальных доклинических исследований с виварием, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.
E-mail: belozertseva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8572-3600

Моисеев Сергей Константинович
д-р хим. наук, зав. лабораторией тонкого органического синтеза, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмейanova, Российская академия наук.
E-mail: skm@ineos.ac.ru, ORCID: 0000-0002-9104-8725

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,
6-8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia,
+7 (812) 338-67-14

A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds,
Russian Academy of Sciences,
28, bld. 1, Vavilov str., Moscow, 119334, Russia,
+7 (499) 135-92-02

Dravolina Olga A.
Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addiction, A. V. Val'dman Institute of Pharmacology, Pavlov University.
E-mail: olga.dravolina@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7100-7857

Belozerseva Irina V.
Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Preclinical Studies with Vivarium, A. V. Val'dman Institute of Pharmacology, Pavlov University.
E-mail: belozertseva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8572-3600

Moiseev Sergey K.
Dr. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Fine Organic Synthesis, A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: skm@ineos.ac.ru, ORCID: 0000-0002-9104-8725

Дисфункция микроциркуляции при критических состояниях (обзор литературы)

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО*

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

Поступила в редакцию 15.10.2024 г.; дата рецензирования 05.11.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Ключевым аспектом обзора является акцент на состояние капиллярного кровотока при критических состояниях. В обзоре обобщены современные сведения о роли эндотелия в регуляции микроциркуляции, проявлении острой эндотелиальной дисфункции у пациентов в критическом состоянии и методах оценки микроциркуляции. Освещены основные методы лечения, применяемые в интенсивной терапии, которые могут оказывать влияние на микроциркуляцию, и обоснована целесообразность разработки и внедрения в практику методов для постоянного мониторинга состояния микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, критическое состояние, механотрансдукция эндотелия

Для цитирования: Ладожская-Гапеенко Е. Е. Дисфункция микроциркуляции при критических состояниях (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 116–121. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-116-121>.

Microcirculation dysfunction in critical conditions (literature review)

EKATERINA E. LADOZHSKAYA-GAPEENKO*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 15.10.2024; review date 05.11.2024

ABSTRACT

A key aspect of the review is the emphasis on the state of capillary blood flow in critical conditions. The review summarizes current information on the role of endothelium in the regulation of microcirculation, the manifestation of acute endothelial dysfunction in critically ill patients and methods for assessing microcirculation. The main methods of treatment used in intensive therapy, which can affect microcirculation, are highlighted, and the feasibility of developing and putting into practice methods for constant monitoring of the state of microcirculation is justified.

Keywords: microcirculation, endothelial dysfunction, critical conditions, endothelial mechanotransduction

For citation: Ladozhskaya-Gapeenko E. E. Microcirculation dysfunction in critical conditions (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 116–121. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-116-121>.

Для корреспонденции:

Екатерина Евгеньевна Ладожская-Гапеенко
E-mail: ulfkote@mail.ru

Correspondence:

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko
E-mail: ulfkote@mail.ru

Введение

В настоящее время отмечается повышение интереса к проблеме состояния микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии с тяжелой мультиорганной дисфункцией, проявляющейся в том числе выраженной тканевой гипоперфузией. Сосудам микроциркуляторного русла, и в большей степени капиллярам как дистальному звену кровеносной системы, придается главная роль в обеспечении тканевой трофики. Ввиду особенностей строения капилляров (стенка микрососуда состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, покрытых гликоокаликсом), регуляция капиллярного кровотока реализуется посредством артериол и метартериол с непосредственным участием рецепторной и эффекторной систем эндотелия [21]. Таким образом, трансдукторная функция эндотелия является одной из важнейших в обеспечении процессов клеточного питания, обеспечивающих сохранение структуры и функции ткани или органа.

Эндотелий постоянно подвергается механическому воздействию гидростатического давления крови на стенку сосуда и напряжения сдвига, возникающего в результате возникновения силы трения, созда-

ющейся кровотоком. В отличие от гидростатического давления, которое имеет радиальный вектор и вызывает растяжение сосудистой стенки, сила трения крови создает напряжение сдвига, тангенциальное к направлению кровотока и оси сосуда [35]. Напряжение сдвига пропорционально вязкости крови и скорости потока и обратно пропорционально диаметру просвета сосуда. В магистральных артериях с высокими значениями линейной скорости напряжение сдвига находится в пределах 10–30 дин/см², в магистральных венах – 1–6 дин/см². Микрососуды, состоящие из одного эндотелия (капилляры), испытывают только напряжение сдвига, и оно в наибольшей степени зависит от линейной скорости капиллярного кровотока, так как эффективная вязкость крови в капиллярах становится близкой к вязкости плазмы. Кровоток, постоянно изменяющийся напряжением сдвига и растяжением стенки, воздействует на эндотелий и гладкомышечные клетки, активизируя механизмы регуляции сосудистого тонуса [3]. Эндотелиальные клетки очень чувствительны даже к незначительным изменениям величины, направления и регулярности напряжения сдвига, вызванного кровотоком. Эти характеристики воспринимаются и трансформируются эндотелием

локально, и локальная чувствительность имеет глобальные физиологические последствия. Ключевым комплексом механотрансдукции в ответ на изменение напряжения сдвига являются: РЕСАМ-1, VE-кадгерин, VEGFR2, и, возможно, VEGFR3. Комплекс РЕСАМ-1-VE-кадгерин-VEGFR2B, связанный с цитоскелетом, в сочетании с гликокаликсом является механотрансдуктором, который преобразует механический стимул в каскад биохимических реакций, изменяющих функциональное состояние эндотелия с активацией продукции вазоактивных веществ, что ведет к изменению сосудистого тонуса [4]. Следовательно, чувствительность к напряжению сдвига является важным физиологическим механизмом, который обеспечивает сохранение оптимальных параметров для обеспечения механической целостности сосудистой стенки и создания оптимальных условий для тканевого гемостаза. Помимо кратковременного вазоактивного ответа на изменение напряжение сдвига также происходит долгосрочная адаптация в виде морфогенеза и ремоделирования сосудов за счет миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. Ламинарное напряжение сдвига – необходимое условие для созревания, дифференцировки и обеспечения функциональной состоятельности клеток эндотелия.

Являясь важными mechanosенсорами в сосудистой системе, эндотелиальные клетки способствуют адаптации к различным механическим сигналам, вызванным потоком крови. Дефекты эндотелиальных механоответов могут нарушать ремоделирование и функции тканей, что приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых расстройств. В экспериментальных исследованиях у эндотелиальных клеток, выращенных на средах, выявлены значительные нарушения функций в ответ на изменение потока: снижение синтеза оксида азота, повышенная способность к адгезии лейкоцитов, накопление в цитоплазме холестерина и окисленных липопротеинов низкой плотности, нарушение передачи вазодилатирующих эффекторов гладкомышечным клеткам, повышенный синтез компонентов внеклеточного матрикса (приобретение профибротического фенотипа), склонность к преждевременному старению и апоптозу [33, 39]. Аберрантный сдвиг, критическое снижение или остановка напряжения сдвига приводят к активации сигнальных каскадов, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию, активируют воспаление и повреждение эндотелия. Этот механизм может реализовываться как на регионарном уровне, так и системно (при остановке кровообращения, кардиогенном и гиповолемическом шоках). В то же время повреждение эндотелия при сепсисе, тяжелой вирусной инфекции, интоксикации носит первичный характер и влечет за собой снижение чувствительности к напряжению сдвига, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [35].

Дисфункция эндотелия является одним из главных патофизиологических механизмов развития тканевой гипоперфузии и мультиорганной дис-

функции при критических состояниях [30, 40]. При этом коррекция параметров макрогемодинамики вазоактивными препаратами, как правило, не улучшает микрокровоток [18]. Это состояние называют «потерей гемодинамической согласованности», и оно является одним из основных факторов, определяющих клинический исход у тяжелобольных [23]. Негативные результаты многочисленных исследований, основанных на традиционных подходах так называемой гемодинамической реанимации с целью улучшения перфузии органов у пациентов с септическим шоком и при других критических состояниях, подчеркнули необходимость мониторинга микроциркуляции [17, 20]. Основными признаками острой эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе потери гемодинамической согласованности (потери взаимосвязи между системными показателями гемодинамики и состоянием микрокровотока), являются: гетерогенный (неоднородный) кровоток, снижение плотности капилляров, снижение скорости капиллярного кровотока, отек интерстиция и экстравазация. Указанные изменения диагностируют при помощи неинвазивных методов микроскопической визуализации: витальной капилляроскопии ногтевого ложа, сублингвальной микроскопии [15].

В клинической практике при оценке тканевой перфузии наиболее часто ориентируются на уровень лактата и значение артерио-венозной разницы по кислороду, однако эти показатели не всегда могут быть достаточно информативными. Например, в условиях шунтирующего кровотока они не отражают реальную степень тканевой гипоксии. Некоторые исследователи считают более информативным показателем, отражающим тканевой метаболизм, разницу по парциальному давлению углекислого газа в центральной венозной и артериальной крови ($\text{PCO}_2 \text{a-v}$) [16, 29].

Еще одним из важнейших параметров микроциркуляции, который следовало бы оценивать, является вазомоторная функция, то есть реактивность микрососудов. Шок характеризуется гипореактивностью сосудов, в том числе потерей чувствительности к сосудосуживающим препаратам, что приводит к рефрактерной гипотензии, недостаточной перфузии тканей и прогрессированию множественной органной дисфункции [19]. К тому же повреждение эндотелия при шоке приводит к нарушению его секреторной функции в виде угнетения синтеза оксида азота и фактора гиперполаризации, что способствует усугублению нарушения капиллярного кровотока [31]. Оценка вазомоторной функции у пациентов в критическом состоянии может проводиться при помощи функциональных проб: окклюзионной, тепловой, холодовой. Пробы могут выполняться методом лазерной допплеровской флуориметрии или инфракрасной термографии. Несмотря на простоту выполнения и интерпретации, они позволяют получить объективную информацию о реактивности микрососудов и функции эндотелия [34, 12, 1]. Кроме того, в клиническом арсенале есть много лабораторных маркеров повреждения и дисфункции эндотелия: оксид азота

и его метаболиты, асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин-1 (ЭТ-1), метаболиты арахидоновой кислоты (простациклин (ПЦ), или простагландин-І2), эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ), фактор фон Виллебранда (WF), тромбомодулин (TM, CD141), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), вазогибин-1(VASH-1), молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, пресепсин, нейтрофил CD64, проадреномедуллин.

Однако оценки единичных показателей недостаточно для составления объективного представления о состоянии эндотелия и микроциркуляторного русла у пациентов в критическом состоянии. Для получения наиболее полной информации о состоянии микроциркуляции необходимо использовать совокупность диагностических методов, включая клинические неинвазивные косвенные, такие как оценка времени наполнения капилляров (время исчезновения «белого пятна»), показатель пятнистости кожи и температурный градиент между ядром и периферией. Дополнительная микроскопическая оценка, выполнение функциональных тестов и лабораторной диагностики позволяют объективно оценивать состояние микроциркуляции в динамике, что является чрезвычайно важным для патогенетической терапии подобных состояний.

Устранение дисфункции микроциркуляции

Протоколы и конкретные рекомендации по лечению дисфункции микроциркуляции на сегодняшний день отсутствуют. Вместе с тем современные представления об этиологии и патогенезе острого повреждения эндотелия при различных критических состояниях свидетельствуют о возможности значительно улучшать прогноз заболевания за счет целенаправленного воздействия. Некоторые методы лечения, применяемые в интенсивной терапии, хотя и не являются специфическими для улучшения микроциркуляции, однако оказывают на нее существенное влияние. При этом неправильное или несвоевременное их применение может приводить к значительному ухудшению имеющихся расстройств микроциркуляции. В идеале терапия, направленная на ее коррекцию, должна воздействовать на один или несколько патогенетических механизмов, участвующих в развитии микроциркуляторных нарушений. Важным фактором обратимости повреждения эндотелия является временной. Раннее начало патогенетического лечения и/или устранение этиологического фактора, повлекшего за собой развитие критического состояния, напрямую связано с улучшением прогноза заболевания. Однако значительная часть пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на момент поступления имеет как первичное, так и вторичное повреждение эндотелия с развитием мультиорганной дисфункции, требующей поддержки или даже замещения жизненно важных функций.

Распространенным подходом, предполагающим улучшение микроциркуляции, является инфузционная терапия, направленная на восстановление системной гемодинамики [13]. Ряд исследований продемонстрировали, что проведение инфузционной терапии может улучшать перфузию тканей, увеличивая долю перфузируемых капилляров и уменьшая неоднородность перфузии. Важно отметить, что в исследованиях микроциркуляторные эффекты были относительно независимыми от системных эффектов. Положительный эффект от проведения инфузционной терапии, например, при сепсисе, в основном наблюдаются в ранней фазе (в течение 24 часов после постановки диагноза), тогда как более позднее (после 48 часов) введение инфузионных растворов не приводит к улучшению микроциркуляции даже при увеличении сердечного выброса [28, 32]. Этот подход может быть полезен не только в качестве лечебного, но и в качестве диагностического приема для оценки обратимости нарушений микроциркуляции.

Применение бета-адреномиметиков может улучшать перфузию микрососудов, увеличивая не только конвективный, но и диффузионный транспорт, причем эти эффекты не связаны с изменениями системных показателей гемодинамики [6, 38]. Например, группой исследователей методом сублингвальной микроскопии показано, что при введении в течение 2 часов небольших доз добутамина у пациентов с септическим шоком увеличивается число перфузируемых капилляров (от $48 \pm 15\%$ до $67 \pm 11\%$, $p < 0,001$) и улучшаются другие показатели микроциркуляции, в частности снижается уровень лактата. Причем эти эффекты также не были связаны с изменениями показателей системной гемодинамики, такими как сердечный индекс или артериальное давление [6]. В аналогичном исследовании, в которое было включено 23 пациента с септическим шоком, C. Enrico et al. (2012) [10] не обнаружили существенного влияния на микроциркуляцию добутамина (в частности, в среднем доля перфузируемых капилляров была $81 \pm 0,21\%$ до назначения добутамина против $83 \pm 19\%$ после его введения, $p = 0,45$). В то же время у пациентов с исходно более тяжелыми нарушениями микроциркуляции параметры микроциркуляции в целом улучшились (доля перфузируемых капилляров у них до и после применения добутамина составила соответственно $57 \pm 0,3\%$ и $72 \pm 0,26\%$, $p = 0,005$). Аналогичные эффекты выявлены при применении милриона и левосимендана [25, 37].

Вазопрессорная терапия также может оказывать различное влияние на микроциркуляцию. Коррекция выраженной гипотензии с помощью вазопрессоров до достижения уровня среднего артериального давления приблизительно 65 мм рт. ст. может приводить к улучшению микроциркуляции. Однако повышение значения среднего артериального давления до более высокого уровня (75–85 мм рт. ст. и выше) при использовании вазопрессоров может, наоборот, сопровождаться ухудшением микроцир-

куляции. Следует отметить, что эти данные имели большую индивидуальную вариабельность и получены в исследованиях с небольшим числом пациентов [8, 11, 26, 41].

Следует заметить, что, как и при использовании добутамина, повышение артериального давления при помощи вазопрессорной терапии нарушило подъязычную микроциркуляцию у пациентов с исходно сохраненным микрокровотоком, тогда как в наиболее тяжелых случаях наблюдали улучшение микроциркуляции [8].

Сосудорасширяющие лекарственные препараты потенциально могут также улучшать микроциркуляцию, поскольку локальная дилатация может способствовать увеличению притока крови к капиллярам и их рекрутированию, а снижение плотности сосудов и тромбирование капилляров могут быть результатом чрезмерной вазоконстрикции питающего сосуда [5, 9]. В то же время в рандомизированном исследовании, включавшем 70 пациентов с септическим шоком, не было выявлено улучшающего влияния нитроглицерина на микроциркуляцию [2]. Однако применение нитроглицерина при кардиогенном шоке со строгим подходом к дозированию, по данным den C. A. Uil et al. (2009), оказывало положительное влияние на микрокровоток [7]. Модуляция эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) представляется одним из перспективных способов воздействия на микроциркуляцию, в том числе и у пациентов в критическом состоянии. eNOS активно участвует в регуляции кровотока на микроциркуляторном уровне, ее стимуляция приводит к увеличению перфузии в тканях [36]. Тетрагидробиоптерин (BH4) является важным кофактором эндотелиальной eNOS, а соотношение BH4 и дигидробиоптерина определяет продукцию оксида азота. У здоровых добровольцев, подвергшихся воздействию низких доз эндотоксина, введение BH4 восстанавливало реакцию кровотока предплечья на ацетилхолин. Свойство BH4 восстанавливать эндотелиальную функцию наблюдалось также у пациентов с тяжелой гипергликемией и ре-перфузионным повреждением [14, 22].

С учетом положительного влияния на эндотелий повышения напряжения сдвига кровотока перспек-

тивными для внедрения в практику лечения пациентов в критическом состоянии являются физические методы, модулирующие кровоток. В одном из недавних экспериментальных исследований продемонстрировано успешное применение наружного пневматического пульсирующего устройства, оказывающее механическое воздействие на грудную клетку, что позволило улучшить результаты выживания лабораторных животных после длительной остановки кровообращения [27].

Температурный фактор также может быть отнесен к простым, но весьма важным лечебным мерам. Результаты исследований подтверждают, что локальное тепловое воздействие на периферический микрокровоток (согревание конечностей) способствует увеличению напряжения сдвига и улучшению функции эндотелия [24].

К сожалению, можно констатировать, что имеющиеся визуальные методы оценки микроциркуляции в клинической практике являются весьма трудоемкими. Это обстоятельство объясняет преувеличение экспериментальных исследований в этой области и затрудняет их внедрение в рутинную работу для динамического контроля состояния микрокровотока и эффективности воздействия на него лечебных мероприятий.

Заключение

Оценка состояния капиллярного кровотока при критических состояниях – важная составляющая лечебной тактики. Исследования последних лет акцентируют внимание на роль эндотелия в регуляции микрокровотока, проявления острой эндотелиальной дисфункции, имеющей большое значение в развитии множественной органной дисфункции. Потеря гемодинамической согласованности, при которой микрокровоток мало зависит от макрогемодинамических показателей, диктует необходимость разработки методов динамического объективного контроля состояния микроциркуляторного русла для полноценной оценки эффективности применяемых при интенсивной терапии методов лечения.

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

Conflict of interest. The author declares that they have no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Binggeli C., Spieker L. E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 71–77. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00505-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00505-9).
2. Boerma E. C., Koopmans M., Konijn A. et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 93–100. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1>.
3. Chatterjee S. Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 524. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00524>.

REFERENCES

1. Binggeli C., Spieker L. E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 42, no. 1, pp. 71–77. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00505-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00505-9).
2. Boerma E. C., Koopmans M., Konijn A. et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, pp. 93–100. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1>.
3. Chatterjee S. Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways. *Front Physiol.*, 2018, vol. 9, pp. 524. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00524>.

4. Coon B. G., Baeyens N., Han J. et al. Intramembrane binding of VE-cadherin to VEGFR2 and VEGFR3 assembles the endothelial mechanosensory complex // *J Cell Biol.* – 2015. – Vol. 208, № 7. – P. 975–986. <https://doi.org/10.1083/jcb.201408103>.
5. De Backer D., Creteur J., Preiser J. C. et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166, № 1. – P. 98–104. <https://doi.org/10.1164/rccm.200109-016oc>.
6. De Backer D., Creteur J., Dubois M. J. et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 403–408. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000198107.61493.5A>.
7. Den Uil C. A., Caliskan K., Lagrand W. K. et al. Dose-dependent benefit of nitroglycerin on microcirculation of patients with severe heart failure // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1893–1899. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1591-4>.
8. Dubin A., Pozo M. O., Casabella C. A. et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R92. <https://doi.org/10.1186/cc7922>.
9. Edul V. S., Ferrara G., Pozo M. O. et al. Failure of nitroglycerin (glyceryl trinitrate) to improve villi hypoperfusion in endotoxaemic shock in sheep // *Crit Care Resusc.* – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 252–261. PMID: 22129287.
10. Enrico C., Kanoore Edul V. S., Vazquez A. R. et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock // *J Crit Care.* – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 630–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.08.002>.
11. Georger J. F., Hamzaoui O., Chaari A. et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1882–1889. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2013-3>.
12. Ghiaidoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14, № 35. – P. 3715–3722. <https://doi.org/10.2174/138161208786898761>.
13. Hamlin S. K., Strauss P. Z., Chen H. M. et al. Microvascular fluid [resuscitation in circulatory shock // *Nurs Clin North Am.* – 2017. – Vol. 52, № 2. – P. 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.006>.
14. Ihleman N., Rask-Madsen C., Perner A. et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial dysfunction induced by an oral glucose challenge in healthy subjects // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 2. – P. H875–82. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00008.2003>.
15. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19, Suppl 3. – S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>.
16. Janotka M., Ostadal P. Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion // *Mol Cell Biochem.* – 2021. – Vol. 476, № 3. – P. 1313–1326. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-04019-8>.
17. Kanoore Edul V. S., Ince C., Dubin A. What is microcirculatory shock? // *Curr Opin Crit Care.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 245–252. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000196>.
18. Kara A., Akin S., Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness // *Curr Opin Crit Care.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 444–452. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000335>.
19. Li K., Li Y., Chen Y. et al. Ion channels remodeling in the regulation of vascular hyporesponsiveness during shock // *Microcirculation.* – 2024. – Vol. 31, № 6. – e12874. <https://doi.org/10.1111/micc.12874>.
20. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? // *Anaesthetol Intensive Ther.* – 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 261–265. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0037>.
21. Longden T. A., Zhao G., Hariharan A. et al. Pericytes and the control of blood flow in brain and heart // *Annu Rev Physiol.* – 2023. – Vol. 85. – P. 137–164. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031522-034807>.
22. Maglione M., Hermann M., Hengster P. et al. Tetrahydrobiopterin attenuates microvascular reperfusion injury following murine pancreas transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1551–1559. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01345.x>.
23. Merdji H., Levy B., Jung C. et al. Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock // *Ann Intensive Care.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 38. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01130-z>.
24. Miura K., Kashima H., Morimoto M. et al. Effects of unilateral arm warming or cooling on the modulation of brachial artery shear stress and endothelial function during leg exercise in humans // *J Atheroscler Thromb.* – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 271–282. <https://doi.org/10.5551/jat.55731>.
25. Morelli A., Donati A., Ertmer C. et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. R232. <https://doi.org/10.1186/cc9387>.
4. Coon B. G., Baeyens N., Han J. et al. Intramembrane binding of VE-cadherin to VEGFR2 and VEGFR3 assembles the endothelial mechanosensory complex // *J Cell Biol.*, 2015, vol. 208, no. 7, pp. 975–986. <https://doi.org/10.1083/jcb.201408103>.
5. De Backer D., Creteur J., Preiser J. C. et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 166, no. 1, pp. 98–104. <https://doi.org/10.1164/rccm.200109-016oc>.
6. De Backer D., Creteur J., Dubois M. J. et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. 403–408. [https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000198107.61493.5A.](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000198107.61493.5A)
7. Den Uil C. A., Caliskan K., Lagrand W. K. et al. Dose-dependent benefit of nitroglycerin on microcirculation of patients with severe heart failure. *Intensive Care Med.*, 2009, vol. 35, pp. 1893–1899. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1591-4>.
8. Dubin A., Pozo M. O., Casabella C. A. et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit. Care.*, 2009, vol. 13, pp. R92. <https://doi.org/10.1186/cc7922>.
9. Edul V. S., Ferrara G., Pozo M. O. et al. Failure of nitroglycerin (glyceryl trinitrate) to improve villi hypoperfusion in endotoxaemic shock in sheep. *Crit Care Resusc.*, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 252–261. PMID: 22129287.
10. Enrico C., Kanoore Edul V. S., Vazquez A. R. et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care.*, 2012, vol. 27, no. 6, pp. 630–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.08.002>.
11. Georger J. F., Hamzaoui O., Chaari A. et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med.*, 2010, vol. 36, pp. 1882–1889. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2013-3>.
12. Ghiaidoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, vol. 14, no. 35, pp. 3715–3722. <https://doi.org/10.2174/138161208786898761>.
13. Hamlin S. K., Strauss P. Z., Chen H. M. et al. Microvascular fluid [resuscitation in circulatory shock. *Nurs Clin North Am.*, 2017, vol. 52, no. 2, pp. 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.006>.
14. Ihleman N., Rask-Madsen C., Perner A. et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial dysfunction induced by an oral glucose challenge in healthy subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2003, vol. 285, no. 2, pp. H875–82. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00008.2003>.
15. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.*, 2015, vol. 19, Suppl 3, S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>.
16. Janotka M., Ostadal P. Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion. *Mol Cell Biochem.*, 2021, vol. 476, no. 3, pp. 1313–1326. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-04019-8>.
17. Kanoore Edul V. S., Ince C., Dubin A. What is microcirculatory shock? *Curr Opin Crit Care.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 245–252. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000196>.
18. Kara A., Akin S., Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Curr Opin Crit Care.*, 2016, vol. 22, no. 5, pp. 444–452. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000335>.
19. Li K., Li Y., Chen Y. et al. Ion channels remodeling in the regulation of vascular hyporesponsiveness during shock. *Microcirculation.*, 2024, vol. 31, no. 6, e12874. <https://doi.org/10.1111/micc.12874>.
20. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? *Anaesthetol Intensive Ther.*, 2016, vol. 48, no. 4, pp. 261–265. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0037>.
21. Longden T. A., Zhao G., Hariharan A. et al. Pericytes and the control of blood flow in brain and heart. *Annu Rev Physiol.*, 2023, vol. 85, pp. 137–164. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031522-034807>.
22. Maglione M., Hermann M., Hengster P. et al. Tetrahydrobiopterin attenuates microvascular reperfusion injury following murine pancreas transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2006, vol. 6, pp. 1551–1559. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01345.x>.
23. Merdji H., Levy B., Jung C. et al. Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 38. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01130-z>.
24. Miura K., Kashima H., Morimoto M. et al. Effects of unilateral arm warming or cooling on the modulation of brachial artery shear stress and endothelial function during leg exercise in humans. *J Atheroscler Thromb.*, 2021, vol. 28, no. 3, pp. 271–282. <https://doi.org/10.5551/jat.55731>.
25. Morelli A., Donati A., Ertmer C. et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit. Care.*, 2010, vol. 14, pp. R232. <https://doi.org/10.1186/cc9387>.

26. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J. et al. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1752–1757. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218812.73741.6C>.
27. Nour S. Endothelial shear stress enhancements: a potential solution for critically ill Covid-19 patients // *Biomed Eng Online*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 91. <https://doi.org/10.1186/s12938-020-00835-7>.
28. Ospina-Tascon G., Neves A. P., Occhipinti G. et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 949–955. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1843-3>.
29. Ospina-Tascón G. A., Umaña M., Bermúdez W. F. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 2. – P. 211–221. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4133-2>.
30. Patt B. T., Jarjoura D., Haddad D. N. et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 12. – P. 1540–1555. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0162OC>.
31. Poer J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7, № 10. – P. 803–815. <https://doi.org/10.1038/nri2171>.
32. Pottecher J., Deruddre S., Teboul J. L. et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1867–1874. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1966-6>.
33. Potter D. R., Damiano E. R. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro // *Circ Res.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 770–776. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160226>.
34. Puissant C., Abraham P., Durand S. et al. Endothelial function: role, assessment and limits // *J. Mal. Vasc.* – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2013.11.004>.
35. Roux E., Bougaran P., Dufourcq P. et al. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 861. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00861>.
36. Schmidt T. S., Alp N. J. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease // *Clin Sci (Lond).* – 2007. – Vol. 113, № 2. – P. 47–63. <https://doi.org/10.1042/CS20070108>.
37. Schwarte L. A., Picker O., Bornstein S. R. et al. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 135–142. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218812.73741.6C>.
38. Secchi A., Wellmann R., Martin E. et al. Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat // *J. Crit. Care.* – 1997. – Vol. 12. – P. 137–141. [https://doi.org/10.1016/S0883-9441\(97\)90043-5](https://doi.org/10.1016/S0883-9441(97)90043-5).
39. Seetharaman S., Devany J., Kim H. R. et al. Mechanosensitive FHL2 tunes endothelial function // *BioRxiv*. – 2024. – Jun 17. <https://doi.org/10.1101/2024.06.16.599227>.
40. Taher R., Sara J. D., Toya T. et al. Secondary Raynaud's phenomenon is associated with microvascular peripheral endothelial dysfunction // *Microvasc Res.* – 2020. – Vol. 132. – 104040. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104040>.
41. Thofoft A., Favory R., Salgado D. R. et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R222. – <https://doi.org/10.1186/cc10462>.
26. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J. et al. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. 1752–1757. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218812.73741.6C>.
27. Nour S. Endothelial shear stress enhancements: a potential solution for critically ill Covid-19 patients. *Biomed Eng Online*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 91. <https://doi.org/10.1186/s12938-020-00835-7>.
28. Ospina-Tascon G., Neves A. P., Occhipinti G. et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.*, 2010, vol. 36, pp. 949–955, <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1843-3>.
29. Ospina-Tascón G. A., Umaña M., Bermúdez W. F. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 2, pp. 211–221. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4133-2>.
30. Patt B. T., Jarjoura D., Haddad D. N. et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 12, pp. 1540–1555. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0162OC>.
31. Poer J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, no. 10, pp. 803–815. <https://doi.org/10.1038/nri2171>.
32. Pottecher J., Deruddre S., Teboul J. L. et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.*, 2010, vol. 36, pp. 1867–1874. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1966-6>.
33. Potter D. R., Damiano E. R. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro. *Circ Res.*, 2008, vol. 102, no. 7, pp. 770–776. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160226>.
34. Puissant C., Abraham P., Durand S. et al. Endothelial function: role, assessment and limits. *J. Mal. Vasc.*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2013.11.004>.
35. Roux E., Bougaran P., Dufourcq P. et al. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer. *Front Physiol.*, 2020, vol. 11, pp. 861. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00861>.
36. Schmidt T. S., Alp N. J. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin Sci (Lond)*, 2007, vol. 113, no. 2, pp. 47–63. <https://doi.org/10.1042/CS20070108>.
37. Schwarte L. A., Picker O., Bornstein S. R. et al. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit. Care Med.*, 2005, vol. 33, pp. 135–142. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218812.73741.6C>.
38. Secchi A., Wellmann R., Martin E. et al. Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *J. Crit. Care.*, 1997, vol. 12, pp. 137–141. [https://doi.org/10.1016/S0883-9441\(97\)90043-5](https://doi.org/10.1016/S0883-9441(97)90043-5).
39. Seetharaman S., Devany J., Kim H. R. et al. Mechanosensitive FHL2 tunes endothelial function. *BioRxiv*, 2024, Jun 17. <https://doi.org/10.1101/2024.06.16.599227>.
40. Taher R., Sara J. D., Toya T. et al. Secondary Raynaud's phenomenon is associated with microvascular peripheral endothelial dysfunction. *Microvasc Res.*, 2020, vol. 132, 104040. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104040>.
41. Thofoft A., Favory R., Salgado D. R. et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit. Care.*, 2011, vol. 15, pp. R222. <https://doi.org/10.1186/cc10462>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Ладожская-Гапенко Екатерина Евгеньевна
канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, младший научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ulfkote@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6084-7030

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Pavlov University,
6/8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko
Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2, Junior Research Fellow of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: ulfkote@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6084-7030



Роль оксида азота в нефропroteкции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы)

П. В. ЗИНЧУК*, А. А. ИВКИН, Е. В. ГРИГОРЬЕВ, Д. Г. БАЛАХНИН

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Российская Федерация

Поступила в редакцию 25.06.2024 г.; дата рецензирования 14.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Необходимость разработки эффективных методов защиты почек при кардиохирургических вмешательствах диктуется прогрессирующим ростом острого почечного повреждения (КХ-ОПП) у детей, что связано с незрелостью функции почек и повреждающими факторами искусственного кровообращения (ИК): активация системного воспалительного ответа, гипотермия, гемодилуция, гемолиз, трансфузия донорских компонентов крови, гипоксия/гипероксия. КХ-ОПП в данной популяции приводит к ухудшению как раннего, так и отдаленного прогнозов пациента. Однако общепринятая стратегия нефропroteкции у детей кардиохирургического профиля отсутствует.

Цель – анализ существующих данных об эффективности применения оксида азота в качестве органопroteкции почек в детской кардиохирургической популяции за 2019–2024 гг.

Материалы и методы. Анализ выполнен с использованием отечественных и международных биомедицинских баз по ключевым словам: оксид азота, ингаляция оксида азота, нефропroteкция, ИК, кардиохирургия, дети.

Результаты. В обзоре представлена актуальная информация по интраоперационному использованию оксида азота во время кардиохирургических операций в условиях ИК и его влияние на дальнейшее развитие острого почечного повреждения.

Заключение. Оксид азота является перспективным методом нефропroteкции в кардиохирургии различных возрастных групп с использованием ИК, что подтверждается клиническими исследованиями, а также результатами отбора серологических и гистологических проб животных моделей. Данных об использовании в педиатрической группе пациентов недостаточно, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: оксид азота, ингаляция оксида азота, нефропroteкция, искусственное кровообращение, кардиохирургия, дети

Для цитирования: Зинчук П. В., Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г. Роль оксида азота в нефропroteкции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 122–129.
<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>.

The role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review)

POLINA V. ZINCHUK*, ARTEM A. IVKIN, EVGENIY V. GRIGORIEV, DMITRY G. BALAKHNIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Received 25.06.2024; review date 14.10.2024

АБСТРАКТ

Introduction. The need to develop effective methods of renal protection during cardiac surgical interventions is dictated by the progressive increase of acute kidney injury (CS-AKI) in children, which is associated with immaturity of renal function and damaging factors of cardiopulmonary bypass (CPB): activation of systemic inflammation response, hypothermia, hemodilution, hemolysis, transfusion of donor blood components, hypoxia/hyperoxia. CS-AKI in this population results in worsening of both early and long-term patient prognosis. However, there is no universally accepted strategy for nephroprotection in pediatric cardiac surgical patients.

The objective was to analyze existing data on the efficacy of nitric oxide as renal organoprotection in the pediatric cardiac surgery population for 2019–2024.

Materials and Methods. The analysis was performed using domestic and international biomedical databases using the keywords: nitric oxide, nitric oxide inhalation, nephroprotection, artificial circulation, cardiac surgery, children.

Results. The review presents current information on intraoperative use of nitric oxide during cardiac surgery under artificial circulation and its effect on further development of acute kidney injury.

Conclusion. Nitric oxide is a promising method of nephroprotection in cardiac surgery of different age groups using artificial circulation, which is confirmed by clinical studies, as well as by the results of serologic and histologic sampling of animal models. The data on the use in pediatric patient group is insufficient and requires further studies.

Keywords: nitric oxide, nitric oxide inhalation, nephroprotection, artificial circulation, cardiac surgery, children

For citation: Zinchuk P. V., Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Balakhnin D. G. Role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 122–129. (In Russ.).
<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>.

Для корреспонденции:
Полина Вадимовна Зинчук
E-mail: zpv2706@mail.ru

Correspondence:
Polina V. Zinchuk
E-mail: zpv2706@mail.ru

Введение

В детской кардиохирургической популяции частота острого почечного повреждения (КХ-ОПП) колеблется от 9,6% до 52% и может быть выше среди

новорожденных (64%) [27]. КХ-ОПП в этой популяции рассматривается как независимый фактор риска смерти после оперативного вмешательства [14]. Актуальность вопроса периоперационной протекции почек у детей в кардиохирургии и кардио-

анестезиологии связана с прогрессирующим ростом частоты ОПП, что ведет к ухудшению результата операции и неблагоприятным отдаленным исходам [31], а также увеличению затрат, связанных с длительностью госпитализации и использованием заместительной почечной терапии и ИВЛ [23]. К факторам, повреждающим почки периоперационно, относят: сниженный сердечный выброс вследствие эффектов общей анестезии, вазоконстрицию почечных артерий из-за увеличения сродства оксида азота к гемоглобину; активацию системной воспалительной реакции. Отдельные патологические факторы присущи искусственному кровообращению (ИК). Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) в большинстве случаев оказывается преходящим и контролируемым, но в сложных случаях это может вести к активации фибринолиза, коагуляции, каскада комплемента, калликреин-кининовой системы и множественных клеточных элементов, приводящих к нарушению микроциркуляции и тканевой перфузии [26]. Гипотермия, гемодилюция, гипероксия и гемолиз как факторы (ИК) ведут к вазоконстрикции и снижению кислородной емкости крови, в результате чего усиливается апоптоз и уменьшаются собственные резервы оксида азота в организме. Длительное применение ИК и гемотрансфузия могут вызывать обширный гемолиз: повышение уровня свободного гемоглобина наблюдается в 90% всех операций на сердце с применением ИК, из них в 8% случаев гемолиз носит умеренный характер ($0,1 < \text{Hbf} \leq 0,4 \text{ г/л}$), в 48% – выраженный ($0,4 < \text{Hbf} < 1 \text{ г/л}$), 34% – тяжелый ($\text{Hbf} \geq 1 \text{ г/л}$) [2], что коррелирует с тяжестью поражения почек [34]. Наиболее уязвимым контингентом пациентов для развития ОПП считаются новорожденные и дети первого года жизни, что связано с их моррофункциональными особенностями и самыми неблагоприятными условиями для проведения ИК (большая площадь контактной поверхности крови с экстракорпоральным контуром, массивная гемотрансфузия, частое использование умеренной и глубокой гипотермии) [19]. Ранняя диагностика КХ-ОПП у детей, особенно новорожденных, затруднена, поскольку нет единого представления о нормальном уровне креатинина сыворотки в зависимости от гестационного и постнатального возраста, наличия неолигурического варианта ОПП [4] и сложности исследования ранних маркеров почечного повреждения. Для диагностики ОПП рекомендовано использовать шкалу RIFLE, поскольку шкалы KDIGO и AKIN имеют недостатки: поздняя диагностика (шкала указывает на уже состоявшееся ОПП) и большое число недиагностированных случаев ОПП [38]. Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня сывороточного креатинина и темпа диуреза считаются неэффективными по причине малочувствительности, временных затрат (до суток) и зависимости от множества внешних факторов. Специфические маркеры почечного повреждения – NGAL (neutrophil gelatinase-associated

lipocalin), цистатин C, KIM (kidney injury molecule), TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase), L-FABP (liver-type fatty acid binding protein) – позволяют диагностировать раннее ОПП, но зависят от времени забора крови у пациентов. Имеются указания на большую чувствительность данных маркеров в предикции ОПП у детей, но они не используются в рутинной практике [1]. Существуют методы инструментальной диагностики интраоперационного ОПП: NIRS для отслеживания почечной перфузии [20], УЗИ – визуализация почечного кровотока (сложность выполнения, дороговизна) [15]. Фиброоптическое исследование напряжения кислорода в моче позволяет оценить функцию почек в периоперационном периоде, но этот метод малодоступен и имеет ограничения применения в детском возрасте [8].

Значение оксида азота в развитии острого повреждения почек

Патофизиология КХ-ОПП имеет множество факторов риска, сочетание которых приводит к снижению доставки кислорода тканям почек. Один из механизмов повреждения почек – интраоперационная вазоконстрикция ренальных артерий [39]. Функция эндотелия определяет сосудистый тонус, в частности, эндотелиальный релаксирующий фактор – NO-вазодилатацию. Биологическая активность NO связана с многочисленными благоприятными эффектами на сердечно-сосудистую, почечную и метаболическую системы, главным образом через цГМФ-зависимые механизмы, хотя сообщалось также о цГМФ-независимых механизмах. Эти механизмы являются многофакторными и включают модуляцию функции белков и иммунных клеток, снижение передачи сигналов ангиотензина II, окислительный стресс и активность симпатических нервов, а также модуляцию функции митохондрий, скорость клубочковой фильтрации. Нарушение биоактивности NO связано с окислительным стрессом [35].

Имеется достаточно данных, подтверждающих центральную роль митохондрий в реализации защитного действия NO при ИК-поражении. NO-зависимая активация цГМФ-протеинкиназы G (PKG), а также активация PKG вне цГМФ-зависимого пути опосредует открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (КАТР-каналы). Открытие КАТР-каналов снижает перегрузку Ca^{2+} , а связанная с этим внутримитохондриальная передача сигналов приводит к дезактивации митохондриальной проницаемости, что приводит к цитопротекторному фенотипу [29]. NO способен действовать вне этих механизмов посредством связывания с активными центрами цитохром-С-оксидазы, ингибирующей апоптотический сигнал от митохондрий [33]. Благодаря посттранскрипционным модификациям NO модулирует воспалительные реакции, включая передачу сигналов пути NF-κB, а также снижает выработку АФК и действует как антиоксидант при повреждении, связанном с ишемией

[28]. Другой мишенью NO-терапии может быть эндотелиально-защитное действие против агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, уменьшение повреждений системы микроциркуляции и оптимизация доставки субстрата и обеспечения тканей [16]. Гипотермия, которая довольно часто сопровождает кардиооперации, снижает как почечную перфузию, так и фильтрацию. Гипотермия до 28 °C на модели крысы сопровождается примерно 50% снижением общего почечного кровотока и СКФ [12], а выработка мочи увеличивалась, что было связано со снижением уровня цГМФ в плазме и повышением сопротивления сосудов почек по сравнению с нормотермией при 37,5 °C. Поскольку артериальное давление практически не изменилось, было подсчитано, что сопротивление сосудов почек увеличилось в два раза, из которых 75% было связано с активной вазоконстрикцией, прежде всего, афферентной артериолы. Был рассмотрен вопрос о том, связано ли повышение тонуса артериол с ингибированием продукции оксида азота (NO), вызванным холодом. Установлено, что NO играет важную роль в контроле вазомоторного тонуса в сосудистом русле почек: обнаружено, что ингибирование образования NO ингибиторами NO-синтазы повышает сопротивление почечных сосудов и снижает почечный кровоток не только в прессорных дозах [10], но и в дозах, не влияющих на системное артериальное давление [13]. И наоборот, было обнаружено, что инфузия предшественника NO L-аргинина и донара NO нитропруссида натрия уменьшает почечную вазоконстрикцию. Во время гипотермии нитропруссид натрия также был способен снижать сосудистое сопротивление.

Предполагается, что снижение продукции NO при отсутствии повреждения почек является физиологической реакцией на ИК, но не исключается и эндотелиальная дисфункция. Донация NO не улучшала ни почечный кровоток, ни СКФ. Однако ингибирование NO привело к дальнейшему повышению почечного сопротивления и снижению СКФ. Вероятно, в условиях гипотермии донация NO, хоть и не защищает от ОПП, но снижает скорость почечного повреждения [11].

Безопасность использования оксида азота

Интраоперационное введение оксида азота в контур АИК безопасно для пациента, что было подтверждено на животной модели. Всего использовалось 10 свиней, контрольной группе ($n = 5$) в оксигенатор подавалась воздушно-кислородную смесь без NO, экспериментальной группе ($n = 5$) подавали воздушно-кислородную смесь с содержанием NO в концентрации 100 ppm. Процедура ИК длилась 4 часа, затем в течение 12 часов животные наблюдались для оценки NO₂, NO и концентрации метгемоглобина. В ходе исследования было выявлено, что во время донации NO в дозе 100 ppm в течение 4 часов, NO₂ не превышало уровня безопасной концен-

трации (< 2 ppm) в 91% измерений. Концентрация метгемоглобина также не выходила за верхнее допустимое значение (< 3%). Значимых статистических различий между двумя группами выявлено не было. Кроме того, данное исследование включает оценку стабильности мембран оксигенатора из полипропилена под воздействием оксида азота в дозе 500 ppm, в результате которой, по данным УК-Фурье спектроскопии, оксигенатор не изменил своих свойств [5].

Влияние NO на развитие ОПП может быть специфичным для различных заболеваний. Так, для пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом донация NO повышает риск ОПП. Несмотря на то, что введение NO не было связано с кровотечением, выраженной метгемоглобинемией или увеличением частоты пневмоторакса, существовала связь между острой почечной недостаточностью и NO при ОРДС [37].

Описан клинический случай метгемоглобинемии у ребенка 2 лет, получавшего ингаляции NO в дозе до 40 ppm после коррекции ВПС (коарктация аорты) без применения ИК. Несмотря на корректную вентиляцию, данные пульсоксиметрии и SaO₂ артериальной крови (95% с дальнейшим снижением до уровня плато 85%), уровень метгемоглобина в то же время достигал 20–50%. Данный клинический случай демонстрирует необходимость дополнительного регулярного контроля концентрации MetHb при донации NO [32].

Исследование влияния оксида азота на животной модели

С целью доказательства снижения частоты КХ-ОПП посредством применения оксида азота было проведено исследование на овцах с последующим гистологическим и серологическим исследованием. На модели выживших овец (72 часа) ОПП индуцировали путем проведения низкопоточного ИК в течение 2 часов, а затем полнопоточного АИК в течение 2 часов. Группа с оксидом азота ($n = 6$) получала экзогенный NO в контур АИК через оксигенатор, а контрольная группа ($n = 5$) не получала оксид азота. После операции диурез, частота сердечных сокращений, частота дыхания и периферическая сатурация были эквивалентными между группами. Повышение уровня креатинина после операции по сравнению с исходным уровнем было значительно выше в контрольной группе через 16, 24 и 48 часов. Гистопатологические признаки умеренного/тяжелого ОПП (некроз эпителия, слущивание канальцев, образование цилиндров, гломеруллярный отек) наблюдались у 60% (3/5) пациентов контрольной группы против 0% (0/6) в группе оксида азота. Удлинение кортикальных канальцевых эпителиальных ресничек (чувствительный признак клеточного повреждения) было значительно больше в контрольной группе, чем в группе оксида азота [21].

Оценка эффективности и безопасности доставки NO для защиты почек при моделировании ИК и циркуляторного ареста была проведена на живот-

ной модели: 20 баранов Алтайской породы массой 30–32 кг. Циркуляторный арест выполняли в условиях умеренной гипотермии (30–32 °C) в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37 °C. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранов получали терапию NO в контур ИК в дозе 80 ppm, 10 баранов составили контрольную группу (без NO-терапии). Проводился забор биологических жидкостей и биопсийного материала для последующей оценки безопасности применения NO и его нефропротективных свойств. Предлагаемая методика терапии оксидом азота при моделировании ИК с циркуляторным арестом в эксперименте является безопасной и не приводит к увеличению потенциально опасных метаболитов выше допустимых значений. В основной группе средняя концентрация NO на протяжении всего периода эксперимента составляла $1,2 \pm 0,19$ ppm при максимально допустимом уровне 3 ppm, концентрация метгемоглобина в крови – $2,3 \pm 0,34\%$ при максимально разрешенном уровне 5%. Выявлено статистически значимое снижение липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL): в основной группе $0,67 \pm 0,255$ ng/ml против $2,23 \pm 0,881$ в контрольной группе, $p = 0,0001$. По морфологическим данным, признаки ОПП в основной группе выражены в меньшей степени. Был сделан вывод, что донация оксида азота в дозе 80 ppm безопасна и снижает степень повреждения почек [3].

Изучение энергетических параметров во время ИК с донацией оксида азота было проведено на животной модели: 12 баранов: в экспериментальной группе ($n = 6$) животные получали ингаляции оксидом азота (80 ppm) сразу после интубации и в течение 90 мин во время этапа ИК, в контрольной группе ($n = 6$) этап ИК выполнялся согласно стандартному протоколу. Через 1 час после отлучения от ИК брали биоптат тканей почек, затем проводили оценку тканевой концентрации АТФ и лактата. По результатам данного исследования энергетическое обеспечение тканей почек в экспериментальной группе было выше, чем в контрольной (АТФ $3,7 \pm 0,62$ nmol/g в контрольной группе против $6,8 \pm 1,11$ nmol/g – в экспериментальной, $p = 0,00011$). Уровень лактата в обеих группах статистически значимо не различался [6].

Исследования, проведенные на баранах с целью оценки выраженности апоптоза, пироптоза и некроптоза во время ИК, продемонстрировали значительное снижение уровня TNF- α (маркер апоптоза) в группе донации оксида азота в контур ИК с циркуляторным арестом. В исследование включили 24 барана, разделенных на 4 группы: ИК+NO, ИК, ИК+ЦА+NO, ИК+ЦА. ИК во всех группах составляло 90 мин, ЦА – 15 мин. Забор биоптата почечной ткани производился через 1 час после остановки ИК. Биоптаты исследовали на тканевую концентрацию: TNF- α – маркер апоптоза, RIPK3 – некроптоза и NLRP3 и GSDMD – маркеры пироптоза. Значимой разницы между группами установлено не

было, за исключением группы ИК+NO+ЦА – уровень TNF- α был существенно ниже (899 ng/g), чем в группе ИК+ЦА (1716 ng/g), $p = 0,026$. Авторы также указывают на отсутствие влияния оксида азота в дозе 80 ppm на активацию апоптоза, поскольку известно, что воздействие высоких уровней экзогенных доноров NO приводит к активации сигнальных путей апоптоза [7]. Периоперационная доставка NO снижает выраженность внешнего пути апоптоза в клетках почечной паренхимы при моделировании операций с ИК и циркуляторным арестом. Периоперационная доставка NO в дозе 80 ppm не приводит к усилению процессов апоптоза, пироптоза, некроптоза в почечной паренхиме.

Доставка оксида азота в экстракорпоральный контур во время оперативного вмешательства на сердце снижает уровень послеоперационной гипоксемии ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) при наличии исходной гипоксемии во всех временных точках в течение 24 часов. Обследовали 98 взрослых пациентов, распределенных случайным образом, среди которых 51 пациент получал perioperационно оксид азота в контур ИК в дозе 40 ppm, 47 пациентов составили контрольную группу. Группа оксида азота продемонстрировала более низкие показатели гипоксемии при поступлении в отделение интенсивной терапии (47,1 против 68,1%), $p = 0,043$. Пациенты с исходной гипоксемией, получавшие NO, продемонстрировали значительно более низкие показатели гипоксемии (61,1 против 93,8%), $p = 0,042$, и более высокие соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ во всех временных точках, $F(1,30) = 6,08$, $p = 0,019$. Существенных различий в частоте синдрома низкого сердечного выброса и ОПП не выявлено. Авторы заявляют о безопасности использования оксида азота в дозе 40 ppm, повышение уровня метгемоглобина до токсичных значений не наблюдалось [9].

Применение оксида азота в клинической практике

Было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью определения влияния NO на развитие ОПП, участвовали 96 взрослых пациентов с умеренным риском почечных осложнений, перенесших кардиохирургическое вмешательство (АКШ + клапанная коррекция) с использованием ИК. Пациенты случайным образом разделены на две группы: получающие NO (40-ppm) в контур ($n = 48$) и не получающие ($n = 48$). Характеристики интраоперационного периода, хирургических процедур, процедур общей анестезии и гемодинамических профилей были сходными в двух группах. Применение NO ассоциировалось со значительным снижением общей заболеваемости ОПП: 10 (20,8%) в группе лечения NO против 20 (41,6%) в контрольной группе. Два случая ОПП 2-й стадии наблюдались в группе лечения NO (4,1%) по сравнению с 5 случаями (10,4%) в контрольной группе. В контрольной группе был зарегистрирован один случай ОПП 3-й стадии, потребовавший

заместительной почечной терапии. Медиана диуреза во время ИК была значительно выше в группе лечения NO по сравнению с контрольной группой ($2,6 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ против $1,7 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$). Средний уровень липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой в моче (uNGAL), был значительно ниже в группе лечения NO по сравнению с контрольной группой через 4 часа после операции ($1,12 \text{ нг}/\text{мл}$ против $4,62 \text{ нг}/\text{мл}$). Значительное снижение метаболитов NO в периоперационном периоде в контрольной группе имеет клиническое значение, поскольку снижение уровня метаболитов NO при кардиохирургических операциях с ИК можно считать предиктором и маркером осложненного послеоперационного периода у этих пациентов. Не было различий в изменениях уровней свободного гемоглобина в плазме между группами лечения NO и контрольной группой. Уровень NO₂ значительно увеличился во время операции в группе лечения NO, но немного снизился в контрольной группе и вернулся к исходным уровням через 24 часа после операции в обеих группах. Уровень NO₂ был значительно выше в группе лечения NO по сравнению с контрольной группой, начиная с 5 мин после снятия зажима и продолжая до конца операции. Уровни метаболитов NO не вернулись к исходным значениям ни в одной группе. Изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в плазме крови в интраоперационном периоде не происходило. Однако наблюдалась тенденция к снижению уровня некоторых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4 и IL-6) после ИК через 6 и 24 часа после операции в группе лечения NO. В течение 5 дней после вмешательства не было выявлено различий между группами по совокупному балансу жидкости или диурезу. Уровень метгемоглобина в плазме значительно увеличивался до окончания ИК в группе лечения NO и был значительно выше в конце ИК по сравнению с уровнем в контрольной группе. Послеоперационные осложнения были одинаковыми в обеих группах. Таким образом, NO не оказывает самостоятельного противовоспалительного действия, но может ослаблять выраженность воспалительной реакции в ближайшем послеоперационном периоде за счет уменьшения гипоперфузии и микроциркуляторного расстройства в тканях – триггера высвобождения провоспалительных медиаторов [24]. Это обосновано тем, что гемолиз во время ИК высвобождает гемоглобин в кровоток в виде оксигемоглобина. Когда истощается NO, оксигемоглобин в плазме вызывает сужение сосудов, ухудшает перфузию тканей и вызывает воспаление на животных моделях [30]. Следовательно, оксигемоглобин в плазме способствует развитию ОПП за счет внутрипочечных окислительных реакций [17]. Введение экзогенного газа NO окисляет плазменный оксигемоглобин до метгемоглобина и, таким образом, может предотвратить КХ-ОПП [22].

В ретроспективном когортном исследовании с целью сравнения частоты и тяжести ОПП после

операций на сердце с применением ИК и введения экзогенного оксида азота у детей рассматривали разницу между до- и послеоперационным уровнем креатинина сыворотки крови. В анализ был включен 591 пациент: 298 (50,5%) в контрольной группе и 293 (49,5%) в группе с использованием NO. Обе группы существенно не отличались по исходным характеристикам, за исключением времени АИК. После корректировки всех исходных переменных статистически значимой разницы в увеличении креатинина сыворотки крови между группами не было [36].

Вероятно, отсутствие различий между контрольной и экспериментальной группами связано в сравнении по одному признаку – сывороточному креатинину, который может являться недостоверным, необходимо исследование ранних маркеров ОПП (цистатин C, NGAL в сыворотке крови и NGAL, KIM-1 в моче) [18].

Положительное влияние ингаляций оксида азота на про- и противовоспалительные цитокины описывается в клиническом исследовании с участием детей с единственным желудочком сердца. Оксид азота доставлялся во время операции Fonten в оксигенатор на протяжении всего этапа ИК. Пациенты были разделены на контрольную группу ($n = 49$) и группу NO ($n = 48$). Пациенты экспериментальной группы имели более низкие уровни лактата, глюкозы и катехоламинов после этапа ИК. Анализ плазменных факторов показал значительно более высокую концентрацию интерлейкина-10 и более низкую концентрацию интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-1 β , пентраксина, матриксной металлопротеиназы-8, тропонина-I, креатинкиназы миокарда (СК-МВ) и инсулина в группе с оксидом азота. Таким образом, можно сделать вывод, что доставка оксида азота в контур АИК снижает метаболический стресс и воспалительную реакцию после операции Fonten, а также обеспечивает кардио- и пульмопротекцию и, вероятно, способна уменьшать риск развития ОПП [25].

Н. О. Каменщиков со своей исследовательской группой провел исследование с применением оксида азота во время этапа ИК с участием 96 кардиохирургических (АКШ, клапанная коррекция) взрослой больных с умеренным риском почечных осложнений. Пациенты были случайным образом разделены на группы, получающие оксид азота в контур ИК в дозе 40 ppm ($n = 48$) и не получающие оксид азота ($n = 48$). Характеристики интраоперационного периода (сложность и длительность хирургического вмешательства, время этапа ИК и пережатия аорты, методы общей анестезии и данные гемодинамики, гемоглобина и гематокрита) были схожи в обеих группах. Результатами данного исследования стали: снижение частоты ОПП (в контрольной группе – 20,8% в группе с оксидом азота против 41,6% контрольной группы), средний уровень диуреза во время ИК был значительно выше в группе NO ($2,6 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$), чем в контрольной группе ($1,7 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$), средний уровень uNGAL через 4 часа после операции был значительно ниже в группе NO

(1,12 нг/мл против 4,62 нг/мл контрольной группы). Значительного снижения уровня медиаторов воспаления не отмечалось, однако тенденция к снижению провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4 и IL-6) после ИК через 6 и 24 часа после операции была более выражена у группы, получавшей НО. Уровень MetHb не превышал безопасный уровень при донации НО в дозе 40 прт. Таким образом, применение оксида азота с целью нефропротекции во время ИК во взрослой группе безопасно и эффективно [24].

Заключение

Оксид азота способен выступать защитным агентом всех органов и тканей в периоперационном

периоде, в том числе и почек. Существуют данные об успешном применении НО как средства органопroteкции во время кардиологических операций у взрослых пациентов, однако данных в педиатрической группе недостаточно. Исходя из патофизиологии НО во время ИК, клинических исследований и изучения нативных препаратов почек, подвергшихся КХ-ОПП, применение оксида азота имеет перспективу. Множество методов диагностики ОПП позволяют выявить ранние изменения функции почек и, тем самым, отслеживать результативность донации НО. Необходимы дополнительные исследования для определения эффективных доз и схемы применения НО, учитывающие индивидуальные характеристики педиатрического пациента.

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКР: 124041800039-2.

Financing. The work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of the CPSU No. 0419-2024-0002 «Perioperative neuroprotective strategies in surgery of congenital heart defects» with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project «Science and Universities». State registration number in R&D: 124041800039-2.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

The contribution of the authors. All authors contributed equally to the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Балахнин Д. Г., Чермных И. И., Ивкин А. А. и др. Проблема острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 93–101. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>.
- Баутин А. Е., Маричев А. О., Карпова Л. И. и др. Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 69–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>.
- Бойко А. М., Каменников Н. О., Мирошниченко А. Г. и др. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 18–25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>.
- Деревягина О. С., Нароган М. В., Иванец Т. Ю. и др. Острое повреждение почек у недоношенных детей: частота, клинические особенности, ассоциированные факторы и состояния // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 34, № 4. – С. 11–19. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-12-19>.
- Радовский А. М., Воротынцев И. В., Атласкин А. А. и др. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 50–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351>.
- Тё М. А., Каменников Н. О., Подоксенов Ю. К. и др. Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной ткани при проведении искусственного кровообращения: экспериментальное исследование

REFERENCES

- Balakhnin D. G., Chermnykh I. I., Ivkin A. A. et al. The issue of acute kidney injury in patients after cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>.
- Bautin A. E., Marichev A. O., Karpova L. I. et al. Factors that determine cell-free hemoglobin concentration in blood prime during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Annals of Critical Care*, 2024, no. 1, pp. 69–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>.
- Boyko A. M., Kamenshchikov N. O., Miroshnichenko A. G. et al. Influence of nitric oxide delivery on kidney damage in experimental model of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*, 2023, vol. 8, no. 3, pp. 18–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>.
- Derevyagina O. S., Narogan M. V., Ivanets T. Yu. et al. Acute kidney injury in premature infants: frequency, clinical features, associated factors and conditions. *Neonatology: News, Opinions, Training*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 11–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-12-19>.
- Radovskiy A. M., Vorotyntsev I. V., Atlaskin A. A. et al. The effect of high nitric oxide concentrations on oxygenators in cardiopulmonary bypass machines (Experimental Study). *General Reanmatology*, 2024, vol. 20, no. 1, pp. 50–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351>.
- Tyo M. A., Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K. et al. Effect of nitric oxide delivery on energy supply of renal tissue in cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*,

- ние // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 163–170. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-592>.
7. Тё М. А., Каменщикова Н. О., Подоксенов Ю. К. и др. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некротозы и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 26–33. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>.
 8. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? // Egypt J Anaesthesia. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 43–49. <https://doi.org/10.1080/11101849.2021.187868>.
 9. Azem K., Novakovskiy D., Krasulya B. et al. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial // Eur J Anaesthesiol. – 2024. – Vol. 41, № 9. – P. 677–686. <https://doi.org/10.1097/EJA.00000000000002022>.
 10. Baylis C., Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics // Kidney Int. – 1996. – Vol. 49, № 6. – P. 1727–1731. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.256>.
 11. Broman L. M., Carlström M., Källskog Ö. et al. Effect of nitric oxide on renal autoregulation during hypothermia in the rat // Pflugers Arch. – 2017. – Vol. 469, № 5–6. – P. 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1967-1>.
 12. Broman M., Källskog Ö., Kopp U. C. et al. Influence of the sympathetic nervous system on renal function during hypothermia // Acta Physiol Scand. – 1998. – Vol. 163, № 3. – P. 241–249. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1998.00356.x>.
 13. Carlström M., Wilcox C. S., Arendshorst W. J. Renal autoregulation in health and disease // Physiol Rev. – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 405–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2012>.
 14. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery // Pediatr Nephrol. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05094-9>.
 15. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker // J Clin Anesth. – 2020. – № 61. – P. 109626. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109626>.
 16. Daiber A., Xia N., Steven S. et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>.
 17. Deuel J. W., Schaefer C. A., Boretti F. S. et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response // Cell Death Dis. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. e2064. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.392>.
 18. Galić S., Milošević D., Filipović-Grčić B. et al. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery // Ther Apher Dial. – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 583–593. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13736>.
 19. Galletti P. M., Brecher G. A. Heart-lung bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation. – New York: Grune & Stratton, 1962.
 20. Ghidini F., Benetti E., Zucchetto P. et al. Transcutaneous near-infrared spectroscopy (NIRS) for monitoring kidney and liver allograft perfusion // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75, № 5. – P. e14034. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14034>.
 21. Greenberg J. W., Hogue S., Raees M. A. et al. Exogenous nitric oxide delivery protects against cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: Histologic and serologic evidence from an ovine model // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2023. – Vol. 166, № 5. – P. e164–e173. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.03.030>.
 22. Jacob K. A., Leaf D. E. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a review of current strategies // Anesthesiol Clin. – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 729–749. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.007>.
 23. Jha V., Al-Ghamdi S. M. G., Li G. et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme // Adv Ther. – 2023. – Vol. 40, № 10. – P. 4405–4420. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>.
 24. 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, № 4. – P. 1393–1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
 25. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z. et al. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study // J Intensive Care. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00639-y>.
 26. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H. et al. Inflammatory response and extracorporeal circulation // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>.
 27. Kwiatkowski D. M., Krawczeski C. D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery // Pediatr Nephrol. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1509–1517. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3643-2>.
 - 2024, vol. 39, no. 1, pp. 163–170. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-592>.
 7. Tyo M. A., Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K. et al. The influence of nitric oxide delivery on the processes of apoptosis, necroptosis and pyroptosis in the renal parenchyma after simulating cardiopulmonary bypass: an experimental study. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>.
 8. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? // Egypt J Anaesthesia. – 2021. – Vol. 37, no. 1. – P. 43–49. <https://doi.org/10.1080/11101849.2021.187868>.
 9. Azem K., Novakovskiy D., Krasulya B. et al. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol, 2024, vol. 41, no. 9, pp. 677–686. <https://doi.org/10.1097/EJA.00000000000002022>.
 10. Baylis C., Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics. Kidney Int, 1996, vol. 49, no. 6, pp. 1727–1731. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.256>.
 11. Broman L. M., Carlström M., Källskog Ö. et al. Effect of nitric oxide on renal autoregulation during hypothermia in the rat. Pflugers Arch, 2017, vol. 469, no. 5–6, pp. 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1967-1>.
 12. Broman M., Källskog Ö., Kopp U. C. et al. Influence of the sympathetic nervous system on renal function during hypothermia. Acta Physiol Scand, 1998, vol. 163, no. 3, pp. 241–249. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1998.00356.x>.
 13. Carlström M., Wilcox C. S., Arendshorst W. J. Renal autoregulation in health and disease. Physiol Rev, 2015, vol. 95, no. 2, pp. 405–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2012>.
 14. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. Pediatr Nephrol, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05094-9>.
 15. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker. J Clin Anesth, 2020, № 61, pp. 109626. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109626>.
 16. Daiber A., Xia N., Steven S. et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. Int J Mol Sci, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>.
 17. Deuel J. W., Schaefer C. A., Boretti F. S. et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. Cell Death Dis, 2016, vol. 7, no. 1, pp. e2064. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.392>.
 18. Galić S., Milošević D., Filipović-Grčić B. et al. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery. Ther Apher Dial, 2022, vol. 26, no. 3, pp. 583–593. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13736>.
 19. Galletti P. M., Brecher G. A. Heart-lung bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation, New York: Grune & Stratton, 1962.
 20. Ghidini F., Benetti E., Zucchetto P. et al. Transcutaneous near-infrared spectroscopy (NIRS) for monitoring kidney and liver allograft perfusion. Int J Clin Pract, 2021, vol. 75, no. 5, pp. e14034. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14034>.
 21. Greenberg J. W., Hogue S., Raees M. A. et al. Exogenous nitric oxide delivery protects against cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: Histologic and serologic evidence from an ovine model. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, vol. 166, no. 5, pp. e164–e173. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.03.030>.
 22. Jacob K. A., Leaf D. E. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a review of current strategies. Anesthesiol Clin, 2019, vol. 37, no. 4, pp. 729–749. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.007>.
 23. Jha V., Al-Ghamdi S. M. G., Li G. et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme. Adv Ther, 2023, vol. 40, no. 10, pp. 4405–4420. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>.
 24. 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, no. 4, pp. 1393–1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
 25. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z. et al. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. J Intensive Care, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00639-y>.
 26. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H. et al. Inflammatory response and extracorporeal circulation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>.
 27. Kwiatkowski D. M., Krawczeski C. D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. Pediatr Nephrol, 2017, vol. 32, no. 9, pp. 1509–1517. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3643-2>.

28. Lee H. M., Choi J. W., Choi M. S. et al. Role of nitric oxide and protein s-nitrosylation in ischemia-reperfusion injury // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 57. <https://doi.org/10.3390/antiox11010057>.
29. Lundberg J. O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, № 16. – P. 2853–2878. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010>.
30. Minneci P. C., Deans K. J., Zhi H. et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3409–3417. <https://doi.org/10.1172/JCI25040>.
31. Schuermans A., Van den Eynde J., Mekahli D. et al. Long-term outcomes of acute kidney injury in children // *Curr Opin Pediatr.* – 2023. – Vol. 35, № 2. – P. 259–267. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001202>.
32. Sun Q., Yue J., Liang P. Killer hiding under normal oxygen saturation: a case report about methemoglobinemia // *Transl Pediatr.* – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 1058–1062. <https://doi.org/10.21037/tp-21-588>. PMID: 35800286; PMCID: PMC9253941.
33. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 643–647. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181628>.
34. Vermeulen Windsant I. C., de Wit N. C., Sertorio J. T. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Front Physiol.* – 2014. – № 5. – P. 340. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00340>.
35. Villacorta L., Gao Z., Schopfer F. J. et al. Nitro-fatty acids in cardiovascular regulation and diseases: characteristics and molecular mechanisms // *Front Biosci (Landmark Ed.)*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 873–889. <https://doi.org/10.2741/4425>.
36. Vuong T. A., Rana M. S., Moore B. et al. Association between exogenous nitric oxide given during cardiopulmonary bypass and the incidence of postoperative kidney injury in children // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 6, № 8. – P. 2352–2357. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.10.007>.
37. Wang J., Cong X., Miao M. et al. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Ren Fail.* – 2021. – Vol. 43, № 1. – P. 281–290. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1873805>.
38. Yaqub S., Hashmi S., Kazmi M. K. et al. A Comparison of AKIN, KDIGO, and RIFLE Definitions to Diagnose Acute Kidney Injury and Predict the Outcomes after Cardiac Surgery in a South Asian Cohort // *Cardiorenal Med.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 29–38. <https://doi.org/10.1159/000523828>.
39. Yu Y., Li C., Zhu S. et al. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review // *Eur J Med Res.* – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 45. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-00990-2>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, д. 6

Зинчук Полина Вадимовна

младший научный сотрудник лаборатории органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов.
E-mail: zpv2706@mail.ru, ORCID: 0009-0006-7717-9856

Ивкин Артем Александрович

зав. лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов.
E-mail: aai-tema@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642, SPIN: 7708-9960

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научной и лечебной работе.
E-mail: grigoriev@mail.com, ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

Балахнин Дмитрий Геннадьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.
E-mail: balakhnindm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9479-4694

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Boulevard named after Academician L. S. Barbarash,
Kemerovo, 650002, Russia*

Zinchuk Polina V.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects of the Department of Heart and Vascular Surgery.
E-mail: zpv2706@mail.ru, ORCID: 0009-0006-7717-9856

Ivkin Artem A.

Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects of the Department of Heart and Vascular Surgery.
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642, SPIN: 7708-9960

Grigoriev Evgeniy V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work.
E-mail: grigoriev@mail.com, ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

Balakhnin Dmitry G.

Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kuzbass Cardiology Center.
E-mail: balakhnindm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9479-4694

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 единственной 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 и его адрес, должность, ученая степень и ученое звание, ORCID и SPIN-код. 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 присыпать с пояснительной схемой.

13. Число таблиц и рисунков в совокупности должно быть не более 8. Большее количество по согласованию с рецензентом/научным редактором. Если рисунки были заимствованы из других источников, то необходимо указать источник. Подрисуночные 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 английской версии следует приводить в соответствии с каталогом названий этой базы (см.: [http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/ journals/](http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/)).

Пример:

Пыжов В. А., Храпов К. Н., Kobak A. E. 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. Необходимо указывать вклад авторов в написание статьи.

16. Рецензенты статей имеют право на конфиденциальность.