

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



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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

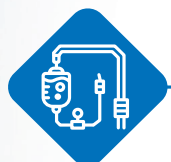
www.vair-journal.com

5 **ТОМ 22**
2025



ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обезболивание за счет
аддитивного эффекта
диклофенака и орфенадрина¹



ИНФУЗИОННОЕ ВВЕДЕНИЕ

- ◆ 100% биодоступность
- ◆ Короткий курс лечения – 2 дня²



МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОРФЕНАДРИНА

- ◆ Устраняет мышечный спазм и нейропатический компонент боли^{1,3}
- ◆ Способствует длительному обезболиванию³ за счет 14-часового периода полувыведения⁴



ИНФУЗИОННАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА 75 МГ И ОРФЕНАДРИНА 30 МГ

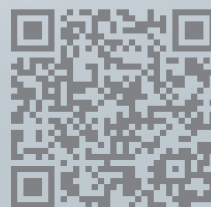
НЕОДОЛПАССЕ

ЛЕГКАЯ ПОМОЩЬ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ

1. Амелин А.В., Балязин В.А., Давыдов О.С., Зырянов С.К., Киселев Д.В., Курушина О.В., Мегведева Л.А., Терещенко Н.М., Широков В.А., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника. Российский журнал боли. 2022;20(1):33-41. <https://doi.org/10.17116/pain20222001133>. 2. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затопочина К.Э. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина в лечении острых болевых синдромов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1). 3. Сорокина Л.С., Выжигина М.А., Семенов М.А., Архипова О.В., Еременко А.А. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе) для послеоперационного обезболивания. Обзор результатов международных и российских исследований. Анестезиология и реаниматология. 2024;3:74-80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403174>. 4. Инструкция по медицинскому применению

Представленный 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 Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, г. 37, к. 9
Т.: (495) 988-4578, Ф.: (495) 988-4579
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.com/ru
2025-08-54



Узнать больше



**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, Российская Федерация

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,
Российская Федерация

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,
Российская Федерация

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. Владимирского», 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 Израйлевич

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

Никола Владимир Владимирович

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

Пырегов Алексей Викторович

д. м. н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии
имени академика В. И. Краснопольского», ГБУЗ МО «Научно-исследовательский
клинический институт детства МЗ МО», ФГБУ «Национальный медико-хирургический
центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Риммеле 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

Храпов 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

Шеголев 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




5 Vol. 22
2025

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, Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University, Moscow, Russian Federation

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Aleksey V. Vlasenko

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

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, Russian Federation

Evgeny S. Gorobets

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

Aleksander A. Yeremenko

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail Yu. Kirov

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

Ekaterina A. Kondratieva

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

Igor A. Kozlov

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

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, Russian Federation

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology; Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department
of First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altaysk State Medical University,
Barnaul, Russian Federation

Vladimir V. Nikoda

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

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, Russian Federation

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics
and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'sky, Research Clinical Institute
of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, N. I. Pirogov National Medical
and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural state Medical University, Yekaterinburg,
Russian Federation

Valery V. Subbotin

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department,
Moscow, Russian Federation

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

Konstantin G. Shapovalov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

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, Russian Federation

Andrey G. Yavorovskiy

Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russian Federation

**«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 22, № 5, 2025

Основан в 2003 г.

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

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

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

Ответственный за выпуск

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

Корректор

В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

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

Редакция журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28Подписан в печать 15.10.2025. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 18,75. Заказ № 225/25.

Отпечатано с готового оригинал-макета

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

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

Цена свободная

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

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

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

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

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

**«Messenger of Anesthesiology
and Resuscitation»**

scientific and practical peer-reviewed journal

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

Volume 22, no. 5, 2025

Founded in 2003

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

Publication frequency – 6 issues per year**Run:** 1 000 copies.

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

Publication Manager

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

Corrector

V. V. Butakova

Layout and Computer Design

A. A. Chirkova

Editorial office contacts:

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

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

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28Passed for printing 15.10.2025. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 18,75. Order № 225/25.

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

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

The price is free of control

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

- Рудницкий С. И., Кириллов Д. О., Алексина О. В., Швид Е. С., Климов А. А., Субботин В. В.**
Влияние комплексной антистрессовой подготовки на клинические проявления предоперационной тревожности у пациенток, страдающих раком молочной железы 6
- Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А., Кабаков Д. Г., Выжигина М. А., Дубровин К. В., Базаров Д. В., Попов С. О.**
Влияние атропина на точность пупиллометрии, как метода диагностики анальгетического компонента общей анестезии 15
- Сорокина Л. С., Дымова О. В., Васильева О. Н., Немчинова Н. М., Кошек Е. А., Торопчина Е. А., Семенов А. В., Еременко А. А.**
Сравнительная оценка обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов 21
- Жихарев В. А., Бушуев А. С., Арутюнян Р. А., Ахмадуллин М. Р., Корячкин В. А.**
Клиническая оценка анальгетической эффективности дексметомидина в качестве вспомогательного средства блокады мышц, выпрямляющих позвоночник, при видеоассистированной торакоскопической хирургии 32
- Мандель И. А., Ногтев П. В., Альшураихи А. А., Александрова М. В., Крыловская В. М., Погосян Э. А., Мечтаева М. А., Федорова А. Ю., Кашаканова Н. М., Багдасаров П. С., Яворовский А. Г.**
Защита желудочно-кишечного тракта с помощью ингаляции оксида азота при лапароскопических вмешательствах: пилотное исследование 40
- Лестева Н. А., Дрягина Н. В., Домнина Н. С., Никифорова А. А., Киселева Л. С., Кондратьев А. Н.**
Применение нейрометаболического препарата для профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста, оперированных на пояснично-крестцовом отделе позвоночника 50
- Ермохина Н. В., Булыщенко Г. Г., Стрельников А. В., Голованов А. А., Ермохина Л. В., Стец В. В., Исаев Д. М., Кистень Д. К., Гайворонский А. И., Свистов Д. В.**
Экстубация пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах медицинской эвакуации 60
- Конев А. И., Ермоленко К. Ю., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Калинин Т. М., Лопарева Д. Д., Рыбакова Д. Р.**
Маркеры неблагоприятного исхода сепсиса при инфекционных заболеваниях у детей 70
- Ковалева Е. А., Матинян Н. В., Ушакова Т. Л.**
Факторы риска развития тяжелых форм тригеминокардиального рефлекса при селективной интраоперационной химиотерапии у детей с ретинобластомой 78

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Сумин С. А., Ярославкин Р. А., Шаповалов К. Г.**
Правовые особенности и последствия прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования (основная информация для врачей – анестезиологов-реаниматологов) 86
- Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В., Зинченко О. В.**
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в практике детской интенсивной терапии: этиопатогенез, клинко-диагностические критерии, лечение (обзор литературы) 94

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Амансахатова Е. Н., Велюханов И. А., Сойнов И. А., Аникина О. С., Кулябин Ю. Ю., Архипов А. Н., Непомнящих В. А., Мартыненко В. Я., Корнилов И. А., Чернявский А. М.**
Экстракорпоральная поддержка при правожелудочковой недостаточности после имплантации системы LVAD у 5-летнего ребенка: клинический случай 108
- Маковеев С. А., Саскин В. А., Дерябина И. Н., Хоменко В. А., Киров М. Ю.**
Церебральный венозный тромбоз: возможности расширенной нейровизуализации и эндоваскулярной интервенционной терапии (клинический случай) 114

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Касим Т. Х., Яворовский А. Г., Мандель И. А., Политов М. Е., Ногтев П. В., Халикова Е. Ю., Буланова Е. Л., Выжигина М. А., Поснов А. А., Тлисов Б. М., Петровский В. Ф.**
Оценка функционального почечного резерва для прогнозирования развития кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек (обзор литературы) 121
- Плоткин Л. Л.**
Ренин – ангиотензин – альдостероновая система у пациентов с септическим шоком (обзор литературы) 132
- Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Певнева К. С.**
Нейропротективные эффекты анестетиков у детей (обзор литературы) 142

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Rudnitsky S. I., Kirillov D. O., Alexina O. V., Shvid E. S., Klimov A. A., Subbotin V. V. The impact of comprehensive anti-stress preparation on clinical manifestations of preoperative anxiety in patients with breast cancer	6
Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Yu., Kavochkin A. A., Kabakov D. G., Vyzhigina M. A., Dubrovin K. V., Bazarov D. V., Popov S. O. The effect of atropine on the accuracy of pupillometry as a method of diagnosing the analgesic component of general anaesthesia	15
Sorokina L. S., Dymova O. V., Vasileva O. N., Nemchinova N. M., Koshek E. A., Toropchina E. A., Semenov A. V., Eremenko A. A. Comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing, and anti-inflammatory effects of multimodal regimens based on paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients	21
Zhikharev V. A., Bushuev A. S., Arutyunyan R. A., Akhmadullin M. R., Koryachkin V. A. Clinical evaluation of the analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunct to erector spinae plane block during video-assisted thoracoscopic surgery	32
Mandel I. A., Nogtev P. V., Alshoraihy A. A., Alexandrova M. V., Krylovskaya V. M., Pogosyan E. A., Mechtaeva M. A., Fedorova A. Yu., Kashakanova N. M., Bagdasarov P. S., Yavorovskiy A. G. Gastrointestinal tract protection with nitric oxide inhalation during laparoscopic interventions: a pilot study	40
Lesteva N. A., Dryagina N. V., Domnina N. S., Kiseleva L. S., Nikiforova A. A., Kondratyev A. N. The use of a neurometabolic drug for the prevention of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients operated on the lumbosacral spine	50
Ermokhina N. V., Bulyschenko G. G., Strelnikov A. V., Golovanov A. A., Ermokhina L. V., Stets V. V., Isaev J. M., Kisten V. K., Gaivoronskiy A. I., Svistov D. V. Extubation of patients with a gunshot penetrating head wound at the advanced stages of medical evacuation.	60
Konev A. I., Ermolenko K. Yu., Aleksandroovich Yu. S., Pshenisnov K. V., Kalinichenko T. M., Lopareva D. D., Rybakova D. R. Markers of adverse sepsis outcome in pediatric infections	70
Kovaleva E. A., Matinyan N. V., Ushakova T. L. Risk factors for the development of severe forms of trigeminocardial reflex during selective intraoperative chemotherapy in children with retinoblastoma	78

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Sumin S. A., Yaroslavkin R. A., Shapovalov K. G. Legal peculiarities and consequences of the criminal case dismissal due to the expiration of the period of criminal persuasion (basic information for anesthesiologists-resuscitators)	86
Bykov Yu. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V., Zinchenko O. V. Disseminated intravascular coagulation in pediatric intensive care: etiopathogenesis, clinical and diagnostic criteria, and treatment (literature review)	94

NOTES FROM PRACTICE

Amansakhatova E. N., Velyukhanov I. A., Soynov I. A., Anikina O. S., Kulyabin Yu. Yu., Arkhipov A. N., Nepomnyashchikh V. A., Martynenkov V. Y., Kornilov I. A., Chernyavsky A. M. Extracorporeal support for right ventricular failure following LVAD implantation in a 5-year-old child: a case report.	108
Makoveev S. A., Saskin V. A., Deryabina I. N., Khomenko V. A., Kirov M. Yu. Cerebral venous thrombosis: opportunities of advanced neuroimaging and endovascular interventional therapy (case report)	114

LITERATURE REVIEW

Kasim T. Kh., Yavorovskiy A. G., Mandel I. A., Politov M. E., Nogtev P. V., Khalikova E. Y., Bulanova E. L., Vyzhigina M. A., Posnov A. A., Tliso B. M., Petrovskii V. F. Assessment of the renal functional reserve for predicting the development of cardiosurgically associated acute kidney injury (literature review)	121
Plotkin L. L. Renin – angiotensin – aldosterone system in patients with septic shock (literature review)	132
Ivkin A. A., Grigoriev A. A., Pevneva K. S. Neuroprotective effects of anesthetics in children (literature review)	142



Влияние комплексной антистрессовой подготовки на клинические проявления предоперационной тревожности у пациенток, страдающих раком молочной железы

С. И. РУДНИЦКИЙ^{1*}, Д. О. КИРИЛЛОВ¹, О. В. АЛЕКСИНА¹, Е. С. ШВИД¹, А. А. КЛИМОВ¹, В. В. СУББОТИН^{1, 2}

¹ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 06.05.2025 г.; дата рецензирования 04.07.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Любое оперативное вмешательство – это сильный стресс для пациента. Для оценки наличия предоперационной тревоги у пациентов принято использовать различные шкалы. В качестве лабораторного показателя повышенной тревожности можно использовать свободный кортизол слюны. Такие мероприятия, как занятия спортом или танцами, прослушивание музыки, рисование, чтение книг и т. д., могут существенно снизить уровень тревожности. Дополнительная беседа с врачом с подробным рассказом о предстоящем лечении также способна уменьшить тревожность пациента.

Цель – оценить влияние комплексной антистрессовой подготовки на клинические проявления предоперационной тревожности у пациенток, страдающих раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 50 пациенток, страдающих раком молочной железы, которым предстояло выполнение радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы. Пациенткам основной группы проводили комплексную антистрессовую подготовку к операции ($n = 25$), которая включала в себя подробную беседу на основе результатов анкетирования по опроснику «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности», разработанный нами в МКНЦ им. А. С. Логинова. В период до оперативного вмешательства с целью уменьшения тревожности пациенткам предлагали по желанию дополнительную физическую активность (фитнес, йога, плавание, прогулки на свежем воздухе и т. д.), занятие любимым делом (прослушивание музыки, чтение книг, рисование и т. д.), а также прием витамина С 1000 мг в сутки. Пациенткам контрольной группы антистрессовую подготовку не проводили ($n = 25$). Уровень стресса оценивали по разработанному нами опроснику, 10-балльной цифровой рейтинговой шкале, а также уровню свободного кортизола в слюне. В периоперационном периоде изучали влияние проведенной подготовки на гемодинамику, количество вводимых анестетиков, субъективный уровень послеоперационной боли.

Результаты. Применение одномерного анализа позволило выявить, что в сравнении с контрольной группой пациентки основной группы имеют статистически значимо более низкий балл по субъективному уровню тревоги после беседы с анестезиологом (3 [2; 4] против 7 [6; 8]; $p < 0,001$). В сравнении с контрольной группой пациентки основной группы имеют более низкое систолическое и диастолическое АД перед операцией ($p = 0,001$ и $p = 0,006$). Так, медиана АД сист. в основной группе была равна 138 [131; 148] мм рт. ст., медиана АД диаст. в основной группе составила 78,5 [72; 82,5] мм рт. ст. В контрольной группе медиана АД сист. перед операцией была равна 157,5 [147; 167] мм рт. ст., медиана АД диаст. – 88 [77; 94] мм рт. ст. Пациентам основной группы требовалась статистически значимо более низкая доза пропофола во время индукции анестезии для достижения значения глубины анестезии по монитору BIS – 40 (1,8 [1,3; 2] мг/кг против 2,2 [2; 2,4] мг/кг; $p = 0,002$). Пациенты основной группы имели более низкий балл по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале боли после операции (0,5 [0; 1,5] против 2 [2; 3] ($p < 0,001$)).

Выводы. Практически все пациенты испытывают повышенную тревожность перед оперативным вмешательством, что проявлялось высокими баллами разработанного нами опросника и баллами 10-балльной цифровой рейтинговой шкалы до беседы с анестезиологом, а также исходно повышенным уровнем свободного кортизола слюны у пациенток обеих групп. Использование опросника «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности» позволяет определить триггерные точки повышенной тревожности пациента с последующим воздействием на них. Комплексное консервативное воздействие на тревожность пациента позволяют улучшить течение периоперационного периода, что проявляется снижением развития предоперационной гипертензии, снижением количества вводимого гипнотика, а также снижением субъективного уровня боли по цифровой рейтинговой шкале в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: предоперационная тревожность, профилактика тревожности, свободный кортизол, рак молочной железы, предоперационная гипертензия; послеоперационная боль

Для цитирования: Рудницкий С. И., Кириллов Д. О., Алексина О. В., Швид Е. С., Климов А. А., Субботин В. В. Влияние комплексной антистрессовой подготовки на клинические проявления предоперационной тревожности у пациенток, страдающих раком молочной железы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 6–14. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-6-14>.

The impact of comprehensive anti-stress preparation on clinical manifestations of preoperative anxiety in patients with breast cancer

SERGEY I. RUDNITSKY^{1*}, DMITRY O. KIRILLOV¹, OKSANA V. ALEXINA¹, ELENA S. SHVID¹, ANDREY A. KLIMOV¹, VALERY V. SUBBOTIN^{1, 2}

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, Research Institute of General Intensive Care named after V. A. Negovsky, Moscow, Russia

Received 06.05.2025; review date 04.07.2025

ABSTRACT

Introduction. Any surgical intervention is a significant source of stress for patients. Various scales are commonly used to assess preoperative anxiety. Free cortisol levels in saliva may also serve as a laboratory marker of heightened anxiety. Activities such as sports, dancing, listening to music, painting, reading, and others can significantly reduce anxiety levels. A preoperative consultation with a physician that includes detailed information about the upcoming treatment may also help alleviate patient anxiety.

The objective was to evaluate the impact of comprehensive anti-stress preparation on the clinical manifestations of preoperative anxiety in patients suffering from breast cancer.

Materials and Methods. The study included 50 female patients with breast cancer scheduled to undergo radical mastectomy or radical breast resection. Patients in the main group received a comprehensive anti-stress preparation for surgery ($n = 25$). It included a detailed interview based on the results of a questionnaire survey using the questionnaire «Identification of the main preoperative anxiety factors by an anesthesiologist», developed by us at the MCSC named after A.S. Loginov.

In the period before surgery, in order to reduce anxiety, patients were offered, at their discretion, additional physical activity (fitness, yoga, swimming, walks in the fresh air, etc.), engagement in their favorite activities (listening to music, reading books, drawing, etc.), as well as taking vitamin C 1000 mg per day. Patients in the control group did not receive any anti-stress preparation ($n = 25$). Anxiety levels were assessed using a custom-designed questionnaire, a visual analog scale (VAS), and free cortisol levels in saliva. In the perioperative period, the impact of the preparation on hemodynamic parameters, anesthetic requirements, and subjective postoperative pain levels was evaluated.

Results. Univariate analysis showed that, compared to the control group, patients in the main group had significantly lower subjective anxiety scores after consultation with the anesthesiologist (3 [2; 4] vs. 7 [6; 8]; $p < 0.001$). Patients in the main group also had significantly lower preoperative systolic and diastolic blood pressure values ($p = 0.001$ and $p = 0.006$, respectively). The median systolic BP in the main group was 138 [131; 148] mmHg, and the median diastolic BP was 78.5 [72; 82.5] mmHg. In the control group, the median preoperative systolic BP was 157.5 [147; 167] mmHg, and the diastolic BP was 88 [77; 94] mmHg. Patients in the main group required significantly lower doses of propofol during anesthesia induction to reach a BIS (Bispectral Index) value of 40 (1.8 [1.3; 2] mg/kg vs. 2.2 [2; 2.4] mg/kg; $p = 0.002$). Additionally, patients in the main group reported lower postoperative pain scores on the VAS (0.5 [0; 1.5] vs. 2 [2; 3]; $p < 0.001$).

Conclusion. Almost all patients experience increased anxiety before surgery, which was manifested by the high scores of the custom-designed questionnaire and the VAS before the conversation with the anesthesiologist, as well as the initially increased of free cortisol levels in saliva in patients of both groups. The use of the questionnaire «Identification of the main preoperative anxiety factors by an anesthesiologist» makes it possible to identify trigger points of increased anxiety of a patient with subsequent impact on them. Comprehensive conservative measures aimed at reducing patient anxiety can improve the perioperative period by decreasing the incidence of perioperative hypertension, reducing hypnotic drug requirements, and lowering subjective postoperative pain as assessed by the visual analog scale.

Keywords: preoperative anxiety, anxiety prevention, free cortisol, breast cancer, preoperative hypertension, postoperative pain

For citation: Rudnitsky S. I., Kirillov D. O., Alexina O. V., Shvid E. S., Klimov A. A., Subbotin V. V. The impact of comprehensive anti-stress preparation on clinical manifestations of preoperative anxiety in patients with breast cancer. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-6-14>.

* Для корреспонденции:
Сергей Игоревич Рудницкий
E-mail: sir13@bk.ru

* For correspondence:
Sergey I. Rudnitsky
E-mail: sir13@bk.ru

Введение

Любое оперативное вмешательство – стресс для пациента, тем более, если операция предстоит по поводу онкологического заболевания. Мысли о предстоящем лечении и страх смерти неминуемо вызывают повышенную тревожность, ведущую к срыву адаптационных механизмов организма и развитию дистресса [10, 11, 15, 20].

Дистресс ассоциирован с рядом негативных реакций организма, в частности со стойким повышением выработки кортизола и катехоламинов надпочечниками, чье длительное воздействие на организм вызывает ряд клинических проявлений, которые могут осложнить течение периоперационного периода и работу анестезиолога [10, 11, 15]. К таким проявлениям относятся пред- и интраоперационная гипертензия, нарушения ритма сердца; транзиторная гипергликемия у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, и осложнения течения диабета; усиление болевого синдрома в послеоперационном периоде. Также имеются данные о том, что медиаторы стресса способствуют росту опухоли и метастазированию. Кроме того, повышенная тревожность может приводить к повышенному расходу медикаментов [2, 19].

Для оценки наличия предоперационной тревоги у пациентов принято использовать различные шкалы: амстердамскую шкалу предоперационной тревоги и информации (the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale, APAIS), больничную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалу тревоги Спилберга

(State-Trait Anxiety Inventory, STAI), а также цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ) [1, 9, 16, 20, 22]. Стоит отметить, что данные шкалы не позволяют выявить конкретные причины повышенной тревожности, а также не предлагают способы ее коррекции.

Помимо опросников, уровень предоперационной тревожности возможно оценить по лабораторным показателям. В качестве маркера повышенной тревожности можно использовать свободный кортизол слюны [5, 17, 21]. Также имеются данные о повышении С-реактивного белка в ответ на стрессовое состояние [12].

Существуют различные способы коррекции выявленной предоперационной тревожности. Опрос врачей, состоящих в американском обществе анестезиологов, показал, что в качестве терапии тревожности в первую очередь предлагалось медикаментозное лечение. Как альтернативу опрошенные врачи предлагали предоперационное обучение пациентов; дополнительное общение с анестезиологом; присутствие родственников в палате и даже во время процедуры; виртуальные предоперационные туры по больнице; помощь психолога с проведением когнитивной поведенческой терапии [16].

Были проведены исследования, доказывающие, что такие мероприятия, как занятия спортом или танцами, прослушивание музыки, рисование, чтение книг и т. д., могут существенно снизить уровень кортизола. Даже дополнительная беседа с врачом с подробным рассказом о предстоящем лечении способна уменьшить тревожность пациента [6, 22]. Проведены исследования, показывающие положи-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Параметр	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (n = 24)	p
Возраст, лет	58,5 [49; 65,5]	56 [45; 65,5]	0,703
ИМТ, кг/м ²	25,7 [24,2; 29,2]	27,6 [24,2; 31]	0,353
ASA	2 [2; 2]	Me = 2 [2; 2]	0,412

Примечание: значение представлено в виде Me (Q1; Q3) – U-критерий Манна – Уитни.

тельное влияние приема больших доз аскорбиновой кислоты на уровень кортизола крови, уровень артериального давления, количество вводимых интраоперационно гипнотических препаратов и анальгетиков, уровень выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде, а также на субъективную реакцию на острый психологический стресс [4, 7].

На сегодняшний день не существует универсального способа коррекции предоперационной тревожности. Объединение методов выявления и коррекции тревожности может существенно улучшить течение периоперационного периода у пациентов.

Цель исследования – оценить влияние комплексной антистрессовой подготовки на клинические проявления предоперационной тревожности у пациенток, страдающих раком молочной железы.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проспективное одноцентровое рандомизированное клиническое исследование было проведено в период с 2021 по 2024 гг. в ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ» (ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва). Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами защиты данных и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ (протокол № 1/2021 от 20.01.2021 г.).

Критерии включения: женщины в возрасте от 18 лет, которым предстояло выполнение планового оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы, подписавшие информированное согласие, с отсутствием в анамнезе сахарного диабета 1-го и 2-го типов, беременности и лактации, психических и неврологических заболеваний, а также аутоиммунных заболеваний, требующих приема глюкокортикоидов. Физический статус пациенток соответствовал I, II или III классу по классификации ASA.

Критерии исключения: отказ пациента на любом этапе исследования; изменение тактики лечения (отмена операции).

Характеристика пациентов. В исследовании приняли участие пациентки, страдающие раком молочной железы, которым было выполнено плановое оперативное лечение в объеме радикальной резекции молочной железы или радикальной мастэктомии на базе ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова»

ДЗМ. Подразделение больных на две группы проводили в зависимости от предоперационной подготовки: стандартной или подготовки, направленной на снижение тревожности. Рандомизацию пациентов на группы 1:1 выполняли методом конвертов. Всего включили 50 пациенток, двое из которых не были включены в итоговый анализ по причине невыполнения оперативного вмешательства. Таким образом, в итоге нами проанализированы данные 48 пациенток, которые были анонимно занесены в компьютеризированную базу данных. В 1 и 2 группы было включено по 24 пациента. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Характеристика предоперационной подготовки. В нашем центре всем пациенткам перед плановым оперативным вмешательством на молочной железе осмотр анестезиологом проводят на амбулаторном этапе. После чего пациентов либо допускают до оперативного вмешательства, либо назначают им необходимые дообследования и консультации. Накануне операции пациенты госпитализируются. При отсутствии необходимости повторный осмотр анестезиологом не производится.

Пациенткам основной группы проводили предоперационный осмотр анестезиологом за две недели до оперативного вмешательства. Перед беседой врач предлагал пациенткам заполнить опросник «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности», разработанный нами в МКНЦ им. А. С. Логинова (рисунок). Данный опросник составлен на основании данных мировых исследований и данных аудита пациентов МКНЦ им. А. С. Логинова и включает все основные предоперационные страхи пациентов [11, 20]. После выяснения анестезиологического анамнеза врач подробно останавливался на каждом утвердительном ответе пациента в опроснике, рассказывая о современных методах анестезии и обезболивания, современном интраоперационном мониторинге, особенностях оперативного вмешательства и послеоперационного периода, а также об актуальных методах лечения онкологических заболеваний. В помощь врачу была составлена памятка с примерами ответов на вопросы анкеты. Далее пациенту предлагали повторно заполнить опросник, после чего проводили забор слюны для определения свободного кортизола. В период до оперативного вмешательства с целью уменьшения тревожности пациенткам предлагали по желанию дополнительную физическую активность (фитнес, йога, плавание, прогулки на свежем воздухе и т. д.), занятие

**Выявление врачом-анестезиологом
основных предоперационных факторов тревожности***

ИНСТРУКЦИЯ

Пожалуйста, прочитайте внимательно каждое из приведенных утверждений и поставьте «галочку» ☒ в одном из четырех столбцов с описанием Вашего состояния. Над вопросами долго не задумывайтесь. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее адекватным Вашему состоянию.

№ пп	Наименование фактора	Ваш ответ (поставьте «галочку» ☒ в ОДНО из полей)			
		согласен	скорее согласен	скорее не согласен	не согласен
		(1)	(2)	(3)	(4)
1.	У меня есть страх перед предстоящей операцией				
2.	Я боюсь боли во время операции				
3.	Я боюсь проснуться во время операции				
4.	Я боюсь не проснуться после операции				
5.	Я боюсь утраты контроля над ситуацией и своим телом				
6.	Я боюсь боли после операции				
7.	Я боюсь дискомфорта после операции (ограничения движения, наличие катетеров и дренажей, неудобства приема пищи и посещения туалета)				
8.	Меня тревожит наличие онкологического заболевания				
9.	Я боюсь прогрессирования онкологического заболевания (метастазов)				
10.	Я боюсь утраты органа после операции				
11.	Меня беспокоит наличие эстетического и функционального дефекта после операции				
12.	Я боюсь возможной лучевой терапии и химиотерапии				
13.	Я боюсь умереть				
14.	Другое (указать)				

**Опросник «Выявление врачом-анестезиологом основных
предоперационных факторов тревожности»
Questionnaire «Identification of the main preoperative anxiety factors
by an anesthesiologist»**

любимым делом (прослушивание музыки, чтение книг, рисование и т. д.), а также прием витамина С 1000 мг в сутки.

Накануне операции пациенток основной группы вновь консультировал анестезиолог, выясняя динамику за прошедшие две недели и актуальное состояние пациентов, при необходимости отвечая на вновь возникшие вопросы. Непосредственно перед операцией вновь производили забор слюны для определения свободного кортизола. После оперативного вмешательства пациенток просили оценить уровень тревожности до и после беседы с анестезиологом по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале. Пациентки контрольной группы осматривались анестезиологом за две недели до операции. Пациенткам предлагали заполнить опросник «выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности» до и после осмотра анестезиологом, но никаких пояснений не

проводили. Накануне операции анестезиолог повторно к пациенткам не приходил. Так же, как в основной группе, непосредственно перед операцией вновь производили забор слюны для определения свободного кортизола.

Анестезия. Всем пациенткам выполнили оперативные вмешательства в объеме радикальной резекции молочной железы или радикальной мастэктомии в условиях комбинированной общей анестезии. Проводили расширенный анестезиологический мониторинг – ЭКГ, пульсоксиметрию, неинвазивное измерение артериального давления, газовый мониторинг, капнографию, спирометрию, BIS (Bispectral Index) – для оценки уровня седации.

Всем пациенткам, включенным в исследование, в день операции не проводили никакой премедикации перед анестезией, в соответствии с принятым в нашем центре протоколом предоперационной подготовки. Для индукции анестезии использовали

Таблица 2. Баллы по опроснику «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности» после беседы**Table 2. Scores according to the questionnaire «Identification of the main preoperative anxiety factors by an anesthesiologist» after the conversation**

Параметр	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (n = 24)	p
Опросник (после беседы), баллы	Me = 6,4 [4,9; 7,6]	Me = 1,8 [1,4; 3,3]	< 0,001*

Примечание: здесь и далее значение представлено в виде Me (Q1; Q3) – U-критерий Манна – Уитни; * – статистически значимые изменения.

Таблица 3. Субъективный уровень тревоги до и после беседы с анестезиологом**Table 3. Subjective anxiety level before and after the conversation with the anesthesiologist**

Параметр	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (n = 24)	p
Субъективный уровень тревоги до беседы, баллы	Me = 8,5 [6,5; 10]	Me = 9 [7; 10]	0,412
Субъективный уровень тревоги после беседы, баллы	Me = 7 [6; 8]	Me = 3 [2; 4]	< 0,001*

пропофол, который вводили посредством титрования до достижения показателя BIS 40. С целью обеспечения миорелаксации во время интубации трахеи использовали рокурониум из расчета 0,6 мг на кг массы тела. С целью анальгезии во время интубации трахеи использовали фентанил 3–5 мкг/кг. Анестезию поддерживали севофлураном на уровне не более 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация) до окончания оперативного вмешательства на основании показателей BIS в диапазоне 40–60. С целью анальгезии во время операции в обеих группах вводили фентанил в дозе 100 мкг перед кожным разрезом и далее по требованию. Всем пациенткам в конце операции вводили кетопрофен 100 мг. Другие методы обезболивания не применяли.

Послеоперационный период. После пробуждения пациенток до уровня сознания Ramsay 2 оценивали интенсивность болевого синдрома по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ). Через 3 часа интенсивность болевого синдрома оценивали повторно. В это же время производили заключительный забор слюны на свободный кортизол. На следующий день после операции уровень болевого синдрома оценивали еще раз.

На всех этапах у пациенток отслеживали параметры гемодинамики (АД, ЧСС). При анализе частоты развития гипертензии за гипертензию принимали значение АД систолического выше 139 мм рт. ст. и АД диастолического выше 89 мм рт. ст. На всех этапах кортизол определяли в период между 10:00 и 16:00, референсные значения которого в этот промежуток времени составляют 0,9–11,5 нг/мл. Время забора слюны на разных этапах (первичный осмотр, операция, послеоперационный период) у пациенток основной и контрольной группы совпадало.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 27 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp). Для создания визуализаций и табличного представления результатов был использован табличный процессор «Microsoft Office Excel 2019».

С целью оценки соответствия распределения полученных количественных данных нормально-

му закону распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Сравнительный межгрупповой одномерный анализ для количественных несвязанных переменных был выполнен с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения связанных выборок применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для частотных переменных сравнение несвязанных групп проводили с помощью критерия Хи-квадрат либо точного теста Фишера с поправкой Йейтса (в случаях, когда частота исхода была менее 10%). Критический уровень значимости p был установлен на уровне 0,05 (двусторонний).

Результаты

Статистически значимых различий в демографических данных между пациентками изучаемых групп не выявлено (см. табл. 1). В результате проведения одномерного анализа было выявлено, что пациентки основной группы после беседы с анестезиологом имеют статистически значимо более низкий балл по опроснику «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности» ($p = 0,001$).

В результате сравнения с контрольной группой пациентки основной группы имеют статистически значимо более низкий балл по субъективному уровню тревоги после беседы с анестезиологом ($p < 0,001$).

Уровень кортизола за две недели до операции, перед операцией и через три часа после операции был статистически значимо ниже у пациенток основной группы ($p = 0,002$, $p = 0,007$, $p = 0,007$).

В результате одномерного анализа было выявлено, что частота гипертензии накануне операции у пациенток основной группы в 4,49 (95% ДИ: 1,26; 16,01, p -value = 0,017) раз ниже, чем у пациенток контрольной группы. Отношение шансов возникновения гипертензии в 41,8 (95% ДИ: 7,26; 240,78) раз ниже, у пациенток основной группы.

В сравнении с контрольной группой пациентки основной группы имеют значимо более низкое систолическое и диастолическое АД перед операцией ($p = 0,001$ и $p = 0,006$).

Таблица 4. Уровень свободного кортизола (нг/мл) за 2 недели до операции, перед операцией и через 3 часа после операции

Table 4. Free cortisol level (ng/ml) 2 weeks before surgery, before surgery, and 3 hours after surgery

Параметр	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i>
Кортизол за 2 недели, нг/мл	N = 24, Me = 125,1 [88,9; 200,3]	N = 24, Me = 80 [55,3; 97,8], m = 78,3 (27,3)	0,002*
Кортизол слюны перед операцией, нг/мл	N = 23, Me = 116,1 [93,9; 206,2]	N = 23, Me = 95,1 [80; 119,4]	0,007*
Кортизол слюны через 3 часа после операции, нг/мл	N = 23, Me = 129,7 [88,2; 230,4]	N = 23, Me = 82,7 [59,6; 105]	0,001*

Таблица 5. Частота развития гипертензии

Table 5. Incidence of hypertension

Параметр	Контрольная группа (<i>n</i> = 24)	Основная группа (<i>n</i> = 24)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Гипертензия исходно, <i>n</i> (%)	12	8	0,242	
Гипертензия накануне, <i>n</i> (%)	43	5	0,017*	4,49 (1,26; 16,01)
Гипертензия перед операцией, <i>n</i> (%)	22	5	< 0,001*	41,8 (7,26; 240,78)
Гипертензия после операции, <i>n</i> (%)	6	2	0,245	
Гипертензия на след. день, <i>n</i> (%)	1	0	> 0,999	

Таблица 6. Уровень систолического давления перед оперативным вмешательством

Table 6. Systolic pressure level before surgery

Параметр	Контрольная группа (<i>n</i> = 24)	Основная группа (<i>n</i> = 24)	<i>p</i>
АД сист. перед операцией, мм рт. ст.	157,5 [147; 167]	138 [131; 148]	0,001*
АД диаст. перед операцией, мм рт. ст.	88 [77; 94]	78,5 [72; 82,5]	0,006*

Таблица 7. Дозировка пропофола (мг/кг) до достижения уровня BIS 40

Table 7. Dosage of propofol (mg/kg) before reaching the BIS 40 level

Параметр	Контрольная группа (<i>n</i> = 24)	Основная группа (<i>n</i> = 24)	<i>p</i>
Пропофол до BIS 40, мг/кг	N = 23, Me = 2,2 [2; 2,4], m = 2,2 (0,5)	N = 23, Me = 1,8 [1,3; 2], m = 1,8 (0,5)	0,002*

Таблица 8. Уровень боли по цифровой рейтинговой шкале

Table 8. Pain level on the VAS

Параметр	Контрольная группа (<i>n</i> = 24)	Основная группа (<i>n</i> = 24)	<i>p</i>
ЦРШ после операции, баллы	Me = 2 [2; 3]	Me = 0,5 [0; 1,5]	< 0,001*
ЦРШ через 3 часа, баллы	Me = 4 [3,5; 5]	Me = 2 [2; 2]	< 0,001*
ЦРШ на следующий день, баллы	Me = 3 [3; 4]	Me = 1 [1; 2]	< 0,001*

Пациенткам основной группы требовалась значительно более низкая доза пропофола во время индукции анестезии до достижения значения по монитору глубины анестезии BIS 40 ($p = 0,002$).

В результате одномерного анализа было выявлено, что пациентки основной группы имели более низкий балл по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале боли после операции, через 3 часа после операции и на следующий день после операции ($p < 0,001$).

Обсуждение

В результате анализа данных 48 пациентов, которым была выполнена радикальная мастэктомия или радикальная резекция молочной железы, были обнаружены статистически значимые различия в эмоциональном состоянии пациентов, а также в течении интраоперационного и послеоперационного периодов в зависимости от предоперационной подготовки. Пациентки, с которыми проводили подробную беседу по поводу предстоящего лечения, по

результатам анкетирования по опроснику «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности» отмечали более низкий уровень тревожности по цифровой рейтинговой шкале, что соответствует мировым данным, указывающим на положительное влияние подробной информированности пациентов на уровень их тревожности [2, 13, 18]. Более низкий уровень тревожности подтвержден значениями свободного кортизола слюны, который также применялся в ряде исследований в качестве маркера повышенной тревожности [10, 14]. Стоит отметить, что кортизол был повышен у пациенток в обеих группах. Эти данные мы можем интерпретировать наличием повышенной тревожности у всех пациентов. Однако в контрольной группе значения кортизола оказались значительно выше, чем у пациенток с антистрессовой подготовкой. По итогам комплексной консервативной антистрессовой подготовки у пациенток основной группы реже отмечалась предоперационная гипертензия. Количество вводимого гипнотика

(пропофола) до достижения значения BIS 40 было ниже в группе с антистрессовой подготовкой. Эти данные также сопоставимы с международными данными, свидетельствующими о положительном влиянии снижения уровня тревожности на течение периоперационного периода [22].

Из положительных эффектов антистрессовой подготовки также немаловажным критерием является снижение уровня боли в послеоперационном периоде по цифровой рейтинговой шкале. В ранее проведенных исследованиях отмечается влияние стресс-ассоциированных гормонов и медиаторов воспаления на уровень болевого синдрома [8].

Выводы

Практически все пациенты испытывают повышенную тревожность перед оперативным вмеша-

тельством, что проявляется высокими баллами разработанного нами опросника и баллами 10-балльной цифровой рейтинговой шкалы до беседы с анестезиологом, а также исходно повышенным уровнем свободного кортизола слюны у пациентов обеих групп. Использование опросника «Выявление врачом-анестезиологом основных предоперационных факторов тревожности» позволяет выявить триггерные точки повышенной тревожности пациента с последующим воздействием на них. Комплексное консервативное воздействие на тревожность пациента позволяет улучшить течение периоперационного периода, что проявляется снижением развития предоперационной гипертензии, снижением количества вводимого гипнотика, а также снижением субъективного уровня боли по цифровой рейтинговой шкале в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов. Субботин В. В. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2009 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Subbotin V. V. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2009, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагин Д. Б., Астахов А. А., Турчанинов А. Ю., Лебедева Ю. В. Экспресс-тест ситуационной тревожности как основа для выбора премедикации // *Анестезиология и реаниматология*. – 2023. – № 2. – С. 65–70. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302165>.
2. Bragin D. B., Astakhov A. A., Turchaninov A. Yu., Lebedeva Yu. V. Express-test of situational anxiety as a basis for choosing premedication // *Anesthesia and Resuscitation*. – 2023. – № 2. – P. 65–70. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302165>.
3. Baagil H., Baagil H., Gerbershagen M. U. Preoperative anxiety impact on anesthetic and analgesic use // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59, № 12. – P. 2069. <https://doi.org/10.3390/medicina59122069>.
4. Baghele A., Dave N., Dias R. et al. Effect of preoperative education on anxiety in children undergoing day-care surgery // *Indian J Anaesth.* – 2019. – Vol. 63, № 7. – P. 565–570. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_37_19.
5. Beglaryan N., Hakobyan G., Nazaretyan E. Vitamin C supplementation alleviates hypercortisolemia caused by chronic stress // *Stress Health*. – 2024. – Vol. 40, № 3. – e3347. <https://doi.org/10.1002/smi.3347>.
6. Berth H., Petrowski K., Balck F. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS) – the first trial of a German version // *Psychosoc Med*. – 2007. – Vol. 4. – Doc 01. PMID: 19742298.
7. Bradt J., Dileo C., Shim M. Music interventions for preoperative anxiety // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 6. – CD006908. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006908.pub2>.
8. Brody S., Preut R., Schommer K. et al. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2002. – Vol. 159, № 3. – P. 319–324. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0929-6>.

REFERENCES

1. Bragin D. B., Astakhov A. A., Turchaninov A. Yu., Lebedeva Yu. V. Express test of situational anxiety in choosing premedication. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2023, no. 2, pp. 65–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302165>.
2. Bragin D. B., Astakhov A. A., Turchaninov A. Yu., Lebedeva Yu. V. Express-test of situational anxiety as a basis for choosing premedication. *Anesthesia and Resuscitation*, 2023, no. 2, pp. 65–70. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302165>.
3. Baagil H., Baagil H., Gerbershagen M. U. Preoperative anxiety impact on anesthetic and analgesic use. *Medicina (Kaunas)*, 2023, vol. 59, no. 12, pp. 2069. <https://doi.org/10.3390/medicina59122069>.
4. Baghele A., Dave N., Dias R. et al. Effect of preoperative education on anxiety in children undergoing day-care surgery. *Indian J Anaesth*, 2019, vol. 63, no. 7, pp. 565–570. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_37_19.
5. Beglaryan N., Hakobyan G., Nazaretyan E. Vitamin C supplementation alleviates hypercortisolemia caused by chronic stress. *Stress Health*, 2024, vol. 40, no. 3, e3347. <https://doi.org/10.1002/smi.3347>.
6. Berth H., Petrowski K., Balck F. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS) – the first trial of a German version. *Psychosoc Med*, 2007, vol. 4, doc. 01. PMID: 19742298.
7. Bradt J., Dileo C., Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, vol. 6, CD006908. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006908.pub2>.
8. Brody S., Preut R., Schommer K. et al. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, vol. 159, no. 3, pp. 319–324. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0929-6>.

9. Çalışkan E., Aksoy N. The relationship between preoperative anxiety level and postoperative pain outcomes in total hip and knee replacement surgery: a cross-sectional study // *J Perianesth Nurs.* – 2025. – Vol. 40, № 1. – P. 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2024.03.010>.
10. Eberhart L., Aust H., Schuster M. et al. Preoperative anxiety in adults – a cross-sectional study on specific fears and risk factors // *BMC Psychiatry.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 140. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02552-w>.
11. Facco E., Stellini E., Bacci C. et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation // *Minerva Anestesiol.* – 2013. – Vol. 79, № 12. – P. 1389–1395.
12. Goldstein D. S., Kopin I. J. Evolution of concepts of stress // *Stress.* – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 109–120. <https://doi.org/10.1080/10253890701288935>.
13. Kennedy E., Niedzwiedz C. L. The association of anxiety and stress-related disorders with C-reactive protein (CRP) within UK Biobank // *Brain Behav Immun Health.* – 2021. – Vol. 19. – P. 100410. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100410>.
14. Kharod U., Panchal N. N., Varma J. et al. Effect of pre-operative communication using anaesthesia information sheet on pre-operative anxiety of patients undergoing elective surgery-A randomised controlled study // *Indian J Anaesth.* – 2022. – Vol. 66, № 8. – P. 559–572. https://doi.org/10.4103/ija.ija_32_22.
15. Lavedán Santamaría A., Masot O., Canet Velez O. et al. Diagnostic concordance between the visual analogue anxiety scale (VAS-A) and the state-trait anxiety inventory (STAI) in nursing students during the COVID-19 pandemic // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 12. – P. 7053. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127053>.
16. Lu S., Wei F., Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system // *Cell Stress.* – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. 76–85. <https://doi.org/10.15698/cst2021.06.250>.
17. Musa A., Movahedi R., Wang J. C. et al. Assessing and reducing preoperative anxiety in adult patients: A cross-sectional study of 3661 members of the American Society of Anesthesiologists // *J Clin Anesth.* – 2020. – Vol. 65. – P. 109903. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109903>.
18. Pereira L., Figueiredo-Braga M., Carvalho I. P. Preoperative anxiety in ambulatory surgery: The impact of an empathic patient-centered approach on psychological and clinical outcomes // *Patient Educ Couns.* – 2016. – Vol. 99, № 5. – P. 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.11.016>.
19. Salzmänn S., Euteneuer F., Kampmann S. et al. Preoperative anxiety and need for support - A qualitative analysis in 1000 patients // *Patient Educ Couns.* – 2023. – Vol. 115. – P. 107864. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107864>.
20. Shin K. J., Lee Y. J., Yang Y. R. et al. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer // *Curr Pharm Des.* – 2016. – Vol. 22, № 16. – P. 2389–2402. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160226144025>.
21. Sotelo J. L., Musselman D., Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression // *Int Rev Psychiatry.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 16–30. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.875891>.
22. Tolksdorf W. Der präoperative stress. forschungsansätze und behandlungsmethoden [preoperative stress. research approach and methods of treatment] // *Anesthesiol intensivmed notfallmed schmerzther.* – 1997. – Vol. 32, Suppl 3. – P. S318–S324. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995183>.
23. Volkan B., Bayrak N. A., Ucar C. et al. Preparatory information reduces gastroscopy-related stress in children as confirmed by salivary cortisol // *Saudi J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 262–267. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_493_18.
9. Çalışkan E., Aksoy N. The relationship between preoperative anxiety level and postoperative pain outcomes in total hip and knee replacement surgery: a cross-sectional study. *J Perianesth Nurs*, 2025, vol. 40, no. 1, pp. 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2024.03.010>.
10. Eberhart L., Aust H., Schuster M. et al. Preoperative anxiety in adults – a cross-sectional study on specific fears and risk factors. *BMC Psychiatry*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 140. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02552-w>.
11. Facco E., Stellini E., Bacci C. et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anestesiol*, 2013, vol. 79, no. 12, pp. 1389–1395.
12. Goldstein D. S., Kopin I. J. Evolution of concepts of stress. *Stress*, 2007, vol. 10, no. 2, pp. 109–120. <https://doi.org/10.1080/10253890701288935>.
13. Kennedy E., Niedzwiedz C. L. The association of anxiety and stress-related disorders with C-reactive protein (CRP) within UK Biobank. *Brain Behav Immun Health*, 2021, vol. 19, pp. 100410. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100410>.
14. Kharod U., Panchal N. N., Varma J. et al. Effect of pre-operative communication using anaesthesia information sheet on pre-operative anxiety of patients undergoing elective surgery-A randomised controlled study. *Indian J Anaesth*, 2022, vol. 66, no. 8, pp. 559–572. https://doi.org/10.4103/ija.ija_32_22.
15. Lavedán Santamaría A., Masot O., Canet Velez O. et al. Diagnostic concordance between the visual analogue anxiety scale (VAS-A) and the state-trait anxiety inventory (STAI) in nursing students during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, vol. 19, no. 12, pp. 7053. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127053>.
16. Lu S., Wei F., Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*, 2021, vol. 5, no. 6, pp. 76–85. <https://doi.org/10.15698/cst2021.06.250>.
17. Musa A., Movahedi R., Wang J. C. et al. Assessing and reducing preoperative anxiety in adult patients: A cross-sectional study of 3661 members of the American Society of Anesthesiologists. *J Clin Anesth*, 2020, vol. 65, P. 109903. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109903>.
18. Pereira L., Figueiredo-Braga M., Carvalho I. P. Preoperative anxiety in ambulatory surgery: The impact of an empathic patient-centered approach on psychological and clinical outcomes. *Patient Educ Couns*, 2016, vol. 99, no. 5, pp. 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.11.016>.
19. Salzmänn S., Euteneuer F., Kampmann S. et al. Preoperative anxiety and need for support - A qualitative analysis in 1000 patients. *Patient Educ Couns*, 2023, vol. 115, P. 107864. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107864>.
20. Shin K. J., Lee Y. J., Yang Y. R. et al. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer. *Curr Pharm Des*, 2016, vol. 22, no. 16, pp. 2389–2402. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160226144025>.
21. Sotelo J. L., Musselman D., Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int Rev Psychiatry*, 2014, vol. 26, no. 1, pp. 16–30. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.875891>.
22. Tolksdorf W. Der präoperative stress. forschungsansätze und behandlungsmethoden [preoperative stress. research approach and methods of treatment]. *Anesthesiol intensivmed notfallmed schmerzther*, 1997, vol. 32, Suppl 3, P. S318–S324. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995183>.
23. Volkan B., Bayrak N. A., Ucar C. et al. Preparatory information reduces gastroscopy-related stress in children as confirmed by salivary cortisol. *Saudi J Gastroenterol*, 2019, vol. 25, no. 4, pp. 262–267. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_493_18.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени
А. С. Логинова Департамента здравоохранения города
Москвы»,
111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д.1, корп. 1

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии, научно-исследовательский институт
общей реаниматологии имени В. А. Неговского,
107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 5, стр. 2

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD,
1, build. 1, Novogireevskaya str., Moscow, Russia, 111123

Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care
and Rehabilitation, Research Institute of General Intensive
Care named after V. A. Negovsky,
5, build. 2, Petrovka str., Moscow, Russia, 107031

Рудницкий Сергей Игоревич

врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.
E-mail: sir13@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7458-7893

Rudnitsky Sergey I.

Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD.
E-mail: sir13@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7458-7893

Кириллов Дмитрий Олегович

врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.
E-mail: dokirillov7@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-4563-2367

Kirillov Dmitry O.

Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD.
E-mail: dokirillov7@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-4563-2367

Алексина Оксана Владимировна

врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.
E-mail: 26358@inbox.ru, ORCID: 0009-00004066-9719

Alexina Oksana V.

Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov MHD.
E-mail: 26358@inbox.ru, ORCID: 0009-00004066-9719

Швид Елена Сергеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.
E-mail: elenashvid81@gmail.com, ORCID: 0009-0004-0978-2122

Shvid Elena S.

Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov MHD.
E-mail: elenashvid81@gmail.com, ORCID: 0009-0004-0978-2122

Климов Андрей Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.
E-mail: an.an.klimov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7633-6852

Klimov Andrey A.

Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov MHD.
E-mail: an.an.klimov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7633-6852

Субботин Валерий Вячеславович

д-р мед. наук, руководитель центра анестезиологии и реанимации, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: v.subbotin@mknc.ru, ORCID: 0000-0002-0921-7199

Subbotin Valery V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov MHD, Leading Research Fellow at the Clinical Research Laboratory, Research Institute of General Intensive Care named after V. A. Negovsky, Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation.
E-mail: subbotin67@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0921-7199



Влияние атропина на точность пупиллометрии, как метода диагностики анальгетического компонента общей анестезии

Ю. А. ИВАНИЩЕВА^{1,*}, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, А. А. КАВОЧКИН^{1,2}, Д. Г. КАБАКОВ^{1,2}, М. А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, Д. В. БАЗАРОВ¹, С. О. ПОПОВ¹

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского ННЦ № 1, Москва, Российская Федерация

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

Поступила в редакцию 03.04.2025 г.; дата рецензирования 19.06.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Современные подходы к оценке ноцицепции включают методы мониторинга вегетативного ответа организма на повреждающий стимул. Пупиллометрия – методика, основанная на регистрации изменений диаметра зрачка, возникающих в ответ на болевую стимуляцию и отражающих активность симпатической нервной системы. Преимущество данной технологии заключается в высокой скорости реакции и точной регистрации зрачкового рефлекса. Однако диагностические сложности возникают у пациентов, получающих холинолитики, такие как атропин, поскольку они вызывают миоз.

Цель – выяснить эффективность пупиллометрии для оценки анальгезии после введения атропина в интраоперационном периоде.

Материалы и методы. Было проведено слепое, плацебо-контролируемое, проспективное, одноцентровое, рандомизированное (метод конвертов) исследование для анализа влияния атропина на пупиллометрическую оценку анальгезии. Диаметр зрачка оценивали у 100 пациентов в условиях комбинированной общей или сочетанной анестезии, которые были разделены на две группы в зависимости от применения атропина: 1-я группа – пациенты, которым на вводной анестезии вводили атропин 0,5 мг; 2-я группа (контрольная) – на индукцию в анестезию вводили NaCl 0,9%. Пациентам обеих групп проводили однотипную индукцию: пропофол 1,5–2 мг·кг⁻¹; цисатракурия бесилат 0,15 мг·кг⁻¹; фентанил (Ф) 200–300 мкг. Поддержание анестезии: севофлуран (0,7–1,5 МАК). У всех пациентов оценивали показатели гемодинамики (АДср., ЧСС) и данные изменения диаметра зрачка на следующих этапах: I – после индукции (исходные данные); II – кожный разрез. Измерения диаметра зрачка осуществляли видеопупиллометром для мониторинга анальгезии AlgiScan. Точность измерения – 0,1 мм.

Результаты. После кожного разреза отмечалось увеличение диаметра зрачка от исходного (диаметр зрачка после индукции в анестезию) в обеих группах, что может указывать на симпатическую стимуляцию в ответ на повреждающее воздействие и недостаточность анальгетического компонента анестезии.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что реакция зрачка на болевой стимул сохраняется. Это делает пупиллометрию ценным инструментом в анестезиологической практике оценки анальгетического компонента анестезии.

Ключевые слова: анестезиология, атропин, пупиллометрия, ноцицепция, анальгезия

Для цитирования: Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А., Кабаков Д. Г., Выжигина М. А., Дубровин К. В., Базаров Д. В., Попов С. О. Влияние атропина на точность пупиллометрии, как метода диагностики анальгетического компонента общей анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 15–20. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-15-20>.

The effect of atropine on the accuracy of pupillometry as a method of diagnosing the analgesic component of general anaesthesia

YULYA A. IVANISHCHEVA^{1,*}, ANDREY YU. ZAITSEV^{1,2}, ALEXEY A. KAVOCHKIN^{1,2}, DMITRY G. KABAKOV^{1,2}, MARGARITA A. VYZHIGINA^{1,2}, KIRILL V. DUBROVIN^{1,2}, DMITRY V. BAZAROV¹, SERGEY O. POPOV¹

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

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

Received 03.04.2025; review date 19.06.2025

ABSTRACT

Introduction. Modern approaches to the assessment of nociception include methods of monitoring the vegetative response of the body to a damaging stimulus. Pupillometry – the technique is based on the registration of changes in the diameter of the pupil that occur in response to pain stimulation and reflect the activity of the sympathetic nervous system. The advantage of this technology is the high reaction rate and accurate registration of the pupillary reflex. However, diagnostic difficulties arise in patients receiving cholinolytics such as atropine, as it causes mydriasis.

The objective was to determine the effectiveness of pupillometry for assessing analgesia after atropine administration during the intraoperative period.

Materials and methods. A blinded, placebo-controlled, prospective, single-center, randomized (envelope method) study was conducted to analyze the effect of atropine on pupillometric assessment of analgesia. Pupil diameter was measured in 100 patients under combined anesthesia, divided into two groups based on atropine administration: Group 1 – patients who received 0.5 mg of atropine during anesthesia induction; Group 2 (control) – patients who received 0.9% NaCl during induction. Both groups underwent the same induction protocol: propofol 1.5–2 mg/kg, cisatracurium besylate 0.15 mg/kg, and fentanyl (F) 200–300 mcg. Anesthesia was maintained with sevoflurane (0.7–1.5 MAC). No fentanyl was administered before skin incision. Hemodynamic parameters (mean arterial pressure [MAP], heart rate [HR]) and changes in pupil diameter were assessed at the following stages: 1 – after induction (baseline); 2 – skin incision. Pupil diameter was measured using the AlgiScan videopupillometer for analgesia monitoring, with an accuracy of 0.1 mm.

Results. After skin incision, an increase in pupil diameter from baseline (post-induction pupil diameter) was observed in both groups, suggesting sympathetic stimulation in response to nociceptive stimulation and insufficient analgesic depth. The pupillometry findings were supported by increases in MAP and HR in response to skin incision.

Conclusion. The conducted study shows that the pupil's reaction to the pain stimulus persists. This makes pupillometry a valuable tool in the anesthetic practice of assessing the analgesic component of anaesthesia.

Keywords: anesthesiology, atropine, pupillometry, nociception, analgesia

For citation: Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Yu., Kavochkin A. A., Kabakov D. G., Vyzhigina M. A., Dubrovin K. V., Bazarov D. V., Popov S. O. The effect of atropine on the accuracy of pupillometry as a method of diagnosing the analgesic component of general anaesthesia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-15-20>.

* Для корреспонденции:

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

* Correspondence:

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

Введение

Пупиллометрия – это метод объективного количественного определения ноцицепции, который учитывает симпатическую реакцию организма на повреждающие стимулы [3, 15]. Данный способ позволяет оценить реакцию расширения зрачка (PP3) в ответ на ноцицептивную стимуляцию и обеспечивает более быстрый ответ на болевой стимул, чем параметры гемодинамики [13]. Индивидуальный подход к достижению анальгезии может обеспечить более стабильное состояние пациента во время операции, предотвратить появление неблагоприятных интраоперационных явлений, ускорить выздоровление и снизить риск послеоперационных осложнений [11, 19].

Однако важным остается факт влияния фармакопрепаратов на диаметр и реактивность зрачков. Все фармакологические вещества, влияющие на зрачок, подразделяют на препараты, вызывающие миоз или мидриаз [1, 12]. Интерпретация реакции зрачка в ответ на ноцицептивный стимул затруднена у пациентов, которые получали барбитураты [12], кроме того, многие исследования исключают пациентов, получающих атропин, основываясь на мидриатическом изменении диаметра зрачка [2, 9]. В этом исследовании оценивали наличие или отсутствие реакции зрачка в ответ на ноцицептивную стимуляцию – кожный разрез у пациентов, которые получали атропин или NaCl 0,9% в ответ на раздражающий стимул.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» (протокол № 11 от 20 декабря 2024 г.). Было проведено слепое, плацебо-контролируемое, проспективное, одноцентровое, рандомизированное (метод конвертов) исследование для анализа влияния атропина на пупиллометрическую оценку анальгезии.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 лет включительно, которым планируются оперативные вмешательства под общей или сочетанной анестезией, при наличии информированного согласия пациентов на проведение исследования и доступ к информации.

Критерии не включения: отказ пациента от участия в исследовании, наличие сопутствующей патологии зрительного аппарата, сахарного диабета, нарушение ритма сердца, синусовой тахикардии, аллергии и/или индивидуальной непереносимости атропина.

Исследование начинали с рандомизации, что позволило распределить пациентов на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты ($n = 50$), которым

перед вводной анестезией внутривенно болюсно был введен атропин 0,5 мг, 2-ю группу составили участники, которым вводили NaCl 0,9% (мл). Вероятность попадания в группу – 50/50.

Рандомизацию осуществляли методом конвертов. Оценку диаметра зрачка и показателей гемодинамики (АД ср., ЧСС) проводили врачи, ослепленные по отношению к применяемому перед индукцией в анестезию препарату (атропин/NaCl). Все шприцы были маркированы как «атропин».

Первичная точка исследования – оценка диаметра зрачка.

Вторичная точка исследования – оценка ЧСС, артериального давления.

Пациентам обеих групп проводили однотипную индукцию: пропофол $1,5\text{--}2\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$; цисатракурия бесилат $0,15\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$; фентанил 200–300 мкг. Далее пациентам 1-й группы вводили атропин. Концентрат препарата разводили 0,9% раствором натрия хлорида, получая раствор, содержащий 1 мг атропина на 10 мл 0,9% NaCl. Перед вводной анестезией вводили 0,5 г атропин в/в болюсно, учитывая ЧСС. Допустимыми считались ЧСС ниже 80 уд. Пациенты 2-й группы получали NaCl 0,9%. Поддержание анестезии: севофлуран (0,7–1,5 МАК). У всех пациентов оценивали показатели гемодинамики (АД ср., ЧСС) и данные изменения диаметра зрачка на следующих этапах: I – после индукции (исходные данные); II – кожный разрез. Измерения диаметра зрачка осуществляли видеопупиллометром для мониторинга анальгезии AlgiScan. Точность измерения 0,1 мм.

Методика пупиллометрии. В основе пупиллометрии лежит передача изображения с помощью аналогового видеосигнала, осуществляемого без дополнительной подсветки глазного яблока. Предусмотрено два режима измерений прибором AlgiScan: дискретное измерение и динамическое измерение. Дискретные измерения представляют собой непосредственное считывание врачом в реальном времени размера зрачка на экране пупиллометра. Динамические измерения состоят из серии измерений с цифрами и кривой, представляющей вариацию размеров зрачка.

В данном исследовании у всех пациентов после индукции в анестезию и интубации трахеи осуществляли измерения диаметра зрачка в динамическом режиме пупиллометра. Это первое значение принимали за эталонное, следующее измерение на кожный разрез (30–40 мин от вводной анестезии) интерпретировалось прибором в сравнении с эталонным. Также на этих этапах фиксировали показатели гемодинамики. Мониторинг включал регистрацию ЧСС, измерение АД неинвазивным методом.

Для осуществления измерения у пациентов в анестезии врачу необходимо поднять веки больного так,

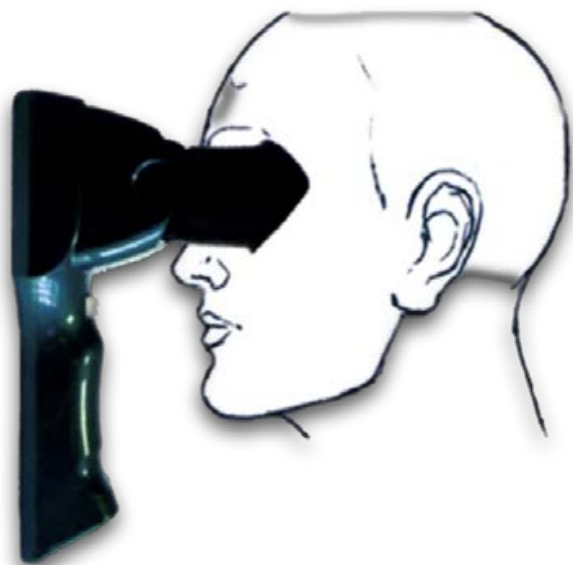


Рис. 1. Правильное позиционирование видеопупиллометра
Fig. 1. Correct positioning of the videopupillometer



Рис. 2. Корректное позиционирование и обнаружение зрачка
Fig. 2. Correct pupil positioning and detection

Показатели диаметра зрачка, АДср. и ЧСС в зависимости от атропина
Indicators of pupil diameter, blood pressure and heart rate depending on atropine

Группа	Этап	РРЗ, мм	Дельта РРЗ	АДср, мм рт. ст.	ЧСС, мин ⁻¹
1-я группа Атропин	I этап	4,50 ± 0,75	0,65 ± 0,30	81,30±7,28	70,15±11,33
	II этап	5,15 ± 0,80*		82,09±7,42	74,09±11,32
2-я группа NaCl 0,9%	I этап	2,40 ± 0,60	0,70 ± 0,25	82,09±7,42	69,72±9,67
	II этап	3,10 ± 0,85*		83,57±4,74	72,31±9,58

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом.

чтобы зрачок, измерение которого осуществляется, был ничем не заслонен, и переместить черную манжету-окуляр к глазу пациента, не создавая при этом давления (рис. 1).

Зрачок пациента должен быть сцентрирован на экране и полностью окрашен в зеленый цвет, что свидетельствует о правильном позиционировании пупиллометра, после чего на мониторе отображается как изображение глаза, так и диаметр зрачка в мм (рис. 2).

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи программы IBM SPSS Statistics 17.0. Для определения вида распределения использовали тест Колмогорова – Смирнова. Данные между двумя группами сравнивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) (если будет правильное распределение), U-тестом по методу Манна – Уитни (если неправильное). Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для внутригруппового сравнения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Как видно из данных таблицы, у пациентов обеих групп на кожный разрез не наблюдалось избыточного РРЗ. АД ср. и ЧСС не показали значимых

изменений. Это может указывать на адекватную ноцицептивную защиту.

Обсуждение

Реакция зрачка на ноцицептивный стимул (кожный разрез) сохраняется после введения атропина. В обеих группах наблюдалось увеличение диаметра зрачка в ответ на хирургический разрез, несмотря на мидриатический эффект атропина. Это свидетельствует о том, что симпатическая активация в ответ на болевой стимул не блокируется полностью, даже при фармакологическом расширении зрачка.

При этом анализ гемодинамических параметров не выявил значимых изменений. Изменения диаметра зрачка не сопровождалось повышением АД ср. и ЧСС (82,09–83,57 мм рт. ст. в группе NaCl; 81,30–82,09 мм рт. ст. в группе атропина), (69,72–72,31 в мин⁻¹ в группе NaCl; 70,15–74,09 в мин⁻¹ в группе атропина). Это может указывать на то, что гемодинамические параметры обладают меньшей скоростью реакции и специфичностью по сравнению с пупиллометрией, делая реакцию зрачка более чувствительным методом оценки ноцицепции.

Традиционно считается, что атропин, вызывая мидриаз, может затруднять интерпретацию реакции

зрачка. Однако данное исследование показывает, что относительное изменение диаметра зрачка (дельта РРЗ) остается информативным маркером ноцицепции. Это открывает возможность использования пупиллометрии у пациентов, которым атропин вводится для профилактики брадикардии или снижения секреции. Результаты согласуются с работами, демонстрирующими, что пупиллометрия остается надежным методом оценки ноцицепции даже при использовании препаратов, влияющих на холинергическую систему [12, 17]. Однако в отличие от некоторых исследований, исключаящих пациентов, получающих атропин [2, 9], настоящее

исследование подтверждает, что реакция зрачка на боль сохраняется.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что реакция зрачка на болевой стимул сохраняется, несмотря на мидриаз, вызванный действием атропина. Это делает пупиллометрию ценным инструментом в анестезиологической практике для оценки анальгетического компонента анестезии. Дальнейшие исследования должны уточнить оптимальные алгоритмы интерпретации данных у таких пациентов.

Конфликт интересов. Выжигина М. А. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Vyzhigina M. A. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2009, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А. Ю., Иванов Д. Ю., Петрова М. В. Пупиллометрия как метод мониторинга ноцицепции в анестезиологии // Региональная анестезия и лечение боли. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 347–352.
2. Беляев Д. Л., Шифман Е. М. Современные методы мониторинга ноцицепции в анестезиологии // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 4. – С. 78–85.
3. Гельфанд Б. Р., Прохоренко В. М., Белоусов А. В. Мониторинг адекватности анестезии: современные возможности // Вестник интенсивной терапии. – 2020. – № 3. – С. 12–20.
4. Кузнецов В. Л., Морозов А. Н. Фармакология атропина и его влияние на вегетативную нервную систему // Фармакология и токсикология. – 2016. – Т. 79, № 3. – С. 45–50.
5. Ошоров А. В., Александрова Е. В., Мурадян К. Р. и др. Пупиллометрия как метод мониторинга фотореакции в нейрореанимации // «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 3. – С. 117–123. <http://doi.org/10.17116/neiro202185031117>.
6. Achamallah N., Fried J., Love R. et al. Light reflex is not abolished by epinephrine and atropine given during advanced cardiac life support in patients who achieve return of spontaneous circulation // J Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 459–465. <http://doi.org/10.1177/0885066620906802>.
7. Barvais L., Engelman E., Eba J. M. et al. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation // Br J Anaesth. – 2003. – Vol. 91, № 13. – P. 347–352. <http://doi.org/10.1093/bja/aeg178>.
8. Constant I., Sabourdin N. Pupillometry in anesthesia and critical care // Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 155–159.
9. Eilers H., Larson M. D. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia // Auton Neurosci. – 2010. – Vol. 152, № 1. – P. 108–114. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.10.004>.
10. Evrard B., Lefebvre C., Spiry P. et al. Evaluation of the Analgesia Nociception Index and videopupillometry to predict post-tonsillectomy morphine requirements in children: a single-centre, prospective interventional study // Elsevier Ltd on behalf of British Journal of Anaesthesia. – 2022. – Vol. 3. – P. 100024. <http://doi.org/10.1016/j.bjao.2022.100024>.

REFERENCES

1. Anisimov A. Yu., Ivanov D. Yu., Petrova M. V. Pupillometry as a method of nociception monitoring in anesthesiology. *Regional Anesthesia and Pain Management*, 2019, no. 3, pp. 347–352. (In Russ.).
2. Belyaev D. L., Shifman E. M. Modern methods of nociception monitoring in anesthesiology. *Anesthesiology and Reanimatology*, 2018, no. 4, pp. 78–85. (In Russ.).
3. Gelfand B. R., Prokhorenko V. M., Belousov A. V. Monitoring the adequacy of anesthesia: modern possibilities. *Bulletin of Intensive Care*, 2020, no. 3, pp. 12–20. (In Russ.).
4. Kuznetsov V. L., Morozov A. N. Pharmacology of atropine and its effect on the autonomic nervous system. *Pharmacology and Toxicology*, 2016, no. 3, pp. 45–50. (In Russ.).
5. Oshorov A. V., Aleksandrova E. V., Muradyan K. R. et al. Pupillometry as a method for monitoring photoreaction in neurocritical care. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*, 2021, no. 3, pp. 117–123. <http://doi.org/10.17116/neiro202185031117>. (In Russ.).
6. Achamallah N., Fried J., Love R., Matusov Y., Sharma R. Pupillary Light reflex is not abolished by epinephrine and atropine given during advanced cardiac life support in patients who achieve return of spontaneous circulation. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2020, no. 4, pp. 459–465. [Doi:10.1177/0885066620906802](http://doi.org/10.1177/0885066620906802).
7. Barvais L., Engelman E., Eba J. M. et al. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *British Journal of Anaesthesia*, 2003, no. 13, pp. 347–352. <http://doi.org/10.1093/bja/aeg178>.
8. Constant I., Sabourdin N. Pupillometry in anesthesia and critical care. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2012, no. 6, pp. 155–159. (In French).
9. Eilers H., Larson M. D. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Autonomic Neuroscience*, 2010, no. 1, pp. 108–114. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.10.004>.
10. Evrard B., Lefebvre C., Spiry P. et al. Evaluation of the Analgesia Nociception Index and videopupillometry to predict post-tonsillectomy morphine requirements in children: a single-centre, prospective interventional study. *British Journal of Anaesthesia*, 2022. <http://doi.org/10.1016/j.bjao.2022.100024>.

11. Guinard J. P., Carpenter R. L., Chassot P. G. Epidural anesthesia worsens diaphragmatic function in rabbits // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 76, № 6. – P. 1050–1058.
12. Heller P. H., Perry F., Jewett D. L. Autonomic components of the human pupillary light reflex // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 1990. – Vol. 31, № 1. – P. 173–180.
13. Isnardon S., Vincclair M., Genty C. et al. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – Vol. 30, № 7. – P. 429–434. <http://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f0030>.
14. Larson M. D., Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review // *Anesthesia & Analgesia*. – 2015. – Vol. 120, № 6. – P. 1242–1253. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000314>.
15. Larson M. D., Kurz A., Sessler D. I. et al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol. 87, № 4. – P. 849–855. <http://doi.org/10.1097/00000542-199710000-00019>.
16. Larson M. D. Mechanism of opioid-induced pupillary effects // *Clin Neurophysiol*. – 2008. – Vol. 119, № 6. – P. 1358–1364. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.106>.
17. Larson M. D., Talke P. O. Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia // *Br J Clin Pharmacol*. – 2001. – Vol. 51, № 1. – P. 27–33. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x>.
18. McDougal D. H., Gamlin P. D. Autonomic control of the eye // *Compr Physiol*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 439–73. <http://doi.org/10.1002/cphy.c140014>.
19. Sabourdin N., Arnaout M., Louvet N. et al. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl // *Paediatric Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 149–155. <http://doi.org/10.1111/pan.12071>.
20. Sabourdin N., Diarra C., Wolk R. et al. Pupillary pain index changes after a standardized bolus of alfentanil under sevoflurane anesthesia: first evaluation of a new pupillometric index to assess the level of analgesia during general anesthesia // *Anesth Analg*. – 2019. – Vol. 128, № 3. – P. 467–474. <http://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003681>.
21. Storm H., Myre K., Rostrup M. O. et al. Raeder Skin conductance correlates with perioperative stress // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 46, № 7. – P. 887–895. <http://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460721>.
11. Guinard J. P., Carpenter R. L., Chassot P. G. Epidural anesthesia worsens diaphragmatic function in rabbits. *Anesthesiology*, 1992, no. 6, pp. 1050–1058.
12. Heller P. H., Perry F., Jewett D. L. Autonomic components of the human pupillary light reflex. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1990, no. 1, pp. 173–180.
13. Isnardon S., Vincclair M., Genty C. et al. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block. *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, no. 7, pp. 429–434. <http://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f0030>.
14. Larson M. D., Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesthesia & Analgesia*, 2015, no. 6, pp. 1242–1253. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000314>.
15. Larson M. D., Kurz A., Sessler D. I. et al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology*, 1997, no. 4, pp. 849–855. <http://doi.org/10.1097/00000542-199710000-00019>.
16. Larson M. D. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clinical Neurophysiology*, 2008, no. 6, pp. 1358–1364. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.106>.
17. Larson M. D., Talke P. O. Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2001, no. 1, pp. 27–33. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x>.
18. McDougal D. H., Gamlin P. D. Autonomic Control of the Eye. *Comprehensive Physiology*, 2015, no. 1, pp. 439–73. <http://doi.org/10.1002/cphy.c140014>.
19. Sabourdin N., Arnaout M., Louvet N. et al. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatric Anaesthesia*, 2013, no. 2, pp. 149–155. <http://doi.org/10.1111/pan.12071>.
20. Sabourdin N., Diarra C., Wolk R. et al. Pupillary pain index changes after a standardized bolus of alfentanil under sevoflurane anesthesia: first evaluation of a new pupillometric index to assess the level of analgesia during general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 2019, no. 3, pp. 467–474. <http://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003681>.
21. Storm H., Myre K., Rostrup M. et al. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2002, no. 7, pp. 887–895. <http://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460721>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» Минобрнауки России, 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Иванищева Юлия Андреевна

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

Зайцев Андрей Юрьевич

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ, ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X, SPIN: 3013-9774 Author ID: 168722

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky National Research Center of Surgery, 2, Abrikosovsky lane, Moscow, Russia, 119435

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

Ivanishcheva Yulia A.

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

Zaytsev Andrey Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I Scientific and Clinical Center, 1 State Scientific Center of the Russian Federation, Petrovsky National Research Center of Surgery, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X, SPIN: 3013-9774 Author ID: 168722

Кавочкин Алексей Алексеевич

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

E-mail: spayker-med@mail.ru

Кабаков Дмитрий Геннадьевич

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

E-mail: doctermma@yandex.ru

Выжигина Маргарита Александровна

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

E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Дубровин Кирилл Викторович

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

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

Базаров Дмитрий Владимирович

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

E-mail: dbazarov@rambler.ru

Попов Сергей Олегович

канд. мед. наук, главный врач НКЦ № 1 ГНЦ РФ, ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, член ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, член европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов.

E-mail: Popov@med.ru

Kavochkin Aleksey A.

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

E-mail: spayker-med@mail.ru

Kabakov Dmitry G.

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

E-mail: doctermma@yandex.ru

Vyzhigina Margarita A.

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

E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Dubrovin Kirill V.

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

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

Bazarov Dmitry V.

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

E-mail: dbazarov@rambler.ru

Popov Sergey O.

Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Scientific and Clinical Center № 1 of the Russian State Scientific Center, Petrovsky National Research Center of Surgery, Member of the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Member of the European Association of Cardiothoracic Surgeons.

E-mail: Popov@med.ru



Сравнительная оценка обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов

Л. С. СОРОКИНА^{1*}, О. В. ДЫМОВА¹, О. Н. ВАСИЛЬЕВА¹, Н. М. НЕМЧИНОВА¹, Е. А. КОШЕК¹, Е. А. ТОРОПЧИНА³, А. В. СЕМЕНКОВ², А. А. ЕРЕМЕНКО^{1,2}

¹ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ Российский университет медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 08.07.2025 г.; дата рецензирования 09.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Хирургический стресс-ответ у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, является основной причиной развития системного воспалительного ответа и требует поиска методов его коррекции, включая необходимость разработки оптимальных схем послеоперационной анальгезии.

Цель – провести сравнительную оценку обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов, оперированных с использованием искусственного кровообращения. В 1-ю группу (группа Н) вошли 30 пациентов, у которых применяли инфузию препарата Неодолпасе; 30 больным 2-й группы (группа П) назначали внутривенный парацетамол. В обеих группах использовали контролируемую пациентом анальгезию (КПА) морфином, интенсивность болевого синдрома оценивали по 100 мм визуально-аналоговой шкале ВАШ, определяли суточную потребность в опиоиде, пробы крови на содержание маркеров воспаления: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и СРБ брали до начала обезболивания и через 24 и 48 часов.

Результаты. При исходно высоких показателях ВАШ на всех этапах исследования продемонстрирован достоверно более выраженный анальгетический эффект в группе Н по сравнению с группой П. Потребность в дополнительных болюсных введениях морфина в группе Н была в 2,7 раза меньше, чем в группе П. Нежелательные явления, характерные для опиоидного анальгетика морфина, значимо чаще встречались в группе П. При анализе уровня цитокинов через 6 часов после операции отмечено повышение значений ИЛ-6 в 30 раз и более, а на II этапе лишь в группе Н наблюдалась тенденция к его снижению. Значительное возрастание СРБ отмечалось только к концу первых суток, в среднем составляло 93 [68–129,5] мг/л в группе Н и 110,3 [82,7–151,6] мг/л в группе П. К концу 2-х суток отмечено достоверное снижение данного показателя в группе фиксированной комбинации, в группе П уровень СРБ оставался повышенным. Значимого роста ИЛ-8 выявлено не было, показатели ФНО-α и ИЛ-1β не превышали верхнего референсного предела.

Заключение. Фиксированная комбинация НПВП диклофенака и центрального миорелаксанта орфенадрина имеет преимущества в сравнении с внутривенным парацетамолом, поскольку оказывает более выраженный анальгетический эффект и сопровождается потреблением меньших доз морфина, вводимого методом КПА, а также способствует снижению проявлений системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: послеоперационная боль у кардиохирургических пациентов, хирургический стресс-ответ, провоспалительные маркеры, послеоперационное обезболивание, парацетамол, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина

Для цитирования: Сорокина Л. С., Дымова О. В., Васильева О. Н., Немчинова Н. М., Кошек Е. А., Торопчина Е. А., Семенов А. В., Еременко А. А. Сравнительная оценка обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 21–31. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-21-31>.

Comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing, and anti-inflammatory effects of multimodal regimens based on paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients

LYUBOV S. SOROKINA^{1*}, OLGA V. DYMOVA¹, OLGA N. VASILEVA¹, NATALIA M. NEMCHINOVA¹, EKATERINA A. KOSHEK¹, ELIZAVETA A. TOROPCHINA³, ALEXEY V. SEMENKOV², ALEXANDER A. EREMKO^{1,2}

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

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

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Received 08.07.2025; review date 09.08.2025

ABSTRACT

Introduction. The surgical stress response in patients undergoing cardiac surgery is the primary cause of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) development and requires investigation of methods for its modulation, including the development of optimal postoperative analgesia regimens.

The objective was to conduct a comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing and anti-inflammatory effects of paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients.

Materials and methods. The study included 60 patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. The group 1 (group N) included 30 patients who received Neodolpasse infusion; intravenous paracetamol was administrated to 30 patients in group 2 (group P). Both groups received patient-controlled

analgesia (PCA) with morphine. The intensity of the pain syndrome was assessed with a 100 mm visual-analog scale (VAS). The daily opioid requirement was determined, and blood samples for proinflammatory markers were collected; interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and C-reactive protein (CRP). These samples were assessed before analgesia and at 24 and 48 hours post-procedure.

Results. With initially high VAS scores observed throughout the study, group N demonstrated a significantly more pronounced analgesic effect compared to group P. The requirement for additional morphine bolus infusions in group N was 2.7 times lower than in group P. Adverse events characteristics of the opioid analgesic morphine were significantly more frequent in group P. Cytokine analysis at 6 hours postoperatively revealed a 30-fold or greater increase in IL-6 levels. During the second phase, only group N demonstrated a trend toward IL-6 reduction. A significant increase in C-reactive protein (CRP) was observed only by the end of the first 24 hours, averaging 93 [68–129.5] mg/L in group N and 110.3 [82.7–151.6] mg/L in group P. By 48 hours, group N (fixed combination group) showed statistically significant CRP reduction, while group P maintained elevated CRP levels. No significant IL-8 elevation was detected, and TNF- α and IL-1 β levels remained within normal reference throughout the observation period.

Conclusion. The fixed combination of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac and centrally acting muscle relaxant orphenadrine demonstrates clinical advantages over intravenous paracetamol, providing superior analgesic efficacy, reducing PCA morphine requirements, and attenuating systemic response manifestations.

Keywords: postoperative pain in cardiac surgery patients, surgical stress response, proinflammatory markers, postoperative analgesia, paracetamol, fixed combination of diclofenac and orphenadrine

For citation: Sorokina L. S., Dymova O. V., Vasileva O. N., Nemchinova N. M., Koshek E. A., Toropchina E. A., Semenov A. V., Eremenko A. A. Comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing, and anti-inflammatory effects of multimodal regimens based on paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-21-31>.

* Для корреспонденции:
Любовь Сергеевна Сорокина
E-mail: soroka300@gmail.com

* Correspondence:
Lyubov S. Sorokina
E-mail: soroka300@gmail.com

Введение

Боль является неизбежным следствием повреждения и воспалительной реакции. Разрушение живых тканей, вызванное травмой, проникновением инфекционных агентов или аутоиммунной атакой, приводит к активации и прямой стимуляции болевых рецепторов и развитию послеоперационных осложнений [35].

Одной из ключевых причин данных осложнений является хирургический стресс-ответ — комплекс физиологических изменений, охватывающих нейроэндокринные, метаболические и воспалительные процессы, возникающие в результате хирургического повреждения органов и тканей [14]. Уровень травматичности хирургического вмешательства оказывает значительное влияние на степень выраженности и длительность течения хирургического стресс-ответа, а активация системного воспалительного ответа изначально имеет компенсаторную направленность, но при избыточной ее выраженности приобретает патологический характер, приводит к поражению органов-мишеней и играет важную роль в патогенезе послеоперационного болевого синдрома [16, 28, 40].

На степень выраженности системного воспалительного ответа влияет не только объем хирургического вмешательства, но и вид выбранной анестезии, а также схемы послеоперационного обезболивания. В связи с этим необходим поиск вариантов его коррекции, включая разработку оптимальных подходов к тактике аналгезии [5, 19, 35, 36].

В большинстве клинических рекомендаций в качестве препарата первой линии у кардиохирургических больных предлагаются схемы на основе парацетамола и опиоидных анальгетиков, однако имеется большое количество работ, в которых рекомендуется использование нестероидных проти-

вовоспалительных препаратов (НПВП), и многие вопросы, касающиеся выбора адекватных анальгетических схем, остаются спорными [4, 11, 18, 21, 24].

Цель исследования — провести сравнительную оценку обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином для послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов, перенесших различные операции на сердце. Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 14,2$ лет (от 29 до 75 лет). Дизайн исследования — одноцентровое проспективное рандомизированное сравнительное.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; ранний послеоперационный период после кардиохирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения и защиты от ишемии миокарда; ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом, первые 2 часа после экстубации трахеи; стабильная гемодинамика.

Критерии неключения: наличие противопоказаний к назначению парацетамола, диклофенака, орфенадрина и морфина или индивидуальная непереносимость данных препаратов; печеночная недостаточность; хроническая болезнь почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин; эрозивно-язвенные изменения желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; послеоперационные поражения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, постигипоксическая или дисметаболическая энцефалопатия); острое послеоперационное кровотечение > 1,4 мл·кг⁻¹·ч⁻¹; выраженная сердечно-сосудистая (инотропный индекс > 10)

и/или дыхательная ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.) недостаточность; период после проведения аорто-коронарного шунтирования; отказ пациента от участия в данном исследовании. Все больные методом случайных чисел были распределены в две группы.

В 1-ю группу (группа Н) вошли 30 пациентов, у которых применяли фиксированную комбинацию 30 мг орфенадрина и 75 мг диклофенака (препарат Неодолпасе «FRESENIUS KABI AUSTRIA», Австрия), которую вводили в виде внутривенной инфузии объемом 250 мл в течение 2 часов 2 раза в сутки с интервалами между инфузиями в 12 часов. 2-ю группу (группа П) составили 30 пациентов, которым назначали внутривенное введение парацетамола в суточной дозе до 4 грамм. Контролируемую пациентом анальгезию (КПА) морфином также начинали через 2 часа после экстубации. Обезболивание начинали сразу после экстубации трахеи. Введение морфина осуществляли с помощью инфузионного насоса в режиме «по требованию» на фоне постоянной инфузии (комбинированный режим). При этом концентрация препарата составила 1 мг/мл; начальная или насыщающая доза – 3 мг; болюсная доза – 1 мг; локаут интервал – 8 мин; 4-часовая максимальная доза – 10 мг; скорость постоянной инфузии – 0,1 мг/ч.

У всех пациентов регистрировали следующие параметры.

1. Степень выраженности болевого синдрома с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), которая оценивалась пациентом в состоянии покоя, а также во время кашля и дыхания по шкале от 0 (боли нет) до 100 мм (невыносимая боль) сразу после экстубации трахеи и далее через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 часа после.

2. Показатели максимальной инспираторной емкости легких (МИЕЛ) посредством объемной спирометрии (проводили в те же временные сроки).

3. Исследование провоспалительных маркеров: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и СРБ. Забор венозной крови осуществляли в послеоперационном периоде перед началом обезболивания (I этап исследования), к концу 1-х суток (II этап) и к окончанию 2-х суток (III этап).

4. Контроль маркеров острого повреждения печени и почек (АСТ, АЛТ, креатинин, СКФ), показателей свертывающей системы крови (коагулограмма) и клинического анализа крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) осуществляли перед началом обезболивания, через 24 и 48 часов.

5. Гемодинамические показатели: уровень артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) оценивали после экстубации трахеи, а также через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа.

6. Другие параметры: для всех пациентов регистрировали количество использованных дренажей, учитывали послеоперационную кровопотерю по дренажам, нежелательные явления, связанные с применением анальгетиков в группах сравнения, количество морфина, потребленного методом КПА

(через 24 часа после начала обезболивания). Для регистрации всех исследуемых показателей была разработана индивидуальная карта послеоперационного обезболивания пациентов.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10.0. (разработчик – StatSoft Inc.). Полученные в ходе исследования результаты были оценены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Проводили расчет среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) (при нормальном распределении признака), медианы (Me) и межквартильного размаха [25–75 процентиля], если распределение признака статистически значимо отличалось от нормального распределения). Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни, для качественных переменных критерий χ^2 (chi-squared test) и точный критерий Фишера (Fisher's exact test). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В процессе анализа данных не было обнаружено значимых различий между двумя сравниваемыми группами в клинических характеристиках пациентов, включая пол, возраст, вид хирургических вмешательств, продолжительность послеоперационной ИВЛ и особенности операции (например, количество дренажей) (табл. 1).

Сразу после экстубации трахеи (I этап) большинство пациентов обеих групп испытывали боль умеренной и высокой интенсивности как в покое, так и при кашле и глубоком вдохе; при этом различия между группами не достигали статистической значимости (рис. 1). Так, 23% пациентов группы Н и 30% группы П испытывали умеренную боль (от 50 до 60 мм по ВАШ), а 43% и 46% (соответственно) болевой синдром высокой интенсивности (от 65 до 90 мм). При сравнительном анализе средних показателей боли через час после начала обезболивания продемонстрирован более выраженный анальгетический эффект в группе Н. Данные различия с группой П оставались значимыми на всех этапах исследования. К концу исследования на фоне мультимодального обезболивания у всех 100% пациентов обеих групп отсутствовала боль сильной или умеренной интенсивности, а показатели ВАШ не превышали 20 мм в группе Н и 35 мм в группе П.

В нашем исследовании все используемые схемы анальгезии положительно влияли на функцию внешнего дыхания (глубину вдоха), однако на фоне использования фиксированной комбинации при более выраженном анальгетическом эффекте также наблюдались и более высокие значения МИЕЛ, которые на последних двух этапах исследования достоверно отличались от зафиксированных при начале инфузии опиоида (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика больных и их антропометрические данные
Table 1. Characteristics of patients and their anthropometric data

Показатель	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
Возраст, годы	60 [48–64,5]	62,5 [53–69]	0,2986
Рост, см	172 [169,5–177]	171 [168–178]	0,9032
Средняя масса тела, кг	84,5 [72,5–96,5]	81 [74–88]	0,3723
Протезирование и/или пластика клапанов	19 (63%)	18 (60%)	0,303
Удаление новообразования левого предсердия	2 (7%)	3 (10%)	1,0
Септальная миозектомия	3 (10%)	4 (14%)	0,903
Гибридная операция на аорте	6 (20%)	5 (16%)	1,0
Стернотомный доступ	27 (90%)	26 (86%)	0,624
Торакотомный доступ	3 (10%)	4 (13%)	0,4506
Длительность послеоперационной ИВЛ, часов	5,5 [4–7,7]	5,6 [4,2–8]	1,000
Дренажи в плевральной полости	8 (26%)	10 (33%)	0,063
Средний послеоперационный койко-день, сутки	8 [6,5–10]	8,5 [7–10,5]	0,1241

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25; 75], числа пациентов – n (%).

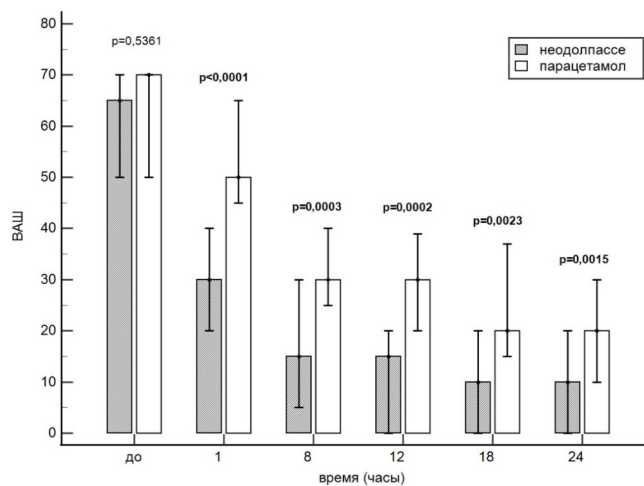


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в исследуемых группах, ВАШ (мм). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25; 75]
Fig. 1. Dynamics of the severity of pain syndrome taking into account the motor activity of patients in the study groups, VAS (mm)

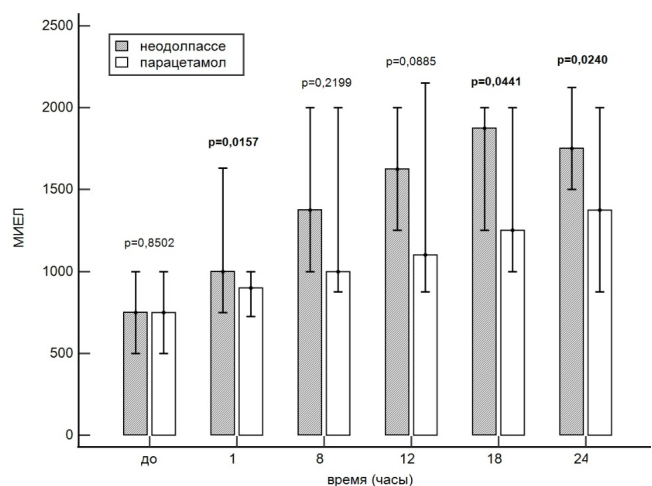


Рис. 2. Динамика значений МИЕЛ в 1-е сутки после операции в исследуемых группах, мл. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25; 75]
Fig. 2. Dynamics of MYEL values on the 1st day after surgery in the study groups, ml. The data is presented in the form of a median and an interquartile range – Me [25; 75]

На фоне применения Неодолпассе суточная потребность дополнительного болюса морфина в фиксированной дозе 1 мг составила в среднем 3 мг, что было в 2,7 раза значимо меньше дозы, потребляемой в группе П, где суточный расход морфина в среднем составил 8 мг (табл. 2). В группе Н 30% пациентам не потребовалось дополнительного нажатия на кнопку болюса, в отличие от группы П, где все 100% больных испытывали потребность в опиоиде, а медианное количество нажатий составило 11 общих и 8 эффективных.

Результаты анализа нежелательных явлений в группах сравнения представлены в табл. 3.

Статистически значимые различия между группами наблюдались по частоте возникновения таких побочных эффектов, как тошнота (у 1 пациента в группе Н и 5 больных группы П), головная боль (у 2 и 18 пациентов соответственно), а также парез

кишечника, который встречался у 10% в группе Н и 34% в группе П. Несмотря на то, что миорелаксанта центрального действия орфенадрин, входящий в состав Неодолпассе, обладает седативным эффектом, у пациентов данной группы такой симптом, как сонливость, встречался в 4 раза реже. Таким образом, различия между группами зависели от дозы вводимого опиоидного анальгетика морфина. Значимой разницы в частоте развития других послеоперационных осложнений между группами выявлено не было.

При сравнительном анализе маркеров повреждения почек не выявлено значимых различий между группами, уровень креатинина оставался в пределах допустимых значений (табл. 4).

Всем включенным в исследование пациентам проводилась оценка маркеров системного воспалительного ответа: ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ (табл. 5).

Таблица 2. Суточная потребность в болюсах морфина методом КПА в исследуемых группах
Table 2. Daily requirement for morphine boluses administrated via PCA method in the study groups

КПА морфин	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
Эффективные нажатия, кол-во	3 [0–5]	8 [5,25–16,25]	< 0,0001
Общее количество нажатий	3 [0–5]	11 [7–18,75]	0,0001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75].

Таблица 3. Нежелательные эффекты при проводимой терапии
Table 3. Adverse events during therapy

Нежелательные явления	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
Тошнота	1 (3,3%)	5 (16,5%)	p = 0,002
Рвота	0 (0%)	2 (6,6%)	p = 0,002
Сонливость	5 (16,5%)	20 (66%)	p = 0,00001
Сухость во рту	5 (16,5%)	20 (66%)	p = 0,00001
Головная боль	2 (6,6%)	18 (60%)	p = 0,001
Головокружение	2 (6,6%)	15 (50%)	p = 0,049
Парез кишечника	2 (10%)	10 (34%)	p = 0,049
Тахикардия	10 (33%)	12 (40%)	p = 1,0
Сердечно-сосудистые осложнения	0	0	p = 1,0
Снижение темпа диуреза	0	0	p = 1,0

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов – n (%).

Таблица 4. Динамика уровня креатинина крови в исследуемых группах, мкмоль/л
Table 4. Dynamics of blood creatinine levels in the study groups, μmol/L

Этап	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
I	78 [61,8 – 86]	76 [66,5 – 89]	0,7914
II	80 [65,8 – 86,3]	75 [63 – 85,8]	0,7101

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75]; I этап – через 6 часов после операции; II этап – через 24 часа после анальгезии.

Таблица 5. Динамика концентрации провоспалительных маркеров в плазме крови в исследуемых группах
Table 5. Dynamics of proinflammatory markers concentration in blood plasma in the study groups

Этап	Маркеры	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
1	ИЛ-6 (пг/мл)	94,2 [72,5–120,5]	102,1 [71,1–124,3]	0,7411
2	ИЛ-6 (пг/мл)	73 [56–132]	105,8 [81–234,5]	0,1323
1	ИЛ-8 (пг/мл)	12,5 [9,1–18,0]	14,4 [9,9–17,6]	0,1152
2	ИЛ-8 (пг/мл)	15 [11–20]	13,6 [10,1–13,9]	0,4023
1	СРБ (мг/л)	6,95 [4,5–10,5]	6,0 [3,8–13,0]	0,7618
2	СРБ (мг/л)	93 [68–129,5]	110,3 [82,7–151,6]	0,1988
3	СРБ (мг/л)	76,4 [45,2–105,5]	109 [63,9–155,8]	0,0154

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25;75]; I этап – через 6 часов после операции; II этап – через 24 часа после анальгезии, III этап – через 48 часов после начала анальгезии.

Значительное возрастание уровня СРБ отмечалось только к концу первых суток, в среднем составляло 93 мг/л в группе Н и 110,3 мг/л в группе П. К концу 2-х послеоперационных суток отмечено значимое снижение данного показателя в группе Н. В группе П аналогичной тенденции не наблюдалось, уровень СРБ оставался в прежних значениях (рис. 3).

При анализе показателей уровня ИЛ-6 в обеих группах, уже на I этапе исследования, через 5–6 часов после окончания оперативного вмешательства, зафиксировано значимое повышение данного маркера более чем в 30 раз от показателя нормальных значений и составило в группе Н – 94,2 пг/мл, а

в группе парацетамола – 102,1 пг/мл (табл. 5). На II этапе зарегистрирована разнонаправленная динамика, однако при сравнительном анализе отмечено, что в группе Н показатели медианных значений данного маркера имели тенденцию к снижению и лишь у 33% больных отмечено умеренное повышение. В группе же парацетамола рост показателя был значимо выше и был зафиксирован у 60% пациентов (табл. 6).

На обоих этапах исследования значимого повышения уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 выявлено не было, показатели ФНО-α и ИЛ-1β не превышали верхнего референсного предела.

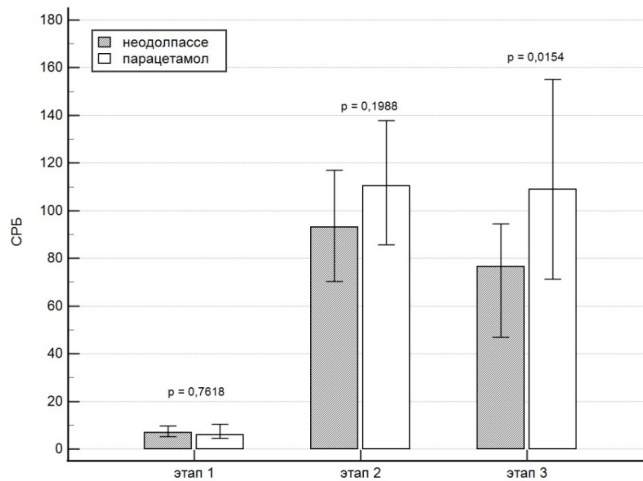


Рис. 3. Динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) в исследуемых группах, мг/л

Fig. 3. Dynamics of C-reactive protein (CRP) levels in the study groups, mg/L

В период исследования в группах сравнения лабораторные показатели свертывающей системы крови не отличались. Средний послеоперационный койко-день в исследуемых группах составил в среднем 8 суток, что сопоставимо с гладким течением послеоперационного периода (табл. 1).

За время исследования ни в одном случае не было зафиксировано осложнений, связанных с применением НПВП, таких как острое повреждение миокарда, повышение темпа отделяемого геморагического характера по дренажам, а также желудочно-кишечные кровотечения.

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило преимущество мультимодального обезболивания, которое позволяет уменьшить потребление сильнодействующих опиоидов, а значит, и снизить их побочные действия. Также был продемонстрирован значимый противовоспалительный эффект НПВП диклофенака, входящего в состав препарата Неодолпасе. Полученные результаты показали, что схема послеоперационного обезболивания, включающая данный препарат, превосходит комбинацию внутривенного парацетамола и опиоидного анальгетика по эффективности обезболивания и обладает более выраженным опиоидсберегающим действием. Так, при исходно высоких показателях ВАШ в диапазоне 41–90 мм, где 100% пациентов обеих групп испытывали боль умеренной или высокой интенсивности и отмечались низкие показатели МИЕЛ, на фоне проводимого мультимодального обезболивания отмечено значительное снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение функции внешнего дыхания, что сопровождалось увеличением МИЕЛ в 2 раза по сравнению с исходными данными. Так, через час после начала обезболивания в группе Неодолпасе только 13% пациентов испытывали боль умеренной интенсивности, в то время как в группе,

получавшей парацетамол, этот показатель составлял 60%. После начала опиоидной терапии все 100% пациентов обеих групп ощущали слабую боль, и эта тенденция сохранялась на всех этапах исследования. Однако в группе, получавшей фиксированную комбинацию, средние значения по ВАШ были значительно ниже. При использовании Неодолпасе потребность в дополнительных болюсных введениях морфина была в 2,7 раз меньше, чем в группе, получавшей парацетамол. Кроме того, нежелательные явления, такие как угнетение сознания, тошнота, головная боль и парез ЖКТ, встречались значительно реже.

Понимание механизмов, лежащих в основе хирургического стресс-ответа, является актуальной и малоизученной темой, особенно после операций на открытом сердце. Хирургическая травма является основным источником стресса для организма и может активировать нейрогуморальные механизмы, способствующие активации системного воспалительного ответа [20, 29].

Повреждение тканей и периферических нервов приводит к развитию местной воспалительной реакции, которая сопровождается повышением концентрации различных медиаторов в поврежденной ткани. К таким медиаторам относятся простагландины, брадикинины, субстанция Р и цитокины, особенно провоспалительные цитокины. Макрофаги играют ключевую роль в воспалительном ответе, а их активация приводит к выделению нескольких цитокинов, включая ИЛ-1 и ФНО-α. Эти молекулы не только инициируют воспаление, но и могут усиливать его, что зависит от объема и характера хирургического вмешательства [34]. ИЛ-1 стимулирует выработку ИЛ-6. В условиях патологических процессов ИЛ-6 выступает основным стимулятором синтеза и секреции СРБ гепатоцитами. Уровень ИЛ-6 начинает повышаться через 1,5–4 часа после хирургического вмешательства, причем степень этого повышения зависит от тяжести повреждения [39]. СРБ, в свою очередь, является ключевым маркером воспаления и повреждения тканей [35]. Увеличенная концентрация СРБ, сохраняющаяся в течение 4–6 дней после операции, может свидетельствовать о развитии осложнений в послеоперационном периоде [22, 33].

Многочисленные исследования в различных областях хирургии показывают, что уровни ИЛ-6 и СРБ могут служить прогностическими маркерами для оценки риска осложнений как при открытых, так и при миниинвазивных хирургических вмешательствах, что делает их важным инструментом для клинической практики [12]. Так, у пациентов, перенесших миниинвазивные операции, уровни СРБ могут быть ниже, что связано с меньшими травмами тканей. Однако при тяжелых осложнениях разница в уровнях СРБ может исчезнуть, так как воспалительная реакция становится более выраженной [10, 32].

В обзоре, который включил 164 исследования с участием 14362 пациентов, было показано, что уровень ИЛ-6 и СРБ четко коррелирует с объемом опе-

Таблица 6. Изменения уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) на II этапе в исследуемых группах, пг/мл
Table 6. Changes in the level of interleukin 6 (IL-6) at stage II, in the study groups, pg/ml

Показатель	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
ИЛ-6 снижается	20 (66,7)	12 (40,0)	0,0384
ИЛ-6 увеличивается	10 (33,3)	18 (60,0)	

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов – n (%).

рационной травмы и инвазивностью хирургического вмешательства. Например, пиковый уровень СРБ увеличивается до 52 мг/л после холецистэктомии, до 123 мг/л после резекции колоректального рака, до 145 мг/л при эндопротезировании тазобедренного сустава, до 163 мг/л после резекции аневризмы и протезировании брюшной аорты и до 189 мг/л после открытой операции на сердце. Также была отмечена разница между минимально инвазивными/лапароскопическими и открытыми процедурами, такими как холецистэктомия (27 против 80 мг/л), резекция кишечника (97 против 133 мг/л), и протезирование брюшной аорты (132 против 180 мг/л) [38].

В сравнительном исследовании, которое охватило 737 пациентов, перенесших плановую сердечную операцию, уровень СРБ измеряли при поступлении и выписке. Полученные значения коррелировали с такими факторами, как возраст, пол, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности, тип операции, послеоперационная фибрилляция предсердий, перикардальный или плевральный выпот, а также продолжительность пребывания в больнице. На основе проведенного анализа авторы сделали вывод, что в ранние сроки после операции у пациентов без клинических и лабораторных признаков острого инфекционного процесса уровень СРБ значительно повышен, не коррелирует с клиническими показателями и снижается к моменту выписки, что свидетельствует о системной воспалительной реакции на стресс, вызванный операцией, и предполагает благоприятный прогноз при последующем наблюдении [27].

Персонализированное обезболивание, адаптированное к индивидуальным потребностям и реакции пациента, играет важную роль в управлении системным воспалительным ответом. Некоторые анальгетики, такие как НПВП и опиоиды, обладают противовоспалительными свойствами, что позволяет им снижать уровень провоспалительных маркеров и, как следствие, уменьшать воспалительную реакцию после операции [23]. Эффективное обезболивание может сократить необходимость в больших дозах анестетиков и седативных средств, что, в свою очередь, помогает снизить стресс-ответ организма [37].

Данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время не существует однозначного мнения о влиянии ингибитора ЦОГ-3 парацетамола на уровень провоспалительных маркеров у пациентов после кардиохирургических вмешательств, но большинство исследований указывают на его отсутствие [9, 31].

В отличие от парацетамола, НПВП ингибируют активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, что приводит к

снижению синтеза простагландинов [15]. Поскольку простагландины играют важную роль в воспалительных процессах, их уменьшение приводит к снижению отека, покраснения и боли в области воспаления. Простагландины также повышают чувствительность болевых рецепторов (ноцицепторов) к другим веществам, вызывающим боль. Снижение их уровня уменьшает эту сенсibilизацию, что, в свою очередь, способствует снижению болевых ощущений [6, 7, 8, 17].

Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном с участием 37 пациентов, страдающих остеоартритом, была оценена эффективность предоперационного введения ингибитора ЦОГ-2 на системные и периферические реакции, связанные с болью и воспалением. Применение рофекоксиба значительно снизило регионарный уровень ИЛ-6 и ФНО-α после операции. На основании этих данных авторы заключили, что предоперационное использование ингибитора ЦОГ-2 положительно сказывается на послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших эндопротезирование суставов, обеспечивая значительное облегчение боли, снижение потребности в морфине и подавление как системной, так и местной воспалительной реакции [13].

Полученные нами данные также продемонстрировали значительное повышение системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде, что проявлялось в увеличении провоспалительных маркеров ИЛ-6 и СРБ, а также показали преимущество включения в схемы послеоперационной анальгезии НПВП диклофенака как препарата, снижающего уровень данных маркеров за счет своего противовоспалительного эффекта. Так, результаты проб венозной крови, полученные до начала обезболивания, показали, что через 6 часов после окончания операции уровень СРБ оставался низким и превышал пороговые значения лишь в 1,5–2 раза, однако к концу первых суток наблюдалось резкое 20-кратное увеличение показателя. К концу вторых суток на фоне проводимого обезболивания в группе П показатель СРБ сохранялся на прежнем уровне, в то время как в группе Н произошло значительное снижение данного маркера, что и отразило положительное влияние диклофенака на системный воспалительный ответ. Также была зафиксирована характерная особенность изменения уровня ИЛ-6: его повышение в 30 раз и более от максимального значения наблюдалось уже через 6 часов после завершения операции. На II этапе исследования, несмотря на сохраняющиеся высокие показатели и разнонаправленную динамику,

в группе, получавшей диклофенак и орфенадрин, медианный уровень ИЛ-6 имел тенденцию к снижению, в отличие от группы, где применяли парацетамол. На всех этапах исследования значения ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α не превышали пороговых значений.

Существует множество исследований, посвященных препарату Неодолпасе, который является неопиоидным анальгетиком и представляет собой фиксированную комбинацию неселективного НПВП диклофенака и центрального миорелаксанта орфенадрина. Этот препарат имеет надежную доказательную базу и был исследован у пациентов, перенесших операции в области ортопедии, травматологии, онкологии и кардиоторакальной хирургии [1, 2].

Результаты исследований подтвердили его безопасность, высокую анальгезирующую эффективность и значительное снижение потребности в опиоидах, а также его противовоспалительное действие. Кроме того, данные исследования продемонстрировали, что использование фиксированных комбинаций НПВП и миорелаксантов, которые воздействуют на различные механизмы формирования болевого синдрома, позволяет применять минимальные дозы с низким риском побочных эффектов, что способствует более быстрому достижению анальгезирующего эффекта и снижает вероятность осложнений, связанных с применением НПВП [3]. Диклофенак, входящий в состав фиксированной комбинации, обладая анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, зарекомендовал себя как высокоэффективное и хорошо переносимое средство для лечения острой боли, а его инъекционная форма считается наиболее распространенным ненаркотическим анальгетиком, используемым на протяжении многих лет [25]. Орфенадрин также продемонстрировал свою эффективность в лечении боли, связанной с мышечными спазмами. Он обладает независимым

анальгезирующим действием, которое достигается не только за счет снижения мышечного спазма, но и благодаря влиянию на дофаминовые и гистаминергические антиноцицептивные нейромедиаторные системы, что помогает снять патологическое мышечное напряжение и усиливает анальгезирующий эффект диклофенака [30].

В проспективном рандомизированном исследовании у 72 пациентов, перенесших плановое аортокоронарное шунтирование с использованием ИК, Неодолпасе ($n = 34$) сравнили с плацебо (0,9% раствор NaCl, $n = 38$). Авторы установили, что уровень СРБ был значительно ниже в группе Неодолпасе (33 ± 15 мг/л против 46 ± 22 мг/л; $p < 0,005$), что может свидетельствовать о выраженном противовоспалительном эффекте препарата [26].

Проведенное нами исследование также продемонстрировало и подтвердило, что препарат Неодолпасе вносит существенный вклад в подавление избыточного системного воспалительного ответа за счет противовоспалительного эффекта диклофенака, а более быстрый и выраженный обезболивающий эффект препарата, превосходящий таковой у парацетамола, можно объяснить синергическим действием НПВП и миорелаксанта центрального действия орфенадрина.

Заключение

Фиксированная комбинация НПВП диклофенака и центрального миорелаксанта орфенадрина имеет преимущества в сравнении с внутривенным парацетамолом, поскольку оказывает более выраженный анальгетический эффект и сопровождается потреблением меньших доз морфина, вводимого методом КПА, а также способствует снижению проявлений системного воспалительного ответа.

Конфликт интересов: Еременко А. А. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2018 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Eremenko A. A. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2018, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еременко А. А., Полушин Ю. С., Клыпа Т. В. и др. Резолюция совета экспертов по оценке эффективности и безопасности «Неодолпасе» у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Обобщение наблюдательных исследований, проведенных в Российской Федерации // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 65–68. <https://doi.org/10.17116/pain20232104165>.

REFERENCES

1. Eremenko A. A., Polushin Yu. S., Klypa T. V. et al. Expert Council Resolution on efficacy and safety of Neodolpasse in early postoperative period: summary of observational studies in the Russian Federation. *Russian Journal of Pain*, 2023, vol. 21, no. 4, pp. 65–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20232104165>.

2. Семенов А. В., Скугарев А. Л., Тульских Д. А. и др. Обезболивание после абдоминальных онкохирургических вмешательств. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2024. – Т. 9. – С. 38–50. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202409138>.
3. Сорокина Л. С., Рябова Д. В., Кошек Е. А., Еременко А. А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной аналгезии у кардиохирургических больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 2. – С. 61–67. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>.
4. Abou-Arab O., Yakoub-Agha M., Moussa M. D. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs used in cardiac surgery: a survey of practices and new insights for future studies // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2024. – Vol. 38, № 1. – P. 349–351. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.007>.
5. Alhayan A., McSorley S., Roxburgh C. et al. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis // Surg Open Sci. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>.
6. Bainbridge D., Cheng D. C., Martin J. E. et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery // Can J Anesth. – 2006. – Vol. 53. – P. 46–59. <https://doi.org/10.1007/BF03021527>.
7. Bosch D. J., Nieuwenhuijs-Moeke G. J., van Meurs M. et al. Immune modulatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period and their consequence on postoperative outcome // Anesthesiology. – Vol. 136, № 5. – P. 843–860. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004141>.
8. Chen J. S., Alfajaro M. M., Chow R. D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection // J Virol. – 2021. – Vol. 95, № 7. – e 00014–21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>.
9. Douzjian D. J., Kulik A. Old drug, new route: a systematic review of intravenous acetaminophen after adult cardiac surgery // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 694–701. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.03.134>.
10. Duchnowski P., Szymański P., Kuśmierczyk M. et al. High-sensitivity C-reactive protein as a prognostic marker in patients undergoing valve surgery // Kardiochir Torakochirurgia Pol. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 15–19. <https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94185>.
11. Engelman D. T., Ben Ali W., Williams J. B. et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations // JAMA Surg. – 2019. – Vol. 154, № 8. – P. 755–766. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>.
12. Everett A. D., Alam S. S., Owens S. L. et al. The Association between cytokines and 365-day readmission or mortality in adult cardiac surgery // J Extra Corpor Technol. – 2019. – Vol. 51, № 4. – P. 201–209. <https://doi.org/10.1182/JECT-1900014>.
13. Feng Y., Ju H., Yang B. et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement // J Pain. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.08.003>.
14. Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A. et al. The surgically induced stress response // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2013. – Vol. 37, Suppl 5. – 21S–9S. <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>.
15. Gunaydin C., Bilge S. S. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level // Eurasian J Med. – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 116–121. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.
16. Heo R. H., Wang M. K., Meyre P. B. et al. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // Can J Cardiol. – 2023. – Vol. 39, № 11. – P. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
17. Ho A. M., Phelan R., Arellano R. et al. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs immediately after cardiac surgery // Can J Anaesth. – 2025. – Vol. 72, № 7. – P. 1031–1040. <https://doi.org/10.1007/s12630-025-02981-9>.
18. Jayakumar S., Borrelli M., Milan Z. et al. Optimising pain management protocols following cardiac surgery: A protocol for a national quality improvement study // Int J Surg Protoc. – 2019. – Vol. 14. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2018.12.002>.
19. Koirala U., Thapa P. B., Joshi M. R. et al. Systemic inflammatory response syndrome following gastrointestinal surgery // JNMA J Nepal Med Assoc. – 2017. – Vol. 56, № 206. – P. 221–225. PMID: 28746319.
20. Kosmidou I., Redfors B., Chen S. et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial // Am Heart J. – 2019. – Vol. 210. – P. 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.013>.
21. Lewis K., Balas M. C., Stollings J. L. et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety, agita-
2. Semenov A. V., Skugarev A. L., Tulsikh D. A. et al. Pain relief after abdominal oncologic surgery. Evaluation of the effectiveness and safety of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2024, no. 9, pp. 38–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202409138>.
3. Sorokina L. S., Ryabova D. V., Koshek E. A., Eremenko A. A. Efficacy and safety of using a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*, 2022, vol. 122, no. 2, pp. 61–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>.
4. Abou-Arab O., Yakoub-Agha M., Moussa M. D. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs used in cardiac surgery: a survey of practices and new insights for future studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2024, vol. 38, no. 1, pp. 349–351. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.007>.
5. Alhayan A., McSorley S., Roxburgh C. et al. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci*, 2019, vol. 2, no. 1, pp. 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>.
6. Bainbridge D., Cheng D. C., Martin J. E. et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anesth*, 2006, vol. 53, pp. 46–59. <https://doi.org/10.1007/BF03021527>.
7. Bosch D. J., Nieuwenhuijs-Moeke G. J., van Meurs M. et al. Immune modulatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period and their consequence on postoperative outcome. *Anesthesiology*, vol. 136, no. 5, pp. 843–860. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004141>.
8. Chen J. S., Alfajaro M. M., Chow R. D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol*, 2021, vol. 95, no. 7, e 00014–21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>.
9. Douzjian D. J., Kulik A. Old drug, new route: a systematic review of intravenous acetaminophen after adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 694–701. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.03.134>.
10. Duchnowski P., Szymański P., Kuśmierczyk M. et al. High-sensitivity C-reactive protein as a prognostic marker in patients undergoing valve surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 15–19. <https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94185>.
11. Engelman D. T., Ben Ali W., Williams J. B. et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations. *JAMA Surg*, 2019, vol. 154, no. 8, pp. 755–766. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>.
12. Everett A. D., Alam S. S., Owens S. L. et al. The Association between cytokines and 365-day readmission or mortality in adult cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*, 2019, vol. 51, no. 4, pp. 201–209. <https://doi.org/10.1182/JECT-1900014>.
13. Feng Y., Ju H., Yang B. et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement. *J Pain*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.08.003>.
14. Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A. et al. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, vol. 37, Suppl 5, 21S–9S. <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>.
15. Gunaydin C., Bilge S. S. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian J Med*, 2018, vol. 50, no. 2, pp. 116–121. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.
16. Heo R. H., Wang M. K., Meyre P. B. et al. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*, 2023, vol. 39, no. 11, pp. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
17. Ho A. M., Phelan R., Arellano R. et al. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs immediately after cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 2025, vol. 72, no. 7, pp. 1031–1040. <https://doi.org/10.1007/s12630-025-02981-9>.
18. Jayakumar S., Borrelli M., Milan Z. et al. Optimising pain management protocols following cardiac surgery: A protocol for a national quality improvement study. *Int J Surg Protoc*, 2019, vol. 14, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2018.12.002>.
19. Koirala U., Thapa P. B., Joshi M. R. et al. Systemic inflammatory response syndrome following gastrointestinal surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2017, vol. 56, no. 206, pp. 221–225. PMID: 28746319.
20. Kosmidou I., Redfors B., Chen S. et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial. *Am Heart J*, 2019, vol. 210, pp. 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.013>.
21. Lewis K., Balas M. C., Stollings J. L. et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety,

- tion/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU // *Crit Care Med.* – 2025. – Vol. 53, № 3. – e711–e727. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006574>.
22. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery // *Surgery.* – 2000. – Vol. 127, № 2. – P. 117–126. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.101584>.
 23. Lisboa F. A., Bradley M. J., Hueman M. T. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect cytokine response and benefit healing of combat-related extremity wounds // *Surgery.* – 2017. – Vol. 161, № 4. – P. 1164–1173. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.011>.
 24. Maeßen T., Korir N., Van de Velde M. et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations // *Eur J Anaesthesiol.* – 2023. – Vol. 40, № 10. – P. 758–768. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001881>.
 25. McNicol E. D., Ferguson M. C., Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 8. – CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>.
 26. Osojnik I., Kamenik M. The effect of diclofenac on bleeding, platelet function, and consumption of opioids following cardiac surgery // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 160–168. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0283>.
 27. Piccoli M., Cerquetani E., Pastena G. et al. 'Lone' increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328301a5eb>.
 28. Rachel H. H., Ke Wang M., Meyre P. B. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2023. – Vol. 39, Is. 11. – P. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
 29. Rai H., Reddi R., Coughlan J. J. et al. Pre-percutaneous coronary intervention c-reactive protein levels and in-stent stenosis: a systematic review and meta-analysis // *Health Sci Rep.* – 2025. – Vol. 8, № 5. – e70757. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70757>.
 30. Schaffler K., Reitmeir P. Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study: using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteer // *Arzneimittel Forschung.* – 2004. – Vol. 54. – P. 673–679. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297020>.
 31. Semyonov M., Bartulovic A., Cohen N. et al. The effect of timing of intravenous paracetamol on perioperative pain and cytokine levels following laparoscopic bariatric surgery, a randomized controlled trial // *Obesity (Silver Spring).* – 2022. – Vol. 30, № 11. – P. 2185–2193. <https://doi.org/10.1002/oby.23545>.
 32. Stef A., Bodolea C., Bocsan I. C. The value of biomarkers in major cardiovascular surgery necessitating cardiopulmonary bypass // *Rev Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 25, № 10. – P. 355. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2510355>.
 33. Straatman J., Cuesta M. A., Tuynman J. B. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial // *Surg Endosc.* – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 2877–2885. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5996-9>.
 34. Tønnesen E., Christensen V. B., Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery // *Int J Cardiol.* – 1996. – Vol. 53. – S1–10. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(96\)02568-5](https://doi.org/10.1016/0167-5273(96)02568-5).
 35. Vervoort D., Caldonazo T., Doenst T. et al. Inflammatory biomarkers and cardiac surgical risk: hitting the mark? // *Can J Cardiol.* – 2023. – Vol. 39, № 11. – P. 1695–1697. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.09.004>.
 36. Vosoughian M., Dahi M., Dabir S. et al. Effects of general anesthesia versus spinal anesthesia on serum cytokine release after cesarean section: a randomized clinical trial // *Anesth Pain Med.* – 2021. – Vol. 11, № 2. – e111272. <https://doi.org/10.5812/aapm.111272>.
 37. Wampole C. R., Smith K. E. Beyond opioids for pain management in adult critically ill patients // *J Pharm Pract.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 256–270. <https://doi.org/10.1177/0897190019834479>.
 38. Watt D. G., Horgan P. G., McMillan D. C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review // *Surgery.* – 2015. – Vol. 157, № 2. – P. 362–380. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009>.
 39. Zhang W. R., Garg A. X., Coca S. G. et al. Plasma IL-6 and IL-10 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery // *J Pain Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1599–1611. <https://doi.org/10.2147/JPR.S162067>.
 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. Concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 3123–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080764>.
 - agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2025, vol. 53, no. 3, e711–e727. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006574>.
 22. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000, vol. 127, no. 2, pp. 117–126. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.101584>.
 23. Lisboa F. A., Bradley M. J., Hueman M. T. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect cytokine response and benefit healing of combat-related extremity wounds. *Surgery*, 2017, vol. 161, no. 4, pp. 1164–1173. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.011>.
 24. Maeßen T., Korir N., Van de Velde M. et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, vol. 40, no. 10, pp. 758–768. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001881>.
 25. McNicol E. D., Ferguson M. C., Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 8, CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>.
 26. Osojnik I., Kamenik M. The effect of diclofenac on bleeding, platelet function, and consumption of opioids following cardiac surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, vol. 35, no. 2, pp. 160–168. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0283>.
 27. Piccoli M., Cerquetani E., Pastena G. et al. 'Lone' increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 482–487. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328301a5eb>.
 28. Rachel H. H., Ke Wang M., Meyre P. B. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 2023, vol. 39, Is. 11, pp. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
 29. Rai H., Reddi R., Coughlan J. J. et al. Pre-percutaneous coronary intervention c-reactive protein levels and in-stent stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*, 2025, vol. 8, no. 5, e70757. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70757>.
 30. Schaffler K., Reitmeir P. Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study: using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteer. *Arzneimittel Forschung*, 2004, vol. 54, pp. 673–679. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297020>.
 31. Semyonov M., Bartulovic A., Cohen N. et al. The effect of timing of intravenous paracetamol on perioperative pain and cytokine levels following laparoscopic bariatric surgery, a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*, 2022, vol. 30, no. 11, pp. 2185–2193. <https://doi.org/10.1002/oby.23545>.
 32. Stef A., Bodolea C., Bocsan I. C. The value of biomarkers in major cardiovascular surgery necessitating cardiopulmonary bypass. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, vol. 25, no. 10, pp. 355. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2510355>.
 33. Straatman J., Cuesta M. A., Tuynman J. B. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. *Surg Endosc*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 2877–2885. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5996-9>.
 34. Tønnesen E., Christensen V. B., Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol*, 1996, vol. 53, S1–10. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(96\)02568-5](https://doi.org/10.1016/0167-5273(96)02568-5).
 35. Vervoort D., Caldonazo T., Doenst T. et al. Inflammatory biomarkers and cardiac surgical risk: hitting the mark? *Can J Cardiol*, 2023, vol. 39, no. 11, pp. 1695–1697. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.09.004>.
 36. Vosoughian M., Dahi M., Dabir S. et al. Effects of general anesthesia versus spinal anesthesia on serum cytokine release after cesarean section: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med*, 2021, vol. 11, no. 2, e111272. <https://doi.org/10.5812/aapm.111272>.
 37. Wampole C. R., Smith K. E. Beyond opioids for pain management in adult critically ill patients. *J Pharm Pract*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 256–270. <https://doi.org/10.1177/0897190019834479>.
 38. Watt D. G., Horgan P. G., McMillan D. C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*, 2015, vol. 157, no. 2, pp. 362–380. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009>.
 39. Zhang W. R., Garg A. X., Coca S. G. et al. Plasma IL-6 and IL-10 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. *J Pain Res*, 2018, vol. 11, pp. 1599–1611. <https://doi.org/10.2147/JPR.S162067>.
 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. Concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2015, vol. 26, no. 12, pp. 3123–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080764>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» Минобрнауки России, 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

Еременко Александр Анатольевич

доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделения реанимации и интенсивной терапии 2 (ОРИТ-2), РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: aeremenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Семенов Алексей Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: semenkov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7365-6081

Сорокина Любовь Сергеевна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: soroka300@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Дымова Ольга Викторовна

канд. мед. наук, зав. лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: dimovaolga@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3624-4774

Васильева Ольга Николаевна

врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2 ФГБНУ, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: VasilevaOl85@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8499-402

Немчинова Наталья Михайловна

канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: Minbolatovan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9632-7328

Кошек Екатерина Александровна

канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: atla.08@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2285-6868

Торопчина Елизавета Александровна

студент 5 курса факультета «Лечебное дело», Российский университет медицины.
E-mail: toropchinaelizabetha@gmail.com, ORCID: 0009-0009-1989-8870

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky National Research Center of Surgery, 2, Abrikosovskiy lane, Moscow, Russia, 119435

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

Russian University of Medicine, 20, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127006

Eremenko Alexander A.

Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Center of Surgery, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: aeremenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Semenkov Alexey V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: semenkov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7365-6081

Sorokina Lyubov S.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: soroka300@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Dymova Olga V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory – Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: dimovaolga@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3624-4774

Vasileva Olga N.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: VasilevaOl85@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8499-402

Nemchinova Natalia M.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: Minbolatovan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9632-7328

Koshek Ekaterina A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: atla.08@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2285-6868

Toropchina Elizaveta A.

5th year Student of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine.
E-mail: toropchinaelizabetha@gmail.com, ORCID: 0009-0009-1989-8870



Клиническая оценка анальгетической эффективности дексмедетомидина в качестве вспомогательного средства блокады мышц, выпрямляющих позвоночник, при видеоассистированной торакоскопической хирургии

В. А. ЖИХАРЕВ^{1,2*}, А. С. БУШУЕВ¹, Р. А. АРУТЮНЯН¹, М. Р. АХМАДУЛЛИН³, В. А. КОРЯЧКИН³

¹ Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация

² Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 11.05.2025 г.; дата рецензирования 08.06.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Большую популярность при выполнении миниинвазивных торакальных операций приобретают регионарные методы анальгезии, однако их анестезирующий эффект, как правило, ограничен 6–8 часами. Продление анальгезии возможно путем использования комбинации раствора местного анестетика и адьюванта.

Цель – оценка эффективности и безопасности внутривенного введения дексмедетомидина в сочетании с блокадой мышц, выпрямляющих позвоночник, при видеоассистированной торакоскопической (ВАТС) резекции легкого.

Материалы и методы. Проведено исследование, в которое вошли 140 пациентов, которым выполнены онкоторакальные операции видеоассистированным торакоскопическим способом. Пациентов разделили на две группы. В обеих группах выполняли блокаду мышц, выпрямляющей позвоночник (ESP-блок), с 30 мл 0,5% раствора ропивакаина. В 1-й группе ($n = 70$) дополнительно внутривенно вводили 1 мкг/кг дексмедетомидина. Проводили оценку интенсивности послеоперационного болевого синдрома через 1, 6, 12, 24 часа, регистрировали значения ЧСС и САД, необходимость использования вазопрессоров, потребность в опиоидных анальгетиках, потенциальные нежелательные явления.

Результаты. Интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) в первые 6 часов после операции у пациентов обеих групп не различалась. Через 12 часов и 24 часа интенсивность боли была статистически значимо ниже у пациентов 1-й группы ($p < 0,001$). Через 6 часов после операции общая послеоперационная потребность в тримеперидине была ниже в 1-й группе: 20 [20–40] и 60 [40–80] мг соответственно ($p = 0,001$). Потребность в трамадоле у пациентов 1-й группы была статистически значимо ниже по сравнению со 2-й группой: 100 [100–200] мг и 200 [100–300] мг соответственно ($p = 0,029$). Гемодинамика у пациентов обеих групп была стабильной. Введения вазопрессоров не требовалось. Послеоперационной тошноты и рвоты зарегистрировано не было.

Заключение. Совместное применение межфасциальной блокады мышц, выпрямляющих позвоночник, 0,5% раствором ропивакаина и внутривенного введения дексмедетомидина (1 мкг/кг) за 20 мин до конца операции у пациентов, перенесших видеоассистированные торакоскопические вмешательства, в рамках проведенного исследования увеличивало продолжительность анальгезии и снижало послеоперационное потребление опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: ESP-блокада, дексмедетомидин, видеоассистированная торакоскопическая хирургия

Для цитирования: Жихарев В. А., Бушуев А. С., Арутюнян Р. А., Ахмадуллин М. Р., Корячкин В. А. Клиническая оценка анальгетической эффективности дексмедетомидина в качестве вспомогательного средства блокады мышц, выпрямляющих позвоночник, при видеоассистированной торакоскопической хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 32–39. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-32-39>.

Clinical evaluation of the analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunction to erector spinae plane block during video-assisted thoracoscopic surgery

VASILIIA. ZHIKHAREV^{1,2*}, ALEXANDR S. BUSHUEV¹, ROBERT A. ARUTYUNYAN¹, MARAT R. AKHMADULLIN³, VICTORA. KORYACHKIN³

¹ Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg, Russia

Received 11.05.2025; review date 08.06.2025

ABSTRACT

Introduction. Regional methods of analgesia are becoming increasingly popular in minimally invasive thoracic surgeries; however, their anesthetic effect is usually limited to 6–8 hours. Prolongation of analgesia is possible by using a combination of a local anesthetic solution and an adjuvant.

The objective was to evaluate the efficacy and safety of intravenous dexmedetomidine in combination with erector spinae plane block during video-assisted thoracoscopic (VATS) lung resection.

Materials and methods. A study was conducted involving 140 patients who underwent oncothoracic surgeries using video-assisted thoracoscopic technique. The patients were divided into 2 groups. In both groups, the erector spinae plane block (ESP block) was performed with 30 ml of 0.5% ropivacaine solution. In the 1st group ($n = 70$), 1 mcg/kg of dexmedetomidine was additionally administered intravenously. The intensity of postoperative pain syndrome was assessed after 1, 6, 12, 24 hours, the values of heart rate and systolic blood pressure, the need for vasopressors, the need for opioid analgesics, and potential adverse events were recorded.

Results. The pain intensity according to the NRS during the first 6 hours after surgery did not differ in patients of both groups. After 12 hours and 24 hours, the pain intensity was significantly lower in patients of group 1 ($p < 0.001$). After 6 hours after surgery, the total postoperative requirement for trimeperidine was lower in group 1: 20 [20–40] and 60 [40–80] mg, respectively ($p = 0.001$). The need for tramadol in patients of the 1st group

was significantly lower compared to the 2nd group: 100 [100–200] mg and 200 [100–300] mg, respectively ($p = 0.029$). Hemodynamics in patients of both groups was stable. Administration of vasopressors was not required. Postoperative nausea and vomiting were not registered.

Conclusion. Combined use of interfascial erector spinae plane block with 0.5% ropivacaine solution and intravenous administration of dexmedetomidine (1 mcg/kg) 20 minutes before the end of the operation in patients undergoing video-assisted thoracoscopic procedures, in a study conducted, it increased the duration of analgesia and reduced postoperative opioid analgesic consumption.

Keywords: ESP block, dexmedetomidine, video-assisted thoracoscopic surgery

For citation: Zhikharev V. A., Bushuev A. S., Arutyunyan R. A., Akhmadullin M. R., Koryachkin V. A. Clinical evaluation of the analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunct to erector spinae plane block during video-assisted thoracoscopic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 32–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-32-39>.

* Для корреспонденции:

Василий Александрович Жихарев
E-mail: Vasilii290873@mail.ru

* For correspondence:

Vasily A. Zhikharev
E-mail: Vasilii290873@mail.ru

Введение

Видеоассистированная торакоскопическая хирургия (ВАТС) – минимально инвазивная процедура, позволяющая снизить выраженность хирургического стресса по сравнению с традиционной торакотомией, тем не менее, она сопряжена с риском возникновения выраженного болевого синдрома, существенно ограничивающего возможности ранней реабилитации [11]. В связи с этим адекватное периоперационное обезболивание при выполнении ВАТС операций имеет такую же актуальность, как и при открытой хирургии, поскольку позволит снизить развитие послеоперационных осложнений и улучшить восстановление пациентов.

В 2022 г. было выпущено новое руководство PROSPECT (PROcedure-SPECific Postoperative Pain Management), в котором подробно описаны рекомендации по выполнению анальгезии при проведении малоинвазивных ВАТС операций. Практически всем пациентам авторы рекомендуют при проведении ВАТС хирургии выполнение паравerteбральной блокады или межфасциальной блокады мышц, выпрямляющих позвоночник (ESP-блок), а блокаду передней зубчатой мышцы (SAP-блок) использовать в качестве метода второй линии. Выполнение грудной эпидуральной анальгезии при любых ВАТС операциях в настоящее время не рекомендуется [8]. В последнее время все большую популярность при выполнении миниинвазивных торакальных операций приобретает ESP-блокада, которая обеспечивает хорошую анальгезию, проста в выполнении и, в отличие от паравerteбральной блокады, может использоваться у пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты [2, 26]. Однако анестезирующий эффект регионарных методов обезболивания, как правило, ограничен 6–8 часами, с дальнейшим развитием болевого синдрома различной интенсивности, так называемой рикошетной болью – острой болью интенсивностью 7 баллов по 10-балльной ЦРШ и более [15].

Продление анальгезии возможно путем использования комбинации раствора местного анестетика и адьюванта, получившей название «мультимодальной перинеуральной анальгезии» [21]. Арсенал адьювантов со временем эволюционировал от классических опиоидов до широкого спектра препаратов с различ-

ным механизмом действия. Наибольшую доказательную базу при межфасциальных блокадах имеют дексметомидин и дексаметазон [9, 14, 16, 25].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности внутривенного введения дексметомидина в сочетании с блокадой мышц, выпрямляющих позвоночник, при ВАТС резекции легкого.

Материалы и методы

В период с января 2025 по май 2025 гг. на базе ГБУЗ «НИИ ККБ № 1» им. проф. С. В. Очаповского проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского (протокол № 178 от 28.01.2025 г.) и осуществлялось в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика).

В исследовании приняли участие 140 пациентов. После поступления пациентов в отделение торакальной хирургии и решения хирургического совета о необходимости выполнения оперативного вмешательства видеоторакоскопическим доступом пациентам было предложено участие в исследовании.

Критерии включения: наличие добровольного письменного информированного согласия, возраст 18–80 лет, диагноз «рак легкого», плановые ВАТС-лобэктомии, ВАТС-сегментэктомии.

Критерии не включения: аллергическая реакция на местные анестетики; сопутствующая кардиологическая патология (снижение фракции выброса левого желудочка < 35%), повреждение клапанов сердца (аортальный стеноз 2-й степени и более, митральная недостаточность 2-й степени и более); клинически выявленные нарушения ритма сердца; установленная АВ-блокада любой степени; морбидное ожирение III–IV ст.

Критерии исключения: отказ пациента; нарушение протокола исследования.

Рандомизацию выполняли при помощи модуля «random» языка программирования Python (Python Software Foundation, США) утром перед операцией. Пациенты распределялись методом простой

рандомизации в одну из двух групп с соотношением распределения 1:1.

У пациентов обеих групп в предоперационной, за 30 мин до индукции, в асептических условиях на уровне поперечного отростка Th₅ позвонка выполняли ESP-блок с помощью ультразвуковой навигации. Игла 25G, к которой был присоединен шприц с 30 мл 0,5% раствора ропивакаина, была проведена в сагиттальной плоскости под углом 45° в направлении поперечного отростка Th₅ позвонка. После визуализации кончика иглы под внутренней фасцией m. erector spinae выполнялась предварительная быстрая инъекция 1 мл 0,5% раствора ропивакаина. При правильном расположении иглы наблюдали отслоение внутренней фасции m. erector spinae от межпоперечной связки, после чего медленно вводили оставшиеся 29 мл раствора местного анестетика. За 20 мин до конца операции пациентам 1-й группы ($n = 70$) дополнительно внутривенно вводили дексметомидин (1 мкг/кг). Пациентам 2-й группы ($n = 70$) дексметомидин не вводили.

После преоксигенации (достижение концентрации кислорода на выдохе более 80%) вводили пропофол (1,5 мг/кг), фентанил (100 мкг), рокурония бромид (1,0 мг/кг). Трахею и главный бронх интубировали двухпросветной трубкой. Однолегочную вентиляцию проводили в режиме протективной ИВЛ (дыхательный объем – 4–6 мл/кг, Driving Pressure менее 15 см вод. ст., с положительным давлением в конце выдоха – более, либо равным 5 см вод. ст.). Анестезию поддерживали севофлураном: MAC 0,5–0,7 в режиме «minimal flow», миорелаксацию – рокурония бромидом в фармакопейной дозировке.

Во время операции осуществляли инфузию раствора Рингера со скоростью 2–4 мл/кг в час. Интраоперационный мониторинг соответствовал Гарвардскому стандарту. В конце операции всем пациентам вводили 1 г парацетамола. После операции пациентов транспортировали в отделение анестезиологии и интенсивной терапии.

Адекватность выполненной ESP-блокады в обеих группах определяли путем оценки гемодинамической стабильности, на что указывало отсутствие повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и среднего артериального давления (САД) более чем на 20% от исходных значений. Регистрировали исходные значения ЧСС, САД, а также через 15, 30 мин после кожного разреза и в конце операции. Регистрировали необходимость использования вазопрессоров на любом из этапов операции. Фиксировали время операции, среднее интраоперационное потребление фентанила, послеоперационную потребность в опиоидных анальгетиках.

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома у пациентов обеих групп оценивали по 10-балльной ЦРШ через 1, 6, 12, 24 часа после вмешательства. Если болевой синдром соответствовал ≤ 5 баллов по ЦРШ, назначали трамадол, если интенсивность болевого синдрома оказывалась

> 5 баллов, использовали тримеперидин. После операции всем пациентам рутинно назначали кетопрофен и парацетамол 2 раза в сутки.

В послеоперационном периоде регистрировали любые потенциальные нежелательные явления (например, развитие послеоперационной тошноты и рвоты).

Статистический анализ выполнен на языке программирования Python v. 3.0 (Python Software Foundation, США) в Jupyter Notebook (Anaconda3) с использованием библиотек Pandas, Numpy, Matplotlib, Scipy. Данные представлены в виде медианы и квартилей Me [p25–p75], уровень болевого синдрома представлен в виде $m \pm \sigma$. Межгрупповые различия оценивались непараметрическими критериями: χ^2 , критерий Манна – Уитни. При значении уровня значимости (p) меньше 0,05, отвергалась нулевая гипотеза.

Метод расчета размера выборки. При выборе метода определения объема выборки мы руководствовались табличным подходом, предложенным S. Das, K. Mitra и M. Mandal (2016) [7]. При мощности теста 80%, уровне значимости 0,05 и эффективности метода не менее 40% достаточно 146 наблюдений.

Результаты

Межгрупповое распределение пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), функциональному статусу представлено в табл. 1.

Проверка нулевой гипотезы показала, что значимые различия по возрасту, ИМТ, половому составу и функциональному статусу по ASA отсутствуют. Среднее время операции в 1-й группе составило 69 [59–75] мин, во 2-й группе – 67 [59–78] мин. Статистически значимых межгрупповых различий в продолжительности операции обнаружено не было ($p = 0,465$ по U-критерию Манна – Уитни).

Гемодинамика в течение всей операции у пациентов обеих групп была стабильной, не наблюдалось повышения ЧСС и САД более чем на 20% от исходных значений во всех временных точках, брадикардии с ЧСС < 55 уд./мин. Пациентам не потребовалось введения вазопрессоров в интраоперационном периоде. Значения САД и ЧСС в регистрируемых временных точках интраоперационного периода представлены в табл. 2.

Среднее потребление фентанила интраоперационно у пациентов 1-й группы составило 200 [200–300] мкг, у пациентов 2-й группы – 200 [200–300] мкг (p -value 0,914 по U-критерию Манна – Уитни).

Время от конца операции до экстубации трахеи у пациентов 1-й группы составляло 18 [10–24] мин, у пациентов 2-й группы – 19 [15–27] ($p = 0,193$ по U-критерию Манна – Уитни).

Интенсивность боли в состоянии покоя и при кашле в первые 6 часов у пациентов обеих групп не различалась. Через 12 и 24 часа в группе пациентов с внутривенным введением дексметомидина она была значимо ниже, чем в группе, где дексметомидин не вводили.

Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов, Me [p25–p75]
Table 1. Age and gender characteristics of patients, Me [p25–p75]

Характеристики пациентов	1-я группа (n = 70)	2-я группа (n = 70)	p (Манна – Уитни)	p (χ^2)
Пол (м/ж)	47/23	44/26		0,625
Возраст, годы	67 [65–70]	68 [66–70]	0,741	
ИМТ, кг/м ²	23 [20–26]	24 [21–27]	0,514	
ASA	2 [2–2]	2 [2–2]	0,964	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ASA – физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов.

Таблица 2. Динамика САД и ЧСС во время операций, Me [p25–p75]
Table 2. Dynamics of MAP and HR during operations, Me [p25–p75]

Время от разреза	АД, Me [p25–p75]		p, критерий Манна – Уитни	ЧСС, Me [p25–p75]		p, критерий Манна – Уитни
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
Исходно	74 [68–80]	75 [67–82]	0,724	71 [65–82]	75 [64–80]	0,754
15 мин	76 [66–79]	78 [65–77]	0,682	74 [63–78]	78 [60–82]	0,532
30 мин	70 [65–78]	69 [66–79]	0,832	75 [64–78]	81 [62–84]	0,392
Конец операции	72 [68–80]	71 [67–80]	0,865	78 [68–85]	78 [67–88]	0,795

детомидин не вводили. Динамика выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп представлена на рисунке.

Выраженность болевого синдрома через час после операции у пациентов 1-й группы составляла 3 [2–5] балла, 2-й группы – 3 [2–5] балла ($p = 0,854$, U-критерий Манна – Уитни); через 6 часов после операции – 4 [3–6] балла и 4 [3–6] балла соответственно ($p = 0,552$, U-критерию Манна – Уитни); через 12 часов после операции – 4 [3–5] балла и 6 [4–8] балла соответственно ($p = 0,017$, U-критерий Манна – Уитни); через 24 часа после операции – 4 [2–5] балла и 6 [5–8] балла ($p < 0,001$, U-критерий Манна – Уитни).

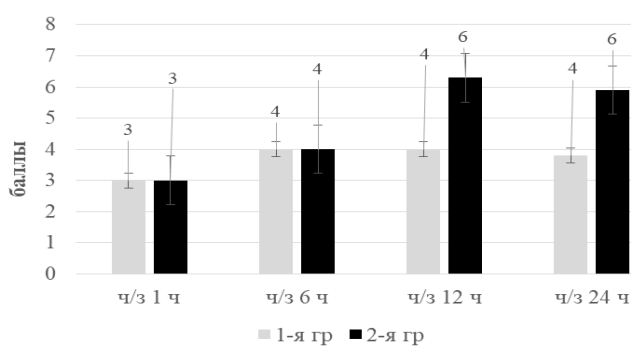
Потребность в сильных опиоидных анальгетиках (тримеперидин) в первые 6 часов после операции у пациентов обеих групп отсутствовала. Через 6 часов после операции общая послеоперационная потребность в тримеперидине была значительно ниже в 1-й группе: 20 [20–40] и 60 [40–80] мг соответственно ($p = 0,001$, U-критерий Манна – Уитни). Потребность в трамадоле у пациентов 1-й группы была значимо ниже по сравнению со 2-й группой: 100 [100–200] мг и 200 [100–300] мг соответственно ($p = 0,029$, U-критерий Манна – Уитни).

Послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов обеих групп за период наблюдения зарегистрировано не было.

Обсуждение

В настоящее время при выполнении расширенных онкологических операций на легком миниин-вазивный подход считается столь же эффективной процедурой, как и торакотомия, но даже малый размер разреза предполагает развитие умеренной боли после операции, что требует адекватного периоперационного обезболивания [26].

Методика использования межфасциальной блокады мышц, выпрямляющих позвоночник, при



Динамика болевого синдрома (Me) в сантиметрах по ЦРШ
Dynamics of pain syndrome (Me) in centimeters on NRS

выполнении торакальных операций уже давно подтверждена в клинических исследованиях как безопасный и эффективный метод анальгезии, однако его применение зачастую ограничено небольшой продолжительностью действия. В схемах мультимодальной анальгезии достаточно часто с местными анестетиками используются адъюванты, из-за их синергического эффекта за счет увеличения продолжительности сенсомоторного блока и ограничения кумулятивной дозы, необходимой для местных анестетиков [19, 21]. Одним из широко применяемых адъювантов является дексметомидин, который относится к агонистам α -2 адренорецепторов и оказывает анальгезирующее и седативное действие. Введение дексметомидина определяется либо дозировкой на основе массы тела ($0,75$ – $1,0$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹), либо фиксированным диапазоном доз (10 – 150 мкг) [14, 22].

Внутривенный путь введения дексметомидина, как предполагалось, столь же эффективен, как и перинеуральный, но сравнительные данные достаточно противоречивы. Так, исследование D. Marhofer et al. (2013) [17] показало, что дексметомидин, введенный перинеурально, продлевал продолжительность блокады локтевого нерва на 60%, в то время как его внутривенное введение продлеvalo

ее всего на 10%. Систематический обзор H. Sehmbi et al. (2021) также показал отсутствие влияния внутривенного дексметомидина на длительность сенсорного, моторного или анальгетического блока при выполнении надключичной блокады плечевого сплетения [20].

В противоположность этому, систематический обзор и метаанализ F. W. Abdallah и R. Brull (2013) продемонстрировал, что дексметомидин может дополнительно продлить действие местных анестетиков, используемых при спинальных блокадах [3], а параллельные исследования E. Motaghi et al. (2021) и N. Hussain et al. (2021) на основании 10 публикаций показали, что как перинеуральное, так и внутривенное введение дексметомидина достаточно эффективно и способно продлить анальгетический эффект [13, 18].

Учитывая то, что дексметомидин разрешен только для внутривенного введения, модель проведенного нами исследования включала межфасциальную блокаду мышц, выпрямляющих позвоночник, ропивакаином на высоком грудном уровне с внутривенным введением дексметомидина в дозе 1 мкг/кг за 20 мин до конца операции, и эффект сравнивался с пациентами контрольной группы. Полученные в ходе выполненного исследования данные отражают рациональность сочетания ESP-блока ропивакаином с внутривенным введением дексметомидина, что подтверждается значимым снижением интенсивности боли как в покое, так и при кашле через 12 и 24 часа после операции в группе с использованием дексметомидина по сравнению с группой с изолированным применением ропивакаина.

Данный эффект может быть объяснен фармакологическими свойствами препарата. Проникая через гематоэнцефалический барьер и активируя центральные α -2 адренорецепторы в голубом пятне, дексметомидин способствует снижению симпатической активности и усилению действия нисходящих тормозных путей посредством норадреналинергической и серотонинергической систем. Также, активируя α -2 адренорецепторы задних рогов спинного мозга, дексметомидин подавляет выделение возбуждающих нейромедиаторов [6]. Заслуживают внимания и работы, описывающие способность дексметомидина снижать высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), что может уменьшать периферическую сенситизацию и косвенно продлевать анальгезию [1, 23]. Отсутствие значимой разницы в отношении болевого синдрома в первые 6 часов после операции может быть связано с тем, что изолированно ESP-блок оказывает сильную анальгезию, блокируя соматическую иннервацию грудной стенки и париетальной плевры, воздействуя по большей части на дорсальные ветви спинномозговых нервов. В то же время дексметомидин, являясь α -2-агонистом, реализует более выраженное влияние на центральные механизмы боли, что увеличивает продолжительность анальгетического эффекта [27].

Синергизм дексметомидина с местными анестетиками показал статистическую значимость в отношении опиоидсберегающего эффекта, что полностью согласуется с ретроспективным исследованием B. C. Chapman et al. (2021), в котором продемонстрировано, что использование регионарной блокады под ультразвуковым контролем с применением комбинации дексметомидина и дексаметазона эффективно снижало потребление опиоидов после лапароскопических колоректальных операций [5].

Пациентам 1-й группы требовалось меньше опиоидов через 12 часов после оперативного вмешательства, что особенно важно после торакальных операций, при которых выраженный болевой синдром сохраняется длительное время. При этом неадекватное обезболивание приводит к неэффективному кашлю и может значительно повысить риски развития дыхательной недостаточности, инфекционных осложнений, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также значительно затянуть реабилитационный период [12]. Кроме того, значимое снижение потребности в опиоидах (тримеперидин и трамадол) в группе с дексметомидином является важным преимуществом, так как уменьшает риск опиоид-ассоциированных побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, атония кишечника, опиоид-индуцированная гиперальгезия и делирий [4].

Согласно дополнительным результатам проведенного исследования, обращает на себя внимание отсутствие случаев послеоперационной тошноты и рвоты в исследуемых группах, что может быть связано с относительно низкой опиоидной нагрузкой, а также дополнительно подтверждает безопасность применяемой методики.

Важным аспектом исследования стала оценка гемодинамической стабильности, поскольку дексметомидин оказывает влияние на системное артериальное давление и ЧСС. Однако в нашем исследовании не зафиксировано клинически значимых изменений САД или ЧСС, а также не потребовалось применения вазопрессоров. Это согласуется с данными других работ, где дексметомидин в низких дозах не вызывал значимой гипотензии или брадикардии при сочетании с методами регионарной анестезии [24]. Также применение дексметомидина не увеличило время до экстубации трахеи, что свидетельствовало об отсутствии значимого угнетения дыхания и седации. Это является важным, поскольку одним из потенциальных ограничений использования α -2-агонистов является риск дополнительной седации и респираторной депрессии [10]. В данном исследовании подобных эффектов не регистрировали.

Таким образом, в проведенном исследовании не развилось никаких нежелательных явлений, включая чрезмерную седацию, послеоперационную тошноту и рвоту, а также брадикардии и гипотензии.

Заключение

Совместное применение межфасциальной блокады мышц, выпрямляющих позвоночник, 0,5% раствором ропивакаина и внутривенного введения дексметомидина (1 мкг/кг) за 20 мин до

конца операции у пациентов, перенесших видео-ассистированные торакоскопические вмешательства, в рамках проведенного исследования увеличивало продолжительность анальгезии и снижало послеоперационное потребление опиоидных анальгетиков.

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

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

Вклад авторов. Жихарев В. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Бушуев А. С. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Арутюнян Р. А. – сбор и обработка материалов, анализ результатов, написание текста; Ахмадуллин М. Р. – анализ результатов, написание текста; Корячкин В. А. – редактирование текста.

Author contribution. Zhikharev V. A. – concept and design of the study, text editing; Bushuev A. S. – collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing text; Harutyunyan R. A. – collection and processing of materials, analysis of results, writing text; Akhmadullin M. R. – analysis of results, writing of text; Koryachkin V. A. – text editing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саввина И. А., Костарева А. А., Федоров А. В. и др. Роль общих анестетиков в модуляции системного воспалительного ответа в периоперационном периоде // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 28–36. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-5-28-36>.
2. Стукалов А. В., Лахин Р. Е., Ершов Е. Н. Клинический случай применения ESP-блока в торакальной хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 57–62. <https://doi.org/10.17816/RA75949>.
3. Abdallah F. W., Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: A systematic review and meta-analysis // Br J Anaesth. – 2013. – Vol. 110, № 6. – P. 915–925. <https://doi.org/10.1093/bja/aet066>.
4. Bohringer C., Astorga C., Liu H. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it // Transl Perioper Pain Med. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 152–157. PMID: 31712783.
5. Chapman B. C., Shepherd B., Moore R. et al. Dual adjunct therapy with dexamethasone and dexmedetomidine in transversus abdominis plane blocks reduces postoperative opioid use in colorectal surgery // Am J Surg. – 2021. – Vol. 222, № 1. – P. 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg>.
6. Chen Z., Liu Z., Feng C. et al. Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block // Drug Des Devel Ther. – 2023. – Vol. 17, № 5. – P. 1463–1484. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S405294>.
7. Das S., Mitra K., Mandal M. Sample size calculation: Basic principles // Indian Journal of Anaesthesia. – 2016. – Vol. 60, № 9. – P. 652–656. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.190621>.
8. Feray S., Lubach J., Joshi G. P. et al. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // Anaesthesia. – 2022. – Vol. 77, № 3. – P. 311–325. <https://doi.org/10.1111/anae.15609>.
9. Gao Z., Xiao Y., Wang Q. et al. Comparison of dexmedetomidine and dexamethasone as adjuvant for ropivacaine in ultrasound-guided erector spinae plane block for video-assisted thoracoscopic lobectomy surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann Transl Med. – 2019. – Vol. 7, № 22. – P. 668. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.74>.
10. Giovannitti J. A. Jr., Thoms S. M., Crawford J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications // Anesth Prog. – 2015. – Vol. 62, № 1. – P. 31–39. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>.
11. Holbek B. L., Horsleben Petersen R. et al. Fast-track video-assisted thoracoscopic surgery: future challenges // Scand Cardiovasc J. – 2016. – Vol. 50, № 2. – P. 78–82. <https://doi.org/10.3109/14017431.2015.1114665>.
12. Horn R., Hendrix J. M., Kramer J. Postoperative pain control. – 2024. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
13. Hussain N., Brummett C. M., Brull R. et al. Efficacy of perineural versus intravenous dexmedetomidine as a peripheral nerve block adjunct: a systematic review // Reg Anesth Pain Med. – 2021. – Vol. 46, № 8. – P. 704–712. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102353>.

REFERENCES

1. Savvina I. A., Kostareva A. A., Fedorov A. V. et al. Rol' obshchih anestetikov v modul'yacii sistemnogo vospalitel'nogo otveta v perioperacionnom periode. *Translyacionnaya medicina*, 2017, vol. 4, no. 5, pp. 28–36. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-5-28-36>. (In Russ.).
2. Stukalov A. V., Lahin R. E., Ershov E. N. Klinicheskij sluchaj primeneniya ESP-bloka v torakal'noj hirurgii. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 57–62. <https://doi.org/10.17816/RA75949>. (In Russ.).
3. Abdallah F. W., Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2013, vol. 110, no. 6, pp. 915–925. <https://doi.org/10.1093/bja/aet066>.
4. Bohringer C., Astorga C., Liu H. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it. *Transl Perioper Pain Med*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 152–157. PMID: 31712783.
5. Chapman B. C., Shepherd B., Moore R. et al. Dual adjunct therapy with dexamethasone and dexmedetomidine in transversus abdominis plane blocks reduces postoperative opioid use in colorectal surgery. *Am J Surg*, 2021, vol. 222, no. 1, pp. 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg>.
6. Chen Z., Liu Z., Feng C. et al. Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block. *Drug Des Devel Ther*, 2023, vol. 17, no. 5, pp. 1463–1484. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S405294>.
7. Das S., Mitra K., Mandal M. Sample size calculation: Basic principles. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2016, vol. 60, no. 9, pp. 652–656. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.190621>.
8. Feray S., Lubach J., Joshi G. P. et al. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 2022, vol. 77, no. 3, pp. 311–325. <https://doi.org/10.1111/anae.15609>.
9. Gao Z., Xiao Y., Wang Q. et al. Comparison of dexmedetomidine and dexamethasone as adjuvant for ropivacaine in ultrasound-guided erector spinae plane block for video-assisted thoracoscopic lobectomy surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Transl Med*, 2019, vol. 7, no. 22, P. 668. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.74>.
10. Giovannitti J. A. Jr., Thoms S. M., Crawford J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*, 2015, vol. 62, no. 1, pp. 31–39. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>.
11. Holbek B. L., Horsleben Petersen R. et al. Fast-track video-assisted thoracoscopic surgery: future challenges. *Scand Cardiovasc J*, 2016, vol. 50, no. 2, pp. 78–82. <https://doi.org/10.3109/14017431.2015.1114665>.
12. Horn R., Hendrix J. M., Kramer J. Postoperative pain control, 2024. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
13. Hussain N., Brummett C. M., Brull R. et al. Efficacy of perineural versus intravenous dexmedetomidine as a peripheral nerve block adjunct: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, vol. 46, no. 8, pp. 704–712. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102353>.

14. Krishna Prasad G. V., Khanna S., Jaishree S. V. Review of adjuvants to local anesthetics in peripheral nerve blocks: Current and future trends // *Saudi J Anaesth.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 77–84. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_423_19.
15. Lavand'homme P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 679–684. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000651>.
16. Mao Y., Zuo Y., Mei B. et al. Efficacy of perineural dexamethasone with ropivacaine in thoracic paravertebral block for postoperative analgesia in elective thoracotomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Pain Res.* – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 1811–1819. <https://doi.org/10.2147/JPR.S164225>.
17. Marhofer D., Kettner S. C., Marhofer P. et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study // *Br J Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, № 3. – P. 438–442. <https://doi.org/10.1093/bja/aes400>.
18. Motaghi E., Ghasemi Pirbalooti M., Bozorgi H. et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine in breast surgeries: a systematic review and meta-analysis // *J Perianesth Nurs.* – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.09.011>.
19. Paladini G., Musella G., Farris G. et al. Erector spinae plane block to enhance recovery after thoracoscopic lung lobectomy in infants // *Minerva Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 85, № 11. – P. 1247–1249. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13880-1>.
20. Sehmbi H., Brull R., Ceballos K. R. et al. Perineural and intravenous dexamethasone and dexmedetomidine: network meta-analysis of adjunctive effects on supraclavicular brachial plexus block // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, № 7. – P. 974–990. <https://doi.org/10.1111/anae.15288>.
21. Swain A., Nag D. S., Sahu S. et al. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends // *World J Clin Cases.* – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 307–323. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>.
22. Vorobeichik L., Brull R., Abdallah F. W. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 118, № 2. – P. 167–181. <https://doi.org/10.1093/bja/aew411>.
23. Xu S., Hu S., Ju X. et al. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- α in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial // *BMC Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01219-z>.
24. Yu L., Shen X., Liu H. The effect and safety of dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthetics in erector spinae plane block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 61. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02019-x>.
25. Zhang P., Liu S., Zhu J. et al. Dexamethasone and dexmedetomidine as adjuvants to local anesthetic mixture in intercostal nerve block for thoracoscopic pneumonectomy: a prospective randomized study // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019. – Vol. 44. – P. 917–22. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100221>. PMID: 31399540.
26. Zhao H., Xin L., Feng Y. The effect of preoperative erector spinae plane vs. paravertebral blocks on patient-controlled oxycodone consumption after video-assisted thoracic surgery: A prospective randomized, blinded, non-inferiority study // *J Clin Anesth.* – 2020. – Vol. 62. – P. 109737. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109737>. PMID: 32092617.
27. Zhao Y., He J., Yu N. et al. Mechanisms of Dexmedetomidine in Neuropathic Pain // *Front Neurosci.* – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 330. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00330>.
14. Krishna Prasad G. V., Khanna S., Jaishree S. V. Review of adjuvants to local anesthetics in peripheral nerve blocks: Current and future trends. *Saudi J Anaesth*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 77–84. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_423_19.
15. Lavand'homme P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, vol. 31, no. 6, p. 679–684. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000651>.
16. Mao Y., Zuo Y., Mei B. et al. Efficacy of perineural dexamethasone with ropivacaine in thoracic paravertebral block for postoperative analgesia in elective thoracotomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Res*, 2018, vol. 11, no. 9, pp. 1811–1819. <https://doi.org/10.2147/JPR.S164225>.
17. Marhofer D., Kettner S. C., Marhofer P. et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth*, 2013, vol. 110, no. 3, pp. 438–442. <https://doi.org/10.1093/bja/aes400>.
18. Motaghi E., Ghasemi Pirbalooti M., Bozorgi H. et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine in breast surgeries: a systematic review and meta-analysis. *J Perianesth Nurs*, 2021, vol. 36, no. 2, pp. 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.09.011>.
19. Paladini G., Musella G., Farris G. et al. Erector spinae plane block to enhance recovery after thoracoscopic lung lobectomy in infants. *Minerva Anesthesiol*, 2019, vol. 85, no. 11, p. 1247–1249. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13880-1>.
20. Sehmbi H., Brull R., Ceballos K. R. et al. Perineural and intravenous dexamethasone and dexmedetomidine: network meta-analysis of adjunctive effects on supraclavicular brachial plexus block. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, no. 7, pp. 974–990. <https://doi.org/10.1111/anae.15288>.
21. Swain A., Nag D. S., Sahu S. et al. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases*, 2017, vol. 5, no. 8, pp. 307–323. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>.
22. Vorobeichik L., Brull R., Abdallah F. W. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 2017, vol. 118, no. 2, pp. 167–181. <https://doi.org/10.1093/bja/aew411>.
23. Xu S., Hu S., Ju X. et al. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- α in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 3. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01219-z>.
24. Yu L., Shen X., Liu H. The effect and safety of dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthetics in erector spinae plane block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 61. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02019-x>.
25. Zhang P., Liu S., Zhu J. et al. Dexamethasone and dexmedetomidine as adjuvants to local anesthetic mixture in intercostal nerve block for thoracoscopic pneumonectomy: a prospective randomized study. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, vol. 44, pp. 917–22. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100221>. PMID: 31399540.
26. Zhao H., Xin L., Feng Y. The effect of preoperative erector spinae plane vs. paravertebral blocks on patient-controlled oxycodone consumption after video-assisted thoracic surgery: A prospective randomized, blinded, non-inferiority study. *J Clin Anesth*, 2020, vol. 62, p. 109737. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109737>. PMID: 32092617.
27. Zhao Y., He J., Yu N. et al. Mechanisms of Dexmedetomidine in Neuropathic Pain. *Front Neurosci*, 2020, vol. 14, no. 5, pp. 330. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00330>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, 350081, Россия, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, д. 167

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Research Institution – Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 167, 1-go Maya str., Krasnodar, Russia, 350081

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

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

Жихарев Василий Александрович

д-р мед. наук, врач-анестезиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет.
E-mail: Vasili290873@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5147-5637, eLibrary SPIN: 7406-7687

Бушуев Александр Сергеевич

канд. медицинских наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского.
E-mail: ksmukubris@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1427-4032, eLibrary SPIN: 3640-7080

Арутюнян Роберт Артурович

врач-ординатор, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского.
E-mail: robert.arutyunyan1212@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8369-8171, eLibrary SPIN: 6397-0207

Ахмадуллин Марат Радикович

врач-анестезиолог, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет.
E-mail: akhmadullin.marat.rad@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-6753-5066, eLibrary SPIN: 4175-4096

Корячкин Виктор Анатольевич

д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет.
E-mail: vakoryachkin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3400-8989, eLibrary SPIN: 6101-0578

Zhikharev Vasily A.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist, Scientific Research Institution – Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.
E-mail: Vasili290873@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5147-5637, eLibrary SPIN: 7406-7687

Bushuev Alexander S.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Scientific Research Institution – Ochapovsky Regional Clinic Hospital № 1.
E-mail: ksmukubris@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1427-4032, eLibrary SPIN: 3640-7080

Harutyunyan Robert A.

Resident Doctor, Scientific Research Institution – Ochapovsky Regional Clinic Hospital № 1.
E-mail: robert.arutyunyan1212@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8369-8171, eLibrary SPIN: 6397-0207

Akhmadullin Marat R.

Anesthesiologist, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: akhmadullin.marat.rad@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-6753-5066, eLibrary SPIN: 4175-4096

Koriachkin Viktor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: vakoryachkin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3400-8989, eLibrary SPIN: 6101-0578



Защита желудочно-кишечного тракта с помощью ингаляции оксида азота при лапароскопических вмешательствах: пилотное исследование

И. А. МАНДЕЛЬ^{1, 2*}, П. В. НОГТЕВ¹, А. А. АЛЬШУРАИХИ¹, М. В. АЛЕКСАНДРОВА¹, В. М. КРЫЛОВСКАЯ¹, Э. А. ПОГОСЯН¹,
М. А. МЕЧТАЕВА¹, А. Ю. ФЕДОРОВА¹, Н. М. КАШАКАНОВА¹, П. С. БАГДАСАРОВ¹, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ¹

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

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 30.06.2025 г.; дата рецензирования 02.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Внутривентриальная гипертензия всегда сопровождается лапароскопическими операциями, вызывает ишемию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным последующим развитием дисфункции органов.

Цель – изучить влияние ингаляционного оксида азота на развитие послеоперационных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших вмешательство на органах брюшной полости в условиях длительного карбоксиперитонеума.

Материалы и методы. Пилотное проспективное рандомизированное исследование включало 40 пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, перенесших длительное лапароскопическое вмешательство на органах брюшной полости. Основную группу составили 20 больных, которым с момента начала операции проводили ингаляцию оксида азота с помощью аппарата АИТ-НО-01 («Тианокс», РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия) в дозе 40 ppm до окончания операции под контролем уровня диоксида азота и метгемоглобина. В группе сравнения ($n = 20$) проводили стандартное обеспечение операции.

Результаты. Длительность операции в основной группе составила 240 [145; 258] мин, в группе сравнения – 230 [165; 270] мин, $p = 0,405$. Длительность госпитализации в основной группе составила 11 [8–13] дней, в группе сравнения 14 [10,5–21,0], $p = 0,01$. У пациентов основной группы, по данным аускультации и ультразвукового исследования, раньше восстанавливалась перистальтика кишечника, чем у пациентов группы сравнения. По лабораторным данным выявлены значимые отличия по уровням содержания оксида азота, который был выше в основной группе (14 [11–20] vs 8 [6–9] нмоль/мл, $p = 0,0001$), уровень маркеров повреждения кишечной стенки в основной группе были значимо ниже (интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (0,130 [0,104–0,209] vs 0,203 [0,146–0,495] нг/мл, $p = 0,015$) и белок, связывающий липополисахарид бактерий (10,0 [7,40–28,16] vs 18,31 [12,09–24,12] нг/мл, $p = 0,044$)), также были ниже уровни вазоконстриктора эндотелина-1 (5,79 [4,35–12,64] vs 13,41 [5,71–21,27] пг/мл, $p = 0,041$) и ингибитора фермента синтазы оксида азота – асимметричного диметиларгинина (59,5 [51,7–72,8] vs 83,1 [69,1–99,1] нг/мл, $p = 0,001$).

Заключение. Интраоперационная ингаляция оксида азота у пациентов с сердечно-сосудистой патологией оказывает интестинопротективное действие (судя по клиническим признакам, лабораторным и инструментальным данным) после длительных лапароскопических вмешательств, снижает выраженность вазоконстрикции и уменьшает длительность госпитализации.

Ключевые слова: оксид азота, ишемия, реперфузия, органопротекция, абдоминальная хирургия

Для цитирования: Мандель И. А., Ногтев П. В., Альшураихи А. А., Александрова М. В., Крыловская В. М., Погосян Э. А., Мечтаева М. А., Федорова А. Ю., Кашаканова Н. М., Багдасаров П. С., Яворовский А. Г. Защита желудочно-кишечного тракта с помощью ингаляции оксида азота при лапароскопических вмешательствах: пилотное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 40–49. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-40-49>.

Gastrointestinal tract protection with nitric oxide inhalation during laparoscopic interventions: a pilot study

IRINA A. MANDEL^{1, 2*}, PAVEL V. NOGTEV¹, ASEEL A. ALSHORIAHY¹, MARIYA V. ALEXANDROVA¹, VALERIYA M. KRYLOVSKAYA¹,
ELINA A. POGOSYAN¹, MARIA A. MECHTAIEVA¹, ALINA Yu. FEDOROVA¹, NATALIA M. KASHAKANOVA¹, PAVEL S. BAGDASAROV¹,
ANDREY G. YAVOROVSKIY¹

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

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical
nd Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Received 30.06.2025; review date 02.08.2025

ABSTRACT

Introduction. Intra-abdominal hypertension always accompanies laparoscopic surgeries, causes ischemia of the gastrointestinal mucosa with possible subsequent development of organ dysfunction.

The objective was to study the effect of inhaled nitric oxide on the development of postoperative complications in patients with cardiovascular pathology who underwent intervention on the abdominal organs under conditions of prolonged carboxyperitoneum.

Materials and methods. A pilot prospective randomized study included 40 patients suffering from cardiovascular pathology who underwent prolonged laparoscopic intervention on the abdominal organs. The main group consisted of 20 patients, who were given inhalation of nitric oxide using the AIT-NO-01 device (Tianox, RFNC-VNIIEF, Russia) at a dose of 40 ppm during entire surgery under the control of the level of nitrogen dioxide and methemoglobin. In the comparison group ($n = 20$), standard surgical support was provided.

Results. The duration of the surgery in the main group was 240 [145; 258] minutes, in the comparison group – 230 [165; 270] minutes, $p = 0,405$. The length of stay in hospital was 11 [8–13] days in the main group, and 14 [10.5–21.0] days in the comparison group, $p = 0,010$. In patients of the main group, according to auscultation and ultrasound examination, intestinal peristalsis was restored earlier than in patients of the comparison group. According to laboratory data, significant differences were found in the levels of nitric oxide, which was higher in the main group (14 [11–20]

vs 8 [6–9] nmol/ml, $p = 0.0001$), the level of intestinal wall damage markers in the main group was significantly lower (intestinal fatty acid binding protein (0.130 [0.104–0.209] vs 0.203 [0.146–0.495] ng/ml, $p = 0.015$) and bacterial lipopolysaccharide binding protein (10.0 [7.40–28.16] vs 18.31 [12.09–24.12] ng/ml, $p = 0.044$)), and the levels of vasoconstrictor endothelin-1 were also lower in the main group (5.79 [4.35–12.64] vs 13.41 [5.71–21.27] pg/ml, $p = 0.041$) and the nitric oxide synthase enzyme inhibitor – asymmetric dimethylarginine (59.5 [51.7–72.8] vs 83.1 [69.1–99.1] ng/ml, $p = 0.001$).

Conclusions. Intraoperative inhalation of nitric oxide in patients with cardiovascular pathology has an intestinal protective effect (judging by clinical signs, laboratory and instrumental data) after long-term laparoscopic interventions, reduces the severity of vasoconstriction and reduces the length of stay in hospital.

Keywords: Nitric oxide, ischemia, reperfusion, organ protection, abdominal surgery.

For citation: Mandel I. A., Nogtev P. V., Alshoraihy A. A., Alexandrova M. V., Krylovskaya V. M., Pogosyan E. A., Mechtaeva M. A., Fedorova A. Yu., Kashakanova N. M., Bagdasarov P. S., Yavorovskiy A. G. Gastrointestinal tract protection with nitric oxide inhalation during laparoscopic interventions: a pilot study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 40–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-40-49>.

* Для корреспонденции:

Ирина Аркадьевна Мандель
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

* Correspondence:

Irina A. Mandel
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Введение

Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ), которая всегда сопровождается лапароскопические операции, может длиться до нескольких часов. ВБГ вызывает ишемию почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным последующим развитием дисфункции данных органов [1]. Следствием ВБГ может быть дисфункция сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, что приводит к увеличению летальности пациентов в критическом состоянии с 27% до 53% [14, 15]. При развитии ВБГ отмечено нарушение мезентериального кровообращения, вследствие которого развивается ишемия слизистой оболочки кишечника, снижающая барьерные свойства стенки кишки и облегчающая бактериальную транслокацию [11, 21, 23]. Причинами снижения диуреза в ответ на повышение внутрибрюшного давления (ВБД) служат длительная компрессия почечных вен и паренхимы, повышение почечного сосудистого сопротивления [6].

Во время лапароскопической операции повышенное ВБД механически сдавливает нижнюю полую вену, что ухудшает возврат крови к сердцу и приводит к венозному застою крови [5, 24]. Смещение диафрагмы краниально при высоком ВБД вызывает повышение внутригрудного давления [5], что впоследствии приводит к тахикардии и вынужденному увеличению сократимости миокарда, которые вызывают развитие сердечной недостаточности, особенно при наличии фоновой сердечно-сосудистой патологии [7, 24].

Восстановление кровотока после ишемии зачастую не является оптимальным и приводит к дополнительному реперфузионному повреждению клеток. Интраоперационное снижение биодоступности NO обуславливает системные расстройства микроциркуляции. Персистирующая вазоконстрикция, обусловленная дефицитом NO, в конечном счете может приводить к повреждению стенки кишки с последующей транслокацией бактерий и формированием сепсиса, миокардиальной и полиорганной дисфункции [25]. NO снижает

спонтанную активность гладкомышечных клеток тонкого кишечника [2].

Продукция достаточного уровня оксида азота (NO) обеспечивает адекватный кровоток во всех органах и тканях. Несмотря на противоречивость данных о роли эндогенного NO в механизмах органопroteкции, инсuffляция NO является перспективным направлением, что подкрепляется доказательствами моделирования экзогенным NO защитного действия на миокард, почки, печень, кишечник в экспериментальных и клинических исследованиях.

Результаты доклинических исследований показали, что NO может уменьшать ишемическо-реперфузионное повреждение мозга [10, 13, 19]. Наибольшее количество исследований проведено на основе моделей ишемическо-реперфузионного повреждения в сердечно-сосудистой хирургии [16, 18, 22]. Метаанализ 2019 г. подтвердил, что периоперационное введение NO ассоциируется со снижением риска развития острого почечного повреждения в кардиохирургии [9, 12]. Исследований в абдоминальной и иной некардиохирургии крайне мало и они преимущественно экспериментальные.

Цель исследования – изучение влияния ингаляционного оксида азота на состояние органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитие послеоперационных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших вмешательство на органах брюшной полости в условиях длительного карбоксиперитонеума.

Материалы и методы

Пилотное проспективное рандомизированное исследование, одобренное этическим комитетом, выполнено в отделении анестезиологии и реанимации университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета. Исследование включало 40 пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, перенесших лапароскопическое вмешательство на органах брюшной полости.

Основную группу составили 20 больных, которым с момента начала операции и перехода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Основная группа, <i>n</i> = 20	Группа сравнения, <i>n</i> = 20
Средний возраст, лет	71 [65; 74,5]	68 [64; 75]
Мужской пол, <i>n</i> (%)	9 (45)	10 (50)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3 [23,5; 32,4]	29,4 [23,0; 31,3]
Прием НПВС до операции, <i>n</i> (%)	8 (40)	11 (55)
<i>Сопутствующая патология</i>		
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	20 (100)	20 (100)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	4 (20)	4 (20)
ХОБЛ, <i>n</i> , (%)	1 (5)	1 (5)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	5 (25)	3 (15)
Атеросклероз артерий головного мозга, <i>n</i> (%)	2 (10)	3 (15)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	5 (25)	8 (40)
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	18 (90)	19 (95)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	2 (10)	3 (15)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, <i>n</i> (%)	2 (10)	1 (5)
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%)	12 (60)	5 (25)
Патология желудка или двенадцатиперстной кишки, <i>n</i> (%)	17 (85)	13 (65)
<i>Тип операции</i>		
Гемиколэктомия с расширенной лимфаденэктомией, <i>n</i> (%)	7 (35)	9 (45)
Гастрэктомия по Ру, <i>n</i> (%)	3 (15)	1 (5)
Резекция сигмовидной кишки с лимфаденэктомией, <i>n</i> (%)	5 (25)	3 (15)
Дистальная субтотальная резекция желудка с лимфаденэктомией D2 (формирование гастро-энтероанастомоза по Ру), <i>n</i> (%)	2 (10)	1 (5)
Гемигепатэктомия, <i>n</i> (%)	2 (10)	2 (10)
Проксимальная резекция желудка с реконструкцией по типу double-track, <i>n</i> (%)	1 (5)	4 (20)

Примечание: НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Различия между группами статистически не значимо. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), *p* между группами рассчитано методом Манна – Уитни или данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), *p* между группами рассчитано методом χ^2 или точного критерия Фишера.

ингаляцию оксида азота в дозе 40 ppm до окончания операции и перевода пациента на самостоятельное дыхание. Группа сравнения представлена 20 больными, которым проводили стандартное обеспечение оперативного вмешательства, клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Показанием к операции был онкологический процесс.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по типу и объему операции, длительности карбокси-перитонеума, характеру и степени выраженности сопутствующей патологии.

Критерии включения: наличие фоновой сердечно-сосудистой патологии вне обострения, более 2 баллов по индексу Ли, необходимость планового оперативного вмешательства путем лапароскопии.

Критерии исключения: экстренное оперативное вмешательство, хроническая почечная и печеночная недостаточность, синдром Золлингера – Эллисона, синдром Меллори – Вейса, анемия до операции, полиорганная недостаточность до операции.

С момента начала скрининга и рандомизации пациенты находились в рамках исследования на протяжении всего времени пребывания в стационаре.

Анестезию проводили следующим образом: в операционной всем пациентам в положении «лежа на спине» проводили индукцию анестезии севофлу-

раном вместо пропофола, что было выбрано из-за известного антипрекондиционирующего эффекта пропофола. Все пациенты были интубированы и переведены на ИВЛ с использованием наркозной станции Primus (Dräger Medical) с дыхательным объемом, рассчитанным на 6 мл/кг идеальной массы тела, частотой дыхания и положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР) 5–14 см H₂O (в зависимости от этапа операции) и FiO₂ до достижения целевых значений PaO₂ 80–120 мм рт. ст. и PaCO₂ 35–45 мм рт. ст. Анестезию поддерживали методом низкого потока севофлураном 1 МАК, инфузией фентанила 0,1–0,3 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, мышечной релаксацией 0,3–0,4 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ рокурония бромидом. Непрерывно контролировали сатурацию с помощью пульсоксиметра (SpO₂) и проводили капнографию. Мониторировали артериальное давление с помощью манжеты. Правая внутренняя яремная вена была катетеризирована (7F Certofix). Мочевой пузырь был катетеризирован катетером Фолея 14 или 16 Fr. Глубину анестезии контролировали би-спектральным индексом (анестезию поддерживали на уровне 40–60). Газы артериальной и венозной крови измеряли в начале операции, в конце операции, через 12 и 24 часа после операции. Изменяли кислотно-основное состояние и ионограмму

Таблица 2. Характеристика интраоперационного этапа
Table 2. Characteristics of the intraoperative stage

Показатель	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	p
Гемоглобин исходно, г/л	115 [98–128]	117 [97–131]	0,626
Гемоглобин, г/л после операции	106 [101–121]	111 [102–118]	0,503
Объем кровопотери, мл	150 [100–300]	150 [100–300]	0,675
Потребность в норадреналине, л (%)	3 (15)	4 (20)	0,976
Лактат, ммоль/л	1,1 [1,0–1,9]	0,9 [0,7–1,7]	0,748

плазмы крови (рН, бикарбонат, лактат, глюкоза, натрий, калий, ионизированный кальций, хлор). Среднее артериальное давление поддерживали на уровне 60–80 мм рт. ст.; центральная температура тела составляла 35,5–36,6 °С; уровень гемоглобина поддерживали выше 8 г/дл. Для гемодинамической поддержки (для поддержания среднего артериального давления 60–80 мм рт. ст.) в интра- и послеоперационный период использовали норадреналин (в дозе 0,1–0,3 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹). Исследование ЖКТ после операции включало время до появления аппетита, оценку нормализации перистальтики кишечника при помощи аускультации и ультразвукового исследования (УЗИ).

Ингаляцию оксида азота проводили с помощью аппарата для терапии оксидом азота АИТ-NO-01 («Тианокс») производства РФЯЦ-ВНИИЭФ (предприятие Госкорпорации «Росатом»), которую начинали сразу после интубации трахеи и начала ИВЛ. Аппарат «Тианокс» предназначен для производства из окружающего воздуха и доставки газовой смеси, содержащей оксид азота (NO), в дыхательный контур пациента и мониторинга концентрации NO и NO₂ в дыхательной смеси, подаваемой пациенту. В дыхательный контур на линию вдоха подсоединяли линию подачи оксида азота и линию детекции концентрации оксида и диоксида азота (согласно инструкции к аппарату). В течение всей операции поддерживали целевую концентрацию оксида азота 40 ppm, контролировали уровень диоксида азота в дыхательном контуре (менее 2%), а также уровень метгемоглобина в крови. Ингаляции прекращали в конце операции и переводили пациента под наблюдение в отделение реанимации и интенсивной терапии. Проводили мониторинг уровня метгемоглобина через три часа от начала ингаляции оксидом азота.

Конечные точки исследования: первичная конечная точка – количество послеоперационных осложнений; вторичные конечные точки: продолжительность пребывания в стационаре (дни), длительность ИВЛ (часы), продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (дни), динамика концентрации биомаркеров повреждения органов через 12 часов после операции.

Статистический анализ данных проведен в программе SPSS 26.00 (IBM SPSS Statistics, США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка.

Сравнения двух групп проводили с помощью критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента, в зависимости от распределения данных. Непрерывные и категориальные переменные были представлены как медиана (межквартильный размах, IQR) или n (%) в зависимости от типа данных. Анализ внутригрупповых различий данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона или Фридмана. Для оценки значимости различий между категориальными переменными применяли тесты χ^2 (2×2) с поправкой Йетса или точный критерий Фишера (при менее 5 наблюдений) для попарного сравнения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ ROC (Receiver Operating Characteristic) проводили для оценки прогностической ценности факторов, а также точки отсечения, чувствительности и специфичности для каждого фактора, который независимо связан с исходом терапии.

Результаты

Перед оперативным вмешательством из 20 больных основной группы у 17 (85%) выявлены патологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: атрофический гастрит, катаральные и рубцовые изменения. В группе сравнения подобные изменения обнаружены у 13 (65%) пациентов.

Длительность операции в основной группе составила 240 [145; 258] мин, в группе сравнения – 230 [165; 270] мин, $p = 0,405$. Длительность карбоксиперитонеума в основной группе составила 168 [145; 185] мин, в группе сравнения 164 [124; 183,5] мин, $p = 0,534$. Пациенты были сопоставимы по особенностям и сложности оперативного вмешательства и интраоперационных показателей. Характеристика интраоперационного этапа представлена в табл. 2.

Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в динамике представлена в табл. 3 и на рис. 1–4.

Характеристика послеоперационного периода представлена в табл. 4. Выявлены статистически значимые различия по длительности пребывания в стационаре: 11 [8–13] в основной группе против 14 [10,5–21,0] в группе сравнения, $p = 0,010$.

Показатели моторной функции ЖКТ у пациентов различались. Так, у пациентов основной группы, по данным аускультации и УЗИ (проводимым каждый час с момента поступления в отделение реанима-

Таблица 3. Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в динамике
Table 3. Dynamics of Laboratory and instrumental data

Показатель	Основная группа, n = 20	Группа сравнения, n = 20	p
NO, nmol/ml исходно	21 [13–29]	17 [10–24]	0,390
NO, nmol/ml после операции	14 [11–20]	8 [6–9]	0,0001
Тропонин Т, пг/мл исходно	4,29 [4,29–5,20]	5,1 [4,29–10,86]	0,130
Тропонин Т, пг/мл после операции	4,29 [4,29–4,45]	4,29 [4,29–10,86]	0,196
ADMA, нг/мл исходно	74,1 [40,5–90,4]	78,6 [67,3–108,3]	0,111
ADMA, нг/мл после операции	59,5 [51,7–72,8]	83,1 [69,1–99,1]	0,001
I-FABP, нг/мл исходно	0,112 [0,085–0,148]	0,130 [0,102–0,147]	0,376
I-FABP, нг/мл после операции	0,130 [0,104–0,209]	0,203 [0,146–0,495]	0,015
ET-1, пг/мл исходно	3,57 [2,71–6,02]	4,02 [2,71–6,98]	0,789
ET-1, пг/мл после операции	5,79 [4,35–12,64]	13,41 [5,71–21,27]	0,041
LBP, нг/мл исходно	8,11 [4,16–12,36]	10,71 [8,01–13,95]	0,196
LBP, нг/мл после операции	10,0 [7,40–28,16]	18,31 [12,09–24,12]	0,044
Креатинин, мкмоль/л исходно	85 [76,5–95,0]	87,5 [73,3–104,8]	0,774
Креатинин, мкмоль/л после операции	68 [59,1–85,5]	94,1 [73,5–105,1]	0,008
Общий белок, г/л исходно	68 [65–71,5]	70 [63,5–72,8]	0,639
Общий белок, г/л после операции	64 [60,5–70,5]	61 [54,0–62,0]	0,055
ФВЛЖ, % до операции	63 [59,5–66,5]	60 [57,5–63,0]	0,087
ФВЛЖ, % после операции	65,5 [58,5–69,8]	63 [61,0–66,0]	0,461
КДО, мл до операции	100 [84–114]	99 [79–125]	0,999
КДО, мл после операции	90 [81–105]	85 [74–94]	0,230
КСО, мл до операции	34,5 [30,5–42,5]	40 [28,8–54,3]	0,552
КСО, мл после операции	33 [24,8–42,3]	32 [25,0–34,0]	0,385
ДЛА, мм рт. ст. до операции	29 [22–33]	24 [21,5–27,0]	0,122
ДЛА, мм рт. ст. после операции	30 [25,5–35,0]	28,5 [25,5–32,3]	0,651

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечно-систолический объем левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка; ДЛА – давление в легочной артерии; ADMA – асимметричные диметиларгинин (Asymmetrical Dimethylarginine); I-FABP – кишечный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal Fatty Acid Binding Protein); ET-1 – эндотелин-1; LBP – белок, связывающий липополисахарид бактерий (Lipopolysaccharide Binding Protein). Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля), p между группами рассчитано методом Манна – Уитни или данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), p* – внутригрупповые различия данных в динамике рассчитаны методом Вилкоксона. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

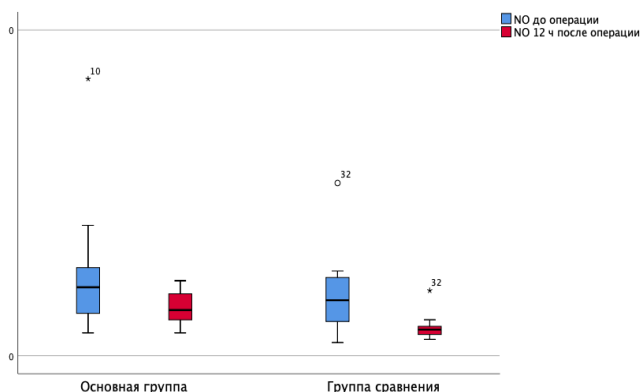


Рис. 1. Уровень оксида азота до операции и через 12 часов после операции в группах сравнения (μmol/ml): жирная линия – медиана; ящики – 25–75 кватили; усы – 95% доверительный интервал; кружок и звездочка – выпадающие значения

Fig. 1. Nitric oxide levels before surgery and 12 hours after surgery in comparison groups (μmol/ml): bold line – median; boxes – 25–75 quartiles; whiskers – 95% confidence interval; circle and asterisk – outliers

ции), раньше восстанавливалась перистальтика кишечника (через 1 [1–2] часа после операции), чем у пациентов группы сравнения (через 3 [1–4] часа после операции), $p = 0,076$. Не было ни одного случая послеоперационной тошноты и рвоты. Также у пациентов основной группы раньше появлялся аппетит.

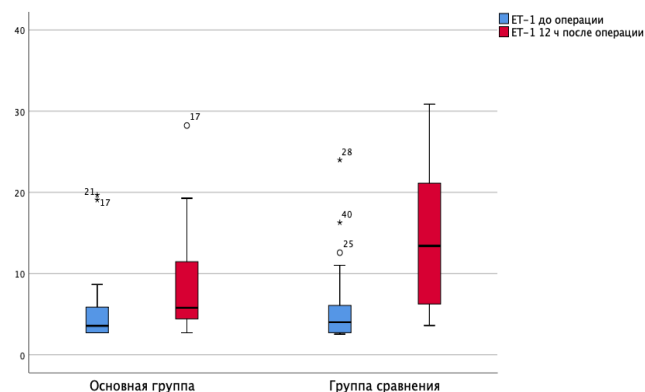


Рис. 2. Уровень эндотелина-1 до операции и через 12 часов после операции в группах сравнения (pg/ml): жирная линия – медиана; ящики – 25–75 кватили; усы – 95% доверительный интервал; кружок и звездочка – выпадающие значения

Fig. 2. Endothelin-1 levels before surgery and 12 hours after surgery in comparison groups (pg/ml): bold line – median; boxes – 25–75 quartiles; whiskers – 95% confidence interval; circle and asterisk – outliers

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ эффективности применения ингаляционного оксида азота у пациентов, перенесших операцию в условиях длительного карбо-

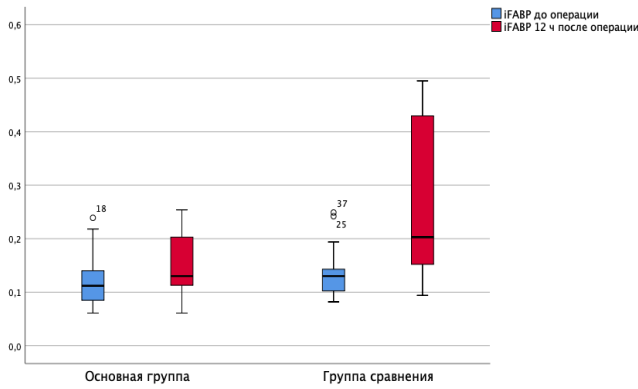


Рис. 3. Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) до операции и через 12 часов после операции в группах сравнения (нг/мл): жирная линия – медиана; ящики – 25–75 квартили; усы – 95% доверительный интервал; кружок и звездочка – выпадающие значения
Fig. 3. Intestinal Fatty Acid Binding Protein levels before surgery and 12 hours after surgery in comparison groups (ng/ml): bold line – median; boxes – 25–75 quartiles; whiskers – 95% confidence interval; circle and asterisk – outliers

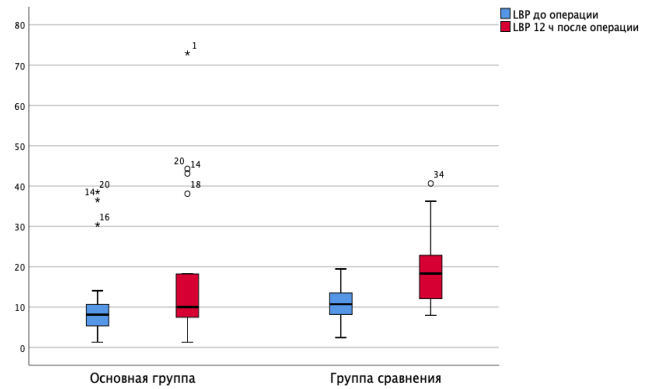


Рис. 4. Уровень белка, связывающего липополисахарид бактерий (Lipopolysaccharide Binding Protein) до операции и через 12 часов после операции в группах сравнения (нг/мл): жирная линия – медиана; ящики – 25–75 квартили; усы – 95% доверительный интервал; кружок и звездочка – выпадающие значения
Fig. 4. The level of bacterial lipopolysaccharide binding protein (Lipopolysaccharide Binding Protein) before surgery and 12 hours after surgery in the comparison groups (ng/ml): bold line – median; boxes – 25–75 quartiles; whiskers – 95% confidence interval; circle and asterisk – outliers

Таблица 4. Характеристика послеоперационного периода
Table 4. Characteristics of the postoperative period

Показатель	Основная группа, n = 20	Группа сравнения, n = 20	p
Осложнения (суммарно)*, n (%)	1 (5)	1 (5)	0,942
Длительность ИВЛ, часы, Ме [25;75]	5 [3,8–7,8]	6,5 [4–14]	0,124
Количество дней в реанимации, часы, Ме [25; 75]	20,5 [17,3–23,0]	19 [16–20]	0,178
Длительность госпитализации, дни	11 [8–13]	14 [10,5–21,0]	0,010
Летальность, n (%)	0	0	–

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, статистическая обработка результатов выполнена с применением U-критерия Манна – Уитни или хи-квадрат, в зависимости от типа данных. * – осложнения включали сердечную недостаточность с потребностью в катехоламиновой поддержке, фибрилляцию предсердий, несостоятельность кишечного анастомоза, пневмонию, острую почечную недостаточность, ревизию по поводу кровотечения.

кисперитонеума на фоне сердечно-сосудистой патологии. Для предотвращения осложнений со стороны ЖКТ у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов рекомендуется ранний перевод больных на самостоятельное дыхание с активизацией, а также тщательный контроль за антикоагулянтной терапией и мониторинг функции почек. Для профилактики осложнений также необходимо учитывать сердечный индекс, дозы инотропных и вазопрессорных препаратов, кровопотерю.

В нашем исследовании предложена тактика интестинопротекции у пациентов с фоновой сердечно-сосудистой патологией, перенесших операцию на органах ЖКТ в условиях карбоксиперитонеума с помощью ингаляции оксида азота в интраоперационный период. По данным литературы, наиболее чувствительной к постперфузионной ишемии и гипоксии является стенка ЖКТ, особенно слизистая оболочка антрального отдела желудка. Ишемия слизистой оболочки ЖКТ характеризуется активацией анаэробного метаболизма, увеличением кислородной задолженности и развитием ацидоза в ее подслизистом слое [1, 3, 15, 23].

Экспериментально показано, что уже через 4 часа изолированной ВБД до 25 мм рт. ст. происходит транслокация бактерий через кишечную стенку, а через сутки барьерная функция кишечника снижается даже при ВБД 15 мм рт. ст. [3]. Степень повреждения будет зависеть не только от длительности ВБД, но и от преморбидного фона каждого пациента и сопутствующей патологии. Особенно усугубит прогноз наличие атеросклеротического поражения сосудов, что создает предоперационный фон для гипоперфузии висцеральных органов, которые в силу особенностей васкуляризации, анатомического строения и функционирования ЖКТ очень чувствительны к малейшим нарушениям перфузионного давления и к развитию системной воспалительной реакции, которая в дальнейшем приведет к увеличению проницаемости сосудистой стенки, формированию трансапиллярной утечки жидкости и интерстициального отека тканей, что и является началом органной дисфункции. Поскольку кишечник является органом, особенно чувствительным к повреждению типа «ишемия-реперфузия», он может служить модулятором полиорганной недостаточности [17]

i-FABP является высокочувствительным маркером ишемии кишечника [8]. Нами выявлены различия в содержании i-FABP у пациентов до и после операции, а также отличия между группами сравнения. Полученные результаты согласуются с данными литературы [4, 20].

LBP (растворимый белок острой фазы, который связывается с бактериальным липополисахаридом для активации иммунного ответа) синтезируется печенью, жировой тканью и клетками кишечника. По нашим данным, в послеоперационном периоде LBP был значимо повышен, особенно в группе сравнения, что может свидетельствовать о большей сохранности стенки кишечника у пациентов основной группы.

Исследование содержания асимметричного диметиларгинина в крови применяется для оценки риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений у пациентов высокого риска (при наличии атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета и др.). АДМА является ингибитором фермента синтазы оксида азота. При блокировке синтеза NO происходит сужение просвета кровеносных сосудов, увеличивается агрегация тромбоцитов, адгезия моноцитов. Повышение уровня АДМА в плазме крови является маркером высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих от различной висцеральной патологии. По нашим данным исходно одинаковый уровень АДМА после операции становился статистически значимо выше в группе сравнения, что вместе с низким уровнем оксида азота дополнительно ухудшает перфузию тканей, особенно в сочетании с высоким уровнем вазоконстриктора ET-1.

Восполнение NO посредством терапевтического ингаляционного введения может служить для снижения реперфузионного повреждения у пациентов группы высокого риска развития послеоперационных осложнений. Ишемически-реперфузионное повреждение является основным механизмом

послеоперационной органной дисфункции при длительных лапароскопических вмешательствах. NO-опосредованная защита при ишемическо-реперфузионном повреждении может осуществляться посредством нескольких механизмов, включая цитопротекцию, противовоспалительные эффекты, модуляцию митохондриального дыхания, антиоксидантные эффекты и поддержание вазомоторного тонуса [10].

Для контроля безопасности проведения процедуры мониторируют следующие показатели: ЭКГ, АД, пульсоксиметрию, капнографию, уровень диоксида азота и метгемоглобина. Их значения в период наблюдения не выходили за пределы нормы.

В основной группе пациентов моторика ЖКТ восстанавливалась раньше, чем в группе сравнения. Это имеет особое значение для пациентов, страдающих ИБС, ввиду необходимости приема большого количества лекарственных препаратов, в том числе влияющих на свертывающую систему крови. В основной группе пациентов был значимо ниже срок пребывания в стационаре. Таким образом, ингаляционный оксид азота с контролем уровня диоксида азота и метгемоглобина позволяет повысить резистентность организма к операционному стрессу у пациентов с сердечно-сосудистой патологией во время лапароскопической операции.

Выводы

1. Применение ингаляционного оксида азота в дозе 40 ppm является безопасным.
2. Интраоперационная ингаляция оксида азота у пациентов с сердечно-сосудистой патологией оказывает интестинопротективное действие (судя по клиническим признакам, лабораторным и инструментальным данным) после длительных лапароскопических вмешательств, снижает выраженность вазоконстрикции и уменьшает длительность госпитализации.

Конфликт интересов. Яворовский А. Г. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2017 г., но к 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. Yavorovskiy A. G. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2017, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Подачин П. В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 70, № 7. – С. 41–50.
2. Дударь А. И. Открытие и исследования оксида азота в биологических системах: ретроспективный анализ // Наука. Мысль: электронный периодический журнал. – 2015. – Т. 6. – С. 8–13.
3. Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э. Коррекция микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при синдроме внутрибрюшной гипертензии (экспериментальное исследование) // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 5.
4. Ефремов С. М., Пономарев Д. Н., Шмырев В. А. и др. Профилактика повреждения кишечника с использованием глутамина при кардиохирургических операциях // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 4. – С. 19–23. <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2014-3-19-23>.
5. Третьякова Е. П., Шень Н. П. Влияние энтерального повреждения на гемодинамические показатели и выраженность полиорганной недостаточности при сепсисе // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 1. – С. 84–86.
6. Туктамышев В. С., Касатова Е. Ю., Няшин Ю. И. Исследование зависимости между давлением выдыхаемого воздуха и внутрибрюшным давлением человека // Российский журнал биомеханики. – 2015. – № 1. – С. 73–78.
7. Gong G., Wang P., Ding W. et al. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome // Journal of Intensive Surgery. – 2009. – № 22. – P. 362–367. <http://doi.org/10.1080/08941930903214719>.
8. Grimaldi D., Guivarch E., Neveux N. et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients // Resuscitation. – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 60–65. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.010>.
9. Hu J., Spina S., Zadek F. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // Ann. Intensive Care. – 2019. – Vol. 9. – P. 1–11. <http://doi.org/10.1186/s13613-019-0605-9>.
10. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: a literature review // Brain Circ. – 2020. – Vol. 6. – P. 248–253. http://doi.org/10.4103/bc.bc_69_20.
11. Leclerc B., Salomon Du Mont L., Parmentier A. et al. Abdominal compartment syndrome and ruptured aortic aneurysm. Validation of a predictive test (SCA-AAR) // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 25. – P. 1–5. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011066>.
12. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 198. – P. 1279–1287. <http://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>.
13. Lenz I. J., Plesnila N., Terpolilli N. A. Role of endothelial nitric oxide synthase for early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice // J. Cerebr. Blood Flow Metabol. – 2021. – Vol. 41. – P. 1669–1681. <http://doi.org/10.1177/0271678X20973787>.
14. Maddison L., Starkopf J., Blaser R. A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: does it matter? // Critical Care Medicine. – 2016. – № 5. – P. 96–102. <http://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.96>.
15. Malbrain M. L., Chiumello D., Cesana B. M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the make-up project World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!) // Minerva anesthesiologia. – 2014. – № 3. – P. 293–306.
16. Minamishima S., Kida K., Tokuda K. et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 1645–1653. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395>.
17. Moore R. M., Muir W. W., Granger D. N. Mechanisms of gastrointestinal ischemia-reperfusion injury and potential therapeutic interventions: a review and its implications in the horse // J Vet Intern Med. – 1995. – Vol. 9, № 3. – P. 115–132. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03285.x>.
18. Morgan R. W., Sutton R. M., Karlsson M. et al. Pulmonary vasodilator therapy in shock-associated cardiac arrest // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 197. – P. 905–912. <http://doi.org/10.1164/rccm.201709-1818OC>.
19. Pastor P., Curvello V., Hekierski H. et al. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive K channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury // Brain Res. – 2019. – Vol. 1711. – P. 1–6. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.01.008>.

REFERENCES

1. Gelfand B. R., Protsenko D. N., Podachin P. V. et al. Intra-abdominal hypertension syndrome: state of the problem. *Emergency Medicine*, 2015, vol. 70, no. 7, pp. 41–50. (In Russ.).
2. Dudar A. I. Opening and study of nitrogen oxide in biological systems: Retrospective analysis of science. *Thought: Electronic periodical magazine*, 2015, vol. 6, pp. 8–13. (In Russ.).
3. Mikhailichenko V. Yu., Karakursakov N. E. Correction of microcirculatory disorders in the intestinal wall in intra-abdominal hypertension syndrome (experimental study). *Modern problems of science and education*, 2015, no. 4, pp. 5. (In Russ.).
4. Efremov S. M., Ponomarev D. N., Shmyrev V. A. et al. Prevention of intestinal damage using glutamine in cardiac surgery. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*, 2014, no. 4, pp. 19–23. (In Russ.). <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2014-3-19-23>.
5. Tretyakova E. P., Shen N. P. The effect of enteric damage on hemodynamic indicators and the severity of multiple organ failure in sepsis. *University Medicine of the Urals*, 2016, no. 1, pp. 84–86. (In Russ.).
6. Tuktamyshv V. S., Kasatova E. Yu., Nyashin Yu. I. The study of the dependence between the pressure of exhaled air and the intra-abdominal pressure of a person. *Russian Journal of Biomechanics*, 2015, no. 1, pp. 73–78. (In Russ.).
7. Gong G., Wang P., Ding W. et al. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *Journal of Intensive Surgery*, 2009, no. 22, pp. 362–367. <http://doi.org/10.1080/08941930903214719>.
8. Grimaldi D., Guivarch E., Neveux N. et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*, 2013, vol. 84, no. 1, pp. 60–65. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.010>.
9. Hu J., Spina S., Zadek F. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann. Intensive Care*, 2019, vol. 9, pp. 1–11. <http://doi.org/10.1186/s13613-019-0605-9>.
10. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: a literature review. *Brain Circ*, 2020, vol. 6, pp. 248–253. http://doi.org/10.4103/bc.bc_69_20.
11. Leclerc B., Salomon Du Mont L., Parmentier A. et al. Abdominal compartment syndrome and ruptured aortic aneurysm. Validation of a predictive test (SCA-AAR). *Medicine*, 2018, vol. 97, no. 25, pp. 1–5. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011066>.
12. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2018, vol. 198, pp. 1279–1287. <http://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>.
13. Lenz I. J., Plesnila N., Terpolilli N. A. Role of endothelial nitric oxide synthase for early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*, 2021, vol. 41, pp. 1669–1681. <http://doi.org/10.1177/0271678X20973787>.
14. Maddison L., Starkopf J., Blaser R.A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: does it matter? *Critical Care Medicine*, 2016, no. 5, pp. 96–102. <http://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.96>.
15. Malbrain M. L., Chiumello D., Cesana B. M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the make-up project World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). *Minerva anesthesiologia*, 2014, no. 3, pp. 293–306.
16. Minamishima S., Kida K., Tokuda K. et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation*, 2011, vol. 124, pp. 1645–1653. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395>.
17. Moore R. M., Muir W. W., Granger D. N. Mechanisms of gastrointestinal ischemia-reperfusion injury and potential therapeutic interventions: a review and its implications in the horse. *J Vet Intern Med*, 1995, vol. 9, no. 3, pp. 115–132. <http://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03285.x>.
18. Morgan R. W., Sutton R. M., Karlsson M. et al. Pulmonary vasodilator therapy in shock-associated cardiac arrest. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2018, vol. 197, pp. 905–912. <http://doi.org/10.1164/rccm.201709-1818OC>.
19. Pastor P., Curvello V., Hekierski H. et al. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive K channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury. *Brain Res*, 2019, vol. 1711, pp. 1–6. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.01.008>.

20. Piton G., Belin N., Barrot L. et al. Enterocyte damage: a piece in the puzzle of post-cardiac arrest syndrome // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 438–444. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000440>.
21. Salim S. Y., Young P. Y., Churchill T. A. et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients // *Journal Surgery Resuscitation*. – 2017. – Vol. 209. – P. 258–265. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2016.07.017>.
22. 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. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.
23. Shaheen A. W., Crandall M. L., Nicolson N. G. et al. Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes // *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. – 2015. – № 9. – P. 72–76. <http://doi.org/10.4103/0974-2700.179452>.
24. Shida M., Kitajimaa Y., Tanakab M. et al. A case of abdominal compartment syndrome derived from simple elongated sigmoid colon in an elderly man // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2016. – Vol. 26. – P. 128–130. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.07.04>.
25. Teodoro J. S., Da Silva R. T., Machado I. F. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: the crucial role of mitochondria // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 688. <http://doi.org/10.3390/cells11040688>.
20. Piton G., Belin N., Barrot L. et al. Enterocyte damage: a piece in the puzzle of post-cardiac arrest syndrome. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 5, pp. 438–444. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000440>.
21. Salim S. Y., Young P. Y., Churchill T. A. et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *Journal Surgery Resuscitation*, 2017, vol. 209, pp. 258–265. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2016.07.017>.
22. 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. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.
23. Shaheen A. W., Crandall M. L., Nicolson N. G. et al. Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 2015, no. 9, pp. 72–76. <http://doi.org/10.4103/0974-2700.179452>.
24. Shida M., Kitajimaa Y., Tanakab M. et al. A case of abdominal compartment syndrome derived from simple elongated sigmoid colon in an elderly man. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2016, vol. 26, pp. 128–130. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.07.04>.
25. Teodoro J. S., Da Silva R. T., Machado I. F. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: the crucial role of mitochondria. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 688. <http://doi.org/10.3390/cells11040688>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России,
115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Мандель Ирина Аркадьевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-9437-6591, SPIN-код 7778-2184

Ногтев Павел Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: p_naii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880,
SPIN-код: 2803-6502

Альшурахи Асил

аспирант кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: alshoraihyaseel@gmail.com,
ORCID: 0009-0007-7206-7617, Author ID: 58980216400

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
28, Orekhovy blvd, Moscow, Russia, 115682

Mandel Irina A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-9437-6591.

Nogtev Pavel V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: p_naii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880.

Alshoraihy Aseel

Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: alshoraihyaseel@gmail.com,
ORCID: 0009-0007-7206-7617, Author ID: 58980216400.

Александрова Мария Валерьевна

ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии,
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский
Университет).

E-mail: aleksandrova_m_v@student.sechenov.ru, ORCID:
0009-0002-7403-7503, SPIN-код: 7911-7603

Крыловская Валерия Михайловна

студентка 6 курса ИМК им. Н. В. Склифосовского, Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

E-mail: trial.vmk@gmail.com, ORCID 0009-0000-5434-2434.

Погосян Элина Ашотовна

студентка 6 курса ИМК им. Н. В. Склифосовского, Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

E-mail: pogosyanelina02@gmail.com,
ORCID: 0009-0004-5571-8682.

Мечтаева Мария Андреевна

студентка 6 курса ИМК им. Н. В. Склифосовского, Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

E-mail: mmetchtaeva@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-1930-1304.

Федорова Алина Юрьевна

зав. лабораторией-врач клинической лабораторной
диагностики, Межклиническая биохимическая
лаборатория Клинического центра имени И. М. Сеченова.

E-mail: fedorova_a_yu@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-8283-5359

Кашаканова Наталья Михайловна

руководитель централизованной лабораторно-
диагностической службы Клинического центра имени
И. М. Сеченова.

E-mail: kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0009-0009-9879-2117

Багдасаров Павел Сергеевич

ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии,
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский
Университет).

E-mail: pbagdasarov@inbox.ru, ORCID 0000-0002-1917-7493,
Author ID: 57217016427

Яворовский Андрей Георгиевич

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-
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, SPIN-код 1343-9793

Alexandrova Mariya V.

Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and
Intensive Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).

E-mail: aleksandrova_m_v@student.sechenov.ru, ORCID:
0009-0002-7403-7503.

Krylovskaya Valeria M.

6th year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical
Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).

E-mail: trial.vmk@gmail.com, ORCID: 0009-0000-5434-2434.

Pogosyan Elina A.

6th year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical
Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).

E-mail: pogosyanelina02@gmail.com,
ORCID 0009-0004-5571-8682.

Mechtaeva Mariya A.

6th year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical
Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).

E-mail: mmetchtaeva@yandex.ru, ORCID 0009-0007-1930-1304.

Fedorova Alina Yu.

Head of the Laboratory – Physician of Clinical Laboratory
Diagnostics, Interclinical Biochemical Laboratory
of the I. M. Sechenov Clinical Center.

E-mail: fedorova_a_yu@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-8283-5359.

Kashakanova Nataliya M.

Head of the Centralized Laboratory and Diagnostic Service
of the I. M. Sechenov Clinical Center.

E-mail: kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0009-0009-9879-2117.

Bagdasarov Pavel S.

Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University).

E-mail: pbagdasarov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1917-7493,
Author ID: 57217016427

Yavorovskiy Andrey G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-5103-0304, SPIN-код 1343-9793



Применение нейрометаболического препарата для профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста, оперированных на пояснично-крестцовом отделе позвоночника

Н. А. ЛЕСТЕВА*, Н. В. ДРЯГИНА, Н. С. ДОМНИНА, А. А. НИКИФОРОВА, Л. С. КИСЕЛЕВА, А. Н. КОНДРАТЬЕВ

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

Поступила в редакцию 01.12.2024 г.; дата рецензирования 10.12.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить влияние периоперационного применения нейрометаболического препарата «Цитофлавин» на динамику биомаркеров повреждения головного мозга и взаимосвязь данных показателей с частотой ПОКД у пожилых пациентов, перенесших операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Материалы и методы. Пациенты разделены на две группы: в 1-й группе ($n = 10$) вводили цитофлавин (раствор для внутривенного введения) в периоперационном периоде; во 2-й группе ($n = 9$) цитофлавин не вводили. Проводили опрос больных по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА) и оценку по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Выполняли транскраниальную доплерографию для оценки скоростных показателей в интракраниальных артериях. Анализировали уровни лабораторных показателей в крови: матричной металлопротеиназы (ММР-9), нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейронспецифической енолазы (NSE), протеина S-100 (S-100), антител к N-метил-D-аспаратным рецепторам (NMDAR), C-реактивного белка (СРБ), лактата, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Исследования проводили: 1) за день до операции; 2) интраоперационно на этапе гемостаза; 3) в первые сутки после операции.

Результаты. Значимых изменений по результатам тестирования по шкале МоСА не было. Уровень BDNF снижался в интраоперационном периоде, возвращаясь к исходным показателям в первые послеоперационные сутки в обеих исследуемых группах. Концентрация NSE повышалась во время операции, возвращаясь к исходным показателям в контрольной группе и снижалась ниже исходных показателей в основной группе. Протеин S-100 повышался в контрольной группе в первые послеоперационные сутки. Колебания показателей маркеров повреждения мозга в обеих исследуемых группах не выходили за пределы референсных значений.

Заключение. Периоперационное применение препарата «Цитофлавин» у пожилых пациентов, перенесших операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, не оказало значимого влияния на динамику биомаркеров повреждения головного мозга; не было выявлено взаимосвязи данных показателей с возникновением ПОКД на основании тестирования больных по шкале МоСА.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, биомаркеры повреждения мозга, нейрометаболический препарат

Для цитирования: Лестева Н. А., Дрягина Н. В., Домнина Н. С., Никифорова А. А., Киселева Л. С., Кондратьев А. Н. Применение нейрометаболического препарата для профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста, оперированных на пояснично-крестцовом отделе позвоночника // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 50–59. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-50-59>.

The use of a neurometabolic drug for the prevention of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients operated on the lumbosacral spine

NATALIYA A. LESTEVA*, NATALIYA V. DRYAGINA, NATALIYA S. DOMNINA, LILIYA S. KISELEVA, ANNA A. NIKIFOROVA, ANATOLY N. KONDRATYEV

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

Received 01.12.2024; review date 10.12.2024

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effect of perioperative use of the neurometabolic drug Cytoflavin on the dynamics of biomarkers of brain damage and the relationship of these indicators with the frequency of POCD in elderly patients who underwent surgery on the lumbosacral spine.

Materials and methods. Patients were divided into two groups: patients in the first group were injected with Cytoflavin (solution for intravenous administration) in the perioperative period; in the second group, Cytoflavin was not administered. Patients were surveyed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and the National Institutes of Health (NIHSS) Stroke Scale. Transcranial Dopplerography was performed to assess velocity parameters in intracranial arteries. The levels of laboratory parameters in the blood were analyzed: matrix metalloproteinase (MMP-9), brain neurotrophic factor (BDNF), neuron-specific enolase (NSE), protein S-100 (S-100), antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR), C-reactive protein (CRP), lactate, lactate dehydrogenase (LDH). The studies were conducted at several points: 1 – the day before surgery; 2 – intraoperatively at the stage of hemostasis; 3 – the next day after surgery.

Results. There were no significant changes in the MoCA test results. The BDNF level decreased in the intraoperative period, returning to baseline values on the first postoperative day in both study groups. The concentration of NSE increased during surgery, returning to baseline values in the control group and decreased below baseline values in the main group. The S-100 protein increased in the control group on the first postoperative day. Fluctuations in the indicators of markers of brain damage in both study groups did not exceed the reference values.

Conclusion. Perioperative use of Cytoflavin in elderly patients who underwent surgery on the lumbosacral spine had no significant effect on the dynamics of biomarkers of brain damage; no relationship between these indicators and the occurrence of POCD was found based on testing of patients on the MoCA scale.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, biomarkers of brain damage, neurometabolic therapy

For citation: Lesteva N. A., Dryagina N. V., Domnina N. S., Kiseleva L. S., Nikiforova A. A., Kondratyev A. N. The use of a neurometabolic drug for the prevention of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients operated on the lumbosacral spine. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 50–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-50-59>.

* Для корреспонденции:

Наталья Александровна Лестева
E-mail: lesteva_NA@almazovcentre.ru

* Correspondence:

Nataliya A. Lesteva
E-mail: lesteva_NA@almazovcentre.ru

Введение

Проблема послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов пожилого возраста остается актуальной и потенциально представляет особую опасность для больных нейрохирургического профиля. Факторы, вызывающие ПОКД, могут потенцировать исходный патологический процесс в центральной и периферической нервной системе. ПОКД может возникать у пациентов с отсутствием каких-либо исходных изменений функции центральной нервной системы (ЦНС), частота ее возникновения составляет от 25 до 40% по данным разных авторов [12, 17]. Логично предположить, что у пациентов с исходными изменениями ЦНС многофакторное влияние хирургического вмешательства с большей вероятностью делает этих больных наиболее уязвимыми к развитию ПОКД. Исследование механизмов развития ПОКД важно для разработки подходов к ее профилактике, созданию эффективных терапевтических стратегий и реабилитации [4, 3]. На частоту возникновения и степень выраженности ПОКД оказывает влияние большое количество как периоперационных факторов (стресс, повреждение тканей, болевой синдром, периоперационная гипотензия, кровопотеря), так и фоновых заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, алкоголизм, нарушения питания и другие). В генезе ПОКД значительная роль отводится нейровоспалению, митохондриальной дисфункции, повреждению гематоэнцефалического барьера, синаптическому повреждению. Так, под воздействием различных периоперационных факторов происходит активация микроглии, что сопровождается мощным иммунным ответом с высвобождением провоспалительных цитокинов, это, в свою очередь, способствует нарушению функционирования нейронов и развитию когнитивных нарушений [11, 15, 16, 18]. Помимо этого, установлено, что общая анестезия вызывает повышение проницаемости мембран митохондрий, приводя к их дисфункции, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы, запуская в итоге процессы апоптотической гибели нейрона через активацию каспаз [19].

Принято считать, что ПОКД представляет собой синдром, клинически характеризующийся нарушением когнитивных функций (одной или несколькими), подтвержденным данными нейропсихологического тестирования, проведенного до и после операции [13, 14]. Существует большое количество работ, посвященных тем или иным видам фармакологической периоперационной профилактики воз-

никновения ПОКД. Так, M. Bricourt et al. (1990) получили положительные результаты от применения препарата «Цитиколин» у пациентов, перенесших кардиохирургические, нейрохирургические, ортопедические вмешательства – у них отмечено улучшение показателей когнитивных функций [7]. В другом исследовании получен положительный результат при применении церебролизина в виде уменьшения ПОКД у кардиохирургических пациентов, перенесших аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование [6]. Имеется определенный клинический опыт применения нейрометаболического препарата «Цитофлавин» для профилактики ПОКД [2]. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа являются центральным звеном цикла Кребса и главной структурой антигипоксического ансамбля всех клеток организма. Сукцинат представляет собой внутриклеточный метаболит, влияющий на большинство физиологических процессов жизнеобеспечения, включая расход энергии, воспаление, улучшает адаптацию к гипоксии [5].

Для лучшего понимания механизмов ПОКД интересно изучение динамики концентрации различных биомаркеров повреждения головного мозга в периоперационном периоде. В качестве биомаркеров повреждения головного мозга известно большое количество веществ: белок S-100, нейронспецифическая енолаза (NSE), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), аутоантитела NMDA-рецепторов (NMDAR). Источником MMP-9 при остром повреждении головного мозга являются нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и эндотелиоциты [8]. BDNF играет важную роль в развитии мозга и обеспечении синаптической пластичности. Он регулирует нейромедиацию, нейронную регуляцию и морфологию, а также функциональную синаптическую пластичность нейронов [1]. Глутаматные NMDA-рецепторы играют основную роль в запуске эксайтотоксических процессов. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов приводит к увеличению уровня Ca^{2+} в цитоплазме, что, в свою очередь, активирует ряд ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз), разрушающих цитозольные структуры, и инициирует множество необратимых деструктивных реакций, приводящих к увеличению уровня свободнорадикальных соединений внутри клетки и запускающих апоптоз клеток [9, 10]. Представляет интерес сопоставление показателей динамики биомаркеров повреждения головного мозга с показателями когнитивных функций у больных, перенесших хирургическое вмешательство, а также их

динамика при применении комплексного нейрометаболического препарата «Цитофлавин».

В представляемой работе для исключения влияния прямого повреждающего воздействия хирургического вмешательства на головной мозг в качестве исследуемой популяции выбраны пациенты пожилого возраста, оперированные на поясничном отделе позвоночника.

Цель исследования – оценить влияние периперационного применения нейрометаболического препарата «Цитофлавин» на динамику биомаркеров повреждения головного мозга и взаимосвязь данных показателей с частотой ПОКД у пожилых пациентов, перенесших операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Материалы и методы

В исследование включено 19 пациентов, которым выполняли декомпрессионно-стабилизирующие операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Средний возраст больных составил 70 ± 7 лет; среди них было 10 мужчин и 9 женщин. Работа представляла собой ретроспективное сравнительное исследование.

В 1-ю группу (основную) вошли 10 пациентов, которым в периперационном периоде внутривенно микроструйно в течение 20 мин вводили цитофлавин (раствор для внутривенного введения) по следующей схеме: 10 мл за 30–60 мин до вводной анестезии; 10 мл на этапе декомпрессии дурального мешка; 10 мл на этапе гемостаза.

Во 2-ю группу (контрольную) вошли 9 пациентов, которым цитофлавин не вводили.

Операции проводили в условиях комбинированной анестезии: для индукции анестезии использовали пропофол 2 мг/кг, фентанил 4–5 мкг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном 2,5–3,0 об. %, фентанилом 1 мкг/кг в час. Средняя продолжительность операций составила $1,8 \pm 0,4$ часа. Объем кровопотери не превышал 10% ОЦК, что не требовало применения трансфузионных сред. Все больные были экстубированы в течение 10 мин после окончания операции.

Проводили опрос больных по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и оценку по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) трижды: за сутки до операции, на следующие сутки после операции и на 7-е сутки после операции.

5 пациентам из основной группы и 5 пациентам из контрольной группы дважды (за сутки до операции и на 7-е сутки после операции) выполняли транскраниальную доплерографию (DWL, Германия) для оценки скоростных показателей в интракраниальных артериях. Остальным пациентам исследование не удалось выполнить ввиду отсутствия у них акустических окон. Также всем пациентам выполняли дуплексное сканирование экстракрани-

альных артерий (Vivid E, США) для верификации значимых стено-окклюзирующих поражений.

Анализировали уровни следующих биомаркеров в крови: матричной металлопротеиназы (MMP-9), нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейронспецифической енолазы (NSE), протеина S-100 (S-100), антител к N-метил-D-аспартатным рецепторам (NMDAR), С-реактивного белка (СРБ), лактата, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Лабораторные исследования проводили по нескольким точкам: 1 – скрининг (за день до операции); 2 – на этапе гемостаза; 3 – на следующие сутки после операции. Кровь забирали из вены в вакуумную пробирку с активатором свертывания, затем центрифугировали при 2700 об./мин в течение 20 мин. Биохимические показатели (СРБ, лактат, ЛДГ) определяли непосредственно после получения сыворотки на анализаторе Integra 400. Для иммуноферментного анализа сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре -86°C до исследования. Анализ биомаркеров (MMP-9, BDNF, NSE, S-100, NMDAR) проводили на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия) с помощью тест-систем FineTest (Китай) согласно инструкциям производителя.

Референсные значения биохимических показателей составили менее 5 мг/л для СРБ, 135–225 Ед/л для ЛДГ и 0,5–2,2 ммоль/л для лактата. За референсные значения биомаркеров принимались следующие показатели: BDNF 6186–42580 пг/мл; NSE до 10,5 нг/мл; S-100 до 90 нг/л; MMP-9 169–705 нг/мл; NMDAR $3,65 \pm 1,0$ нг/мл.

Критерии включения: пациенты в возрасте старше 60 лет, которым выполнена декомпрессионно-стабилизирующая операция на пояснично-крестцовом отделе позвоночника; отсутствие исходной когнитивной дисфункции у пациента.

Критерии не включения: сахарный диабет 1 типа с инсулинотерапией; больные с нейродегенеративными заболеваниями; снижение функции почек и/или печеночной функции; хронический алкоголизм или наркомания; прием сукцинат-содержащих препаратов в течение месяца до скрининга; сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации в настоящее время или в течение 3 месяцев до скрининга; цирроз печени; повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки в 3 раза от верхней границы нормы; повышение уровня общего билирубина в 3 раза от верхней границы нормы.

Статистический анализ выполнен в среде R и SPSSv23. Рассчитаны статистики: минимум-максимум (разброс), медиана и квартили, среднее и среднеквадратическое отклонение. Сравнение групп на этапах проведено при помощи U-критерия Манна – Уитни, в дополнение использовался медианный критерий. Построение графиков: ящичные диаграммы (центральная тенденция – медиана) и графики средних с 95% доверительным интервалом. Корреляционный анализ выполнен

Таблица 1. Показатели BDNF, NMDAR, NSE, S-100, MMP-9 на различных этапах периоперационного периода в основной и контрольной группах

Table 1. BDNF, NMDAR, NSE, S-100, MMP-9 indicators at various stages of the perioperative period in the study and control groups

Показатель	Группа				
	Контроль		Основная		Сравнения
	Среднее (СКО)	Медиана [Q25; Q75]	Среднее (СКО)	Медиана [Q25; Q75]	
BDNF 0, пг/мл	12810,8 (8429,5)	11808 [5646,5; 17255]	10169,3 (4373,2)	12186 [5570,3; 13083,5]	U = 38; Z = −0,6; p = 0,568
BDNF 1, пг/мл	12354 (6315,2)	10732 [7394; 19006,5]	11385,8 (6844,6)	9381,5 [5725; 16239,5]	U = 40; Z = −0,4; p = 0,683
BDNF 2, пг/мл	10020 (4092)	9755 [6234; 13144]	10143,6 (5851,2)	10670,5 [4481,5; 14178,5]	U = 45; Z = 0; p = 1
NMDAR_0, нг/мл	3 (1)	2,6 [2,1; 3,8]	3,7 (2,9)	3,4 [1,8; 4,4]	U = 41; Z = −0,3; p = 0,744
NMDAR_1, нг/мл	2,8 (1,3)	2,3 [1,7; 4,1]	3,7 (2,7)	3,5 [1,6; 4,5]	U = 37; Z = −0,7; p = 0,513
NMDAR_2, нг/мл	2,7 (0,5)	2,7 [2,4; 3,1]	2,4 (1)	2,5 [1,3; 3,1]	U = 37,5; Z = −0,6; p = 0,54
NSE_0, нг/мл	28,8 (36,3)	15,9 [13,9; 27,8]	35,3 (40,5)	21,9 [5,7; 47,2]	U = 40,5; Z = −0,4; p = 0,713
NSE_1, нг/мл	55,2 (44,4)	51,8 [16,3; 90,9]	45,2 (32,2)	40,9 [12,7; 71,6]	U = 37; Z = −0,7; p = 0,514
NSE_2, нг/мл	35,9 (37,6)	15,9 [12,7; 63,1]	23,3 (19,7)	14,3 [10,6; 34]	U = 36; Z = −0,7; p = 0,462
S100_0, нг/л	48,53 (45,5)	30,5 [15; 44]	30,1 (34,1)	20,5 [8; 33,5]	U = 34; Z = −0,9; p = 0,369
S100_1, нг/л	48,0 (36,5)	42 [27,5; 45,5]	30,8 (38,6)	20 [11; 38,5]	U = 23,5; Z = −1,8; p = 0,079
S100_2, нг/л	58,7 (35,1)	57,5 [32,0; 96,5]	32,6 (37,0)	19,7 [10,2; 27,2]	U = 22; Z = −0,7; p = 0,012*
MMP9_0, нг/мл	302,9 (236,9)	208 [186; 305]	280,1 (91,6)	311 [195,8; 356,5]	U = 34; Z = −0,9; p = 0,369
MMP9_1, нг/мл	236 (146,1)	204 [140,5; 282,5]	310,9 (177,2)	243 [200; 444,8]	U = 31; Z = −1,1; p = 0,253
MMP9_2, нг/мл	339,7 (141,5)	366 [233; 427]	363,6 (114,5)	363 [301; 404]	U = 44,5; Z = 0; p = 0,967

при помощи ро-критерия Спирмена. Многофакторный анализ выполнен при помощи линейной смешанной модели.

Результаты

Уровень BDNF несколько снижался в интраоперационном периоде, возвращаясь к исходным показателям в первые послеоперационные сутки в обеих исследуемых группах. Концентрация NSE повышалась во время операции, возвращаясь к исходным показателям в контрольной группе, и снижалась ниже исходных показателей в основной группе. Повышение NSE носило транзиторный характер и было в большей степени выражено в контрольной группе.

Протеин S-100 повышался в контрольной группе на третьем этапе исследования; несмотря на то, что максимальный его уровень не превышал референсных показателей – заслуживает внимания сама тенденция к его повышению в послеоперационном периоде. В группе больных, которым вводили цитофлавин, концентрация S-100 в сыворотке крови оставалась практически неизменной на всех этапах.

Больных тестировали по шкале МоСА, значимых изменений по результатам тестирования в динамике не было. В основной группе средний показатель снижался на 2 балла, тогда как при оценке по медианному значению отмечалось повышение на 1 балл на 7-е сутки после операции. В контрольной группе отмечено снижение итоговой оценки: на 1 балл по среднему показателю и на 2 балла по медиане (табл. 2). Таким образом, ухудшения когнитивных функций у пациентов в обеих исследуемых группах выявлено не было.

СРБ повышался в первые послеоперационные сутки в среднем в 10 раз от исходного показателя в обеих группах, что характерно для процесса асептического воспаления в ответ на хирургическое повреждение тканей. Уровни лактата и ЛДГ несколько снижались в интраоперационном периоде в обеих группах, в послеоперационном периоде возвращаясь к исходным показателям (табл. 3). Однако данные изменения не имели различий между группами.

Анализ связи результатов тестирования по шкале МоСА с уровнем биомаркеров выявил влияние динамики показателя MMP9 на динамику МоСА в многофакторной модели: за каждый визит каждые 100 единиц уменьшают показатель МоСА на -0,6 [-1,1; -0,1] балла. В целом, это согласуется с результатами корреляционного анализа.

По данным транскраниальной доплерографии и дуплексного сканирования снижения линейной скорости кровотока в экстра- и интракраниальных артериях не было выявлено ни у одного обследованного пациента из основной и контрольной группы, скоростные показатели кровотока у них находились в пределах возрастной нормы. При этом все пациенты исходно имели УЗ-признаки атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий (утолщение комплекса интима-медиа, локальные атеросклеротические бляшки), однако значимых стенозов выявлено не было. Таким образом, были исключены сосудистые факторы, исходно влияющие на церебральный кровоток.

При анализе данных транскраниальной доплерографии пациентов основной (табл. 5) и контрольных (табл. 6) групп не отмечено статистически значимой ($p > 0,2$) динамики скоростных показателей в

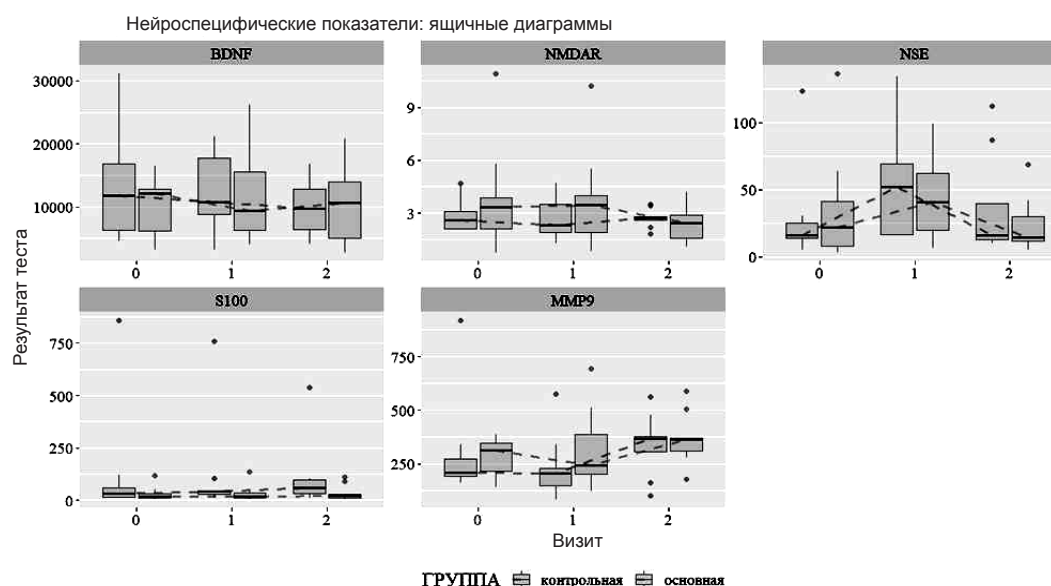


Рис. 1. Сравнение динамики показателей BDNF, NMDAR, NSE, S-100, MMP-9 на различных этапах периоперационного периода в основной и контрольной группах
Fig. 1. Comparison of the dynamics of BDNF, NMDAR, NSE, S-100, MMP-9 at various stages of the perioperative period in the study and control groups

Таблица 2. Результаты оценки по шкалам MoCA и NIHSS на различных этапах периоперационного периода в основной и контрольной группах
Table 2. Results of assessment by MoCA and NIHSS scales at various stages of the perioperative period in the study and control groups

Шкалы/этапы	Группа				
	Контроль		Основная		Сравнения
	Среднее (СКО)	Медиана [Q25; Q75]	Среднее (СКО)	Медиана [Q25; Q75]	
MoCA/0	25,7 (0,9)	25 [25; 26,5]	25,6 (0,8)	25 [25; 26,3]	U = 43; Z = -0,2; p = 0,854
MoCA/2	25,1 (2,9)	25 [22,5; 27,5]	23,3 (3,8)	25 [21,8; 26]	U = 34,5; Z = -0,9; p = 0,385
MoCA/3	24,2 (3,3)	23	23,2 (5,4)	26	U = 36; Z = -0,8; p = 0,465
NIHSS/0	0 (0)	0 [0; 0]	0,4 (0,8)	0 [0; 0,5]	U = 36; Z = -1,4; p = 0,167
NIHSS/2	0 (0)	0 [0; 0]	0,4 (0,8)	0 [0; 0,5]	U = 36; Z = -1,4; p = 0,167
NIHSS/3	0 (0)	0 [0; 0]	0,4 (0,8)	0 [0; 0,5]	U = 36; Z = -1,4; p = 0,167

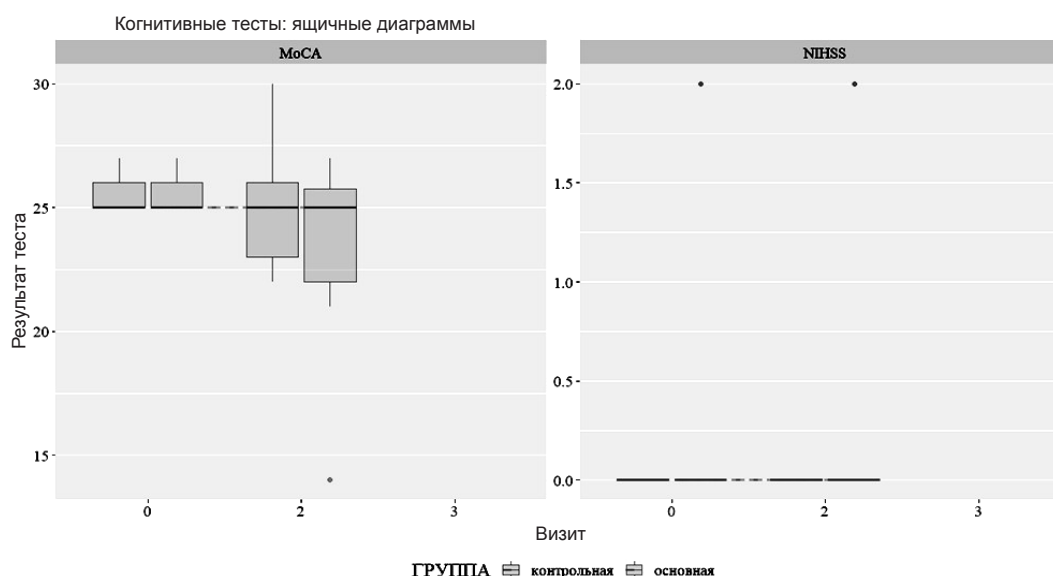


Рис. 2. Результаты оценки по шкалам MoCA и NIHSS в основной и контрольной группах
Fig. 2. Comparison of the results of the assessment according to the MoCA and NIHSS scales in the study and control groups

Таблица 3. Показатели СРБ, лактата и ЛДГ на различных этапах периоперационного периода в основной и контрольной группах
Table 3. CRP, lactate and LDH indicators at various stages of the perioperative period in the study and control groups

Показатель	Группа				
	Контроль		Основная		Сравнения
	Среднее (СКО)	Медиана [Q25; Q75]	Среднее (СКО)	Медиана [Q25; Q75]	
СРБ_0, мг/л	2,2 (2,9)	1,4 [0,9; 1,7]	2,8 (3,2)	1,3 [0,8; 4,1]	U = 43; Z = −0,2; p = 0,87
СРБ_1, мг/л	2,3 (1,9)	1,6 [1,1; 3,1]	3 (4,5)	1,2 [0,6; 3,2]	U = 37; Z = −0,7; p = 0,51
СРБ_2, мг/л	21,9 (18)	16,9 [7,1; 34]	28,6 (34,7)	19 [5,4; 39]	U = 44; Z = −0,1; p = 0,935
Лактат_0, ммоль/л	2,1 (0,8)	2 [1,4; 2,4]	2,3 (0,9)	2 [1,6; 2,8]	U = 36; Z = −0,4; p = 0,691
Лактат_1, ммоль/л	1,7 (0,7)	1,5 [1,4; 2]	1,5 (0,4)	1,6 [1,1; 1,8]	U = 38; Z = −0,6; p = 0,568
Лактат_2, ммоль/л	2,7 (0,8)	2,6 [2; 3,1]	2,5 (0,9)	2,3 [2; 2,8]	U = 38; Z = −0,6; p = 0,567
ЛДГ_0, Ед/л	199,9 (58,9)	204,8 [147; 227,4]	283,5 (175,9)	223 [171,8; 327,8]	U = 34; Z = −0,9; p = 0,369
ЛДГ_1, Ед/л	228,8 (59,7)	214,6 [189,8; 280,5]	207,2 (30,6)	217,2 [190,4; 227,2]	U = 40; Z = −0,4; p = 0,683
ЛДГ_2, Ед/л	224,5 (78)	201,8 [179,6; 237]	239,4 (85,7)	218,1 [194,4; 259,6]	U = 36; Z = −0,7; p = 0,462

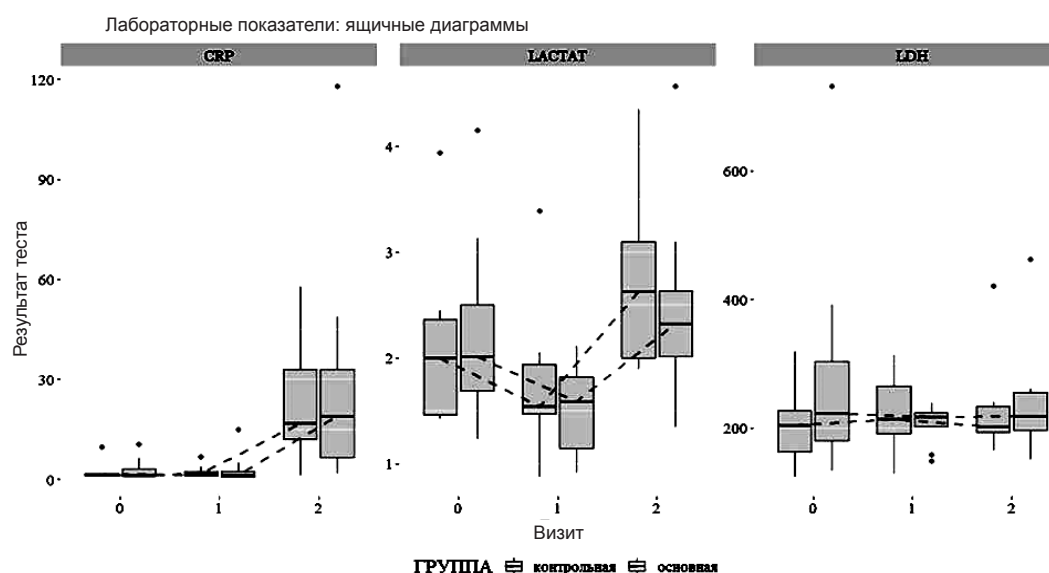


Рис. 3. Сравнение динамики показателей СРБ, лактата и ЛДГ на различных этапах периоперационного периода в основной и контрольной группах
Fig. 3. Comparison of the dynamics of CRP, lactate and LDH at various stages of the perioperative period in the study and control groups

интракраниальных артериях в послеоперационном периоде. Однако в основной группе наблюдается незначимое повышение пульсационного индекса, генез данного изменения остается до конца не ясным, нельзя исключить влияние инфузии цитофлавина.

Анализируя те же данные у пациентов контрольной группы (табл. 6), также не отмечено статистически значимой ($p > 0,4$) динамики линейной скорости кровотока и пульсационного индекса в интракраниальных артериях в послеоперационном периоде. При этом наблюдаемого в основной группе повышения пульсационного индекса не выявлено.

Обсуждение

Динамика изменений NSE, заключающаяся в повышении данного показателя во время операции, возвращению к исходным показателям в контрольной

группе и снижении ниже исходных показателей в основной группе, представляется интересной. При операциях на пояснично-крестцовом отделе позвоночника не происходит непосредственного хирургического повреждения нервной ткани, а так как повышение концентрации NSE может быть связано с ишемическими повреждениями нейронов, можно предположить патологическое воздействие комплекса периоперационных факторов на нейроны. NSE – внутриклеточный фермент нейронов головного мозга; уровень его повышается при ишемическом инсульте, при субарахноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговой травме [8].

По результатам проведенного исследования выявлено влияние внутривенной инфузии цитофлавина на уровень белка S100 в первые послеоперационные сутки: он практически не повышался после операции у пациентов основной группы, в отличие от его повышения на следующие сутки

Таблица 4. Корреляция между исследуемыми показателями
Table 4. Correlation between the studied indicators

	MoCA	MMP9	BDNF	NSE	S100	NMDAR	CRP	LACTAT	LDH
MoCA	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = -0,25$; $\rho = 0,136$	$\rho = 0,07$; $\rho = 0,663$	$\rho = 0,18$; $\rho = 0,277$	$\rho = 0,24$; $\rho = 0,145$	$\rho = -0,1$; $\rho = 0,54$	$\rho = -0,26$; $\rho = 0,116$	$\rho = -0,01$; $\rho = 0,96$	$\rho = 0,14$; $\rho = 0,386$
MMP9	$\rho = -0,25$; $\rho = 0,136$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = 0,48$; $\rho < 0,001$	$\rho = -0,09$; $\rho = 0,506$	$\rho = 0,17$; $\rho = 0,199$	$\rho = -0,1$; $\rho = 0,476$	$\rho = 0,22$; $\rho = 0,093$	$\rho = 0,24$; $\rho = 0,081$	$\rho = 0,27$; $\rho = 0,04$
BDNF	$\rho = 0,07$; $\rho = 0,663$	$\rho = 0,48$; $\rho < 0,001$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = 0,07$; $\rho = 0,591$	$\rho = 0,43$; $\rho = 0,001$	$\rho = 0,15$; $\rho = 0,273$	$\rho = -0,07$; $\rho = 0,631$	$\rho = 0,03$; $\rho = 0,828$	$\rho = 0,19$; $\rho = 0,15$
NSE	$\rho = 0,18$; $\rho = 0,277$	$\rho = -0,09$; $\rho = 0,506$	$\rho = 0,07$; $\rho = 0,591$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = 0,24$; $\rho = 0,075$	$\rho = 0,04$; $\rho = 0,756$	$\rho = -0,34$; $\rho = 0,009$	$\rho = -0,27$; $\rho = 0,047$	$\rho = 0,25$; $\rho = 0,065$
S100	$\rho = 0,24$; $\rho = 0,145$	$\rho = 0,17$; $\rho = 0,199$	$\rho = 0,43$; $\rho = 0,001$	$\rho = 0,24$; $\rho = 0,075$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = -0,04$; $\rho = 0,786$	$\rho = -0,14$; $\rho = 0,313$	$\rho = 0,04$; $\rho = 0,764$	$\rho = 0,17$; $\rho = 0,202$
NMDAR	$\rho = -0,1$; $\rho = 0,54$	$\rho = -0,1$; $\rho = 0,476$	$\rho = 0,15$; $\rho = 0,273$	$\rho = 0,04$; $\rho = 0,756$	$\rho = -0,04$; $\rho = 0,786$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = -0,07$; $\rho = 0,583$	$\rho = -0,31$; $\rho = 0,02$	$\rho = -0,03$; $\rho = 0,811$
CRP	$\rho = -0,26$; $\rho = 0,116$	$\rho = 0,22$; $\rho = 0,093$	$\rho = -0,07$; $\rho = 0,631$	$\rho = -0,34$; $\rho = 0,009$	$\rho = -0,14$; $\rho = 0,313$	$\rho = -0,07$; $\rho = 0,583$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = 0,35$; $\rho = 0,009$	$\rho = 0,04$; $\rho = 0,768$
LACTAT	$\rho = -0,01$; $\rho = 0,96$	$\rho = 0,24$; $\rho = 0,081$	$\rho = 0,03$; $\rho = 0,828$	$\rho = -0,27$; $\rho = 0,047$	$\rho = 0,04$; $\rho = 0,764$	$\rho = -0,31$; $\rho = 0,02$	$\rho = 0,35$; $\rho = 0,009$	$\rho = 1$; $\rho = NA$	$\rho = 0,01$; $\rho = 0,936$
LDG	$\rho = 0,14$; $\rho = 0,386$	$\rho = 0,27$; $\rho = 0,04$	$\rho = 0,19$; $\rho = 0,15$	$\rho = 0,25$; $\rho = 0,065$	$\rho = 0,17$; $\rho = 0,202$	$\rho = -0,03$; $\rho = 0,811$	$\rho = 0,04$; $\rho = 0,768$	$\rho = 0,01$; $\rho = 0,936$	$\rho = 1$; $\rho = NA$

Таблица 5. Скоростные показатели кровотока по данным ТКДГ в основной группе
Table 5. Blood flow velocity indices according to the transcranial Dopplerography in the study group

Показатель		BCA		CMA		ПМА		ЗМА	
		прав.	лев	прав.	лев	прав.	лев	прав.	лев
ЛСК, см/с	До	40 ± 3	45 ± 3	60 ± 7	61 ± 7	52 ± 16	46 ± 3	35 ± 3	33 ± 2
	После	42 ± 8	46 ± 9	62 ± 9	63 ± 11	54 ± 14	48 ± 6	35 ± 5	36 ± 3
ПИ	До	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
	После	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2

Таблица 6. Скоростные показатели кровотока по данным ТКДГ в контрольной группе
Table 6. Blood flow velocity indices according to the transcranial Dopplerography in the control group

Показатель		BCA		CMA		ПМА		ЗМА	
		пр	лев	пр	лев	пр	лев	пр	лев
ЛСК, см/с	до	54 ± 7	50 ± 8	68 ± 11	65 ± 9	50 ± 8	47 ± 5	38 ± 5	37 ± 5
	после	53 ± 7	50 ± 9	67 ± 7	67 ± 11	47 ± 8	41 ± 3	40 ± 6	37 ± 4
ПИ	до	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
	после	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1

после операции в контрольной группе. Таким образом, можно предположить нейропротекторное действие цитофлавина в периоперационном периоде в условиях общей анестезии. В норме белок S-100 обнаруживается в глиальных и шванновских клетках, оказывает трофическое действие на нейроны, действует как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии; степень повышения S-100 коррелирует с неблагоприятным исходом при травматическом повреждении головного мозга.

Динамика показателей кровотока по интракраниальным артериям по данным ТКДГ продемонстрировала незначимое повышение пульсационного индекса у больных основной группы, однако данное наблюдение требует дальнейшего анализа в более репрезентативной выборке.

В целом, на 7-е сутки после операции (стандартное время исследования, когда нивелируется влияние особенностей раннего послеоперационного

периода) у пациентов в обеих группах не наблюдалось значимой ПОКД; по результатам тестирования по шкале MoCA отмечалось незначительное снижение итоговых показателей. Обычно диагноз ПОКД устанавливают, если когнитивное снижение оказывается ниже порогового значения. Однако до настоящего времени нет четких критериев, каким должно быть это пороговое значение: в пределах одного, полутора или двух стандартных отклонений. Учитывая то, что когнитивная функция как часть феномена сознания неразрывно связана с иерархической организацией ЦНС, причину когнитивных нарушений следует искать в первичных изменениях информационно-аналитической функции головного мозга; здесь можно провести некую параллель между заболеваниями неврологическими и психиатрическими.

Таким образом, когнитивные нарушения у больных, перенесших операции на пояснично-крест-

цовом уровне, не были выявлены ни в основной, ни в контрольной группе. Возможно, полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях используемой методики анестезиологического обеспечения не было «субстрата», который был бы точкой приложения для воздействия нейрометаболического препарата. Возможно, если у пациента и развивается ПОКД в послеоперационном периоде, то она не связана с нарушением метаболизма, по крайней мере, биомаркеры, исследуемые нами, не являлись чувствительными для этих нарушений. Данная работа ставит вопросы о генезе ПОКД. Возможно, развитию ПОКД должна предшествовать длительная артериальная гипотензия, кровопотеря, гипоперфузия мозга. Стоит ли связывать ПОКД с наркозом? Скорее всего, возникновение ПОКД в послеоперационном периоде связано не со специфической реакцией головного мозга на препараты для анестезии, а с последствиями снижения перфузионного давления мозга при некорректно отработанной методике анестезиологического обеспечения.

Заключение

По результатам данной работы периоперационное применение нейрометаболического препарата «Цитофлавин» у пожилых пациентов, перенесших операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, не оказало значимого влияния на динамику биомаркеров повреждения головного мозга; не было выявлено взаимосвязи данных показателей с возникновением ПОКД на основании тестирования больных по шкале МоСА.

Несмотря на то, что статистически значимых различий в динамике показателей биомаркеров повреждения головного мозга в группах больных, получавших и не получавших инфузию Цитофлавина, выявлено не было, поиск в данном направлении должен быть продолжен на большей выборке, а также, возможно, при применении других схем инфузии Цитофлавина. Полученные данные представляют интерес, и работы, направленные на поиск фармакологических способов профилактики периоперационной когнитивной дисфункции, будут продолжены.

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

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

Соответствие нормам этики Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания № 10-24 от 07.10.2024 г.).

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki 2013.

The study was approved by the Local Ethics Committee (Minutes of meeting № 10-24 dated 07.10.2024).

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.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыкова Ю. В., Эверт Л. С., Потупчик Т. В. Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы // *Врач*. – 2021. – Т. 32, № 4. – С. 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>.
2. Луговой А. В., Пантелеева М. В., Надкина Е. Д., Овезов А. М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование // *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. – 2018. – Т. 4. – С. 57–64. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-4-57-64>.
3. Ляшенко Е. А., Иванова Л. Г., Чимагомедова А. Ш. Послеоперационная когнитивная дисфункция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, № 10, вып. 2. – С. 39–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010239>.
4. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Князев А. В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 101–105. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105>.
5. Орлов Ю. П., Бутров А. В., Свиридов С. В. и др. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа как «точка опоры» в цикле Кребса при критических состо-

REFERENCES

1. Zykova Yu. V., Evert L. S., Potupchik T. V. Neurotrophic factor of the brain as an indicator of diseases of the central nervous system. *Doctor*, 2021, vol. 32, no. 4, pp. 5–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>.
2. Lugovoy A. V., Panteleeva M. V., Nadkina E. D., Ovezov A. M. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: randomized clinical trial. *Annals of Critical Care*, 2018, no. 4, pp. 57–64. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-4-57-64>.
3. Lyashenko E. A., Ivanova L. G., Chimagomedova A. Sh. Postoperative cognitive disorder. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2020, vol. 120, no. 10, issue 2, pp. 39–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010239>.
4. Ovezov A. M., Panteleeva M. V., Knyazev A. V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 101–105. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105>.
5. Orlov Yu. P., Butrov A. V., Sviridov S. V. et al. Succinate and succinate dehydrogenase as a «foothold» in the Krebs cycle in critical conditions. *Antibiotics*

- ниях // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 1–2. – С. 57–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68>.
6. Полушин А. Ю., Янишевский С. Н., Маслевцов Д. В. и др. Эффективность профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах с применением церебролизина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 37–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712137-45>.
 7. Bricourt M. O., Ghnassia M. D., Legout-Montdargent V. Amélioration par la CDP-choline de la récupération post-opératoire de sujets à risque cérébral [CDP-choline improves the postoperative rehabilitation of patients with cerebral risk] // *Agressologie*. – 1990. – Vol. 31, № 7. – P. 457–463.
 8. Cuzner M. L., Opendakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system // *J Neuroimmunol*. – 1999. – Vol. 94, № 1–2. – P. 1–14. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(98\)00241-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(98)00241-0).
 9. Dingleline R., Borges K., Bowie D. et al. The glutamate receptor ion channels // *Pharmacol Rev*. – 1999. – Vol. 51, № 1. – P. 7–61. PMID: 10049997.
 10. Khodorov B. Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurons // *Prog Biophys Mol Biol*. – 2004. – Vol. 86, № 2. – P. 279–351. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2003.10.002>.
 11. Lin X., Chen Y., Zhang P. et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people // *Exp Gerontol*. – 2020. – Vol. 130. – P. 110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>.
 12. Leslie M. The post-op brain // *Science*. – 2017. – Vol. 356. – P. 898–900. <https://doi.org/10.1126/science.356.6341.898>.
 13. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P. et al. The assessment of postoperative cognitive function // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2001. – Vol. 45, № 3. – P. 275–289.
 14. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction // *DtschArztebl Int*. – 2014. – Vol. 111, № 8. – P. 119–125. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.
 15. Terrando N., Eriksson L. I., Ryu J. K. et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 70, № 6. – P. 986–995. <https://doi.org/10.1002/ana.22664>.
 16. Vacas S., Degos V., Feng X. et al. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline // *Br Med Bull*. – 2013. – Vol. 106. – P. 161–178. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt006>.
 17. Wei P., Yang F., Zheng Q. et al. The potential role of the NLRP3 inflammasome activation as a link between mitochondria ROS generation and neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction // *Front Cell Neurosci*. – 2019. – Vol. 13. – P. 73. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00073>.
 18. Yang Y., Liu Y., Zhu J. et al. Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction // *Free Radic Biol Med*. – 2022. – Vol. 178. – P. 134–146. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.004>.
 19. Yin C., Gou L. S., Liu Y. et al. Repeated administration of propofol upregulated the expression of c-Fos and cleaved-caspase-3 proteins in the developing mouse brain // *Indian J. Pharmacol*. – 2011. – Vol. 43, № 6. – P. 648–651. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.89819>.
 - and *Chemotherapy*, 2023, vol. 68, no. 1–2, pp. 57–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-29902023-68-1-2-57-68>.
 6. Polushin A. Yu., Ianishevskii S. N., Maslevtsov D. V. et al. The efficacy of prevention of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgeries with the use of the cerebrolysin. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2017, vol. 117, no. 12, pp. 37–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712137-45>.
 7. Bricourt M. O., Ghnassia M. D., Legout-Montdargent V. Amélioration par la CDP-choline de la récupération post-opératoire de sujets à risque cérébral [CDP-choline improves the postoperative rehabilitation of patients with cerebral risk]. *Agressologie*, 1990, vol. 31, no. 7, pp. 457–463.
 8. Cuzner M. L., Opendakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system. *J Neuroimmunol*, 1999, vol. 94, no. 1–2, pp. 1–14. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(98\)00241-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(98)00241-0).
 9. Dingleline R., Borges K., Bowie D. et al. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*, 1999, vol. 51, no. 1, pp. 7–61. PMID: 10049997.
 10. Khodorov B. Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurons. *Prog Biophys Mol Biol*, 2004, vol. 86, no. 2, pp. 279–351. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2003.10.002>.
 11. Lin X., Chen Y., Zhang P. et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*, 2020, vol. 130, pp. 110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>.
 12. Leslie M. The post-op brain. *Science*, 2017, vol. 356, pp. 898–900. <https://doi.org/10.1126/science.356.6341.898>.
 13. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P. et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, vol. 45, no. 3, pp. 275–289.
 14. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *DtschArztebl Int*, 2014, vol. 111, no. 8, pp. 119–125. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.
 15. Terrando N., Eriksson L. I., Ryu J. K. et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*, 2011, vol. 70, no. 6, pp. 986–995. <https://doi.org/10.1002/ana.22664>.
 16. Vacas S., Degos V., Feng X. et al. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*, 2013, vol. 106, pp. 161–178. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt006>.
 17. Wei P., Yang F., Zheng Q. et al. The potential role of the NLRP3 inflammasome activation as a link between mitochondria ROS generation and neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction. *Front Cell Neurosci*, 2019, vol. 13, pp. 73. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00073>.
 18. Yang Y., Liu Y., Zhu J. et al. Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction. *Free Radic Biol Med*, 2022, vol. 178, pp. 134–146. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.004>.
 19. Yin C., Gou L. S., Liu Y. et al. Repeated administration of propofol upregulated the expression of c-Fos and cleaved-caspase-3 proteins in the developing mouse brain. *Indian J. Pharmacol*, 2011, vol. 43, no. 6, pp. 648–651. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.89819>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Лестева Наталия Александровна

канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ИМО, НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ.
E-mail: lesteva_NA@almazovcentre.ru,
ORCID: 0000-0002-9341-7440

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Polenov Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

Lesteva Nataliya A.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Polenov Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of International Relations, Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: lesteva_NA@almazovcentre.ru,
ORCID: 0000-0002-9341-7440

Дрягина Наталья Владимировна

канд. мед. наук, врач лабораторной диагностики, зав. лабораторией, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ.
ORCID: 0000-0001-8595-6666

Кондратьев Анатолий Николаевич

д-р мед. наук, профессор, зав. НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, НМИЦ им. В. А. Алмазова.
ORCID: 0000-0002-7648-2208

Домнина Наталья Станиславовна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ.
ORCID: 0009-0007-1344-7679

Никифорова Анна Александровна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИЛ патологии мозгового кровообращения, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.
ORCID: 0000-0002-2617-6739

Киселева Лилия Сергеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ.
ORCID: 00090008-8603-9809

Dryagina Nataliya V.

Cand. of Sci. (Med.), Physician of Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory, Polenov Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre.
ORCID: 0000-0001-8595-6666

Domnina Natalya S.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Polenov Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre.
ORCID: 0009-0007-1344-7679

Nikiforova Anna A.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow at the Research Laboratory of Cerebral Circulation Pathology, Almazov National Medical Research Centre.
ORCID: 0000-0002-2617-6739

Kiseleva Liliya S.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Polenov Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre.
ORCID: 0009-0008-8603-9809

Kondratyev Anatoly N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders, Polenov Neurosurgical Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre.
ORCID: 0000-0002-7648-2208



Экстубация пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах медицинской эвакуации

Н. В. ЕРМОХИНА^{1*}, Г. Г. БУЛЫШЧЕНКО², А. В. СТРЕЛЬНИКОВ¹, А. А. ГОЛОВАНОВ², Л. В. ЕРМОХИНА¹, В. В. СТЕЦ¹, Д. М. ИСАЕВ²,
Д. К. КИСТЕНЬ², А. И. ГАЙВОРОНСКИЙ², Д. В. СВИСТОВ²

¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 25.11.2024 г.; дата рецензирования 05.07.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить безопасность ранней экстубации пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах медицинской эвакуации.

Материалы и методы. Выполнено одноцентровое проспективное когортное исследование 43 раненых с огнестрельным проникающим ранением головы, прооперированных на этапе сокращенной специализированной нейрохирургической помощи (II+ уровень) в период с апреля по июнь 2024 г. В зависимости от сроков экстубации пациенты разделены на две группы: 1-я группа ($n = 20$) – раненые, экстубированные в тыловых лечебных госпиталях (V уровень); 2-я группа ($n = 23$) – раненые, экстубированные на этапе II+ уровень.

Результаты. Средний возраст пациентов $34 \pm 10,0$ года. Во второй группе среднее значение времени от окончания операции до экстубации составило 24 ± 12 мин (95% ДИ 8,7–23,09). В раннем послеоперационном периоде (в первые 3 дня) у пациентов второй группы не отмечено эпилептических приступов и повторных интубаций. На этапе II+ уровень длительность пребывания в ОРИТ была больше в первой группе, чем во второй (377,5 мин против 120 мин; $p = 0,002$), а длительность госпитализации в стационаре статистически не различалась. Осложнения на V уровне возникали чаще в первой группе, чем во второй (60% против 13%; $p < 0,001$) и часто диагностировали пневмонию (30% против 4,3%; $p = 0,037$) и тромбоз вен нижних конечностей (30% против 4,3%; $p = 0,037$).

Заключение. Ранняя экстубация пострадавших с огнестрельным проникающим ранением головы позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: экстубация, огнестрельные ранения, медицинская эвакуация, черепно-мозговая травма

Для цитирования: Ермохина Н. В., Булышченко Г. Г., Стрельников А. В., Голованов А. А., Ермохина Л. В., Стец В. В., Исаев Д. М., Кистень Д. К., Гайворонский А. И., Свистов Д. В. Экстубация пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах медицинской эвакуации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 60–69. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-60-69>.

Extubation of patients with a gunshot penetrating head wound at the advanced stages of medical evacuation

NADEZHDA V. ERMOKHINA^{1*}, GENNADI G. BULYSHCHENKO², ALEXANDER V. STRELNIKOV¹, ALEXEY A. GOLOVANOV²,
LYUBOV V. ERMOKHINA¹, VALERY V. STETS¹, JAMALUDIN M. ISAEV², VIOLETTA K. KISTEN², ALEXEY I. GAIVORONSKIY²,
DMITRY V. SVISTOV²

¹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Received 25.11.2024; review date 05.07.2025

ABSTRACT

The objective was to evaluate the safety of early extubation of patients with gunshot wounds to the head at the advanced stages of medical evacuation.

Materials and methods. A single-center prospective cohort study of 43 wounded with gunshot wounds to the head, operated on at the stage of reduced specialized neurosurgical care (II+ level) in the period from April to June 2024, was performed. Depending on the timing of extubation, patients were divided into two groups: Group 1 ($n = 20$) – the wounded extubated in rear medical hospitals (level V); Group 2 ($n = 23$) – the wounded extubated at stage II+ level.

Results. The average age of the patients was 34 ± 10.0 years. In the second group, the average time from the end of surgery to extubation was 24 ± 12 minutes (95% CI 8.7–23.09). In the early postoperative period (in the first 3 days), epileptic seizures and repeated intubations were not observed in patients of the second group. At stage II+ level, the duration of ICU stay was longer in the first group than in the second (377.5 minutes versus 120 minutes; $p = 0.002$), and the duration of hospital stay did not differ statistically. Complications at level V occurred more frequently in the first group than in the second group (60% vs. 13%; $p < 0.001$), and pneumonia (30% vs. 4.3%; $p = 0.037$) and venous thrombosis of the lower extremities (30% vs. 4.3%; $p = 0.037$) were often diagnosed.

Conclusion. Early extubation of victims with gunshot wounds to the head can reduce the frequency of postoperative complications.

Keywords: extubation, gunshot wounds, medical evacuation, traumatic brain injury

For citation: Ermokhina N. V., Bulyshchenko G. G., Strelnikov A. V., Golovanov A. A., Ermokhina L. V., Stets V. V., Isaev J. M., Kisten V. K., Gaivoronskiy A. I., Svistov D. V. Extubation of patients with a gunshot penetrating head wound at the advanced stages of medical evacuation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 60–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-60-69>.

* Для корреспонденции:

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

* For correspondence:

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

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из главных причин смертности и инвалидности по всему миру [1, 26–28]. Сравнивая структуру санитарных потерь по локализации ранений в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах с данными Великой Отечественной войны, можно отметить значительное увеличение числа пострадавших с ранениями в голову и конечности. Также отмечается тенденция к росту случаев минно-взрывных ранений и травм головного мозга [10]. В современных военных конфликтах частота ранений черепа и головного мозга достигает 37%, летальность – 76,3% [2, 7, 13]. Встречаемость ЧМТ тяжелой степени в локальных конфликтах последних лет колеблется в пределах 10,3–35,5% [9, 13]. Повреждение головного мозга оказывает серьезное воздействие на физическое и психологическое состояние пациентов и членов их семей и характеризуется длительным периодом лечения и реабилитации [32].

Огнестрельные ранения возникают при воздействии травмирующих элементов, выпущенных из различных видов стрелкового оружия, осколочных и осколочно-фугасных снарядов, противопехотных средств ближнего боя и др. [2]. Такие ранения характеризуются высокой кинетической энергией снаряда и прямым воздействием инородных тел с формированием зоны раневого дефекта, заполненной мозговым детритом, кровяными сгустками, инородными телами, костными отломками, а также действием дополнительного повреждающего фактора – отломков костей черепа, особенно в случае ricochet-ранений, и вторичных ранящих снарядов от разрушенных препятствий. Кроме того, высокая скорость пули приводит к образованию зон вторичного некроза и «молекулярного сотрясения» по окружности раневого канала, которая характеризуется нарушением микроциркуляции, спазмом и дилатацией мелких сосудов, разрушением клеток и внутриклеточных структур, приводящим к очаговым кровоизлияниям, снижению кровотоку [11].

Пациентам с тяжелой ЧМТ часто требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ) для предупреждения вторичного повреждения головного мозга – гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии [4, 21, 23] за счет эффективной и надежной доставки кислорода к головному мозгу, а также управления церебральной перфузией через регулировку положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), частоты дыхания (ЧД) и уровня PaCO_2 [21].

Отлучение пациентов с огнестрельным ранением головы от ИВЛ часто является сложной задачей и требует особого внимания и тщательного планирования [8]. Литературные данные по оптимальным срокам экстубации пациентов с ЧМТ без грубого неврологического дефицита скудны и часто противоречивы [19, 24, 25]. Современных знаний недоста-

точно для прогнозирования результатов экстубации при ЧМТ, а подходы к этой проблеме существенно различаются в разных медицинских учреждениях [29]. В настоящее время в методических рекомендациях по обеспечению проходимости верхних дыхательных путей у взрослых пациентов в стационаре говорится, что «для начала процесса отлучения от ИВЛ необходимо, чтобы пациент бодрствовал и был способен подчиняться командам» [8]. Европейское общество интенсивной терапии, опираясь на исследование с высоким уровнем доказательности, рекомендует, чтобы решение об экстубации пациентов с ЧМТ основывалось на таких факторах, как неврологический статус, уровень сознания, наличие защитных рефлексов дыхательных путей (кашель, рвотный рефлекс, глотание). Кроме того, не было достигнуто согласия относительно конкретного порогового значения уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ), на основании которого следует принимать решение об экстубации [30]. В процессе прекращения механической вентиляции и последующей экстубации в послеоперационном периоде могут возникнуть респираторные осложнения, боль в горле, трудности при глотании [8], снижение уровня сознания, стридор или отек гортани [24, 31], западение языка, скопление в полости рта и глотки слизи [11]. Это серьезная проблема, поскольку повторная интубация трахеи всегда технически сложнее и связана с гипоксией, гиперкапнией, нарушением гемодинамики, а также выполняется персоналом, находящимся в стрессовом состоянии [8]. Таким образом, неудивительно, что частота преждевременной экстубации трахеи (5–25%) и последующей повторной интубации высока (18–69%) [3, 23].

Тем не менее, ранняя экстубация (экстубация в конце операции перед переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [22]) пациентов с тяжелыми травмами головного мозга, выполняемая в соответствии с существующими стандартами готовности к отказу от искусственной вентиляции легких [8], может снизить частоту легочных осложнений (например, за счет снижения частоты внутрибольничной пневмонии, ОРДС) [1], летальность и сократить время пребывания в ОРИТ, а также расходы на госпитализацию [18].

Таким образом, **целью** исследования является оценка безопасности ранней экстубации пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах медицинской эвакуации.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Выполнено одноцентровое проспективное когортное исследование раненых и пострадавших на этапе сокращенной специализированной нейрохирургической помощи (II+уровень) в период с апреля по июнь 2024 г. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко».

Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 50 лет; FOUR¹ при поступлении не менее 9 баллов; пациенты с изолированными огнестрельными следами проникающими ранениями головы (пулевое или осколочное); пациенты с сочетанным ранением головы и мягких тканей груди, живота, конечностей, без повреждения магистральных сосудов, переломов длинных трубчатых костей; смещение срединных структур менее 5 мм; отсутствие аксиальной дислокации; отсутствие отека и набухание головного мозга интраоперационно (отсутствие пролабирования мозга в трепанационный дефект, наличие передаточной пульсации мозга) [13]. Отсутствие респираторного и метаболического ацидоза в газовом анализе крови.

Критерии исключения: раненые с нестабильной гемодинамикой после оперативного вмешательства; пострадавшие с некорригированной анемией при поступлении в ОРИТ (гемоглобин ниже 90 г/л) [1]; пациенты с признаками дыхательной недостаточности.

Предоперационный скрининг пациентов содержал данные о возрасте, характере травмы, уровне сознания по FOUR [8], предоперационном лабораторном исследовании (клинический анализ крови, глюкоза, лактат, анализ газового состава крови). Всем раненым при поступлении выполняли КТ головного мозга. Среднее время от ранения до поступления на II+ уровень составило 2 ± 1 дня.

В ОРИТ лечение перед оперативным вмешательством включало: отключение медицинской седации для оценки уровня сознания по шкале FOUR, гемостатическую терапию (транексамовая кислота 1 г в/в болюсно), гастропротективную терапию (омепразол 40 мг в/в), обезболивание (парацетамол 100 мл или ибупрофен 800 мг), профилактику инфекционных осложнений (цефазолин 2 г в/в медленно), инфузионную терапию (кристаллоидные растворы в объеме 1000 мл) [13]. Показанием для оперативного лечения на этапе II+ было выполнение первичной хирургической обработки черепно-мозговых ран с удалением инородных тел.

Анестезиологическое обеспечение оперативно-вмешательства. Для индукции использовали пропофол 1–1,5 мг/кг, фентанил 3 мкг/кг и рокуроний 0,6 мг/кг. ИВЛ проводили в принудительном режиме с контролем по объему аппаратом Datex-Ohmeda 9100c NXT Drager Primus (ДО 6–8 мл/кг, ЧД 16–18 в мин, ПДКВ – 5 см вод. ст., I:E = 1:2, FiO₂ 40–50%, PetCO₂ – от 30 до 35 мм рт. ст.). Анестезию поддерживали ингаляционным анестетиком севофлураном [12]. Минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционного анестетика (MAC) определяли в зависимости от клинической ситуации и особенностей пациента: MAC 0,8–1,0 в режиме «low-flow». Обезболивание осуществляли с помощью фентанила каждые 20–30 мин по 100 мкг. Интраоперационную инфузию осуществляли сба-

лансированными кристаллоидными и коллоидными растворами (растворы желатина – гелофузин). При возникновении эпизода гипотензии внутривенно через перфузор подключали норадреналин в дозе от 0,06 до 0,12 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ для достижения среднего АД больше 65 мм рт. ст. [4].

На финальной стадии хирургической процедуры (зашивание кожи) отключали ингаляционный анестетик, повторяли клинический анализ крови и анализ газового состава крови и подготавливали пациента к пробуждению. По достижении пациентом 9 баллов по шкале Aldrete, наличии стабильной гемодинамики (АД сист. > 90 мм рт. ст., ЧСС > 55 в мин), адекватного дыхания (ЧД > 10 в мин, ДО не менее 5–6 мл/кг, SpO₂ не менее 95% при FiO₂ 21%), неврологического статуса (открытие глаз и слежение глазами, сгибание и удержание головы, высовывание языка, восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка [13]) прекращали респираторную поддержку и проводили экстубацию трахеи, после чего пострадавшего оценивали по шкале FOUR. Далее пациента переводили в ОРИТ под наблюдение анестезиолога-реаниматолога.

Хирургическое лечение пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы. Оперативное вмешательство в большинстве случаев (36 (83,7%) пациентов) включало краниэктомию, ограниченную по площади, удаление мозгового детрита, внутримозговой гематомы, костных отломков, металлических осколков, пластику твердой мозговой оболочки (ТМО). Бифронтальную декомпрессивную трепанацию черепа с пластикой ТМО свода и передней черепной ямки, краниализацией лобной пазухи выполняли при проникающих ранениях головы в области глазниц с огнестрельным переломом медиальной стенки, переломом лобной кости с повреждением стенок лобной пазухи с формированием контузионных очагов в лобной доле (7 (16,3%) человек).

В послеоперационном периоде в ОРИТ проводили стандартную терапию, включающую инфузионную терапию, анальгезию, гастропротективную терапию, профилактику инфекционных осложнений, нутритивную поддержку, мониторинг, оценку неврологического статуса, лабораторных данных и послеоперационных осложнений, контрольное КТ-исследование. Длительность послеоперационного наблюдения составила не менее 2 часов.

Первичной конечной точкой исследования была частота и структура послеоперационных осложнений в течение 30 дней. Вторичными конечными точками считали летальность, длительность пребывания в ОРИТ.

Сбор, организацию исходной информации и визуализацию результатов проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2019. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы SPSS Statistica 27.0.1.0. Для

¹ Шкала FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), разработанная в клинике Mayo и представленная в 2005 г., позволяет оценить рефлексы ствола головного мозга и/или речевую реакцию у интубированных или больных с краниофациальной травмой или афазией (и другими нарушениями речи).

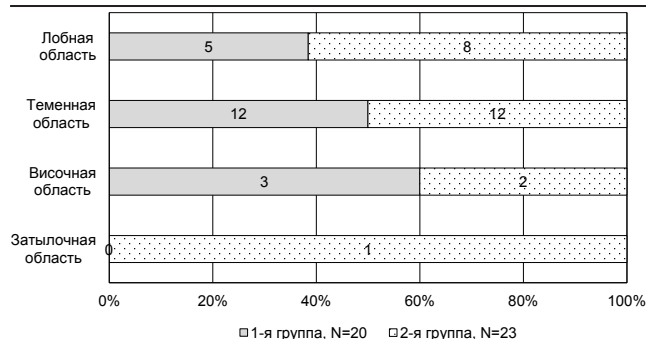


Рис. 1. Локализация ранений в голову
Fig. 1. Localization of head wounds

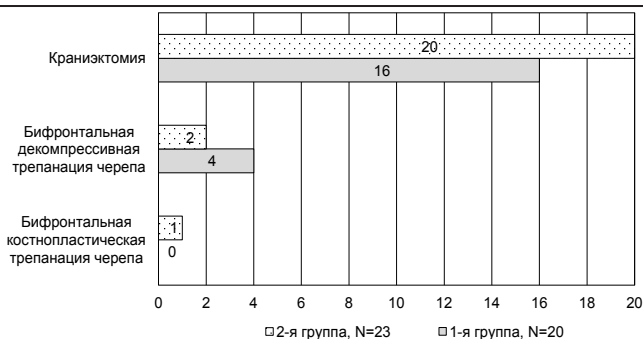


Рис. 2. Объем оперативного вмешательства
Fig. 2. The volume of surgical intervention

Таблица 1. Характеристика пациентов по предоперационному статусу
Table 1. Characteristics of patients by preoperative status

Параметр	1-я группа, n = 20	2-я группа, n = 23	p
Шкала FOUR, балл	13 [10,25; 15]	15 [13; 16]	0,272
АД сист, мм рт. ст.	125 [111; 142]	133 [122; 140]	0,474
АД диаст, мм рт. ст.	79,5 [75; 83,6]	76 [65; 80]	0,709
ЧСС, мин ⁻¹	78,5 [66; 82,3]	69 [60; 75]	0,305
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,09 [3,35; 4,62]	4,17 [3,95; 4,59]	0,352
Гематокрит, %	33,8 [27,5; 38,1]	36,4 [34,4; 38,6]	0,214
Гемоглобин, г/л	121,5 [99; 141]	131 [129; 140]	0,192
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,5 [12,8; 16,6]	14,2 [12,9; 15,8]	0,852
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	207 [177,5; 242,8]	197 [166; 299]	0,756
pH, ед.	7,4 [7,4; 7,5]	7,43 [7,4; 7,47]	0,579
BE, ммоль/л	1,7 [0,9; 2,5]	0,4 [-1,05; 2,75]	0,398
РаСО ₂ , мм рт. ст.	35,2 [33,2; 36,1]	34,8 [32,3; 39,5]	0,460
РаО ₂ , мм рт. ст.	142,5 [137,4; 210,5]	123,8 [87,5; 153,9]	0,808
НСО ₃ , ммоль/л	25,4 [24,6; 26,1]	23,9 [22,8; 25,6]	0,716
Индекс оксигенации	361,6 [352,9; 406,9]	413,5 [332,6; 509,2]	0,627
Лактат, ммоль/л	1,15 [0,98; 1,6]	1,0 [0,95; 1,5]	0,895
Глюкоза, ммоль/л	7,4 [6,3; 8,0]	7,2 [6,9; 7,7]	0,699

оценки количественных показателей на нормальность распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Уровень значимости p был установлен на уровне $< 0,05$ (двусторонний). Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали медиану (Me) и межквартильный диапазон (Q1; Q3). При наличии нормального распределения вычисляли средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Сравнительный анализ независимых групп проводили с применением непараметрического критерия U-Манна – Уитни. При сравнении номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса при числе наблюдений менее 10, и точный критерий Фишера при числе наблюдений 5 и менее, что позволяло определить значимость различий между фактическими исходами в исследуемых группах.

Результаты

Всего в исследование было включено 43 пострадавших и раненых, нуждающихся в оперативном

лечении. Средний возраст пациентов составил $34 \pm 10,0$ года. Пациенты распределены на две группы в зависимости от сроков экстубации: 1-я группа ($n = 20$) – раненые, переведенные на самостоятельное дыхание и экстубированные в тыловых лечебных госпиталях (V уровень); 2-я группа ($n = 23$) – раненые, переведенные на самостоятельное дыхание и экстубированные на этапе сокращенной специализированной нейрохирургической помощи (II+ уровень). Характер локализации ранений (объем повреждений был приблизительно одинаковым) и объем оперативных вмешательств представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным показателям. По результатам одномерного анализа не было выявлено статистически значимой разницы в предоперационном и интраоперационном исследовании (табл. 1, 2).

По окончании операции у пациентов 1-й группы ($n = 20$) при пробуждении отмечалось возбуждение (RASS > 2 баллов), низкий мышечный тонус (слабость при пожатии руки, неспособность поднять и удержать голову), депрессия дыхания

Таблица 2. Интраоперационная характеристика пациентов
Table 2. Intraoperative characteristics of patients

Параметр	1-я группа, $n = 20$	2-я группа, $n = 23$	p
Длительность оперативного вмешательства, мин	142,5 [96,3; 180]	120 [90; 135]	0,202
Длительность анестезии, мин	177,5 [157,5; 263,8]	180 [150; 210]	0,598
Общий объем инфузионной терапии, мл	1850 [1525; 2575]	2500 [1600; 3100]	0,367
Объем кристаллоидов, мл	1550 [1312,5; 2000]	2000 [1100; 2100]	0,640
Объем коллоидов, мл	500 [125; 500]	500 [500; 1000]	0,284
Диурез, мл	500 [500; 650]	500 [300; 1000]	0,899
МАС севофлурана	1,0 [0,9; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,260
Общая доза фентанила, мг	0,65 [0,5; 0,9]	0,7 [0,7; 0,9]	0,616
Объем кровопотери, мл	300 [300; 450]	300 [300; 500]	0,369
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,35 [2,7; 3,7]	3,4 [3,25; 3,89]	0,384
Гематокрит, %	28,3 [25,9; 29,7]	30,2 [28,3; 31,2]	0,446
Гемоглобин, г/л	95 [90,8; 102,8]	112 [103; 114]	0,095
Лейкоциты, $10^9/л$	10,8 [9,7; 15,9]	12,8 [11,1; 14,3]	0,384
Тромбоциты, $10^9/л$	215 [196; 229,5]	199 [172; 239]	0,612
pH, ед.	7,4 [7,35; 7,42]	7,4 [7,38; 7,4]	0,968
BE, ммоль/л	-0,8 [-1,45; +3,1]	0,1 [-1,6; +2]	0,816
PaCO ₂ , мм рт. ст.	41,5 [35,2; 46,7]	41,4 [40,3; 43,8]	1,0
PaO ₂ , мм рт. ст.	143,5 [133,5; 151,5]	182,5 [105,8; 210,8]	0,589
HCO ₃ , ммоль/л	25,2 [22,1; 27,1]	25,1 [23,3; 27]	0,643
Индекс оксигенации	301,5 [251,5; 347,9]	307 [219,8; 378,5]	0,816
Глюкоза, ммоль/л	6,8 [6,4; 7,8]	7,4 [6,9; 7,8]	0,433
Лактат, ммоль/л	2,1 [1,6; 2,2]	1,5 [1,2; 1,8]	0,561
Объем эр. взвеси, мл	341,5 [330; 481]	291,5 [290; 292]	0,354
Объем СЗП, мл	1030 [940; 1150]	635 [463; 843]	0,654

Таблица 3. Послеоперационный период
Table 3. Postoperative period

Параметр	1-я группа, $n = 20$	2-я группа, $n = 23$	p
Длительность пребывания в стационаре (II+ уровень), часы	10,2 ± 2,4	8,2 ± 1,5	0,161
Длительность пребывания в ОРИТ (II+ уровень), мин	377,5 [305; 521,8]	120 [82,5; 177,5]	0,002*
Длительность пребывания в ОРИТ (V уровень), дни	12,5 ± 7 (95% ДИ 4,5–17,9)		
Время от окончания операции до экстубации, мин	24 ± 12 мин (95% ДИ 8,7–23,09)		
Осложнения, n (%)	12 (60)	3 (13)	< 0,001*
Сочетанные/изолированные осложнения, n	6/6	0/3	0,228
Структура осложнений			
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	6 (30)	1 (4,3)	0,037*
Пневмония, n (%)	6 (30)	1 (4,3)	0,037*
Бронхит, n (%)	0 (0)	1 (4,3)	1,0
Диффузный трахеобронхит, n (%)	3 (15)	0 (0)	0,092
Нейрогенный мочевой пузырь, n (%)	1 (5)	0 (0)	0,465
Колит, ассоциированный с Cl. Difficile, n (%)	2 (10)	0 (0)	0,210
Судорожный синдром, n (%)	1 (5)	0 (0)	0,465
Менингоэнцефалит, n (%)	1 (5)	0 (0)	0,465
Летальность (5-й уровень), n (%)	1 (5)	0 (0)	0,465

(SpO₂ < 95% при FiO₂ 21%), по шкале Aldrete менее 9 баллов. Для предупреждения вторичного повреждения головного мозга эти пациенты были переведены в ОРИТ в медикаментозной седации на ИВЛ. У пациентов 2-й группы ($n = 23$) по окончании оперативного вмешательства восста-

новилося сознание, и они были экстубированы. Среднее значение времени от окончания операции до экстубации составило 24 ± 12 мин (95% ДИ 8,7–23,09). По шкале FOUR медианное значение было 16 (15–16). В раннем послеоперационном периоде (в первые 3 дня) у пациентов 2-й группы

не отмечено эпилептических приступов и повторных интубаций.

Длительность пребывания в ОРИТ на этапе II+ уровня была больше в 1-й группе, чем во 2-й (377,5 мин против 120 мин; $p = 0,002$), при этом длительность госпитализации пострадавших и раненых в стационаре была статистически не значима (табл. 3). Вероятно, эти различия связаны с возможностью разгрузки этапа, а не с тяжестью состояния пациентов.

Послеоперационные осложнения на этапе V уровня возникли чаще у пострадавших 1-й группы, чем 2-й (60% против 13%; $p < 0,001$). Сочетание двух и более осложнений развилось у половины раненых 1-й группы, во 2-й группе было лишь одно развившееся осложнение (табл. 5). В структуре послеоперационных осложнений у пациентов 1-й группы преобладали пневмония (30% против 4,3% у пострадавших 2-й группы; $p = 0,037$) и тромбоз вен нижних конечностей без признаков флотации (30% против 4,3% у пострадавших 1-й группы; $p = 0,037$).

Летальность была выявлена только в 1-й группе на этапе оказания медицинской помощи в главном военном госпитале через 10 дней после оперативного вмешательства (резекционная трепанация черепа в правой теменной области, санация очагов разможения, удаление костных отломков и металлического осколка, пластика ТМО). Причиной смерти была развившаяся полиорганная недостаточность на фоне гнойно-септического процесса.

Обсуждение

Это первое на сегодняшний день исследование, посвященное ранней экстубации пациентов с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах оказания помощи. Выявлено, что раненых со слепыми проникающими огнестрельными ранениями головы необходимо по возможности как можно раньше после оперативного вмешательства переводить на самостоятельное дыхание и экстубировать. Это способствует раннему началу реабилитационных мероприятий, обеспечивает максимально высокое качество жизни пациентов, снижение количества инфекционных и тромботических осложнений, сокращает пребывание в ОРИТ и дает возможность эвакуации пострадавших на следующий этап линейной врачебной бригадой.

В настоящее время ряд нейрохирургов и анестезиологов-реаниматологов придерживаются концепции отсроченной экстубации пациентов при ЧМТ после оперативного вмешательства. Они объясняют это тем, что головному мозгу, подвергнутому оперативному вмешательству, нужно время, чтобы спокойно перенести периоперационный стресс и адаптироваться к новым условиям в структуре мозга [6].

В ходе нашего исследования на момент экстубации медианное значение по шкале FOUR составило 16 (15–16), при этом повторная интубация не потребовалась ни в одном из наблюдений. Тем не менее, существует ограниченное количество подтвержде-

ний для принятия решения о проведении экстубации у больных с острым повреждением головного мозга. В рекомендациях Европейского общества по интенсивной терапии не найден единый подход относительно определения конкретного порога по ШКГ при ЧМТ, который мог бы служить ориентиром для принятия решения об экстубации [30]. При анализе литературы были выявлены противоречивые и недостаточные данные относительно показателя уровня сознания. К. Asehnoune et al. (2017) в многоцентровом проспективном когортном исследовании 437 пациентов с тяжелой ЧМТ выявили, что оценка по ШКГ более 10 баллов, а также возраст менее 40 лет, слежение за предметами и попытки глотания были предикторами успешной экстубации [17]. Однако V. A. McCredie et al. (2017) в проспективном многоцентровом когортном исследовании 192 пациентов с ЧМТ, находившихся на ИВЛ не менее 24 часов, не выявили зависимости показателя по шкале комы Глазго и успеха экстубации. Факторами, независимо связанными с удачной экстубацией, были: более молодой возраст (ОШ 0,97 на увеличение за 10 лет; 95% ДИ 0,95–0,99), наличие кашля (ОШ 3,60; 95% ДИ 1,42–9,09) и отрицательный баланс жидкости в предшествующие 24 часа (ОШ 0,75 на увеличение на 1 л; 95% ДИ 0,57–0,98). Однако авторы согласились, что отсроченная экстубация была связана с более низким показателем по шкале комы Глазго [25]. Очевидно, можно сделать вывод, что задержка с экстубацией во многом обусловлена стремлением врачей избежать потенциальных неудач у пациентов со сниженным уровнем сознания.

В нашем исследовании у раненых, экстубированных сразу после оперативного вмешательства (у 3 пациентов из 23), отмечено меньшее количество осложнений в послеоперационном периоде по сравнению с 1-й группой (12 пациентов из 20) ($p < 0,001$). У пострадавших при длительной госпитализации в ОРИТ были выявлены тромбоз вен нижних конечностей без признаков флотации (30% против 4,3% у пострадавших 2-й группы; $p = 0,037$) и пневмония (30% против 4,3% у пострадавших 2-й группы; $p = 0,037$). Данные осложнения являются наиболее распространенными среди многих осложнений в ОРИТ [23]. Так, в работе V. A. McCredie et al. (2017) при исследовании 192 пациентов с ЧМТ, находившихся на ИВЛ не менее 24 часов, отсрочка экстубации увеличивала риск развития пневмонии ($p < 0,01$) [25]. S. Fandler-Höfler et al. (2020) в проспективном исследовании пациентов с ишемическим инсультом после тромбэктомии в условиях общей анестезии определили, что поздняя экстубация пациентов связана с более высокой частотой пневмонии во время пребывания в ОРИТ (ранняя – 9,6%, отсроченная – 20,6%, поздняя экстубация – 27,7%, $p < 0,01$) [20].

В системе оказания медицинской помощи раненым сохраняется акцент на эвакуации как главном приоритете. Основное правило военно-полевой хирургии для раненых с повреждениями головы – максимально быстрая доставка их на этап оказания

специализированной нейрохирургической помощи, минуя промежуточные этапы медицинской эвакуации, для точной диагностики ЧМТ (в идеале с использованием компьютерной томографии), проведения необходимой операции и интенсивной терапии с применением современных технологий [10]. Традиционно считается, что у раненых и пострадавших с повреждением черепа и головного мозга, нуждающихся в дальнейшей эвакуации, требуется длительная ИВЛ. Это обусловлено тяжестью их состояния, хирургическим вмешательством, необходимостью предотвращения гипоперфузии и гипоксии головного мозга, воздействием гипобарической гипоксии при санитарной авиационной эвакуации [5]. Тем не менее, использование ИВЛ у пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой в послеоперационном периоде связано с повышенным риском легочных повреждений и, как следствие, с увеличением продолжительности пребывания в реанимационном отделении [23, 33]. Взаимодействие между мозгом и легкими представляет собой сложный патофизиологический процесс, включающий нейрогенный отек легких, воспалительные процессы, нейродегенерацию, активацию нейромедиаторов, подавление иммунитета и нарушение работы вегетативной системы [15, 30, 33]. По данным различных исследователей, частота пневмонии, связанной с ИВЛ, у пациентов с изолированным поражением черепа и головного мозга варьируется от 21 до 60% [33]. Механизмы возникновения пневмонии у таких больных до сих пор недостаточно изучены. Вероятные факторы риска включают измененное состояние сознания, дисфагию, аспирацию или микроаспирацию.

В нашем исследовании длительность пребывания в ОРИТ (II+ уровень) (377,5 мин у 1-й группы против 120 мин у 2-й; $p = 0,002$) и способ эвакуации на следующий этап ($p < 0,001$) значительно различались в двух группах. При отслеживании раненых и пострадавших, экстубированных сразу после операции, на дальнейших этапах эвакуации не было выявлено осложнений как со стороны дыхательной системы, так и со стороны центральной нервной системы, которые потребовали бы перевода пациентов на инсuffляцию кислорода или ИВЛ.

Заключение

Проведенный проспективный анализ пострадавших с огнестрельным проникающим ранением головы на передовых этапах показал различия в послеоперационных исходах. Традиционная парадигма о необходимости продленной ИВЛ в послеоперационном периоде после травматических вмешательств может быть подвергнута сомнению. Применение ранней экстубации может привести к снижению частоты послеоперационных осложнений и летальности. Ранняя экстубация не сопряжена с риском эпилептических приступов в ближайшем послеоперационном периоде. Кроме того, ранняя экстубация предполагает скорейший перевод пациента в привычную для него среду, способствуя психологическому восстановлению.

Ограничение данной работы связано с малой выборкой раненых, что требует подтверждения результатов на большем количестве пациентов для более точных выводов о безопасности ранней экстубации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors states that he has no conflict of interests.

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.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксельрод Б. А., Балашова Е. Н., Баутин А. Е. и др. Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 372–435. <http://doi.org/10.25837/HAT.2019.62.39.006>.
2. Гизатуллин Ш. Х., Станишевский А. В., Свистов Д. В. Боевые огнестрельные ранения черепа и головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 5. – С. 124–131. <http://doi.org/10.17116/neiro202185051124>.
3. Главатских Р. А., Давыдова Н. С., Лейдерман И. Н., Собетова Г. В. Эффективность адаптивного режима искусственной вентиляции легких при отлучении от респиратора пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 39–48. <http://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-1-39-48>.
4. Очаговая травма головного мозга. Клинические рекомендации / Ассоциация нейрохирургов России. 2022.

REFERENCES

1. Akselrod B. A., Balashova E. N., Bautin A. E. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Russian journal of hematology and transfusiology*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 372–435. (In Russ.). <https://http://doi.org/10.25837/HAT.2019.62.39.006>.
2. Gizatullin Sh. Kh., Stanishevsky A. V., Svistov D. V. Combat gunshot skull and brain injuries. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*, 2021, vol. 85, no. 5, pp. 124–131. (In Russ.). <https://http://doi.org/10.17116/neiro202185051124>.
3. Glavatskih R. A., Davidova N. S., Leyderman I. N., Sobetova G. V. Clinical effects of adaptive lung ventilation regime during weaning of mixed ICU patients. *Translational Medicine*, 2022, vol. 9, no. 1, pp. 39–48. (In Russ.) <http://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-1-39-48>.
4. Focal brain injury. Clinical guidelines / Association of Neurosurgeons of Russia. 2022. (In Russ.).

5. Крюков Е. В., Стец В. В., Чуприна А. П. и др. Клинические особенности авиационной медицинской эвакуации пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // *Opinion Leader*. – 2017. – Т. 2, № 3(5). – С. 54–58.
6. Куликов А. С. Анестезиологические аспекты ускоренного послеоперационного восстановления в нейрохирургии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Куликов Александр Сергеевич. – М., 2020. – 225 с.
7. Мадай Д. Ю., Козлов В. К., Мадай О. Д., Эргашев М. О. Комплексное лечение пострадавшего с инфекционно осложненным огнестрельным повреждением головы. Выбор эффективной тактики лечения // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2021. – № 6. – С. 91–95. <http://doi.org/10.17116/hirurgia202106191>.
8. Андреев А. А., Братищев И. В., Гаврилов С. В. и др. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (третий пересмотр) // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. – 2021. – Т. 2. – С. 17–81. <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-17-81>.
9. Мешков Н. А. Эпидемиология боевой патологии в вооруженных конфликтах и медицинская реабилитация участников боевых действий // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 176–190. <https://doi.org/10.17816/DD626173>.
10. Онницев И. Е., Стец В. В., Колобаева Е. Г., Антохов В. П. Принципы интенсивной терапии огнестрельных ранений черепа и головного мозга // *Медицинский вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко*. – 2022. – Т. 4, № 10. – С. 42–49. <http://doi.org/10.53652/2782-1730-2022-3-4-42-49>.
11. Полушин Ю. С. Взрывные поражения (лекция) // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 6–17. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17>.
12. Сафиуллин Д. Р., Черпаков Р. А., Шабанов А. К. и др. Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Общая реаниматология*. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 4–12. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-4-12>.
13. Тришкин Д. В., Крюков Е. В., Чуприна А. П. и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. М.: Издательство ГВМУ МО РФ. – 2022. – С. 373.
14. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – № 2. – С. 5–39. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
15. Abujaber A., Fadlalla A., Gammoh D. et al. Using trauma registry data to predict prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic brain injury: Machine learning approach // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. 231–235. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0235231>.
16. Asehnoun K., Rooze P., Robba C. et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: a systematic review with meta-analysis // *Crit Care*. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 221. <http://doi.org/10.1186/s13054-023-04509-3>.
17. Asehnoun K., Seguin P., Lasocki S. et al. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 127, № 2. – P. 338–346. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001725>.
18. Coplin W. M., Pierson D. J., Cooley K. D. et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 161, № 5. – P. 1530–1536. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9905102>.
19. Dos Reis H. F. C., Gomes-Neto M., Almeida M. L. O. et al. Development of a risk score to predict extubation failure in patients with traumatic brain injury // *J Crit Care*. – 2017. – № 42. – P. 218–222. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.051>.
20. Fandler-Höfler S., Heschl S., Kneihl M. et al. Ventilation time and prognosis after stroke thrombectomy: the shorter, the better! // *Eur J Neurol*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 849–855. <http://doi.org/10.1111/ene.14178>.
21. Frisvold S. K., Robba C., Guérin C. What respiratory targets should be recommended in patients with brain injury and respiratory failure? // *Intensive Care Med*. – 2019. – Vol. 45, № 5. – P. 683–686. <http://doi.org/10.1007/s00134-019-05556-7>.
22. Gaudet J. G., Levy C. S., Jakus L. et al. Early extubation after elective infratentorial craniotomy: results of the international PRICE survey // *J Neurosurg Anesthesiol*. – 2024. – Vol. 36, № 1. – P. 69–73. <http://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000894>.
23. Godoy D. A., Rovegno M., Jibaja M. et al. Extubation after acute brain injury: an unsolved dilemma! // *Neurocrit Care*. – 2024. – Vol. 40, № 2. – P. 385–390. <http://doi.org/10.1007/s12028-023-01828-9>.
5. Kryukov E. V., Stets V. V., Chuprina A. P. et al. Clinical features of aviation medical evacuation of victims with severe combined injury. *Opinion Leader*, 2017, vol. 2, no. 3(5), pp. 54–58. (In Russ.).
6. Kulikov A. S. Anesthesiological aspects of accelerated postoperative recovery in neurosurgery: dis. ... Dr. of Sci. (Med.): 01/14/20 / Kulikov Alexander Sergeevich, M., 2020, 225 p. (In Russ.).
7. Maday D. Yu., Kozlov V. K., Maday O. D., Ergashev M. O. Comprehensive treatment of a victim with gunshot injury of the head complicated by infection. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2021, no. 6, pp. 91–95. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/hirurgia202106191>.
8. Andreenko A. A., Bratishchev I. V., Gavrilov S. V. et al. Airway management in hospital. Methodological recommendations of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists” (third edition). *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 2, pp. 17–81. (In Russ.). <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-17-81>.
9. Meshkov N. A. Epidemiological view of combat-related injuries incurred during armed conflicts and medical rehabilitation of combatants. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2022, vol. 21, no. 4, pp. 176–190. (In Russ.).
10. Onnitsev I. Ye., Stets V. V., Kolobaeva E. G., Antokhov V. P. Principles of intensive therapy for gunshot wounds of the skull and brain. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko*, 2022, vol. 4, no. 10, pp. 42–49. (In Russ.). <http://doi.org/10.53652/2782-1730-2022-3-4-42-49>.
11. Polushin Yu. S. Blast Injuries (Lecture). *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 6, pp. 6–17. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17>.
12. Safiullin D. R., Cherpakov R. A., Shabanov A. K. et al. Sevoflurane in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury. *General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 4, pp. 4–12. (In Russ.). <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-4-12>.
13. Trishkin D. V., Kryukov E. V., Chuprina A. P. et al. Methodological recommendations for the treatment of combat surgical trauma. Moscow: Publishing House of the State Medical University of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 2022, 373 p. (In Russ.).
14. Yaroshetsky A. I., Gritsan A. I., Avdeev S. N. et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 2, pp. 5–39. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
15. Abujaber A., Fadlalla A., Gammoh D. et al. Using trauma registry data to predict prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic brain injury: Machine learning approach. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 7, pp. 231–235. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0235231>.
16. Asehnoun K., Rooze P., Robba C. et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: a systematic review with meta-analysis. *Crit Care*, 2023, vol. 27, no. 1, pp. 221. <http://doi.org/10.1186/s13054-023-04509-3>.
17. Asehnoun K., Seguin P., Lasocki S. et al. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. *Anesthesiology*, 2017, vol. 127, no. 2, pp. 338–346. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001725>.
18. Coplin W. M., Pierson D. J., Cooley K. D. et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, vol. 161, no. 5, pp. 1530–1536. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9905102>.
19. Dos Reis H. F. C., Gomes-Neto M., Almeida M. L. O. et al. Development of a risk score to predict extubation failure in patients with traumatic brain injury. *J Crit Care*, 2017, no. 42, pp. 218–222. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.051>.
20. Fandler-Höfler S., Heschl S., Kneihl M. et al. Ventilation time and prognosis after stroke thrombectomy: the shorter, the better! *Eur J Neurol*, 2020, vol. 27, no. 5, pp. 849–855. <http://doi.org/10.1111/ene.14178>.
21. Frisvold S. K., Robba C., Guérin C. What respiratory targets should be recommended in patients with brain injury and respiratory failure? *Intensive Care Med*, 2019, vol. 45, no. 5, pp. 683–686. <http://doi.org/10.1007/s00134-019-05556-7>.
22. Gaudet J. G., Levy C. S., Jakus L. et al. Early extubation after elective infratentorial craniotomy: results of the international PRICE survey. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2024, vol. 36, no. 1, pp. 69–73. <http://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000894>.
23. Godoy D. A., Rovegno M., Jibaja M. et al. Extubation after acute brain injury: an unsolved dilemma! *Neurocrit Care*, 2024, vol. 40, no. 2, pp. 385–390. <http://doi.org/10.1007/s12028-023-01828-9>.

24. Jibaja M., Sufan J. L., Godoy D. A. Controversies in weaning from mechanical ventilation and extubation in the neurocritical patient // *Med Intensiv.* – 2018. – № 42. – P. 551–555. <http://doi.org/10.1016/j.medin.2018.04.006>.
25. McCredie V. A., Ferguson N. D., Pinto R. L. et al. Airway management strategies for brain-injured patients meeting standard criteria to consider extubation. A prospective cohort study // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 85–93. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-620OC>.
26. Meyfroidt G., Bouzat P., Casaer M. P. et al. Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist // *Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 48, № 6. – P. 649–666. <http://doi.org/10.1007/s00134-022-06702-4>.
27. Newcombe V. F. J., Chow A. The features of the typical traumatic brain injury patient in the ICU are changing: what will this mean for the intensivist? // *Curr Opin Crit Care.* – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 80–86 <http://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000814>.
28. Picetti E., Bouzat P., Cattani L., Taccone F. S. Perioperative management of severe brain injured patients // *Minerva Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 88, № 5. – P. 380–9.
29. Rabinstein A. A., Cinotti R., Bösel J. Liberation from Mechanical Ventilation and Tracheostomy Practice in Traumatic Brain Injury // *Neurocrit Care.* – 2023. – Vol. 38, № 2. – P. 439–446. <http://doi.org/10.1007/s12028-023-01693-6>.
30. Robba C., Poole D., McNett M. et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2397–2410. <http://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>.
31. Tejerina E. E., Robba C., Del Campo-Albendea L. et al. Weaning Outcomes in Patients with Brain Injury // *Neurocrit Care.* – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 649–659. <http://doi.org/10.1007/s12028-022-01584-2>.
32. Wiles M. D., Braganza M., Edwards H. et al. Management of traumatic brain injury in the non-neurosurgical intensive care unit: a narrative review of current evidence // *Anaesthesia.* – 2023. – Vol. 78, № 4. – P. 510–520. <http://doi.org/10.1111/anae.15898>.
33. Ziaka M., Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury // *Crit Care.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 358. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03778-0>.
24. Jibaja M., Sufan J. L., Godoy D. A. Controversies in weaning from mechanical ventilation and extubation in the neurocritical patient. *Med Intensiv*, 2018, no. 42, pp. 551–555. <http://doi.org/10.1016/j.medin.2018.04.006>.
25. McCredie V. A., Ferguson N. D., Pinto R. L. et al. Airway management strategies for brain-injured patients meeting standard criteria to consider extubation. A prospective cohort study. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 85–93. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-620OC>.
26. Meyfroidt G., Bouzat P., Casaer M. P. et al. Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist. *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48, no. 6, pp. 649–666. <http://doi.org/10.1007/s00134-022-06702-4>.
27. Newcombe V. F. J., Chow A. The features of the typical traumatic brain injury patient in the ICU are changing: what will this mean for the intensivist? *Curr Opin Crit Care*, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 80–86 <http://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000814>.
28. Picetti E., Bouzat P., Cattani L., Taccone F. S. Perioperative management of severe brain injured patients. *Minerva Anesthesiol*, 2022, vol. 88, no. 5, pp. 380–9.
29. Rabinstein A. A., Cinotti R., Bösel J. Liberation from Mechanical Ventilation and Tracheostomy Practice in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*, 2023, vol. 38, no. 2, pp. 439–446. <http://doi.org/10.1007/s12028-023-01693-6>.
30. Robba C., Poole D., McNett M. et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, no. 12, pp. 2397–2410. <http://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>.
31. Tejerina E. E., Robba C., Del Campo-Albendea L. et al. Weaning Outcomes in Patients with Brain Injury. *Neurocrit Care*, 2022, vol. 37, no. 3, pp. 649–659. <http://doi.org/10.1007/s12028-022-01584-2>.
32. Wiles M. D., Braganza M., Edwards H. et al. Management of traumatic brain injury in the non-neurosurgical intensive care unit: a narrative review of current evidence. *Anaesthesia*, 2023, vol. 78, no. 4, pp. 510–520. <http://doi.org/10.1111/anae.15898>.
33. Ziaka M., Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury. *Crit Care*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 358. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03778-0>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Россия, Москва, пл. Госпитальная, д. 1-3, стр. 1

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Ермохина Надежда Вячеславовна

врач-специалист отделения анестезиологии-реанимации центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко.
E-mail: ermokhina_n@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9368-7846, SPIN-код: 3109-6363

Бульщенко Геннадий Геннадьевич

канд. мед. наук, преподаватель кафедры нейрохирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.
E-mail: drbulish@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7903-2130, SPIN-код: 8655-2006

Стрельников Александр Викторович

начальник центра анестезиологии и реанимации филиала № 8, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко.
E-mail: tozmi@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3430-6506

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko, 1-3, build. 1, Hospitalnaya Square, Moscow, Russia, 105094

S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Ermokhina Nadezhda V.

Medical Specialist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko.
E-mail: ermokhina_n@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9368-7846, SPIN- code: 3109-6363

Bulshchenko Gennadi G.

Cand. of Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Neurosurgery, S. M. Kirov Military Medical Academy.
E-mail: drbulish@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7903-2130, SPIN code: 8655-2006

Strelnikov Alexander V.

Head of the Center for Anesthesiology and Intensive Care of the Branch № 8, Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko.
E-mail: tozmi@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3430-6506

Голованов Алексей Александрович

врач-специалист отделения анестезиологии и реанимации клиники нейрохирургии, Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова.

E-mail: manffred88@gmail.com

Golovanov Alexey A.

Medical Specialist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Neurosurgery Clinic, S. M. Kirov Military Medical Academy.

E-mail: manffred88@gmail.com

Ермохина Любовь Вячеславовна

канд. мед. наук, врач-специалист отделения анестезиологии-реанимации центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко.
E-mail: ermokhina_92@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0891-4937, SPIN-код: 2210-5238

Ermokhina Lyubov V.

Cand. of Sci. (Med.), Medical Specialist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko.

E-mail: ermokhina_92@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0891-4937, SPIN code: 2210-5238

Стец Валерий Викторович

начальник центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко, заслуженный врач РФ.

SPIN-код: 2016-7051

Stets Valery V.

Head of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Honored Doctor of the Russian Federation.

SPIN-код: 2016-7051

Исаев Джамалудин Магомедрасулович

канд. мед. наук, врач-нейрохирург клиники нейрохирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.

E-mail: Isaev.neuro@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3336-3230, SPIN-код: 3523-1801

Isaev Jamaludin M.

Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the Neurosurgery Clinic, S. M. Kirov Military Medical Academy.

E-mail: Isaev.neuro@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3336-3230, SPIN code: 3523-1801

Кистень Виолетта Константиновна

слушатель ординатуры по специальности «Нейрохирургия» кафедры нейрохирургии, Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова.

E-mail: kisten_v@list.ru, ORCID: 0009-0001-8334-3177

Kisten Violetta K.

Student of the Residency in the specialty «Neurosurgery», S. M. Kirov Military Medical Academy.

E-mail: kisten_v@list.ru, ORCID: 0009-0001-8334-3177

Гайворонский Алексей Иванович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры нейрохирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.

E-mail: don-gaivoronsky@ya.ru, ORCID: 0000-0003-1886-5486, SPIN-код: 7011-6279

Gaivoronsky Alexey I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Neurosurgery Clinic, S. M. Kirov Military Medical Academy.

E-mail: don-gaivoronsky@ya.ru, ORCID: 0000-0003-1886-5486, SPIN code: 7011-6279

Свистов Дмитрий Владимирович

канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры (начальник клиники) нейрохирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.

E-mail: dsvsistov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3922-9887, SPIN-код: 3184-5590

Svistov Dmitry V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief of the Neurosurgery Clinic, S. M. Kirov Military Medical Academy.

E-mail: dsvsistov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3922-9887, SPIN code: 3184-5590



Маркеры неблагоприятного исхода сепсиса при инфекционных заболеваниях у детей

А. И. КОНЕВ^{1,2}, К. Ю. ЕРМОЛЕНКО^{1,2}, К. В. ПШЕНИСНОВ^{1*}, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Т. М. КАЛИНИЧЕНКО¹, Д. Д. ЛОПАРЕВА¹,
Д. Р. РЫБАКОВА¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 22.05.2025 г.; дата рецензирования 16.06.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Оценка тяжести состояния и прогнозирование исхода сепсиса при инфекционных заболеваниях у детей – одна из наиболее серьезных проблем интенсивной терапии в педиатрии.

Цель – оценка дискриминационной способности шкал степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с сепсисом при тяжелом течении острых инфекционных заболеваний.

Материалы и методы. Обследованы 236 детей с сепсисом, развившимся на фоне тяжелого течения инфекционных заболеваний. Средний возраст 4,15 года [1 месяц; 17 лет]. Медиана продолжительности лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 9,48 дней [2 часа; 32 дня], а длительности искусственной вентиляции легких – 3,8 дня. Летальность составила 12,2% (29 пациентов). Для оценки тяжести состояния и прогнозирования исхода использовали шкалы полиорганной дисфункции PELOD2, PRISM3 и pSOFA, Phoenix.

Результаты. У всех детей с сепсисом при поступлении в ОПИТ имела место полиорганная дисфункция. Выявлено пять клинико-лабораторных признаков, которые можно рассматривать как маркеры неблагоприятного исхода: оценка по шкале комы Глазго (cut off ≤ 11; ОШ = 5,41; 95% ДИ = 0,13–0,36); уровень креатинина в плазме крови (cut off > 49; ОШ = 3,32; 95% ДИ = 0,48–0,77); количество лейкоцитов (cut off ≤ 11,5; ОШ = 8,33; 95% ДИ = 0,18–0,5); тромбоцитопения (cut off ≤ 81; ОШ = 6,44; 95% ДИ = 0,25–0,6) и отношение SpO₂/FiO₂ (cut off ≤ 286; ОШ = 4,97; 95% ДИ = 0,09–0,37). Максимальная прогностическая способность для оценки вероятности неблагоприятного исхода отмечена у шкалы pSOFA (AUC = 0,717).

Заключение. Шкала pSOFA обладает максимальной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования риска летального исхода у детей с сепсисом инфекционного генеза на момент поступления в ОПИТ.

Ключевые слова: дети, сепсис, прогностические шкалы, pSOFA, PELOD2, PRISM3, Phoenix

Для цитирования: Конев А. И., Ермоленко К. Ю., Пшениснот К. В., Александрович Ю. С., Калининченко Т. М., Лопарева Д. Д., Рыбакова Д. Р. Маркеры неблагоприятного исхода сепсиса при инфекционных заболеваниях у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 70–77. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-70-77>.

Markers of adverse sepsis outcome in pediatric infections

ALEKSANDR I. KONEV^{1,2}, KSENIYA YU. ERMOLENKO^{1,2}, YURI S. ALEKSANDROVICH¹, KONSTANTIN V. PSHENISNOV^{1*},
TAT'YANA M. KALINICHENKO¹, DAR'YA D. LOPAREVA¹, DAR'YANA R. RYBAKOVA¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical, Saint Petersburg, Russia

² Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Received 22.05.2025; review date 16.06.2025

ABSTRACT

Introduction. Assessing the severity of the condition and predicting the outcome of sepsis in infectious diseases in children is one of the most serious problems of intensive care in pediatrics.

The objective was to assess the discriminatory ability of scales of severity of multiple organ dysfunction in children with sepsis in severe acute infectious diseases.

Materials and methods. 236 children with sepsis developed against the background of a severe course of infectious diseases were examined. Mean age was 4.15 years [1 month; 17 years]. The median duration of treatment in the ICU was 9.48 days [2 hours; 32 days], and the duration of mechanical ventilation was 3.8 days. Mortality was 12.2% (29 patients). Multiple organ dysfunction scales PELOD2, PRISM3 and pSOFA, Phoenix were used to assess the severity of the condition and predict outcome.

Results. All children with sepsis had multiple organ dysfunction on admission to ICU. Five clinical laboratory features were identified that can be considered as markers of an unfavorable outcome: Glasgow coma scale (cut off ≤ 11; OR = 5.41; 95%CI = 0.13–0.36); plasma creatinine (cut off > 49; OR = 3.32; 95%CI = 0.48–0.77); white blood cell count (cut off ≤ 11.5; OR = 8.33; 95%CI = 0.18–0.5); thrombocytopenia (cut off ≤ 81; OR = 6.44; 95%CI = 0.25–0.6) and SpO₂/FiO₂ ratio (cut off ≤ 286; OR = 4.97; 95% CI = 0.09–0.37). The maximum predictive ability for assessing the probability of an unfavorable outcome was noted on the pSOFA scale (AUC = 0.717).

Conclusion. The pSOFA scale has the highest sensitivity and specificity for predicting the risk of death in children with sepsis of infectious genesis.

Keywords: children, sepsis, prognostic scales, pSOFA, PELOD2, PRISM3, Phoenix

For citation: Konev A. I., Ermolenko K. Yu., Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Kalinichenko T. M., Lopareva D. D., Rybakova D. R. Markers of adverse sepsis outcome in pediatric infections. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 70–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-70-77>.

* Для корреспонденции:
Константин Викторович Пшениснот
E-mail: Psh_K@mail.ru

* Correspondence:
Konstantin V. Pshenishnov
E-mail: Psh_K@mail.ru

Введение

Инфекции и сепсис являются одними из основных причин смертельных исходов заболеваний у детей на протяжении всей истории человечества. По данным литературы, сепсис у детей является одной из основных причин смертности от инфекционных заболеваний, связанной, в большинстве случаев, с несвоевременной диагностикой и недооценкой тяжести течения септического процесса [8].

В 2017 г. в мире было зарегистрировано 48,9 млн случаев сепсиса, летальные исходы зарегистрированы в 11,0 млн случаев, что составляет 19,7% от всех смертей в мире, хотя с 1990 по 2017 гг. стандартизированная по возрасту заболеваемость сепсисом снизилась на 37,0%, а смертность – на 52,8% [9].

В связи с гетерогенностью сепсиса (возраст пациентов, характер возбудителя, сопутствующая патология, степень тяжести нарушений гомеостаза) возникла необходимость внедрения в клиническую практику объективных стандартизированных критериев оценки тяжести состояния для улучшения исходов лечения и качества отчетности [4–6].

Принятие обоснованного тактического решения при выборе метода лечения и сроков их применения возможно только на основании специальных инструментов – систем оценки тяжести состояния и прогнозирования исхода, которые позволяют уйти от субъективной оценки тяжести пациента и вовремя диагностировать сепсис [7].

В настоящее время имеются многочисленные шкалы для оценки степени тяжести выраженной органной дисфункции у детей, наиболее известными из которых являются шкалы pSOFA и Phoenix Sepsis Score, которые позволяют быстро и точно идентифицировать пациентов с высоким риском развития сепсиса, что способствует своевременному началу терапии, сокращению длительности лечения в ОРИТ и стационаре, уменьшению экономических затрат [7].

Стандартизация оценки тяжести состояния, быстрая идентификация пациентов группы риска и своевременное адекватное лечение могут существенно улучшить качество оказания медицинской помощи, исходы лечения сепсиса и снизить уровень смертности во всех странах мира, однако работы, посвященные анализу прогностической ценности

шкал полиорганной дисфункции у детей с сепсисом на фоне тяжелого течения острых инфекций в настоящее время практически отсутствуют, что и явилось основанием для данной работы.

Цель исследования – оценка дискриминационной способности шкал степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с сепсисом при тяжелом течении острых инфекционных заболеваний.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России в период с 2016 по 2024 гг. Обследованы дети в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Критерии включения: дети в возрасте от 1 месяца до 17 лет с сепсисом или септическим шоком. Диагноз устанавливали на основании критериев проекта российских клинических рекомендаций: оценка по шкале pSOFA > 2 баллов; гиперлактаемия; необходимость применения катехоламинов для поддержания среднего АД, несмотря на адекватную волемическую нагрузку [3, 10].

Критерии исключения: дети с органическим поражением центральной нервной системы, наследственными и генетическими заболеваниями.

Были проанализированы медицинские карты 3321 пациента, из которых отобрано 236 случаев, которые соответствовали критериям включения. Септический шок развился у 64 (27,1%) пациентов, умерло 29 (12%) больных.

Наиболее частой причиной сепсиса были инфекции ЦНС – 142 (60%) пациента, инфекционное поражение дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительных путей диагностировано у 26 (11%), 19 (8%) и 7 (3%) пациентов (табл. 1).

Все клинико-лабораторные показатели оценивали в первые 12 часов лечения в ОРИТ. Осуществляли стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее оценку показателей гемограммы, коагулограммы, биохимического анализа крови, газового состава и кислотно-основного состояния крови.

Для оценки степени выраженности органной дисфункции использовали шкалы pSOFA, PRISM3,

Таблица 1. Причины и исходы сепсиса у детей с инфекционными заболеваниями
Table 1. Causes and outcomes of sepsis in children with infectious diseases

Нозологическая форма	Количество пациентов		Летальность	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Инфекции ЦНС	142	60	24	82
Инфекции дыхательных путей	26	11	3	10
Инфекции ЖКТ	19	8	1	4
Инфекции мочевыводящих путей	7	3	0	0
Сепсис неуточненной локализации	42	18	1	4
Всего	236	100	29	100

Таблица 2. Показатели клинико-лабораторного статуса при поступлении в ОРИТ**Table 2. Clinical and laboratory parameters of patients upon their admission to intensive care unit**

Показатель	Медиана (IQR)
Оценка по шкале Глазго, баллы	11,5 [8–15]
Температура, С°	37,2 [36,8–38]
SpO ₂ , %	98 [98–99]
Натрий, ммоль/л	137 [134–141]
Калий, ммоль/л	4,0 [3,6–4,5]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,23 [1,17–1,31]
Глюкоза, ммоль/л	6,20 [5,00–7,85]
pH	7,36 [7,30–7,41]
pCO ₂ , мм рт. ст.	36,0 [31,9–42,9]
Альбумин, г/л	35,0 [30,0–39,6]
Мочевина, ммоль/л	4,75 [3,50–6,78]
Креатинин, мкмоль/л	43,0 [31,0–55,25]
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	40,5 [29,0–69,0]
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	21,0 [15,0–33,05]
Диурез, мл/кг/ч	2,40 [1,60–3,30]
Международное нормализованное отношение	1,25 [1,12–1,53]
Активированное парциальное тромбиновое время, с	31,2 [27,0–37,4]
Фибриноген, г/л	5,30 [3,50–6,90]
% от возрастной суточной потребности в жидкости	87 [75–100]
Ударный объем, мл	26,0 [16,15–35,0]
Фракция выброса по Тейхольцу, %	67 [61–73]
Оценка по шкале PELOD2, баллы	5 [4–7]
Оценка по шкале PRISM3, баллы	6 [2–10]
Оценка по шкале Phoenix, баллы	3 [1–5]
Оценка по шкале pSOFA, баллы	7 [4–9,25]

PELOD 2 и Phoenix Score Sepsis, при этом учитывали только самые высокие и низкие оценки. Конечной точкой исследования являлась 28-дневная летальность.

Демографические и клинические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, процентов или частот в зависимости от характеристики признака. Непрерывные переменные сравнивали с использованием U-теста. Двусторонние значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Дискриминационную способность шкал определяли путем вычисления площади под receiver operating characteristic (ROC) кривой.

Результаты

Уже при поступлении в ОРИТ у всех детей с сепсисом имела место полиорганная дисфункция (табл. 2).

Кома была диагностирована у 20 пациентов, у 18 (90%) из них диагностирована инфекция ЦНС. При оценке степени выраженности лихорадки установлено, что в 42% случаев отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Снижение температуры тела ниже нормы зарегистрировано только у 16 (7%) детей на фоне глубокой церебральной комы.

Медиана частоты сердечных сокращений и артериального давления находились в пределах возраст-

ных референсных значений. У большинства пациентов отмечалась тенденция к снижению среднего артериального давления, хотя оно соответствовало нижней границе нормы ($66 \pm 16,9$ мм рт. ст.), у 45 (19%) пациентов этот параметр был ниже минимальных референсных значений (60 мм рт. ст.). Ударный объем и фракция выброса по Тейхольцу также свидетельствовали о наличии синдрома малого сердечного выброса, средние значения находились на нижней границе нормы (26,0 [16,15–35,0] мл и 67 [61–73]% соответственно).

У 80 детей (34%) отмечалось значительное снижение фракции выброса (менее 60%).

При анализе клинико-лабораторного статуса в зависимости от исхода статистически значимые отличия были выявлены только для пяти признаков: оценки по шкале комы Глазго, уровню креатинина, количеству тромбоцитов, лейкоцитов и отношению SpO₂/FiO₂. Оценки по шкалам полиорганной дисфункции были намного выше у умерших пациентов, что явилось статистически значимым (табл. 3).

Лейкопения как показатель иммуносупрессии, так же, как и снижение фракции выброса левого желудочка и проявление систолической дисфункции, чаще встречались у пациентов с летальным исходом.

Для определения прогностической значимости шкал полиорганной дисфункции и выбора оптимальной системы для оценки вероятности леталь-

Таблица 3. Клинико-лабораторный статус при поступлении в ОРИТ в зависимости от исхода
Table 3. Clinical and laboratory parameters of patients upon their admission to intensive care unit depending on their outcomes

Показатель	Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Оценка по шкале комы Глазго, баллы	13 [8–15]	8 [6–10,5]	0,0001
Температура, °C	37,3 [36,8–38,0]	36,8 [36,6–37,8]	> 0,05
Среднее АД, мм рт. ст.	74,5 [64,75–83,00]	71 [55,75–76,75]	0,00055
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,5 [7,65–19,05]	6,75 [2,95–10,48]	< 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	235 [140,0–329,5]	100 [53,3–238,3]	0,007
Натрий, ммоль/л	137 [133,0–140,8]	141 [135–149]	0,008
Глюкоза, ммоль/л	6,10 [5,04–7,77]	7,3 [4,52–8,8]	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	41,65 [31,00–53,25]	53 [37,5–86,5]	> 0,05
pH	7,37 [7,32–7,41]	7,27 [7,12–7,35]	> 0,05
$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	286 [250–490]	242,5 [118,8–250]	> 0,05
Ударный объем левого желудочка, мл	26,0 [17,5–35,0]	23,1 [13,5–32,8]	> 0,05
Фракция выброса, %	67,0 [61,0–73,0]	59,5 [56,4–71,3]	> 0,05
PELOD2	5 [3–7]	8,5 [6–11]	< 0,05
PRISM3	5 [2–9]	11,5 [7–18,25]	< 0,05
pSOFA	6 [4–9]	13,5 [9,75–16,25]	< 0,05
Phoenix	3 [1–5]	6 [3,75–7,25]	< 0,05

Таблица 4. Дискриминационная способность шкал полиорганной дисфункции при сепсисе
Table 4. Discriminative capacity of multiorgan dysfunction scales in sepsis

Шкала	Значимость показателей					
	AUC	<i>p</i>	J-индекс	Ассоциированный критерий	Чувствительность	Специфичность
PELOD2	0,792	< 0,0001	0,4485	> 7	60,71	84,13
PRISM3	0,728	< 0,0001	0,3846	> 6	75,00	63,46
Phoenix	0,748	< 0,0001	0,3654	> 3	75,00	61,54
pSOFA	0,792	< 0,0001	0,4705	> 11	77,14	89,90

ного исхода у детей с сепсисом на фоне тяжелого течения инфекций был проведен ROC-анализ. Самая высокая дискриминационная способность была отмечена для шкалы pSOFA и PELOD2, площадь под кривой у указанных шкал была несколько выше, чем у шкал Phoenix и PRISM3. Значения AUC ROC для шкал pSOFA и PELOD 2 приблизительно равны, хотя несколько отличаются по соотношению чувствительности и специфичности, в то время как дискриминационная способность оценочных систем PRISM III и Phoenix статистически значимо не отличаются (табл. 4, рис. 1).

При сравнительном анализе дискриминационной способности шкал полиорганной дисфункции и выявленных клинико-лабораторных признаков-маркеров неблагоприятного исхода сепсиса у детей установлено, что шкалы PELOD2 (AUC ROC = 0,792; $p < 0,0001$), pSOFA (AUC ROC = 0,792; $< 0,0001$) и Phoenix Sepsis Score (AUC ROC = 0,748; $< 0,0001$) являются надежными, чувствительными и высокоспецифичными инструментами, в то время как отдельно взятые признаки такой прогностической способностью не обладают.

Анализ результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования в зависимости от исхода без учета этиологии позволил установить универсальные предикторы неблагоприятного исхода

сепсиса у детей на фоне тяжелого течения инфекций, которые включают в себя оценку по шкале комы Глазго менее 11 баллов, отношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 286$, количество лейкоцитов $< 11,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопению ($< 81 \times 10^9/\text{л}$) и уровень креатинина более 49 мкмоль/л (табл. 5, рис. 2).

Обсуждение

Комплексная оценка состояния пациента на основе клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования является одной из важнейших задач при оказании помощи детям с сепсисом на фоне тяжелого течения инфекций, при этом необходимость выбора эффективной нозоспецифичной шкалы очевидна и несомненна.

В 2024 г. обществом критической медицины США на основании заключения группы экспертов рекомендовало идентифицировать сепсис у детей с предполагаемой инфекцией с помощью шкалы Phoenix Sepsis Score, оценка по которой более двух баллов указывает на жизнеугрожающую дисфункцию органов. Данная система, в отличие от шкалы pSOFA, основана на оценке тяжести поражения четырех систем – сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и системы гемостаза. В качестве

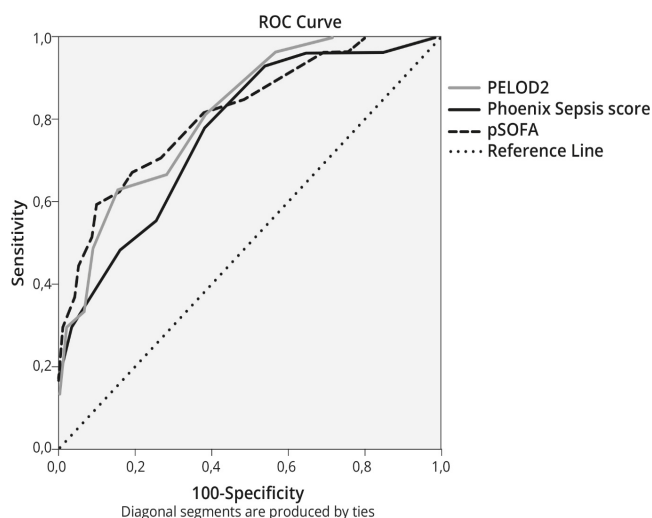


Рис. 1. Чувствительность и специфичность прогностических шкал для оценки риска летального исхода у детей с нейроинфекциями
Fig. 1. Sensitivity and specificity of prognostic scales for assessing the risk of death in children with neuroinfections

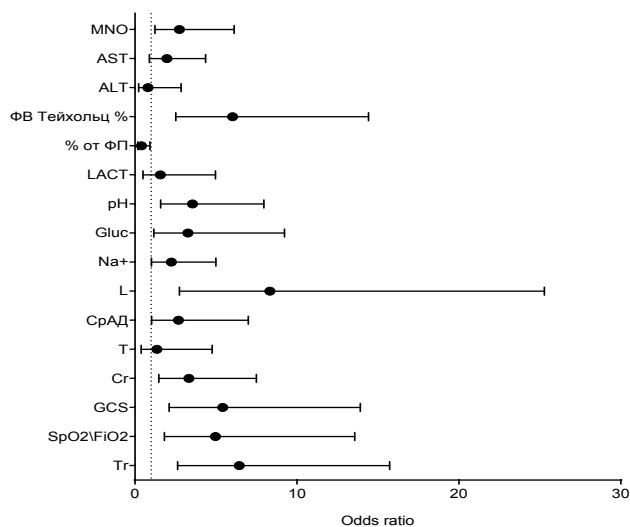


Рис. 2. Значимость клинико-лабораторных признаков при прогнозировании неблагоприятного исхода сепсиса у детей
Fig. 2. Significance of clinical and laboratory signs in predicting adverse outcome of pediatric sepsis

Таблица 5. Маркеры неблагоприятного исхода при сепсисе у детей
Table 5. Markers of adverse outcome in pediatric sepsis

Показатель	<i>p</i>	Cut off	Отношение шансов	95%ДИ
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,007	$\leq 11,5$	8,33	0,183–0,5
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,008	≤ 81	6,44	0,25–0,6
Оценка по шкале комы Глазго, баллы	0,0001	≤ 11	5,41	0,13–0,36
$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	$< 0,05$	≤ 286	4,97	0,09–0,37
Креатинин, мкмоль/л	0,00055	> 49	3,32	0,48–0,77

обязательных критериев добавлен уровень лактата, D-димеров, международного нормализованного отношения и концентрации фибриногена. Несмотря на всю привлекательность новой шкалы, она была подвергнута серьезной критике. В частности, одним из наиболее серьезных недостатков является то, что только 3,1% пациентов, включенных в исследование для оценки ее валидности, проживали в странах с недостаточными ресурсами, что ограничивает ее точность. Кроме этого, она не оценивает функциональное состояние печени и почек, в то время как острая почечная недостаточность, ассоциированная с сепсисом, часто встречается у пациентов педиатрических ОРИТ, достигая 50% у детей с явлениями септического шока. Также следует отметить, что острая печеночная и почечная недостаточность в структуре сепсиса являются высокочувствительными и независимыми предикторами летального исхода, поэтому широкое применение шкалы Phoenix Sepsis Score в рутинной практике представляется сомнительным, особенно в условиях стационаров I и II уровней. Нами также было установлено, что самая высокая дискриминационная способность была характерна для шкал pSOFA и PELOD2, в то время как прогностическая ценность оценочной системы Phoenix Sepsis Score была несколько ниже. Возможной причиной низкой эффективности шкалы Phoenix при оценке ри-

сков летального исхода может быть необходимость использования большого количества клинических и лабораторных признаков, в отличие от шкалы pSOFA, в которую входят параметры, доступные в большинстве педиатрических ОРИТ.

Оценка уровня лактата в качестве основного маркера кардиоваскулярной дисфункции, как и в шкале PELOD2, также является возможным недостатком, поскольку известно, что гиперлактатемия далеко не является ключевым признаком системной гипоперфузии и является значимой только для оценки эффективности проводимой терапии в динамике [12].

В настоящем исследовании, как и в других аналогичных публикациях, оценивается тяжесть состояния пациентов ОРИТ с различными нозологическими формами, имеющими признаки органной дисфункции, что позволяет говорить об универсальности и высокой эффективности применения шкалы pSOFA у детей, нуждающихся в интенсивной терапии. Высокая чувствительность и специфичность шкалы pSOFA, установленная нами, подтверждается и другими авторами [1, 2, 11]. Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что в клинической практике оправданно комбинированное использование шкал Phoenix Sepsis Score и pSOFA для увеличения точности оценки вероятности летального исхода [7].

Заключение

Основными факторами риска летального исхода при сепсисе у детей являются: низкая оценка по шкале комы Глазго, отношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 286$, количество лейкоцитов $\leq 11,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $\leq 81 \times 10^9/\text{л}$). Для оценки степени выраженности полиорганной

дисфункции целесообразно использовать как шкалу Phoenix Sepsis Score, так и pSOFA, особенно в стационарах с ограниченными ресурсами.

Ограничения. В качестве ограничения представленного исследования следует отметить относительно небольшой объем выборки, гетерогенность пациентов по возрасту и нозологическим формам.

Конфликт интересов. Александрович Ю. С. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2009 г., но к 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: Aleksandrovich Yuri S. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2009, but has 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. Конев А. И. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования); Ермоленко К. Ю. – 20% (статистический анализ первичных данных, подготовка первичного варианта рукописи); Пшениснов К. В. – 20% (научное редактирование, подготовка рукописи к публикации); Александрович Ю. С. – 10% (утверждение окончательного текста рукописи); Калинин Т. М. – 10% (обобщение первичной клинической информации); Лопарева Д. Д. – 10% (обобщение первичной клинической информации); Рыбакова Д. Р. – 10% (обобщение первичной клинической информации).

Contribution of the authors. Konev A. I. – 20% (development of the research concept and design, analysis of literature on the research topic); Ermolenko K. Y. – 20% (statistical analysis, preparation of the primary version of the manuscript); Pshenishnov K. V. – 20% (scientific editing, preparation of the manuscript for publication); Alexandrovich Y. S. – 10% (approval of the final text of the manuscript); Kalinichenko T. M. – 10% (summary of primary clinical information); Lopareva D. D. – 10% (summary of primary clinical information); Rybakova D. R. – 10% (summary of primary clinical information).

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment for research and development of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ЛИТЕРАТУРА

- Бударова К. В., Шмаков А. Н., Сирота С. И. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорожденных с некротизирующим энтероколитом // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 82–86.
- Ермоленко К. Ю., Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. и др. Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейротрофическими // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 76–82. <http://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-76-82>.
- 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. <http://doi.org/10.17816/psaic969>.
- 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. Ю., Миронов П. И. Детский сепсис – время договориться // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 131–137. <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137>.
- Миронов П. И., Лекманов А. У. Геномная медицина и персонализированная терапия сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 35–43. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43>.

REFERENCES

- Budanova K. V., Shmakov A. N., Sirota S. I. Comparison of information value of the scale estimating multiple organ failure in newborns with necrotizing enterocolitis. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 82–86. (In Russ.).
- Ermolenko K. Yu., Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V. et al. Assessing the accuracy of prognostic scales in children with neuroinfections. *Infectious diseases*, 2021, vol. 19, no. 2, pp. 76–82. (In Russ.). <http://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-76-82>.
- 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.). <http://doi.org/10.17816/psaic969>.
- Lekmanov A. U., Mironov P. I., Rudnov V. A. et al. 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>.
- Lekmanov A. U., Mironov P. I. Pediatric sepsis, time to reach agreement. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*, 2020, vol. 65, no. 3, pp. 131–137. (In Russ.). <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137>.
- Mironov P. I., Lekmanov A. U. Genomic medicine and personalized management of sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 35–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43>.

7. 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. Солтанова. – 2024. – № 3. – С. 152–160. <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-152>.
8. 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. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
9. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and nationalsepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.* – 2020. – № 395. – P. 200–211. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
10. 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. <http://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>.
11. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA 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. <http://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>.
12. Weiss S. L., Peters M. J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, Suppl 1. – P. 10–67. <http://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>.
7. 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-2024-3-152-160>.
8. 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. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
9. 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, no. 395, pp. 200–211. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
10. 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, no. 8, pp. 665–674. <http://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>.
11. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA 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. <http://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>.
12. Weiss S. L., Peters M. J., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, suppl 1, pp. 10–67. <http://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней» Медико-биологического агентства, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9

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

Конев Александр Иванович

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-клинического агентства Российской Федерации.

E-mail: icdrkonev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0427-7344, SPIN: 7458-6203

Ермоленко Ксения Юрьевна

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-клинического агентства РФ.

E-mail: ksyu_astashenok@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1628-1698, SPIN: 7584-8788

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Medical and Biological Agency, 9, Professor Popov str., 9, Saint Petersburg, Russia, 197022

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

Konev Aleksandr I.

Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Intensive Care Unit, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Medical and Biological Agency.

E-mail: icdrkonev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0427-7344, SPIN: 7458-6203

Ermolenko Kseniya Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant 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; Anesthesiologist and Intensivist of the Intensive Care Unit, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Medical and Biological Agency.

E-mail: ksyu_astashenok@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1628-1698, SPIN: 7584-8788

Пишенисов Константин Викторович

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

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Калиниченко Татьяна Михайловна

студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: itanya219@mail.ru, ORCID: 0009-0007-2879-3603, SPIN: 1652-9201

Лопарева Дарья Дмитриевна

студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: loparevadasha@gmail.com, ORCID: 0009-0007-2089-7002, SPIN: 5134-4364

Рыбакова Дарьяна Родионовна

студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: muzaro33331@gmail.com, ORCID: 0009-0009-0512-7610, SPIN: 6595-7028

Pshenisnov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor 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: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health Development, 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: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Kalinichenko Tat'yana M.

Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: itanya219@mail.ru, ORCID: 0009-0007-2879-3603, SPIN: 1652-9201

Lopareva Dar'ya D.

Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: loparevadasha@gmail.com, ORCID: 0009-0007-2089-7002, SPIN: 5134-4364

Rybakova Dar'yana R.

Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: muzaro33331@gmail.com, ORCID: 0009-0009-0512-7610, SPIN: 6595-7028



Факторы риска развития тяжелых форм тригеминокардиального рефлекса при селективной интраоперационной химиотерапии у детей с ретинобластомой

Е. А. КОВАЛЕВА^{1*}, Н. В. МАТИНЯН^{1, 2}, Т. Л. УШАКОВА^{1, 3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

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

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 23.07.2025 г.; дата рецензирования 26.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Ретинобластома – самая распространенная первичная внутриглазная опухоль детского возраста. Самым эффективным способом таргетного подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли является селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия, которая во время анестезиологического сопровождения лечения нередко приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений, в частности в виде тригеминокардиального рефлекса (ТКР).

Цель – изучить частоту развития ТКР у пациентов, получавших селективную внутриартериальную химиотерапию по поводу ретинобластомы, и выявить факторы риска их возникновения.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включавшее 214 пациентов (622 процедуры) с ретинобластомой, в период с 2018 по 2023 гг. Для выявления факторов риска возникновения неблагоприятных событий использовали обобщенные оценочные уравнения. Регистрировали возникновение кардиореспираторных нарушений. Также оценивали клинические и процедурные характеристики, потенциально связанные с этими событиями. Сопровождение пациентов в ходе анестезиологического обеспечения и регистрация данных для анализа осуществлялись врачами-анестезиологами отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии.

Результаты. Частота встречаемости ТКР разной степени выраженности в общей массе проведенных сеансов составила 50%. Каждая пятая процедура селективной интраартериальной химиотерапии (в 21% случаях) осложнялась ТКР тяжелой степени выраженности. Наибольший процент развития ТКР (24,4%) отмечался во время второй процедуры селективной интраартериальной химиотерапии практически у каждого четвертого пациента. Выявлены факторы риска развития тяжелых форм ТКР, такие как возраст младше 24 месяцев и вес менее 12,5 кг.

Заключение. ТКР с кардиореспираторными нарушениями во время селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой встречаются в 20–25% случаев. Эти осложнения требуют своевременной диагностики и лечения для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния с развитием неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: ретинобластома, селективная интраартериальная химиотерапия, тригеминокардиальный рефлекс

Для цитирования: Ковалева Е. А., Матинян Н. В., Ушакова Т. Л. Факторы риска развития тяжелых форм тригеминокардиального рефлекса при селективной интраоперационной химиотерапии у детей с ретинобластомой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 78–85. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-78-85>.

Risk factors for the development of severe forms of trigeminocardial reflex during selective intraoperative chemotherapy in children with retinoblastoma

EKATERINA A. KOVALEVA^{1*}, NUNE V. MATINYAN^{1, 2}, TATIANA L. USHAKOVA^{1, 3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Received 23.07.2025; review date 26.08.2025

ABSTRACT

Introduction. Retinoblastoma is the most common primary intraocular tumor of childhood. Among available treatment strategies, selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy represent the most effective approaches for targeted drug delivery directly to the tumor. However, potentially life-threatening complications may occur during anesthetic management, particularly the trigeminocardiac reflex.

The objective was to evaluate the incidence of cardiorespiratory events in patients undergoing selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and to identify risk factors for their occurrence.

Materials and methods. We conducted a single-center retrospective cohort study including 214 pediatric patients (622 procedures) with retinoblastoma between 2018 and 2023. Generalized estimating equations were used to identify the risk factors for adverse events. Cardiorespiratory events were recorded, and both clinical and procedural characteristics potentially associated with these events were analyzed. Patients were accompanied during anesthesiological care and data was recorded for analysis by anesthesiologists from the department of anesthesiology and intensive care of the Research Institute of Pediatric Oncology.

Results. The overall incidence of trigeminocardiac reflex (TCR) was 50% across all procedures, with variable severity. Every fifth selective intra-arterial chemotherapy session (in 21% of cases) was complicated by severe TCR. The highest incidence of TCR (24.4%) was observed during the second selective intra-arterial chemotherapy session, affecting nearly every fourth patient. Younger age (> 24 months) and lower body weight (> 12.5 kg) were identified as risk factors for the development of severe TCR.

Conclusions. TCR with cardiorespiratory disorders during selective intra-arterial chemotherapy in children with retinoblastoma occur in 20–25% of cases. These complications require timely diagnosis and treatment to prevent further deterioration of the condition with the development of an adverse outcome.

Keywords: retinoblastoma, selective intra-arterial chemotherapy, trigeminocardiac reflex

For citation: Kovaleva E. A., Matinyan N. V., Ushakova T. L. Risk factors for the development of severe forms of trigeminocardial reflex during selective intraoperative chemotherapy in children with retinoblastoma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-78-85>.

* Для корреспонденции:

Екатерина Анатольевна Ковалева
E-mail: Mel_amory@mail.ru

* For correspondence:

Ekaterina A. Kovaleva
E-mail: Mel_amory@mail.ru

Введение

Ретинобластома (РБ) – самая распространенная первичная внутриглазная опухоль в детском возрасте, встречающаяся преимущественно у детей младше 2 лет. При ранней диагностике выживаемость достигает почти 100%. За последние десятилетия лечение ретинобластомы значительно продвинулось вперед благодаря переходу от наружной лучевой терапии и системной химиотерапии к более селективной местной терапии, что повысило показатели излечения и снизило побочные эффекты [15].

Лечение РБ постоянно совершенствуется, и в мировых центрах по лечению РБ оно может отличаться. Тем не менее, специалисты по лечению РБ обычно преследуют одни и те же цели: сохранение жизни и предотвращение метастазирования, затем сохранение глаза и, наконец, оптимизация зрения. Используемые в настоящее время методы лечения позволяют поддерживать отличные показатели выживаемости при выявлении заболевания на локализованной внутриглазной стадии [2, 18, 20].

Существует несколько способов таргетного подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли, самым эффективным из которых является селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия [1, 6]. За последние 15 лет селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) стала признанным методом лечения РБ. Проведенные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность СИАХТ [8, 13, 17, 20], однако необходимо знать о возможных осложнениях, которые могут произойти во время этой процедуры. Ее обычно проводят под общей анестезией, и во время ее проведения могут наблюдаться жизнеугрожающие осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эти кардиореспираторные нарушения, вероятно, являются следствием автономного тригеминокардиального рефлекса (ТКР), механизм которого не до конца ясен. Во время развития ТКР могут возникнуть резкое снижение эластичности легких с бронхоспазмом, брадикардия и остановка сердца, что создает угрозу жизни для пациента, определенные трудности для анестезиологов-реаниматологов, обуславливает невозможность выполнения процедуры интервенционным радиологом. Раннее выявление и своевременное лечение имеют первостепенное значение для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния и летального исхода [9].

Цель исследования – изучить частоту развития тригеминокардиального рефлекса у пациентов, получавших селективную интраартериальную

химиотерапию по поводу ретинобластомы, и выявить факторы риска их возникновения.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее 214 пациентов с РБ, которые подверглись процедуре СИАХТ в период с января 2018 по декабрь 2023 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина. Из исследования были исключены шесть пациентов в связи с возникшими техническими трудностями при катетеризациях глазной артерии микрокатетером, что привело к завершению процедуры.

Проведено от 1 до 7 сеансов СИАХТ каждому (всего 662) в условиях общей комбинированной анестезии. Среднее число процедур – $2,43 \pm 1,04$; 2,0 (2,0, 3,0). В общей группе ($n = 214$) возраст пациентов составил 12 (9,23) месяца, масса тела 10,3 (8,8, 12,9) кг. Мальчиков было 105 (49%), девочек 109 (51%).

СИАХТ проводили детям с РБ в качестве терапии первой линии или бридж-терапии после внутривенной химиотерапии. Выбор препаратов для проведения СИАХТ определялся тяжестью заболевания и включал мелфалан или комбинации мелфалана с топотеканом и карбоплатином.

Индукцию анестезии осуществляли внутривенным введением пропофола или ингаляцией севофлурана. Поддержание анестезии обеспечивалось кислородо-воздушной смесью и севофлураном в минимальной альвеолярной концентрации (МАК) 1,0–1,5 с поправкой на возраст. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме контроля давления объемом 7–8 мл/кг с положительным давлением в конце выдоха 5 см H_2O . Электрокардиограмму, сатурацию периферической крови кислородом, $EtCO_2$ и концентрацию севофлурана контролировали непрерывно. Неинвазивное артериальное давление измеряли каждые 5 мин. Дополнительно к стандартному мониторингу измеряли давление на вдохе (Pin), дыхательный объем (ДО). Дополнительно вводили дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг (но не более 4 мг) с целью профилактики возможных аллергических реакций и ондансетрон в возрастной дозировке для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты.

После пункции и катетеризации хирургом бедренной артерии начинали гепаринопрофилактику: раствор гепарина из расчета 60 ЕД/кг делили на две равные дозы; первую часть (30 ЕД/кг) вводили струйно в центральный венозный катетер, вторую

Таблица 1. Число пациентов с разной степенью выраженности рефлекса
Table 1. Number of patients with different degrees of reflex expression

Степень выраженности рефлекса	Частота ТКР
1 – легкая степень	209 (65%)
2 – средняя степень	44 (14%)
3 – тяжелая степень	69 (21%)

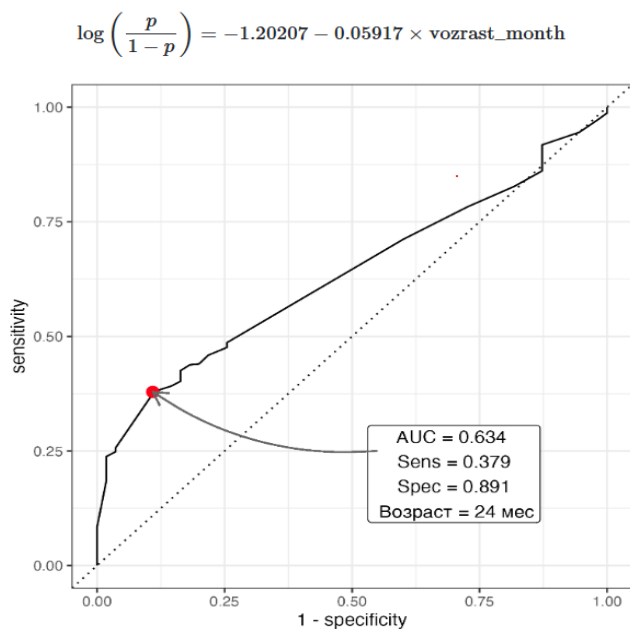


Рис. 1. Точность прогноза влияния возраста пациента на развитие ТКР
Fig. 1. Accuracy of predicting the impact of patient age on the development of TKR

дозу (30 ЕД/кг) гепарина постоянно инфузировали в микрокатетер со скоростью 10–20 мл/ч.

Изучена вся медицинская документация: истории болезни, процедуры СИАХТ, протоколы анестезии, а также лабораторные данные перед каждой процедурой.

Общие данные включали год лечения, возраст пациента, сторону поражения, количество перенесенных процедур СИАХТ.

К проявлениям ТКР относили: аритмии, десатурацию, бронхоспазм, гемодинамическую нестабильность, гипоксемию, падения ДО, нарастание Рип. Учитывали длительность ТКР, дозу использованного раствора адреналина.

Статистический анализ. Количественные признаки были описаны как среднее (Mean) ± стандартное отклонение (SD) (для нормально распределенных признаков) либо медиана и межквартильный размах (IQR). Для анализа количественных признаков использовали ранговый критерий Манна – Уитни. Качественные переменные описывались как абсолютные значения (*n*) и проценты (%). Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера (при несоблюдении соответствующих допущений). Для всех тестов использовали уровень значимости $p > 0,05$. Все вычисления проводили в языковой среде R версии 4.4.2 (Вена, Австрия).

Для определения оптимальной точки отсечения (cut-off point) использовали метод построения модели бинарной логистической регрессии с последующим расчетом индекса Юдена. Качество предиктивной способности переменной оценено построением ROC-кривой с расчетом чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC).

Результаты

Частота встречаемости ТКР разной степени выраженности в общей массе проведенных сеансов составила 50%. Наиболее часто (24,4%) он развивался во время второго сеанса, при проведении первой процедуры – в 6,9% случаев, при третьей процедуре – в 12,6% случаев. При 4-й и последующих процедурах СИАХТ отмечено резкое снижение процента встречаемости рефлекса – 4,5%, 1,3%, 0,6% и 0,2% соответственно. Таким образом, развитие ТКР различной степени выраженности имело место практически у каждого четвертого пациента.

С учетом снижения SpO₂, ДО, колебаний гемодинамики, а также количества введенного адреналина были выделены три группы ТКР: слабой степени выраженности, средней и тяжелой [3].

Для слабой степени выраженности были характерны: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации а. ophthalmica, введение адреналина в дозе 0,5 мкг/кг однократно, разрешение бронхоспазма в течение 2–3 мин, сатурация венозной крови (SpO₂) не ниже 98%. Умеренная степень проявлялась в возникновении выраженного бронхоспазма после катетеризации а. ophthalmica, необходимости двукратного введения адреналина в дозе 0,5 мкг/кг и/или кратковременный (до 20 секунд) эпизод снижения SpO₂ не ниже 90%. При тяжелых нарушениях имело место возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации а. ophthalmica с необходимостью двукратного или трехкратного введения адреналина 0,5 мкг/кг и/или эпизод снижения SpO₂ 90% более 20 секунд и/или снижение артериального давления (АД) более, чем на 20% от исходного – необходимость проведения поддержки гемодинамики (инфузия раствора адреналина).

Частота развития ТКР разной степени выраженности представлена в табл. 1.

Из представленных данных видно, что у 65% пациентов возникла ТКР легкой степени тяжести, у 14% больных проявилась реакция средней степени, а у 21% детей – тяжелая с развитием жизнеугрожающего состояния, требующего мгновенной реакции

Таблица 2. Сравнение групп пациентов по возрасту
Table 2. Comparison of patient groups by age

Характеристика	Старше 24 месяцев, <i>n</i> = 53	Младше 24 месяцев, <i>n</i> = 161	<i>p</i>
Вес, кг	15,0 ± 4,9; 14,0 (12,4, 16,0)	9,6 ± 2,0; 9,9 (8,0, 11,0)	> 0,001
Число процедур	2,73 ± 1,51; 3,0 (1,0, 4,0)	2,06 ± 1,12; 2,0 (1,0, 3,0)	> 0,001
Наличие рефлекса			
Был	43 (81%)	127 (79%)	0,8
Не был	10(19%)	33 (21%)	
Степень выраженности рефлекса			
Легкая	10 (100%)	21 (68%)	0,12
Средняя	0	4 (13%)	0,12
Тяжелая	0	6 (19%)	0,12
Продолжительность рефлекса, мин	2,04 ± 3,90; 1,5 (1,0, 2,0)	2,49 ± 2,57; 2,0 (1,0, 3,0)	0,004
ΔАД	0,34 ± 0,25; 0,32 (0,12, 0,60)	0,32 ± 0,11; 0,32 (0,25, 0,40)	> 0,9
ДО, мл	0,54 ± 0,14; 0,57 (0,45, 0,64)	0,57 ± 0,16; 0,57 (0,45, 0,68)	0,6
SpO ₂ , %	0,86 ± 0,09; 0,88 (0,81, 0,92)	0,83 ± 0,1; 0,86 (0,78, 0,9)	0,3
Доза адреналина, мкг/кг	0,26 ± 0,09; 0,3 (0,16, 0,33)	0,36 ± 0,15; 0,32 (0,27, 0,45)	0,14

анестезиолога и хирурга, принятия адекватного для данной ситуации решения.

Для оценки значимости факторов риска развития тяжелой степени ТКР созданы модели по возрасту и весу пациентов. На рис. 1 представлены результаты ROC-анализа возраста пациента со значением пороговой точки (cut-off point), специфичностью и чувствительностью в этой точке. Диагностической пороговой величиной для фактора риска развития тяжелой степени выраженности ТКР оказался возраст 24 месяца. Индекс Юдена для данного показателя был равен 0,27.

Учитывая эти данные, основная группа была разделена на подгруппы по возрасту (меньше и старше 24 месяцев) и произведено их сравнение (табл. 2). Число детей младше 24 месяцев составило 161, их средний возраст был 11 ± 4 ; 11 (8, 12) месяцев, вес $9,6 \pm 2,0$; 9,9 (8,0, 11,0), среднее количество перенесенных процедур – $2,06 \pm 1,12$; 2,0 (1,0, 3,0). Случаи средней и тяжелой степени выраженности рефлекса отмечались только в группе детей младше 24 месяцев (13% и 19%) соответственно. Продолжительность сохранения проявлений ТКР у детей младше 24 месяцев статистически значимо дольше, чем у детей старшей возрастной группы: $2,49 \pm 2,57$; 2,0 (1,0, 3,0) мин против $2,04 \pm 3,9$; 1,5 (1,0, 2,0), $p = 0,004$. Значимых различий в данных интраоперационного мониторинга и количестве потребованного раствора адреналина для купирования проявлений ТКР не было.

Для определения диагностической значимости веса пациента на развитие тяжелой выраженности проявлений ТКР также была построена ROC-кривая, представленная на рис. 2. Данные ROC-кривой для веса пациента со значением пороговой точки (cut-off point) составили: специфичность – 88%, чувствительность – 40%. Площадь под ROC-кривой – AUC – 66% (0,662), что соответствует хорошему качеству регрессионной модели. По таблицам координат ROC-кривой выявили сочетание

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = 0,29 - 0,23 \times \text{ves}$$

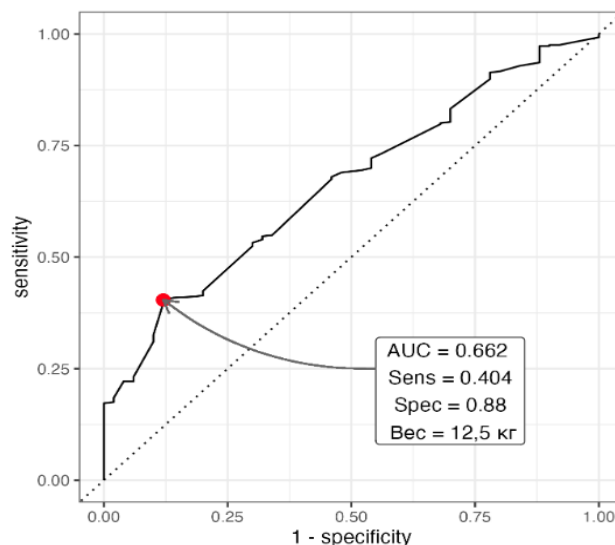


Рис. 2. Точность прогноза влияния веса пациента на развитие ТКР

Fig. 2. Accuracy of predicting the impact of patient weight on development trigeminocardiac reflex

чувствительности – 40% (0,404) и специфичности – 88% (0,88), определившие диагностическую пороговую величину для фактора риска развития тяжелой степени выраженности ТКР – 12,5 кг. Индекс Юдена для данного показателя равен 0,28.

После построения данной логистической модели влияния веса пациента на развитие тяжелой степени выраженности ТКР и получения точки отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью в 12,5 кг также была проведена оценка групп пациентов, различавшихся по весу: меньше 12,5 кг и больше 12,5 кг. Из данных табл. 3 видно, что число пациентов с весом меньше 12,5 кг было 130 человек, больше 12,5 кг – 84, средний возраст составил 11 ± 6 ; 11 (8, 12) месяцев и 28 ± 26 ; 24 (12, 36) месяцев соответственно ($p > 0,001$), средний

Таблица 3. Сравнение групп пациентов по весу
Table 3. Comparison of patient groups by weight

Характеристика	Больше 12,5 кг, <i>n</i> = 84	Меньше 12,5 кг, <i>n</i> = 130	<i>p</i>
Возраст, месяцев	28 ± 26; 24 (12, 36)	11 ± 6; 11 (8, 12)	> 0,001
Вес, кг	15,9 ± 6,3; 14,0 (13,0, 16,0)	9,4 ± 1,8; 9,9 (8,0, 11,0)	> 0,001
<i>Наличие рефлекса</i>			
Было	19 (23%)	24 (19%)	0,5
Не было	65 (77%)	105 (81%)	
Длительность рефлекса, мин	1,23 ± 0,64; 1,0 (1,0, 1,5)	3,01 ± 3,91; 2,0 (1,38, 3,0)	0,078
<i>Степень выраженности рефлекса</i>			
Легкая	17 (100%)	14 (58%)	0,006
Средняя	0	4 (17%)	0,006
Тяжелая	0	6 (25%)	0,006
ΔАД	0,12 ± NA*; 0,12 (0,12, 0,12)	0,33 ± 0,07; 0,31 (0,3, 0,34)	> 0,9
	0,3	0,32 ± 0,11; 0,32 (0,25, 0,40)	
ДО, мл	0,30 ± NA*; 0,3 (0,30, 0,3)	0,53 ± 0,11; 0,52 (0,45, 0,62)	0,3
SpO ₂ , %	0,86 ± 0,09; 0,88 (0,81, 0,92)	0,77 ± 0,14; 0,84 (0,73, 0,86)	0,3
Адреналин, мкг/кг (болюсное введение)	0,26 ± 0,1; 0,3 (0,16, 0,3)	0,37 ± 0,15; 0,33 (0,28, 0,44)	0,048

Примечание: *NA – Not Applicable (не применимо).

вес $9,4 \pm 1,8; 9,9 (8,0, 11,0)$ кг и $15,9 \pm 6,3; 14,0 (13,0, 16,0)$ кг, ($p > 0,001$). Анализ групп по весу показал, что у детей с массой тела меньше 12,5 кг в большем проценте случаев развивалась средняя (17%) и тяжелая (25%) степень выраженности ТКР. Также у пациентов с весом меньше 12,5 кг значительно дольше сохранялись проявления рефлекса: $3,01 \pm 3,91; 2,00 (1,38, 3,0)$ мин, и использовались большие дозы адреналина для купирования клинических проявлений ТКР: $0,37 \pm 0,15; 0,33 (0,28, 0,44)$, $p = 0,048$. У детей с массой тела больше 12,5 кг регистрировалась только легкая степень выраженности ТКР.

Обсуждение

Определение ТКР было впервые предложено в 1999 г. как снижение систолического АД и частоты сердечных сокращений более чем на 20% от исходного значения, совпадающее с манипуляциями вокруг окончаний тройничного нерва. Позже B. J. Schaller et al. (2004) описали первый случай ТКР у пациентов применительно к хирургии ствола головного мозга и мосто-мозжечкового угла, объединив эти периферические и центральные ответы в один автономный рефлекс, который теперь обычно называется «тригеминокардиальный рефлекс» [14].

Кардиореспираторные нарушения являются серьезными осложнениями при проведении СИАХТ у детей с РБ. Пусковым механизмом гемодинамических и дыхательных изменений является канюляция глазной артерии даже без введения какого-либо вещества через микрокатетер [4]. ТКР приводит к резкому повышению легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления. Последующее повышение постнагрузки на правый желудочек может привести к уменьшению ударного объема правого желудочка, снижению сердечного выброса и артериального давления. Наблюдаемое

снижение комплайенса легких в сочетании с падением сердечного выброса приводит к снижению парциального давления углекислого газа в конце выдоха и SpO₂ наряду с уменьшением минутной вентиляции легких и увеличением легочного шунтирования справа налево. Как считают большинство авторов, точная природа патофизиологического процесса, запускающего рефлекс, не ясна. Предполагают, что первая процедура СИАХТ приводит к сенсibilизации рефлекторных дуг. Во время последующих процедур как любые тепловые и химические (химиопрепарат), так и механические (микрокатетер, баллон) раздражители приводят к усиленной рефлекторной реакции и неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям.

Анализ нашего 5-летнего опыта показал, что ТКР развивался примерно в половине всех проведенных сеансов СИАХТ. Он встречался как при первой процедуре, так и при последующих. Наибольший процент возникновения отмечен при второй процедуре (24,4%). В совокупности он имел место у каждого четвертого пациента. Причем 21% детей при СИАХТ выдают тяжелую степень ТКР, создавая жизнеугрожающее состояние. По сути, каждый пятый пациент имел крайне тяжелое состояние в виде снижения податливости легких, развития гиперкапнии, гипоксемии, снижения АД с угрозой остановки сердечной деятельности. Результаты нашего исследования согласуются с данными единственного проспективного исследования, проведенного M. C. Nghe et al. (2018) [11], в котором тяжелые кардиореспираторные события наблюдались в 20% процедур СИАХТ.

Фиксированная временная связь между кардиореспираторными нарушениями и началом манипуляций с катетером во внутренней сонной артерии и общей сонной артерии, резкое появление признаков и их быстрое разрешение позволяют предположить

наличие нейрорефлекторного механизма, который еще не полностью изучен [4]. Незрелость симпатической системы у детей при относительно высоком тоне блуждающего нерва может объяснять выраженную брадикардию и гипотензивный ответ [18].

В настоящее время нет четких предикторов или факторов риска, связанных с кардиореспираторными нарушениями во время СИАХТ у детей с РБ. Анализ множества переменных (двухстороннее поражение глаз, повторные сеансы СИАХТ, место установки микрокатетера в момент развития ТКР, длительность процедуры), связанных с серьезными кардиореспираторными нарушениями во время химиотерапии, не выявил их значимости. Были попытки связать развитие ТКР с недостаточной глубиной анестезии во время проведения процедуры СИАХТ, однако стандартизированная глубокая анестезия с анальгезией также не могла его предотвратить [7].

Некоторые авторы [2, 10] считают фактором риска развития кардиореспираторных нарушений возраст детей. Исследование М. F. Lima et al. (2023) показало, что дети младше 12 месяцев имеют в 2,7 раза больший риск развития ТКР, однако зависимость от веса пациента они не выявили [9]. В. Marti et al. (2025) в одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 195 пациентов (578 процедур СИАХТ), установили, что потенциальными факторами риска развития рефлекса можно считать маленький возраст, длительность процедуры, катетеризацию глазной артерии через наружную сонную артерию [10].

Полученные нами данные подтверждают мнение В. Marti et al. (2023) и М. F. Lima et al. (2025) [9, 10] о

связи развития тяжелых кардиореспираторных нарушений с возрастом ребенка. Но мы также показали и существенную роль веса ребенка с РБ. Оказалось, что при их массе тела меньше 12,5 кг статистически значимо развиваются преимущественно средняя (17%) и тяжелая (25%) степень выраженности ТКР. У них также дольше сохраняются проявления рефлекса и требуются большие дозы адреналина для купирования клинических проявлений ТКР.

Заключение

ТКР у детей, перенесших СИАХТ по поводу ретинобластомы, развивается достаточно часто, является преходящим и управляемым в руках опытной команды и проходит без последствий для ребенка. Согласно нашему опыту, ТКР чаще развивается во время повторных процедур и характеризуется различной степенью тяжести – от слабой до выраженной. В связи с этим всех пациентов с РБ, которым проводится СИАХТ, следует считать подверженными высокому риску.

Возраст младше 24 месяцев и вес меньше 12,5 кг повышают риск развития тяжелых форм ТКР, что, по-видимому, связано с симпатической незрелостью и высоким тонусом блуждающего нерва у маленьких детей.

СИАХТ у пациентов с РБ безопасна, но должна проводиться в высокоспециализированных центрах командой квалифицированных детских интервенционных радиологов и анестезиологов, готовых обеспечить быстрое и эффективное лечение осложнений.

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

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

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.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин Б. И., Ушакова Т. Л., Погребняков И. В. и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 7–24. http://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_7.
2. Иванова С. В., Кулева С. А., Садовникова Н. Н. и др. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы // Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 197–203. <http://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203>.
3. Матинян Н. В., Белоусова Е. И., Мартынов Л. А. и др. Патент № 2713838 С1 Российская Федерация, МПК А61М 16/01, А61К 31/02, А61К 31/137. Способ анестезиологического обеспечения при селективной доставке химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей: № 2019112234: заявл. 23.04.2019; опубл. 07.02.2020 // заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России). EDN BGQDNY.

REFERENCES

1. Dolgushin B. I., Ushakova T. L., Pogrebnyakov I. V. et al. The role of selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of children with retinoblastoma. *Transbaikal Medical Bulletin*, 2018, no. 1, pp. 7–24. (In Russ.). http://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_7. EDN YVPBQE.
2. Ivanova S. V., Kuleva S. A., Sadovnikova N. N., et al. Retinoblastoma. Part 2. Principles of therapy for intraocular retinoblastoma. *Clinical ophthalmology*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 197–203. (In Russ.). <http://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203>.
3. Matinyan N. V., Belousova E. I., Martynov L. A. et al. Patent No. 2713838 C1 Russian Federation, IPC A61M 16/01, A61K 31/02, A61K 31/137. Method of anesthetic support for selective delivery of a chemotherapeutic drug to the retina of the eye in the treatment of intraocular retinoblastoma in children: No. 2019112234: declared. 23.04.2019: publ. 07.02.2020 / applicant Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation). EDN BGQDNY. (In Russ.).

4. Abramson D. H., Gobin Y. P., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, № 8. – P. 1720–1721. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.039>.
5. Boughton B. Intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: promising but controversial // *Clinical update oncology*. – 2013. – P. 31–33.
6. Dimaras H., Corson T. W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma // *Nat Rev Dis Primers*. – 2015. – Vol. 1. – 15021. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.21>.
7. Francis H., Levin A. M., Zabor E. C. et al. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival // *PLOS One*. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1371>.
8. Gobin Y. P., Dunkel I. J., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience // *Arch Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 129, № 6. – P. 732–7. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.5>.
9. Lima M. F., Teixeira L. F., Teruya S. B. et al. Association of lower age and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A prospective observational study // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2023. – Vol. 44, № 7. – P. 828–832. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A7896>.
10. Marti B., Chaouch A., Puccinelli F. et al. Extra-ocular vascular and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy in children with retinoblastoma: incidence, predictive risk factors, management, and impact on further treatment // *Pediatr Blood Cancer*. – 2025. – Vol. 72, № 7. – e31724. <http://doi.org/10.1002/pbc.31724>.
11. Nghe M. C., Godier A., Shaffii A. et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia // *Paediatric Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 120–126. <http://doi.org/10.1111/pan.13294>.
12. Runnels J., Acosta G., Rose A. et al. The role for intra-arterial chemotherapy for refractory retinoblastoma: a systematic review // *Clinical & Translational Oncology*. – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 2066–2077. <http://doi.org/10.1007/s12094-021-02610-z>.
13. Schaiquevich P., Francis J. H., Cancela M. B. et al. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future // *Front Oncol*. – 2022. – Vol. 1, № 12. – 822330. <http://doi.org/10.3389/fonc.2022.822330>.
14. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? // *J Neurol*. – 2004. – Vol. 251, № 6. – P. 658–65. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0458-4>. PMID: 15311339.
15. Scharoun J. H., Han J. H., Gobin Y. P. Anesthesia for ophthalmic artery chemosurgery // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 1. – P. 165–172. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001381>.
16. Shields C. L., Dockery P. W., Yaghy A. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 341 consecutive eyes (1,292 infusions): comparative analysis of outcomes based on patient age, race, and sex // *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2021. – Vol. 25, № 3. – e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos>.
17. Shields C. L., Lally S. E., Leahey A. M. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 374–85. <http://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000091>.
18. Spiriev T., Tzekov C., Laleva L. et al. Central trigeminocardiac reflex in pediatric neurosurgery: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports*. – 2012. – Vol. 6. – P. 372. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-372>.
19. Wilson T. W., Chan H. S., Moselhy G. M. et al. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits // *Arch Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 114, № 11. – P. 1390–1395. <http://doi.org/10.1001/archophth.1996.01100140590011>.
20. Yousef Y. A., Soliman S. E., Astudillo P. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review // *JAMA Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134, № 5. – P. 584–591. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0244>.
4. Abramson D. H., Gobin Y. P., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2012, vol. 119, no. 8, pp. 1720–1721. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.039>.
5. Boughton B. Intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: promising but controversial. *Clinical update oncology*, 2013, pp. 31–33.
6. Dimaras H., Corson T. W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, vol. 1, 15021. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.21>.
7. Francis H., Levin A. M., Zabor E. C. et al. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival. *PLOS One*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1371>.
8. Gobin Y. P., Dunkel I. J., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*, 2011, vol. 129, no. 6, pp. 732–7. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.5>.
9. Lima M. F., Teixeira L. F., Teruya S. B. et al. Association of lower age and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A prospective observational study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2023, vol. 44, no. 7, pp. 828–832. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A7896>.
10. Marti B., Chaouch A., Puccinelli F. et al. Extra-ocular vascular and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy in children with retinoblastoma: incidence, predictive risk factors, management, and impact on further treatment. *Pediatr Blood Cancer*, 2025, vol. 72, no. 7, e31724. <http://doi.org/10.1002/pbc.31724>.
11. Nghe M. C., Godier A., Shaffii A. et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia. *Paediatric Anaesthesia*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 120–126. <http://doi.org/10.1111/pan.13294>.
12. Runnels J., Acosta G., Rose A. et al. The role for intra-arterial chemotherapy for refractory retinoblastoma: a systematic review. *Clinical & Translational Oncology*, 2021, vol. 23, no. 10, pp. 2066–2077. <http://doi.org/10.1007/s12094-021-02610-z>.
13. Schaiquevich P., Francis J. H., Cancela M. B. et al. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future. *Front Oncol*, 2022, vol. 1, no. 12, 822330. <http://doi.org/10.3389/fonc.2022.822330>.
14. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? *J Neurol*, 2004, vol. 251, no. 6, pp. 658–65. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0458-4>. PMID: 15311339.
15. Scharoun J. H., Han J. H., Gobin Y. P. Anesthesia for ophthalmic artery chemosurgery. *Anesthesiology*, 2017, vol. 126, no. 1, pp. 165–172. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001381>.
16. Shields C. L., Dockery P. W., Yaghy A. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 341 consecutive eyes (1,292 infusions): comparative analysis of outcomes based on patient age, race, and sex. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2021, vol. 25, no. 3, e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos>.
17. Shields C. L., Lally S. E., Leahey A. M. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, vol. 25, no. 5, pp. 374–85. <http://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000091>.
18. Spiriev T., Tzekov C., Laleva L. et al. Central trigeminocardiac reflex in pediatric neurosurgery: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 2012, vol. 6, pp. 372. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-372>.
19. Wilson T. W., Chan H. S., Moselhy G. M. et al. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits. *Arch Ophthalmol*, 1996, vol. 114, no. 11, pp. 1390–1395. <http://doi.org/10.1001/archophth.1996.01100140590011>.
20. Yousef Y. A., Soliman S. E., Astudillo P. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review. *JAMA Ophthalmology*, 2016, vol. 134, no. 5, pp. 584–591. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0244>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» МЗ РФ, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23, Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115478

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

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 115478, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Ковалева Екатерина Анатольевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина.

E-mail: Mel_amory@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9492-034, AuthorID: 1095035, SPIN-код: 7122-7508, 89167565035

Матинян Нуне Вануниевна

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.

E-mail: n9031990633@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7805-5616, AuthorID: 884136, SPIN-код: 9829-6657

Ушакова Татьяна Леонидовна

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

E-mail: ushtat07@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3263-6655, SPIN-код: 2065-877

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

Kovaleva Ekaterina A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: Mel_amory@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9492-034, AuthorID: 1095035, SPIN-code: 7122-7508

Matinyan Nune V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: n9031990633@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7805-5616, AuthorID: 884136, SPIN-code: 9829-6657

Ushakova Tatiana L.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: ushtat07@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3263-6655, SPIN-code: 2065-8779



Правовые особенности и последствия прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования (основная информация для врачей – анестезиологов-реаниматологов)

С. А. СУМИН¹, Р. А. ЯРОСЛАВКИН², К. Г. ШАПОВАЛОВ^{3*}

¹ Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская Федерация

² Кировская коллегия адвокатов города Курска Адвокатской палаты Курской области, г. Курск, Российская Федерация

³ Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Российская Федерация

Поступила в редакцию 06.08.2025 г.; дата рецензирования 12.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Проблема уголовного преследования, связанного с осуществлением медицинской деятельности, актуальна для врачей – анестезиологов-реаниматологов. Статистика результатов рассмотрения уголовных дел порождает у обвиняемых и подсудимых сомнения в возможности доказать свою невиновность и побуждает искать правовые варианты для минимизации негативных последствий уголовного преследования. Одним из таких вариантов является прекращение уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования.

Цель – предоставить медицинским специалистам информацию о правовых особенностях и последствиях прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования.

Выполнен отбор и систематизация нормативных документов, определяющих условия и последствия прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования. Приведены примеры.

Заключение. Большинство уголовных дел в отношении врачей – анестезиологов-реаниматологов при оказании медицинской помощи возбуждается по статьям, определяющим правонарушение как преступление небольшой тяжести. По истечении двух лет со дня совершения преступления возможно прекращение уголовного преследования в связи с истечением срока давности. При этом не возникает судимость, не наступает полной материальной ответственности перед работодателем, но не исключается право работодателя требовать от этого работника полного возмещения причиненного ущерба по иным основаниям, возможно взыскание процессуальных издержек, не возникает право на реабилитацию. Для врача могут быть отрицательные последствия при трудоустройстве или продолжении работы в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь несовершеннолетним, действия могут быть переквалифицированы на более тяжкий состав преступления.

Ключевые слова: срок давности, уголовное преследование, медицинская деятельность, анестезиолог-реаниматолог

Для цитирования: Сумин С. А., Ярославкин Р. А., Шаповалов К. Г. Правовые особенности и последствия прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования (основная информация для врачей – анестезиологов-реаниматологов) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 86–93. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-86-93>.

Legal peculiarities and consequences of the criminal case dismissal due to the expiration of the period of criminal persuasion (basic information for anesthesiologists-resuscitators)

SERGEY A. SUMIN¹, ROMAN A. YAROSLAVKIN², KONSTANTIN G. SHAPOVALOV^{3*}

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Kirov Bar Association of the Kursk City Bar Association of the Kursk Region, Kursk, Russia

³ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Received 06.08.2025; review date 12.08.2025

ABSTRACT

Introduction. The problem of criminal prosecution related to the implementation of medical activities is relevant for doctors – anesthesiologists-resuscitators. Statistics of the results of consideration of criminal cases gives rise to doubts among the accused and defendants in the possibility of proving their innocence and encourages them to look for legal options to minimize the negative consequences of criminal prosecution. One of such options is the termination of a criminal case due to the expiration of the statute of limitations for criminal prosecution.

The objective was to provide medical specialists with information on the legal features and consequences of the termination of a criminal case due to the expiration of the statute of limitations for criminal prosecution.

The selection and systematization of regulatory documents determining the conditions and consequences of the termination of a criminal case due to the expiration of the statute of limitations for criminal prosecution has been carried out. Examples were given.

Conclusion. Most criminal cases against anesthesiologists-resuscitators when providing medical care are initiated under articles defining the offense as a minor crime. After two years from the date of the crime, criminal prosecution may be terminated due to the expiration of the statute of limitations. In this case, no criminal record arises, no full financial liability to the employer occurs, but the employer's right to demand full compensation for damage caused on other grounds is not excluded, recovery of procedural costs is possible, and the right to rehabilitation does not arise. For the doctor, there may be negative consequences when applying for a job or continuing to work in medical organizations providing medical care to children, the actions may be reclassified as a more serious crime.

Keywords: statute of limitations, criminal prosecution, medical practice, anesthesiologists-resuscitators

For citation: Sumin S. A., Yaroslavkin R. A., Shapovalov K. G. Legal peculiarities and consequences of the criminal case dismissal due to the expiration of the period of criminal persuasion (basic information for anesthesiologists-resuscitators). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-86-93>.

* Для корреспонденции:
Константин Геннадьевич Шаповалов
E-mail: shkg26@mail.ru

* For correspondence:
Konstantin G. Shapovalov
E-mail: shkg26@mail.ru

Введение

Уголовное преследование, связанное с осуществлением медицинской деятельности, остается актуальной проблемой для врачей – анестезиологов-реаниматологов и врачей иных специальностей. Ранее мы неоднократно выделяли изъяны экспертной оценки при проведении судебно-медицинской экспертизы, применении врачом клинических рекомендаций и иные обстоятельства, не позволяющие считать объективными и справедливыми результаты рассмотрения так называемых «медицинских» дел [10–12, 17, 18].

Каждый врач, которому предъявлено обвинение по уголовному делу, связанному с неблагоприятным исходом оказания медицинской помощи, оказывается перед непростым выбором способа защиты: либо доказывать свою невиновность, рассчитывая на прекращение дела по реабилитирующим основаниям или на оправдательный приговор; либо признавать вину и возмещать потерпевшему причиненный преступлением вред с надеждой на прекращение уголовного дела в связи с примирением сторон или на более мягкое наказание.

Иногда на этот выбор могут повлиять случайные правовые события, такие как акт об амнистии, вступление в силу уголовного закона, устраняющего преступность деяния (например, исключение случаев оказания медицинскими работниками медицинской помощи из состава преступления, предусмотренного статьей 238 Уголовного кодекса (УК) РФ, примечанием к данной статье, внесенным Федеральным законом от 28.12.2024 г. № 514-ФЗ), истечение сроков давности уголовного преследования. Наступление таких событий открывает путь к прекращению уголовного дела по нереабилитирующим основаниям и позволяет избежать обвинительного приговора.

Избрание оптимального в каждом конкретном уголовном деле способа защиты зависит не только от имеющихся доказательств, но и от оценки правовых последствий и рисков каждого возможного варианта.

Согласно статистике Судебного департамента при Верховном Суде Российской Федерации, за 2024 г. число оправданных в судах первой инстанции достигло 0,46% [1].

Ничтожно малое количество оправдательных приговоров в России порождает у обвиняемых и подсудимых обоснованные сомнения в возможности доказать свою невиновность и побуждает искать правовые варианты для минимизации негативных последствий уголовного преследования. Как сказано выше, один из таких вариантов – это прекращение уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования.

Цель публикации – предоставить медицинским специалистам информацию об особенностях и возможных последствиях прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования.

Правовые основы прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования

Большая часть уголовных дел, связанных с оказанием медицинской помощи, возбуждается в отношении врачей по двум составам преступлений:

- причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (ч. 2 ст. 109 УК РФ);
- причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (ч. 2 ст. 118 УК РФ) [14].

Указанные деяния являются неосторожными, максимальное наказание за их совершение не превышает трех лет лишения свободы, поэтому они относятся к категории преступлений небольшой тяжести (ч. 2 ст. 15 УК РФ).

В реальной практике наказание за совершение данных преступлений чаще сводится к ограничению свободы или условному осуждению с назначением дополнительного наказания в виде лишения права заниматься медицинской деятельностью на срок до 3 лет.

Лицо освобождается от уголовной ответственности, если со дня совершения преступления небольшой тяжести истекли два года (п. «а» ч. 1 ст. 78 УК РФ).

Сроки давности исчисляются со дня совершения преступления и до момента вступления приговора суда в законную силу. В случае совершения лицом нового преступления сроки давности по каждому преступлению исчисляются самостоятельно (ч. 2 ст. 78 УК РФ).

Течение сроков давности приостанавливается, если лицо, совершившее преступление, уклоняется от следствия или суда. В этом случае течение сроков давности возобновляется с момента задержания указанного лица или явки его с повинной (ч. 3 ст. 78 УК РФ).

Уголовное дело не может быть возбуждено, а возбужденное уголовное дело подлежит прекращению по основанию истечения сроков давности уголовного преследования (п. 3 ч. 1 ст. 24 Уголовно-процессуального кодекса (УПК) РФ) [15].

Истечение сроков давности является одним из оснований для прекращения уголовного преследования подозреваемого или обвиняемого (п. 2 ч. 1 ст. 27 УПК РФ).

Прекращение уголовного преследования по основанию истечения сроков давности не допускается, если подозреваемый или обвиняемый против этого возражает. В таком случае производство по уголовному делу продолжается в обычном порядке (ч. 2 ст. 27 УПК РФ).

Таким образом, для прекращения уголовного дела и (или) уголовного преследования в связи с истечением срока давности должен быть соблюден комплекс следующих обязательных условий:

- до вступления приговора в силу должен истечь предусмотренный частью 1 статьи 78 УК РФ срок, который зависит от категории преступлений, и для преступлений небольшой тяжести составляет два года со дня их совершения;

- подозреваемый/обвиняемый/подсудимый не должен уклоняться от следствия или суда, в противном случае течение срока давности приостанавливается до момента задержания указанного лица или его явки с повинной;

- подозреваемый/обвиняемый/подсудимый не должен возражать против прекращения уголовного дела и (или) уголовного преследования по данному основанию.

Для прекращения уголовного дела в связи с истечением срока давности уголовного преследования не требуется признание вины в совершении преступления и не требуется согласие потерпевшего [6, 15].

При наличии двух и более подозреваемых/обвиняемых/подсудимых по уголовному делу должно выясняться мнение каждого по вопросу о прекращении уголовного преследования по основанию истечения срока давности уголовного преследования и:

- в отношении подозреваемого/обвиняемого/подсудимого, который не возражает, выносится постановление о прекращении уголовного преследования;

- в отношении подозреваемого/обвиняемого/подсудимого, который возражает, производство по уголовному делу продолжается в обычном порядке.

Особенности прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования на стадиях досудебного и судебного производства

На стадиях предварительного расследования, производства в суде первой инстанции до окончания судебного следствия и в суде апелляционной инстанции в случае отмены приговора прекращение уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования оформляется постановлением следователя или суда (ст. 212, 213, 256, 389.21 УПК РФ).

Постановление о прекращении уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования:

- не должно содержать формулировок о виновности, поскольку вина в преступлении устанавливается только приговором суда (ч. 1 ст. 49 Конституции РФ, ч. 1 ст. 14 УПК РФ) [3, 15];

- не является доказательством совершения уголовного преступления, а лишь фиксирует факт отказа государства от уголовного преследования с согласия подозреваемого/обвиняемого/подсудимого [5];

- может послужить одним из доказательств по гражданскому делу в части сведений об установленных органом предварительного расследования фактических обстоятельств совершенного деяния (ч. 1 ст. 55 и ч. 1 ст. 71 Гражданского процессуального кодекса (ГПК) РФ) [2, 6].

Применение сроков давности уголовного преследования имеет особенности на разных стадиях производства по уголовному делу: на стадии предварительного расследования, в судах первой, апелляционной и кассационной инстанций¹.

На стадии предварительного расследования. При истечении сроков давности уголовного преследования на стадии предварительного расследования следователь обязан разъяснить подозреваемому/обвиняемому возможность прекращения уголовного дела по данному основанию, связанные с этим правовые последствия, и высказать его мнение по этому вопросу.

Далее возможны следующие варианты развития событий:

Вариант № 1. Если подозреваемый/обвиняемый **не возражает** против прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования, то следователь выносит постановление о прекращении уголовного дела по данному основанию.

Вариант № 2. Если подозреваемый/обвиняемый **возражает** против прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования (в частности, желая доказать свою невиновность и рассчитывая на оправдательный приговор), то производство продолжается в обычном порядке, если не истекли предусмотренные ч. 2.2 ст. 27 УПК РФ сроки передачи уголовного дела в суд.

Вариант № 3. Если производство по уголовному делу продолжено в обычном порядке в связи с наличием возражений подозреваемого/обвиняемого против прекращения уголовного преследования по основанию истечения сроков давности, и уголовное дело не передано в суд или не прекращено по иному основанию, то уголовное преследование подлежит прекращению по основанию **непричастности** подозреваемого/обвиняемого к совершению преступления (п. 1 ч. 1 ст. 27 УПК РФ), **по истече-**

¹ Суд первой инстанции – суд, рассматривающий уголовное дело по существу и правомочный выносить приговор, а также принимать решения в ходе досудебного производства по уголовному делу (п. 52 ст. 5 УПК РФ); апелляционная инстанция – суд, рассматривающий в апелляционном порядке уголовные дела по жалобам и представлениям на не вступившие в законную силу приговоры, определения и постановления суда (п. 2 ст. 5 УПК РФ); кассационная инстанция – суд, рассматривающий в кассационном порядке уголовные дела по жалобам и представлениям на вступившие в законную силу приговоры, определения и постановления судов (п. 14 ст. 5 УПК РФ).

нии двух месяцев производства предварительного расследования **с момента истечения срока давности уголовного преследования** в отношении лица, подозреваемого/обвиняемого в совершении преступления небольшой тяжести (ч. 2.2 ст. 27 УПК РФ).

Примечание: прекращение уголовного преследования по основанию непричастности подозреваемого или обвиняемого к совершению преступления порождает право на реабилитацию, которое включает в себя полное **возмещение** государством имущественного и морального вреда, восстановление в трудовых, пенсионных, жилищных и иных правах независимо от вины органа дознания, дознавателя, следователя, прокурора и суда (п. 1 ч. 1 ст. 27, ч. 1 ст. 133, п. 3 ч. 2 ст. 133 УПК РФ).

Вариант № 4. Действия подозреваемого/обвиняемого могут быть переqualифицированы на более тяжкий состав преступления в зависимости от обстоятельств и доказательств по конкретному уголовному делу (например, халатность, повлекшая по неосторожности причинение тяжкого вреда здоровью или смерть человека – ч. 2 ст. 293 УК РФ). Этот вариант применяется органами предварительного расследования для того, чтобы в обход истекших по правильной квалификации деяния сроков давности уголовного преследования направить уголовное дело в суд с расчетом на обвинительный приговор с освобождением от наказания в случае переqualификации деяния судом на менее тяжкое преступление.

На стадии производства в суде первой инстанции. Если срок давности уголовного преследования истек в суде первой инстанции, то суд должен разъяснить подсудимому возможность прекращения уголовного дела по данному основанию, связанные с этим правовые последствия, высказать мнение стороны защиты и стороны обвинения относительно продолжения производства по уголовному делу.

Далее возможны следующие варианты развития событий:

Вариант № 1. При согласии подсудимого на прекращение уголовного дела по данному основанию суд выносит постановление о прекращении уголовного дела (ст. 254 и ст. 256 УПК РФ).

Вариант № 2. При отсутствии согласия подсудимого на прекращение уголовного дела по данному основанию суд проводит полноценное судебное разбирательство, по результатам которого выносит:

– либо оправдательный приговор (ч. 2 ст. 302 УПК РФ);

– либо обвинительный приговор с освобождением от наказания (ч. 8 ст. 302 УПК РФ);

– либо постановление о возвращении уголовного дела прокурору для устранения препятствий его рассмотрения судом (ст. 237 УПК РФ).

Вариант № 3. Если подсудимый согласен на прекращение уголовного дела, но сторона обвинения (государственный обвинитель или потерпевший) оспаривает правильность квалификации и приводит доводы о наличии признаков более тяжкого преступления, то суд проверяет эти доводы и:

– либо соглашается с правильностью квалификации деяния и прекращает уголовное дело;

– либо усматривает состав более тяжкого преступления и возвращает уголовное дело прокурору для квалификации деяния как более тяжкого преступления (п. 6 ч. 1 ст. 237 УПК РФ) [16].

На стадии производства в суде апелляционной инстанции. Если на момент рассмотрения уголовного дела в апелляционной инстанции истекли сроки давности уголовного преследования, то возможны следующие основные варианты:

Вариант № 1. Если суд не усматривает оснований для отмены обвинительного приговора, то осужденный подлежит освобождению от назначенного ему наказания [4].

Вариант № 2. Если суд апелляционной инстанции отменяет обвинительный приговор, то в зависимости от оснований, по которым состоялась отмена, он:

– либо прекращает уголовное дело на основании статьи 389.21 УПК РФ в связи с истечением сроков давности уголовного преследования, если осужденный **не возражает** против этого;

– либо принимает одно из иных решений, перечисленных в статье 389.20 УПК РФ (или выносит оправдательный приговор, или передает уголовное дело на новое судебное разбирательство в суд первой инстанции, или возвращает дело прокурору, или прекращает уголовное дело по иным основаниям) [8, 9, 16].

Правовые последствия прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования

Правовые последствия прекращения уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования сводятся к следующим позициям:

1. Не возникает судимость, так как это понятие применимо только к осужденным (ст. 86 УК РФ).

2. Прекращение уголовного дела в связи с истечением сроков давности уголовного преследования **не влечет** полную материальную ответственность работника перед работодателем (ст. 243 Трудового кодекса (ТК) РФ) [13]. Предел материальной ответственности работника в таком случае ограничен средним месячным заработком (ст. 241 ТК РФ), при условии отсутствия иных предусмотренных статьей 243 ТК РФ случаев наступления полной материальной ответственности.

3. Невозможность привлечения работника к полной материальной ответственности по статье 243 ТК РФ **не исключает** право работодателя требовать от этого работника полного возмещения причиненного ущерба по иным основаниям [7]. Например, если с медицинской организации в пользу пациента или его родственников взыскана компенсация морального и/или имущественного вреда, который причинен действиями медицинского работника,

находившегося в состоянии алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения или не при исполнении им трудовых обязанностей, то работодатель имеет право на полное возмещение работником такого ущерба.

4. Лицо, уголовное дело в отношении которого прекращено в связи с истечением сроков давности уголовного преследования, не освобождается от обязательств по возмещению причиненного им ущерба, а потерпевший имеет возможность защитить свои права и законные интересы в порядке гражданского судопроизводства с учетом правил о сроках исковой давности. Например, если медицинская помощь, повлекшая неблагоприятные последствия для пациента, была оказана врачом, не состоявшим в трудовых отношениях с медицинской организацией, то иск пациента о полном возмещении имущественного и морального вреда, заявленный непосредственно к врачу, может быть удовлетворен судом.

5. Прекращение уголовного дела или уголовного преследования в связи с истечением срока давности уголовного преследования **не освобождает от взыскания процессуальных издержек** по уголовному делу (ч. 1 ст. 132 УПК РФ). В частности, могут быть взысканы расходы, понесенные потерпевшим на оплату услуг представителя по уголовному делу.

6. Могут быть отрицательные последствия для трудоустройства или продолжения работы в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь несовершеннолетним, поскольку лица, уголовное преследование которых за преступления против жизни и здоровья прекращено по нереабилитирующим основаниям, могут быть допущены к трудовой деятельности **в сфере медицинского обеспечения несовершеннолетних при наличии решения комиссии** по делам несовершеннолетних и защите их прав, созданной высшим исполнительным органом государственной власти субъекта РФ, о допуске их к соответствующему виду деятельности (ч. 1 ст. 65, ч. 2 ст. 331, ст. 351.1 ТК РФ).

7. Не возникает право на реабилитацию (ч. 4 ст. 133 УПК РФ), что означает отсутствие у государства обязанности по возмещению вреда, причиненного уголовным преследованием. Однако прекращение уголовного преследования по основанию непричастности подозреваемого/обвиняемого к совершению преступления, о котором указано выше, относится к реабилитирующим основаниям (п. 3 ч. 2 ст. 133 УПК РФ).

Пример № 1

В 2019 г. Следственное управление Следственного комитета (СК) РФ по Республике Бурятия возбудило уголовное дело по ч. 2 ст. 118 УК РФ (причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей) в отношении анестезиолога-реаниматолога Ц. Во время его дежурства у четырехмесячного ребенка ухудшилось

состояние с развитием комы, а через семь месяцев пациент скончался. По мнению следствия, врач не проводил нужного лечения, потому что занимался «личными делами».

После обращения семьи мальчика в Центральный аппарат СК действия анестезиолога-реаниматолога Ц. были переквалифицированы на п. п. «б, в» ч. 2 ст. 238 УК РФ (оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности, предназначенных для детей в возрасте до шести лет, повлекших по неосторожности тяжкого вреда здоровью или смерть человека).

Приговором Советского районного суда г. Улан-Удэ Республики Бурятия от 09.11.2021 г. действия Ц. были переквалифицированы на ч. 2 ст. 109 УК РФ (причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей) с назначением наказания в виде лишения свободы на 2,5 года и запретом заниматься профессиональной деятельностью на тот же срок. В связи с истечением срока давности уголовного преследования осужденный был освобожден от назначенного наказания.

Апелляционным определением Верховного суда Республики Бурятия от 20.01.2022 г. приговор был отменен, уголовное дело возвращено в суд первой инстанции на новое судебное разбирательство.

По итогам повторного рассмотрения дела приговором Советского районного суда г. Улан-Удэ от 28.07.2022 г. анестезиолог-реаниматолог Ц. был осужден по п.п. «б, в» ч. 2 ст. 238 УК РФ с назначением основного наказания в виде лишения свободы на срок 4 года, с отбыванием в исправительной колонии общего режима и дополнительного наказания в виде лишения права заниматься врачебной деятельностью на срок 2 года 6 месяцев [22].

Апелляционным определением Верховного суда Республики Бурятия от 29.09.2022 г. приговор был изменен в части гражданского иска потерпевших, в остальной части – оставлен без изменения [23].

Постановлением Гусиноозерского суда Республики Бурятия от 05.02.2025 г. Ц. освобожден от дальнейшего отбывания наказаний, назначенных ему приговором Советского районного суда г. Улан-Удэ Республики Бурятия от 28.07.2022 г., вследствие издания уголовного закона, имеющего обратную силу (исключение случаев оказания медицинскими работниками медицинской помощи из состава преступления, предусмотренного ст. 238 УК РФ, примечанием к данной статье, внесенным Федеральным законом от 28.12.2024 № 514-ФЗ) [20].

Пример № 2

После смерти в январе 2021 г. планового пациента на фоне послеоперационного кровотечения Следственное управление Следственного комитета РФ по Забайкальскому краю предъявило обвинение дежурным врачам анестезиологам-реаниматологам П. и Г. по ч. 2 ст. 109 УК РФ (причинение смерти по

неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей).

Центральный районный суд г. Читы приговором от 24.10.2022 г. признал каждого врача виновным в совершении преступления, предусмотренного ч. 2 ст. 109 УК РФ, и назначил каждому наказание в виде ограничения свободы на срок 1 год 6 месяцев с лишением права заниматься врачебной деятельностью на срок 1 год [19].

Апелляционным постановлением Забайкальского краевого суда от 25.01.2023 г. осужденные врачи П. и Г. освобождены от назначенного наказания в связи с истечением сроков давности [21].

Заключение

Большинство уголовных дел в отношении врачей – анестезиологов-реаниматологов при оказании

медицинской помощи возбуждается по статьям, определяющим правонарушение как преступление небольшой тяжести. По истечении двух лет со дня совершения преступления возможно прекращение уголовного преследования в связи с истечением срока давности. При этом не возникает судимость, не наступает полной материальной ответственности перед работодателем, но не исключается право работодателя требовать от этого работника полного возмещения причиненного ущерба по иным основаниям, возможно взыскание процессуальных издержек, не возникает право на реабилитацию. Для врача могут быть отрицательные последствия при трудоустройстве или продолжении работы в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь несовершеннолетним, действия могут быть переквалифицированы на более тяжкий состав преступления.

Конфликт интересов: Шаповалов К. Г. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Shapovalov K. G. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2017, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Снизилось общее число уголовных дел, поступающих в суды различных инстанций // Адвокатская газета. 13.05.2025. URL: <https://www.advgazeta.ru/novosti/snizilos-obshchee-chislo-ugolovnykh-del-postupayushchikh-v-sudy-razlichnykh-instantsiy/?ysclid=mdu5g2inny245624419> (дата обращения: 02.08.2025).
2. Гражданский процессуальный кодекс Российской Федерации. Федеральный закон № 138-ФЗ. Принят 14.11.2002. В редакции от 07.07.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39570/ (дата обращения: 02.08.2025).
3. Конституция Российской Федерации, 1993. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (дата обращения: 02.08.2025).
4. Обзор судебной практики Верховного Суда РФ № 2 (2019), утв. Президиумом Верховного Суда РФ 17.07.2019 // Бюллетень Верховного Суда РФ. – 2020. – № 2. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329423/ (дата обращения: 02.08.2025).
5. Постановление Конституционного Суда РФ от 08.11.2016 № 22-П «По делу о проверке конституционности абзаца третьего статьи 5 и пункта 5 статьи 8 Федерального закона «О материальной ответственности военнослужащих» в связи с жалобой гражданина Д.В. Батарагина». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_206822/ (дата обращения: 02.08.2025).
6. Постановление Конституционного Суда РФ от 02.03.2017 № 4-П «По делу о проверке конституционности положений пункта 3 части первой статьи 24, пункта 1 статьи 254 и части восьмой статьи 302 Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации в связи с жалобой граждан В.Ю. Глазкова и В.Н. Степанова». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_213546/ (дата обращения: 02.08.2025).

REFERENCES

1. The total number of criminal cases submitted to courts of various instances has decreased. *Advocate newspaper*, 13.05.2025. URL: <https://www.advgazeta.ru/novosti/snizilos-obshchee-chislo-ugolovnykh-del-postupayushchikh-v-sudy-razlichnykh-instantsiy/?ysclid=mdu5g2inny245624419> (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
2. Civil Procedure Code of the Russian Federation. Federal Law No. 138-FZ. Adopted on 14.11.2002. As amended on 07.07.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39570/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
3. Constitution of the Russian Federation, 1993. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
4. Review of judicial practice of the Supreme Court of the Russian Federation No. 2 (2019), approved. By the Presidium of the Supreme Court of the Russian Federation on July 17, 2019. *Bulletin of the Supreme Court of the Russian Federation*, 2020, no. 2. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329423/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
5. Resolution of the Constitutional Court of the Russian Federation of November 8, 2016 No. 22-P "On the case of verifying the constitutionality of paragraph three of Article 5 and clause 5 of Article 8 of the Federal Law "On the Material Liability of Military Personnel" in connection with the complaint of citizen D.V. Bataragin". URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_206822/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
6. Resolution of the Constitutional Court of the Russian Federation of March 2, 2017 No. 4-P "On the case of verifying the constitutionality of the provisions of clause 3 of part one of Article 24, clause 1 of Article 254 and part eight of Article 302 of the Criminal Procedure Code of the Russian Federation in connection with the complaint of citizens V.Yu. Glazkov and V.N. Stepanov". URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_213546/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).

7. Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 16.11.2006 № 52 (ред. от 28.09.2010) «О применении судами законодательства, регулирующего материальную ответственность работников за ущерб, причиненный работодателю». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64066/ (дата обращения: 02.08.2025).
8. Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 27.11.2012 № 26 (ред. от 27.06.2023) «О применении норм Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации, регулирующих производство в суде апелляционной инстанции». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_138315/ (дата обращения: 02.08.2025).
9. Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 27.06.2013 № 19 (ред. от 29.11.2016) «О применении судами законодательства, регламентирующего основания и порядок освобождения от уголовной ответственности». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_148355/ (дата обращения: 02.08.2025).
10. Сумин С. А., Горбачев В. И., Ярославкин Р. А. и др. Судебно-медицинская экспертная оценка неблагоприятных исходов заболеваний и неблагоприятных результатов оказания медицинской помощи по профилю «Анестезиология и реаниматология». – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2024. – 84 с. – ISBN 978-5-9986-0521-5. – EDN MHECHI.
11. Сумин С. А., Горбачев В. И., Ярославкин Р. А. и др. Юридическое преследование врача: этапы и защита: [Как ведется борьба с «подлыми шпионами и убийцами под маской профессоров-врачей» в наши дни]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. – 120 с.
12. Сумин С. А., Ярославкин Р. А., Шаповалов К. Г. Рекомендации по выполнению судебно-медицинской экспертной оценки неблагоприятных исходов заболеваний и неблагоприятных результатов оказания медицинской помощи по профилю «анестезиология и реаниматология» // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2023. – № 5. – С. 65–73. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305165>. – EDN LXEBNG.
13. Трудовой кодекс Российской Федерации. Федеральный закон № 197-ФЗ. Принят 30.12.2001. В редакции от 07.04.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/ (дата обращения: 02.08.2025).
14. Уголовный кодекс Российской Федерации. Федеральный закон № 63-ФЗ. Принят 13.06.1996. В редакции от 23.07.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/ (дата обращения: 02.08.2025).
15. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации. Федеральный закон № 174-ФЗ. Принят 18.12.2001. В редакции от 23.07.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/ (дата обращения: 02.08.2025).
16. Шаповалов К. Г., Горбачев В. И., Сумин С. А. и др. О первых судебных решениях после отмены применения статьи 238 Уголовного кодекса в отношении медицинских работников. Краткое сообщение // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2025. – Т. 3. – С. 213–218. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-3-213-218>.
17. Шаповалов К. Г., Сумин С. А. Проблемы экспертной оценки медицинской помощи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 52–56. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-52-56>. – EDN RMBQAI.
18. Шаповалов К. Г., Сумин С. А., Ярославкин Р. А. Клинические рекомендации как юридическая основа уголовного преследования медработника // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 68–73. http://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_68. – EDN WFCHAT.
19. Решение по уголовному делу № 1-618/2022. URL: https://centr--cht.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=331154041&delo_id=1540006&new=0&text_number=1 (дата обращения: 02.08.2025).
20. Решение по материалу № 4/12-1/2025. URL: https://gusinozersky--bur.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=263679693&delo_id=1610001&new=0&text_number=1 (дата обращения: 02.08.2025).
21. Решение по уголовному делу № 22-3216/2022 – апелляция. URL: https://oblsud--cht.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=16837155&delo_id=4&new=4&text_number=1 (дата обращения: 02.08.2025).
22. Решение по уголовному делу № 1-143/2022. URL: https://sovetsky--bur.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=165384230&delo_id=1540006&new=0&text_number=1 (дата обращения: 02.08.2025).
23. УИД: 04RS0021-01-2021-004370-18. URL: https://vs--bur.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&name_op=r_juid&vnkod=04OS0000&srv_num=1&delo_id=4&case_type=0&judicial_uid=04RS0021-01-2021-004370-18 (дата обращения: 02.08.2025).
7. Resolution of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation of 16.11.2006 No. 52 (as amended on 28.09.2010) “On the application by the courts of the legislation regulating the material liability of employees for damage caused to the employer.” URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64066/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
8. Resolution of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation of 27.11.2012 No. 26 (as amended on 27.06.2023) “On the application of the norms of the Criminal Procedure Code of the Russian Federation regulating proceedings in the court of appeal.” URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_138315/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
9. Resolution of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation of 27.06.2013 No. 19 (as amended on 29.11.2016) “On the application by the courts of the legislation regulating the grounds and procedure for exemption from criminal liability.” URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_148355/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
10. Sumin S. A., Gorbachev V. I., Yaroslavkin R. A. et al. Forensic medical expert assessment of adverse disease outcomes and adverse results of medical care in the field of “Anesthesiology and resuscitation”. Moscow: Publishing house “Medical Information Agency”, 2024, 84 p. ISBN 978-5-9986-0521-5. EDN MHECHI. (In Russ.).
11. Sumin S. A., Gorbachev V. I., Yaroslavkin R. A. et al. Legal prosecution of a doctor: stages and defense: [How the fight against “vile spies and murderers under the guise of professors-doctors” is waged these days]. Moscow: ООО “Medical Information Agency”, 2021, 120 p. (In Russ.).
12. Sumin S. A., Yaroslavkin R. A., Shapovalov K. G. Recommendations for the implementation of forensic medical expert assessment of adverse disease outcomes and adverse results of medical care in the profile of “anesthesiology and resuscitation”. *Anesthesiology and resuscitation (Media Sphere)*, 2023, no. 5, pp. 65–73. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305165>. EDN LXEBNG. (In Russ.).
13. Labor Code of the Russian Federation. Federal Law No. 197-FZ. Adopted on 30.12.2001. As amended on 07.04.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
14. Criminal Code of the Russian Federation. Federal Law No. 63-FZ. Adopted on 13.06.1996. As amended on 23.07.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
15. Criminal Procedure Code of the Russian Federation. Federal Law No. 174-FZ. Adopted on 18.12.2001. As amended on 23.07.2025. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/ (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
16. Shapovalov K. G., Gorbachev V. I., Sumin S. A. et al. On the first court decisions after the abolition of Article 238 of the Criminal Code in relation to health care workers. Brief communication. *Bulletin of Intensive Therapy named after A. I. Saltanov*, 2025, vol. 3, pp. 213–218. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-3-213-218>. (In Russ.).
17. Shapovalov K.G., Sumin S. A. Problems of expert assessment of medical care. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 52–56. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-52-56>. EDN RMBQAI. (In Russ.).
18. Shapovalov K. G., Sumin S. A., Yaroslavkin R. A. Clinical guidelines as a legal basis for criminal prosecution of a health worker. *Transbaikalian Medical Bulletin*, 2021, no. 1, pp. 68–73. http://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_68. EDN WFCHAT. (In Russ.).
19. Decision on the criminal case № 1-618/2022. URL: https://centr--cht.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=331154041&delo_id=1540006&new=0&text_number=1 (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
20. Decision on material № 4/12-1/2025. URL: https://gusinozersky--bur.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=263679693&delo_id=1610001&new=0&text_number=1 (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
21. Decision on the criminal case № 22-3216/2022 – апелляция. URL: https://oblsud--cht.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=16837155&delo_id=4&new=4&text_number=1 (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
22. Decision on the criminal case № 1-143/2022. URL: https://sovetsky--bur.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&srv_num=1&name_op=doc&number=165384230&delo_id=1540006&new=0&text_number=1 (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).
23. UCI: 04RS0021-01-2021-004370-18. URL: https://vs--bur.sudrf.ru/modules.php?name=sud_delo&name_op=r_juid&vnkod=04OS0000&srv_num=1&delo_id=4&case_type=0&judicial_uid=04RS0021-01-2021-004370-18 (accessed: 02.08.2025). (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Кировская коллегия адвокатов города Курска Адвокатской
палаты Курской области,
Россия, г. Курск, ул. Добролюбова, д. 15-а, офис 20

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская
академия» МЗ РФ,
Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Сумин Сергей Александрович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей
школы РФ, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и интенсивной терапии Института непрерывного образо-
вания, Курский государственный медицинский университет.
E-mail: ser-sumin@ya.ru, ORCID: 0000-0002-7053-2278

Ярославкин Роман Александрович

адвокат Кировской коллегии адвокатов города Курска
Адвокатской палаты Курской области.
E-mail: kollegadv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9772-9169

Шаповалов Константин Геннадьевич

д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафе-
дрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии,
Читинская государственная медицинская академия.
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kursk State Medical University,
3, K. Marksa str., Kursk, Russia

Kirov Bar Association of the Kursk City Bar Association
of the Kursk Region,
15-a, office 20, Dobrolyubova str., Kursk, Russia

Chita State Medical,
39a, Gorkogo str., Chita, Russia

Sumin Sergey A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Higher
School of the Russian Federation, Head of the Department of
Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the Institute
of Continuing Education, Kursk State Medical University.
E-mail: ser-sumin@ya.ru, ORCID: 0000-0002-7053-2278

Yaroslavkin Roman A.

Lawyer of the Kirov Bar Association of the Kursk City Bar
Association of the Kursk Region.
E-mail: kollegadv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9772-9169

Shapovalov Konstantin G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian
Federation, Head of the Department of Anesthesiology,
Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy.
E-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176



Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в практике детской интенсивной терапии: этиопатогенез, клиничко-диагностические критерии, лечение (обзор литературы)

Ю. В. БЫКОВ¹*, А. Н. ОБЕДИН^{1, 2}, 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 17.06.2025 г.; дата рецензирования 09.07.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) у детей представляет собой острое коагуляционное нарушение, характеризующееся системной активацией гемостаза. В статье представлен обзор современной литературы по этиопатогенезу, диагностике и лечению ДВС-синдрома в практике детской интенсивной терапии. Особое внимание уделено различиям клинических проявлений у новорожденных и детей старшего возраста, обуславливающим необходимость индивидуализированного подхода к ведению пациентов. Рассматриваются основные пусковые механизмы коагулопатии, включая роль тканевого фактора, провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункции. Подробно анализируется функциональная типология ДВС-синдрома (явная и неявная формы) с клинико-лабораторными критериями, включая шкалу ISTH. Описаны диагностические ограничения у детей, связанные с отсутствием единых возрастных референсов, трудностями интерпретации лабораторных данных и необходимостью динамического мониторинга. В терапевтическом разделе рассмотрены принципы трансфузионной поддержки, этиотропного и антикоагулянтного лечения, включая использование гепарина, антитромбина, активированного протеина С и рекомбинантного тромбомодулина. Отмечается ограниченность доказательной базы большинства вмешательств в педиатрической популяции, что требует осторожности при их назначении. Проблематика ДВС-синдрома в детской реаниматологии заключается в отсутствии валидации диагностических алгоритмов для детей, дефиците многоцентровых исследований и преобладании экстраполяции данных из взрослой практики, что препятствует формированию стандартизированных протоколов интенсивной терапии.

Ключевые слова: ДВС-синдром, дети и подростки, коагулопатия, интенсивная терапия, трансфузионная поддержка, антикоагулянты

Для цитирования: Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В., Зинченко О. В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в практике детской интенсивной терапии: этиопатогенез, клиничко-диагностические критерии, лечение (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 94–107. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-94-107>.

Disseminated intravascular coagulation in pediatric intensive care: etiopathogenesis, clinical and diagnostic criteria, and treatment (literature review)

YURI V. BYKOV¹*, ALEXANDER N. OBEDIN^{1, 2}, VASILY 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 17.06.2025; review date 09.07.2025

ABSTRACT

Disseminated intravascular coagulation (DIC) in children is an acute coagulopathy characterized by systemic activation of hemostasis. This article presents a review of current literature on the etiopathogenesis, diagnosis, and management of pediatric DIC in intensive care settings. Particular attention is paid to the clinical differences between neonates and older children, which necessitate individualized diagnostic and therapeutic strategies. Key triggers of coagulopathy are discussed, including the role of tissue factor, pro-inflammatory cytokines, and endothelial dysfunction. A functional typology of DIC (overt and non-overt forms) is analyzed alongside clinical and laboratory criteria, including the ISTH scoring system. Diagnostic limitations in pediatric patients are outlined, such as the lack of age-specific reference values, difficulties in interpreting laboratory markers, and the requirement for serial clinical-laboratory monitoring. The therapeutic section covers principles of transfusion support, etiological treatment, and anticoagulant strategies, including the use of heparins, antithrombin, activated protein C, and recombinant thrombomodulin. The limited evidence base for most of these interventions in pediatric populations is emphasized, underscoring the need for cautious when prescribing them. The core challenge of DIC in pediatric intensive care lies in the absence of validated diagnostic algorithms tailored to children, a lack of multicenter clinical trials, and the prevailing extrapolation of adult data, all of which hinder the development of standardized pediatric intensive care protocols.

Keywords: disseminated intravascular coagulation (DIC), children and adolescents, coagulopathy, intensive care, transfusion support, anticoagulants

Для цитирования: Bykov Yu. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V., Zinchenko O. V. Disseminated intravascular coagulation in pediatric intensive care: etiopathogenesis, clinical and diagnostic criteria, and treatment (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 94–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-94-107>.

* Для корреспонденции:
Юрий Витальевич Быков
E-mail: yubykov@gmail.com

* Correspondence:
Yuri V. Bykov
E-mail: yubykov@gmail.com

Введение

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) представляет собой острую приобретенную форму системной коагулопатии, возникающую в результате неконтролируемой активации каскада гемостаза [8, 9, 46, 50]. Пусковая гиперкоагуляция приводит к диффузному образованию макро- и микрососудистых тромбов, что сопровождается прогрессирующим снижением тромбоцитов и нарушением факторов свертывания крови, развитием тяжелого геморрагического синдрома и полиорганной недостаточности [9, 17, 37, 46]. ДВС-синдром характеризуется дефицитом плазменных коагулянтов на фоне выраженного дисбаланса между фибринолитической и антифибринолитической активностью гемостаза [40].

С 2001 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) сформулировало стандартизированное определение ДВС-синдрома, адаптированное для клинической практики [41, 46, 49]. Диагноз ДВС-синдрома основывается на четырех ключевых лабораторных признаках: снижении числа тромбоцитов, удлинении протромбинового времени (ПВ), повышении уровня продуктов деградации фибрина – ПДФ (прежде всего D-димера) и снижении концентрации фибриногена и имеет совокупную оценку ≥ 5 баллов по шкале ISTH [46, 49]. В 2025 г. ISTH предложило обновленное определение ДВС-синдрома, которое описывает данный патологический синдром как «приобретенное, опасное для жизни внутрисосудистое расстройство, характеризующееся системной активацией коагуляции, нерегулируемым фибринолизом и повреждением эндотелия, приводящим к микротромбозу» [21].

Несмотря на то, что ДВС-синдром ассоциирован с высоким экономическим бременем вследствие повышенной летальности, удлинения сроков госпитализации и увеличения затрат на медицинскую помощь [17, 41], его распространенность в педиатрической госпитальной популяции остается до конца не установленной в первую очередь из-за нерутинного применения диагностических критериев в клинической практике [37]. Согласно диагностическим подходам, основанным на шкале ISTH, частота ДВС-синдрома среди пациентов детского и подросткового возраста в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет 18–32% [17, 37]. У детей с тяжелым течением ДВС-синдрома 28-дневная летальность достигает 20–50% [17, 37]. Ранее аббревиатура ДВС-синдрома в клинической практике нередко интерпретировалась как «смерть приближается», что подчеркивает крайне неблагоприятный прогноз при данной патологии [46, 49].

Несмотря на признание ДВС-синдрома в рамках детской интенсивной терапии как тяжелого и ургентного тромбгеморрагического состояния, данные о его распространенности, лабораторных

маркерах и клиническом прогнозе у детей остаются ограниченными ввиду недостаточного числа профильных исследований [40]. Диагностическая система ISTH получила широкое распространение в популяции взрослых пациентов, находящихся на лечении в условиях ОРИТ, однако ее применение в педиатрии затруднено отсутствием консенсуса относительно референсных значений лабораторных параметров и предпочтительных методов тестирования [40]. На данный момент отсутствуют официальные рекомендации по ДВС-синдрому, в том числе в педиатрической практике. Эти обстоятельства акцентируют необходимость разработки и внедрения усовершенствованных стратегий диагностики и интенсивной терапии при ДВС-синдроме у детей и подростков, находящихся на лечении в ОРИТ [48, 49].

Этиология

У детей, находящихся в критическом состоянии на лечении в ОРИТ, ДВС-синдром в большинстве случаев развивается как вторичное осложнение при сепсисе, тяжелой травме, термической травме, аспирационном синдроме при утоплении, а также на фоне злокачественных новообразований, включая острый лимфобластный и острый промиелоцитарный лейкоз [3, 8, 9, 46, 50]. Среди всех этиологических факторов сепсис рассматривается как ведущая причина развития ДВС-синдрома в различных возрастных когортах педиатрических пациентов [24, 40]. Клинические исследования показывают, что наличие ДВС-синдрома у детей с септическим процессом или тяжелой травмой ассоциировано с двукратным увеличением риска летального исхода при лечении в условиях ОРИТ [15, 34, 40].

У новорожденных развитие ДВС-синдрома преимущественно связано с антенатальными факторами риска, включая преждевременную отслойку плаценты и гестационную артериальную гипертензию, а также с критическими неонатальными состояниями, такими как неонатальный сепсис, перинатальная асфиксия, внутримозговые кровоизлияния, острый респираторный дистресс-синдром и синдром аспирации мекония [15, 16].

Современная классификация ДВС-синдрома принципиально отказалась от устаревшей стадийной модели, некогда применявшейся в клинико-лабораторной диагностике, и перешла к концептуально иному подходу, основанному на функциональной типологии [2]. В актуальной трактовке выделяют два полюса патологического процесса: «явную» форму, характеризующуюся выраженным геморрагическим фенотипом на фоне активного фибринолиза, и «неявную» форму, проявляющуюся субклинической тромботической активностью без очевидного кровотечения [2]. Несмотря на широкое внедрение количественных оценочных инструментов, таких как шкала ISTH, они в первую очередь служат для подтверждения

самого факта ДВС-синдрома и не позволяют провести стратификацию его тяжести либо прогнозировать гемостатические исходы [2].

Патогенез

ДВС-синдром – острое, генерализованное нарушение гемостаза, при котором активируются множественные звенья коагуляционного каскада с вовлечением сосудисто-тромбоцитарного и плазменного компонентов [22, 49]. Патогенетическая архитектура ДВС-синдрома представляет собой сеть взаимосвязанных и самоподдерживающихся патологических механизмов, среди которых ключевыми являются неконтролируемая активация свертывающей системы, подавление фибринолиза и выраженная дисфункция эндотелия [39].

Пусковым триггером, запускающим коагуляционный каскад, выступает тканевой фактор (ТФ), высвобождаемый в системный кровоток при сепсисе, тяжелой травме, злокачественных новообразованиях и воспалительных состояниях, под действием бактериальных эндотоксинов и провоспалительных цитокинов [8, 9, 46, 49]. Будучи мощным прокоагулянтным гликопротеином, ТФ, высвобождаясь из эндотелиальных и мононуклеарных клеток, формирует активный комплекс с фактором VIIa (TF–FVIIa), который активирует IX и X факторы, индуцируя массивное образование тромбина [8, 40]. Сформировавшийся комплекс не только усиливает образование фибрина, но также активирует тромбоциты, способствует выработке факторов VIII, V, XI и XIII и опосредует лейкоцитарный провоспалительный ответ [40].

Каскад тканевого фактора сопровождается снижением активности основных эндогенных антикоагулянтов: антитромбина (АТ), протеинов С и S, а также угнетением выработки тромбомодулина и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что в совокупности приводит к нарастанию системного тромботического потенциала [37, 40].

Одним из центральных элементов патогенеза ДВС является дисрегуляция фибринолиза [8]. В зависимости от стадии заболевания и сопутствующего фона возможны как патологическая активация, так и угнетение фибринолитической активности. Дисбаланс между генерацией фибрина и его деградацией приводит к накоплению продуктов распада, таких как D-димер, отражающих интенсивное рассасывание сгустков [8]. Наряду с этим возможно торможение фибринолиза за счет гиперпродукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1), индуцируемого цитокинами [24]. Дискоординация фибринолитической активности дополняется чрезмерной продукцией тромбина, что способствует отложению фибрина в микроциркуляторном русле, потреблению факторов свертывания и тромбоцитов [8, 25]. Это формирует двойственную клиническую картину: гиперкоагуляция сочетается с геморрагическим синдромом [4, 8, 24].

По мере прогрессирования синдрома происходит критическое истощение факторов свертывания и тромбоцитов, что парадоксально усиливает риск спонтанных и массивных кровотечений на фоне сохраняющейся коагуляционной гиперактивности [8]. Активация тромбина запускает механизм положительной обратной связи: он стимулирует его собственную продукцию и способствует дальнейшему снижению антикоагулянтов [9]. В условиях сниженного функционального резерва гемостаза это усиливает склонность к кровотечению [9]. Таким образом, парадоксальная коэкзистенция тромботической и геморрагической активностей является клинической сущностью ДВС-синдрома [39].

Эндотелий, тромбоциты и факторы свертывания функционируют в рамках единой, гиперактивированной системы, формирующей ядро патогенетических изменений [37, 49]. Цитокин-индуцированное повреждение эндотелия приводит к его прокоагулянтной трансформации, нарушению вазорегуляции и усилению экспрессии ТФ [37, 49]. Повышенные уровни интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α стимулируют выработку РАI-1, что приводит к снижению фибринолитической активности и усугублению сердечно-сосудистой дисфункции. Воспаление, активируя гемостаз, одновременно становится его следствием, формируя порочный круг взаимной стимуляции [37, 40].

Развивающийся микрососудистый тромбоз на фоне нарушения гемодинамики и тканевого метаболизма быстро приводит к полиорганной недостаточности [37]. Клинически это проявляется острой почечной и дыхательной недостаточностью, церебральной гипоперфузией и дестабилизацией системного кровообращения [37]. В некоторых случаях возможна активация макрососудистого звена с развитием венозных и артериальных тромбозов, включая тромбоз эмболические осложнения [37].

Таким образом, фундаментальным патофизиологическим звеном ДВС-синдрома остается повреждение эндотелия и неконтролируемая активация коагуляционного каскада, что принципиально отличает его от других форм коагулопатий [49]. Избыточная продукция тромбина индуцирует стойкий микрососудистый тромбоз, истощает тромбоцитарно-белковые резервы гемостаза и подавляет фибринолитический ответ [46]. Эти изменения способствуют быстрому нарастанию полиорганной недостаточности и высокой летальности [45].

Клинические проявления

ДВС-синдром представляет собой клинически полиморфное и динамически изменчивое состояние, спектр проявлений которого определяется характером подлежащего патологического процесса, степенью коагуляционной дисфункции и реактивностью эндотелия [8, 17]. Фенотипические проявления варьируют от преобладания геморрагического синдрома до выраженной тромботической доминанты,

часто формируя смешанные клинические картины с участием множественной органной дисфункции [8, 17, 40]. Патогномоничное сочетание гиперкоагуляции с одновременной склонностью к кровотечениям, обусловленной гиперактивным фибринолизом, формирует парадоксальную клиническую картину, которая является важным проявлением манифестного ДВС-синдрома [39].

В случаях, когда преобладает тромботический компонент, ведущим клиническим результатом становится полиорганная недостаточность, особенно на фоне инфекционно-воспалительных или травматических процессов [40]. Напротив, гиперфибринолитический сдвиг обуславливает развитие спонтанных и постинвазивных кровотечений [40]. Переход между этими фенотипами может происходить стремительно, обуславливая фазовую нестабильность клинической картины [21].

Геморрагический синдром, как правило, обусловлен истощением коагулянтных белков, функциональной тромбоцитопатией и нарушением формирования стабильного фибринового сгустка [37]. У детей наиболее частыми симптомами ДВС являются множественные кровотечения – как из слизистых оболочек, так и из желудочно-кишечного тракта и мест инвазивных вмешательств (катетеры, дренажи) [1, 8, 9, 17, 40]. Характерны кожные проявления в виде петехий и экхимозов, отражающих выраженную тромбоцитопению и повреждение микроциркуляторного русла [8, 9].

Однако у части детей клиническая манифестация формируется преимущественно за счет тромбоза [8]. Это связано с одновременной активацией экзогенного и эндогенного путей коагуляции, что приводит к образованию микрососудистых тромбов и нарушению тканевой перфузии [8]. Тромбоз может протекать субклинически, не достигая стадии выраженного органного повреждения [17]. В наиболее тяжелых случаях он проявляется фульминантно, как при менингококцемии с развитием синдрома Уотерхауса–Фридериксена – одной из наиболее летальных форм ДВС-синдрома [40].

Полиорганная дисфункция – частое следствие микрососудистой обструкции. Наиболее типичны острое повреждение почек (регистрируется у 25% пациентов), дыхательные расстройства (одышка, гипоксемия, кровохарканье), а также церебральные нарушения: угнетение уровня сознания и очаговая неврологическая симптоматика [1, 8, 9]. При почечной дисфункции выявляются олигурия, анурия и гематурия [9, 17]. Дети часто демонстрируют тяжелое сочетание массивных кровотечений и тромботических осложнений на фоне полиорганной недостаточности [37].

В клинической практике различают две формы течения ДВС-синдрома: острую и хроническую. Острая форма, как правило, развивается при генерализованных инфекциях, полиорганной травме, септическом шоке, иммунологических реакциях и на фоне некоторых акушерских осложнений, тогда

как хронический вариант манифестирует при онкологических заболеваниях, сосудистых аномалиях (в частности, крупных гемангиомах) и хронических заболеваниях печени [15].

Клиническое течение ДВС-синдрома может быть бессимптомным [37]. Скрытая фаза характеризуется субклинической гиперкоагуляцией при частично сохраненных механизмах антикоагулянтной защиты [37]. Она чаще наблюдается при хроническом воспалении или злокачественных новообразованиях и проявляется склонностью к тромбозам при отсутствии явного геморрагического синдрома [37].

Клиническая оценка ДВС нередко затруднена из-за маскировки симптомов под основное заболевание [8]. Полиморфизм клинической картины, ее перекрытие симптомами сепсиса, травмы или онкологического процесса требуют высокого уровня клинической настороженности и лабораторного подтверждения для своевременной диагностики.

Диагностика

Своевременная идентификация ДВС-синдрома существенно повышает шансы на благоприятный исход у детей, находящихся в критическом состоянии [50]. Тем не менее, диагностика данного состояния остается одной из наиболее сложных задач современной клинической медицины, особенно в педиатрии [7]. Это обусловлено отсутствием единого валидированного лабораторного теста, низкой специфичностью клинических проявлений при хроническом или субклиническом течении, а также значительным перекрытием симптомов с другими патологическими состояниями [8].

Ни один из существующих лабораторных или инструментальных диагностических маркеров не обладает одновременно высокой чувствительностью и специфичностью, достаточной для надежного подтверждения ДВС-синдрома [8, 37, 47]. В связи с этим верификация диагноза требует комплексного клинко-лабораторного подхода. Основу лабораторной оценки при ДВС-синдроме составляют тромбоцитопения, удлинение времени свертывания крови и повышение уровня продуктов деградации фибрина [8].

Критерии ISTH при лабораторной диагностике ДВС-синдрома. Наиболее широко используемой и признанной диагностической моделью остаются критерии Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), обладающие высокой прогностической значимостью у пациентов из групп высокого риска, включая детей и новорожденных [50].

Лабораторные изменения включают следующие параметры [15, 24, 37, 40, 47]:

- снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения);
- повышение уровня ПДФ, включая D-димер;
- удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);

Таблица 1. Шкала диагностики явного ДВС-синдрома (ISTH, 2001 г.) [45]**Table 1. Diagnosis Scale for Overt DIC Syndrome (ISTH, 2001) [45]**

Показатель	Результат	Баллы
Уровень тромбоцитов	$> 100 \cdot 10^9/\text{л}$	0
	$50\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
	$< 50 \cdot 10^9/\text{л}$	2
Растворимые мономеры фибрина/ПДФ	Нет увеличения	0
	Умеренное увеличение	2
	Значительное увеличение	3
Увеличение ПВ	$<$ чем на 3 секунды	0
	На 3–6 секунд	1
	$>$ чем на 6 секунд	2
Фибриноген	$> 1 \text{ г/л}$	0
	$< 1 \text{ г/л}$	1

Примечание: суммарный балл ≥ 5 по шкале ISTH соответствует манифестному (явному) ДВС-синдрому (Overt DIC, ODIC) и достоверно ассоциирован с повышенным риском летального исхода.

– снижение концентрации фибриногена.

Эти показатели доступны в большинстве лабораторий и позволяют оценить как прокоагулянтные, так и фибринолитические процессы, характерные для ДВС-синдрома [40]. В частности, ПВ, АЧТВ, уровень тромбоцитов и фибриногена отражают активность коагуляционного каскада, тогда как уровень D-димера и ПДФ служат индикаторами интенсивности фибринолиза [40]. Явный ДВС-синдром выставляется при ≥ 5 баллов по шкале ISTH (табл. 1).

В 2025 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) опубликовало обновленное определение и диагностические критерии ДВС-синдрома [22]. Новая версия шкалы акцентирует внимание на системной активации коагуляции, дисрегуляции фибринолиза и эндотелиального повреждения, а также включает пересмотр пороговых значений лабораторных показателей. Предполагается более ранняя идентификация пациентов с высоким риском развития ДВС. Однако данные критерии пока не адаптированы для педиатрической практики и требуют дальнейшей клинической валидации.

У новорожденных применяется шкала JSOGNH (Шкала Японского общества акушерской, гинекологической и неонатальной гематологии), которая была разработана в 2016 г. специально для ДВС-синдрома с диапазоном от 0 до 8 баллов (табл. 2) [15]. Она учитывает особенности гемостаза у новорожденных и направлена на раннее выявление и оценку тяжести ДВС-синдрома. Пороговое значение ≥ 3 достоверно связано с рядом антенатальных и перинатальных факторов риска: гестационной гипертензией, отслойкой плаценты, перинатальной асфиксией, низкой массой тела для гестационного возраста и низкой оценкой по шкале Апгар, что увеличивает риск развития ДВС-синдрома [40]. Этот показатель выступает как независимый прогностический маркер потребности в вазопрессорной поддержке и вероятности летального исхода, в отличие от взрослого порогового значения (≥ 5) [46].

Ограничения лабораторных тестов. Важно учитывать, что повышение уровней D-димера и ПДФ у детей может наблюдаться при ряде других патологических состояний (инфекции, опухоли, ранний послеоперационный период), что снижает их специфичность в практике детской интенсивной терапии [47]. Удлинение ПВ и АЧТВ при ДВС-синдроме обусловлено потреблением факторов свертывания, однако схожие изменения могут возникать при печеночной недостаточности, дефиците витамина К или в результате гемодилюции при массивной трансфузии [47]. Более того, у части пациентов (до 50%) показатели коагулограммы остаются в пределах нормы, что исключает возможность постановки диагноза только на основании этих данных [47].

Фибриноген как белок острой фазы может демонстрировать нормальные или даже повышенные уровни на ранних стадиях ДВС-синдрома, особенно на фоне выраженного воспаления [47]. Его концентрация снижается лишь при нарастании системной коагулопатии. В связи с этим для повышения диагностической точности целесообразно использовать рутинное измерение уровня фибриногена и других маркеров в динамике [47]. Динамическое наблюдение за лабораторными параметрами в контексте клинической картины дает возможность своевременно распознать переход от неявного (латентного) ДВС-синдрома к его манифестной форме [40].

Дополнительные лабораторные и инструментальные методы включают определение уровня гемоглобина, лейкоцитов, биохимическую оценку функции печени и почек, уровень лактатдегидрогеназы, газовый состав артериальной крови, посев крови и методы визуализации (рентгенография органов грудной клетки, МРТ головного мозга). Эти исследования позволяют идентифицировать триггерные факторы и оценить степень органной дисфункции [40].

Методы тромбоэластографии в диагностике ДВС-синдрома. В условиях ДВС-синдрома у детей тромбоэластография (ТЭГ) демонстрирует

Таблица 2. Шкала Японского общества акушерской, гинекологической и неонатальной гематологии (JSOGNH)
Table 2. Japanese Society of Obstetric, Gynecological, and Neonatal Hematology Scale (JSOGNH)

Параметр	Условия	Баллы
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{мкл}$	≥ 70 и снижение на $\geq 50\%$ за 24 ч	1
	50–70	1
	< 50	2
Фибриноген, мг/дл	50–100	1
	< 50	2
Соотношение ПВ пациента/ПВ референсного значения	1,6–1,8	1
	$\geq 1,8$	2
ПДФ или D-димер	$< 2,5$ от верхней границы референсного значения	0
	2,5–10 от верхней границы референсного значения	1
	≥ 10 от верхней границы референсного значения	2

Примечание: если уровень тромбоцитов $\geq 70 \cdot 10^9/\text{мкл}$, но наблюдается снижение на $\geq 50\%$ в течение 24 часов, добавляется 1 балл; при инфекционном заболевании добавляется 1 балл за снижение фибриногена; поскольку верхняя граница нормы для D-димера может различаться в зависимости от используемого набора, увеличение ПДФ или D-димера в 2,5 или 10 раз от верхней границы референсного значения оценивается соответственно в 1 или 2 балла. Интерпретация результатов: 0–2 балла – низкая вероятность ДВС-синдрома; 3 балла – подозрение на ДВС-синдрома; ≥ 4 баллов – ДВС-синдром подтвержден.

Таблица 3. Сравнительная характеристика сепсис-индуцированной коагулопатии и ДВС-синдрома у детей
Table 3. Comparative characteristics of sepsis-induced coagulopathy and DIC syndrome in children

Показатель	СИК у детей	Явный ДВС-синдром (Overt DIC)
Тромбоциты	Умеренное снижение	Значительное снижение (часто $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$)
ПВ / МНО	Легкое удлинение	Выраженное удлинение
Фибриноген	Нормальный или слегка снижен	Резко снижен ($< 1,5\text{--}2 \text{ г/л}$)
D-димер	Умеренно повышен	Резко повышен
Клинические проявления	Отсутствуют или слабо выражены	Кровотечения и/или тромбозы

высокую клиническую значимость как инструмент динамической оценки гемостаза, что позволяет выявлять сдвиги от гиперкоагуляции к гипокоагуляции и изменению фибринолиза с высокой скоростью и чувствительностью [50]. Показатели ТЭГ-R (Reaction Time) и ТЭГ-K (Kinetics Time) отражают задержку начала сгусткообразования, а ТЭГ-G (Clot Strength) и МА (Maximum Amplitude) – оценивают стабильность и прочность фибринового сгустка, что особенно важно при своевременном обнаружении гипокоагуляционного состояния, ассоциированного с более высокой летальностью [42]. Кроме того, ТЭГ позволяет выявлять нарушения фибринолиза, которые часто недоступны традиционной коагулограмме: при ДВС-синдрома у педиатрических пациентов выявляется как гипер-, так и гипофибринолиз, определяемый по значениям lysis at 30 min (LY30), и это связывается с тяжестью полиорганной недостаточности и прогнозом [6]. Применение ТЭГ в педиатрии при мониторинге ДВС-синдрома позволяет обоснованно проводить коррекцию гемостатических нарушений в режиме реального времени, подбирая адекватную дозировку гемокомпонентов (СЗП и тромбоцитов) в зависимости от преобладающего гемостатического сдвига [29].

Дифференциальная диагностика

Так как наиболее частой причиной ДВС-синдрома у детей является сепсис, возникает вопрос о диффе-

ренциации сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) и ДВС-синдрома. В педиатрической практике СИК рассматривается как ранняя, часто «скрытая» форма коагулопатии при сепсисе, при которой отмечается умеренное снижение числа тромбоцитов, умеренное удлинение ПВ/МНО и отсутствие выраженного снижения фибриногена – показатели, не достигающие порогов Overt ДВС-синдрома. В противоположность этому при явном ДВС-синдроме у детей наблюдается значительное снижение тромбоцитов ($< 100 \cdot 10^9/\text{л}$), снижение фибриногена ($< 1,5\text{--}2 \text{ г/л}$) и резкое повышение D-димера, что отражает системное потребление коагуляционных факторов и фибринолиз с клиническим риском кровотечений и тромбозов [25] (табл. 3).

Интенсивная терапия

Общие принципы. На сегодняшний день не существует универсального клинического консенсуса в отношении терапии ДВС-синдрома, особенно в педиатрической популяции [11, 37]. Это обусловлено как сложностью патофизиологии данного синдрома, так и гетерогенностью провоцирующих факторов. Более половины случаев ДВС развиваются на фоне сепсиса, что объясняет доминирование сепсис-ориентированных рекомендаций в большинстве существующих международных руководств, включая протоколы, разработанные в Японии, Европе и Северной Америке [11, 37].

Тем не менее, вне зависимости от этиологии, ключевыми принципами интенсивной терапии при ДВС-синдроме остаются следующие [40]:

1. *Элиминация основного патологического триггера*, включая хирургическую санацию очага инфекции или удаление злокачественной опухоли – в зависимости от конкретной клинической ситуации.

2. *Трансфузионная поддержка компонентами крови*, направленная на восстановление функциональной активности гемостаза: при необходимости – введение тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы (СЗП) и концентрата фибриногена.

3. *Снижение гиперкоагуляции*, связанной с избыточной продукцией тромбина, что включает индивидуально обсуждаемое применение антикоагулянтной терапии (например, низкомолекулярных гепаринов – НМГ).

4. *Непрерывный клиничко-лабораторный мониторинг*, с обязательной оценкой динамики тромбоцитов, ПВ, АЧТВ, уровня фибриногена и D-димера. Следует учитывать, что лабораторные отклонения могут быть результатом совокупного воздействия множества факторов, включая воспаление, гиперкатаболизм, полиорганную недостаточность и эффекты терапии, а не только собственно ДВС-синдрома.

Лечение основного заболевания. ДВС-синдром не является самостоятельной патологией и всегда развивается вторично, на фоне основного этиологического фактора. В этой связи своевременная и интенсивная терапия основного заболевания рассматривается как краеугольный камень стратегии ведения пациентов с ДВС-синдромом [5, 9, 17, 27, 28, 37, 40].

В случае сепсиса или септического шока, наиболее частых триггеров ДВС в педиатрической практике, терапия должна строиться в соответствии с международными протоколами ведения сепсиса [43]. Это включает раннюю идентификацию возбудителя, своевременное начало антибактериальной терапии широкого спектра действия (в течение первого часа от момента постановки диагноза), стабилизацию гемодинамики, коррекцию метаболических нарушений и посиндромную терапию [5, 17].

При травматическом генезе ДВС ключевым направлением является быстрое устранение источника повреждения – остановка кровотечения, хирургическая репарация тканей, контроль инфекции и минимизация реперфузионного повреждения [9, 17].

В онкологическом контексте терапия должна быть ориентирована на немедленное начало противоопухолевого лечения. Особенно это актуально при остром промиелоцитарном лейкозе – одной из наиболее частых причин ДВС-синдрома, ассоциированного с онкозаболеваниями у детей [18]. Появление коагулопатии при остром промиелоцитарном лейкозе обусловлено продукцией лейкемическими бластами тканевого фактора и цистеиновых протеаз, активирующих каскад свертывания [28].

Назначение трансретиноевой кислоты (АТРА) должно производиться незамедлительно при клиническом или морфологическом подозрении на острый промиелоцитарный лейкоз – даже до подтверждения диагноза [28]. АТРА индуцирует дифференцировку бластных клеток, снижает их прокоагулянтную активность и приводит к быстрой стабилизации параметров гемостаза. Это достоверно снижает риск ранней геморрагической смертности у данной категории пациентов [28].

Таким образом, адекватная этиотропная терапия, независимо от причины, способна прервать патогенетический каскад ДВС-синдрома и остановить его прогрессирование [17]. Тем не менее, при развернутой (манифестной) форме синдрома коагулопатия может сохраняться даже после элиминации основного триггера. Это связано с продолжающимся эндотелиальным повреждением и требует проведения специализированной интенсивной терапии [27].

Заместительная терапия (переливание компонентов крови)

Компоненты крови, включая тромбоцитарную массу, СЗП, криопреципитат и концентраты фибриногена, играют важную роль в поддержке гемостаза у детей с ДВС-синдромом [9, 27, 28, 40]. Однако их применение должно быть строго обоснованным и ограничено клиническими показаниями. Согласно действующим рекомендациям, трансфузионная поддержка показана только при наличии активного кровотечения, высокого риска его развития (например, на фоне выраженной тромбоцитопении) или необходимости проведения инвазивных вмешательств [9, 27, 28, 40].

Следует учитывать, что ДВС-синдром является прокоагулянтным процессом. Поэтому решение о переливании не должно основываться исключительно на лабораторных данных в отсутствие клинических проявлений. Применение трансфузионной терапии в таких ситуациях может быть неоправданным и даже потенциально опасным [27, 38].

Тромбоцитарная масса. Переливание тромбоцитов показано детям с ДВС-синдромом и активным кровотечением при снижении тромбоцитарного уровня $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$. В случаях отсутствия кровотечения, но наличия факторов высокого риска (например, планируемая инвазивная манипуляция, тяжелое состояние), допустим уровень $10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$ в качестве нижнего порога для трансфузии [9, 27, 28, 40]. На фоне уровня тромбоцитов $10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков кровотечения проведение трансфузии не показано и нецелесообразно [1]. У тяжелобольных детей с сепсисом и/или ДВС-синдромом при отсутствии умеренного или сильного кровотечения можно рассмотреть переливание тромбоцитов, если количество тромбоцитов составляет $< 10 \cdot 10^9/\text{л}$ [31].

Профилактическое переливание тромбоцитов при отсутствии геморрагического синдрома у

детей с ДВС-синдромом не рекомендуется [27, 40]. Это связано с тем, что риск кровотечения определяется не только количеством тромбоцитов, но и их функциональной активностью, состоянием сосудистой стенки, сопутствующей терапией и метаболическими нарушениями [27, 40]. Вместо трансфузии тромбоцитарной массы предпочтение должно отдаваться тщательному клиническому наблюдению с динамической оценкой состояния ребенка.

Особое внимание следует уделять группе новорожденных, особенно недоношенных, у которых тромбоцитопения может быть исходно выраженной. Исследования показывают, что в педиатрической популяции риск кровотечений существует даже при умеренном снижении тромбоцитов, что требует индивидуализированного подхода [27].

Рекомендуемая доза тромбоцитов зависит от возраста и массы тела ребенка. Для детей с массой тела менее 30 кг ориентировочная доза составляет 10–15 мл/кг, в то время как для детей старшего возраста – 4–5 стандартных доз (ЕД) тромбоцитарной массы [27].

Свежезамороженная плазма. СЗП содержит полный спектр плазменных факторов свертывания и применяется у детей с ДВС-синдромом при наличии активного кровотечения и выраженной коагулопатии, подтвержденной лабораторно. Критерием для трансфузии служит удлинение ПВ и/или АЧТВ более чем в 1,5 раза по сравнению с возрастными референсными значениями [40].

Рекомендуемая доза СЗП составляет 10–20 мл/кг, вводимая в течение 30 мин [1, 40]. Инфузия должна проводиться под тщательным гемодинамическим мониторингом, поскольку у пациентов с ДВС-синдромом возможно повторное и массивное переливание компонентов крови, что увеличивает риск гиперволемии [1, 40]. Введение СЗП в объеме 15–20 мл/кг позволяет повысить концентрацию факторов свертывания примерно на 30% от исходного уровня [1].

У тяжелобольных детей с сепсисом и/или ДВС-синдромом и умеренным кровотечением переливание СЗП может быть бесполезным, если международное нормализованное отношение $\leq 1,5$ [30]. Важно подчеркнуть, что трансфузия СЗП не применяется с профилактической целью и не рекомендуется при отсутствии клинических признаков кровотечения, даже в условиях умеренно выраженных нарушений коагуляции [1].

К потенциальным осложнениям введения СЗП относятся [27, 40]:

- передача вирусных инфекций (ВИЧ, вирус гепатита В, гепатита С, парвовирус В19);
- аллергические реакции (от крапивницы до анафилаксии);
- трансфузионное острое повреждение легких, которое наблюдается чаще при переливании СЗП по сравнению с тромбоцитарной или эритроцитарной массой;

– гиперволемию с развитием острой перегрузки объемом [27].

Таким образом, показания к переливанию СЗП должны быть строго ограничены клинической необходимостью, а само вмешательство – сопровождаться оценкой гемодинамического статуса и рисков, особенно при предполагаемом повторном использовании компонентов крови [9, 40].

Концентрат протромбинового комплекса. Концентрат протромбинового комплекса (КПК) представляет собой препарат, содержащий витамин-К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, IX и X). Четырехфакторные формы также могут включать белки C и S, AT III и следовые количества гепарина [31]. Изначально КПК был разработан для коррекции гемостаза у пациентов с гемофилией и при дефиците витамина К, но в настоящее время рассматривается как возможный компонент терапии тяжелой коагулопатии, в том числе при ДВС-синдроме [31].

КПК может быть использован у детей с профузными кровотечениями в случае невозможности трансфузии СЗП, особенно при наличии высокого риска гиперволемии [27, 28, 31, 40]. Рекомендуемая доза КПК в педиатрической практике варьирует, ориентировочно составляя 25 МЕ/кг, однако выбор дозировки должен быть строго индивидуализирован [31].

Несмотря на ряд потенциальных преимуществ, применение КПК при ДВС-синдроме должно осуществляться с особой осторожностью. Препарат не содержит некоторых критически важных факторов свертывания (включая фактор V), дефицит которого характерен при ДВС-синдроме, где наблюдается тотальный дефицит гемостатических компонентов [27]. Кроме того, на фоне активации прокоагулянтного каскада введение КПК может повысить риск тромботических осложнений [9, 40].

Данные о безопасности, эффективности и оптимальных режимах применения КПК у детей с ДВС-синдромом в настоящее время ограничены и не позволяют выработать стандартизированные рекомендации [27]. Отдельные клинические сообщения указывают на возможную эффективность препарата в условиях неотложной коррекции коагулопатии, однако они сопровождаются высокой вариабельностью исходов и отсутствием долгосрочных данных [40].

Таким образом, КПК может рассматриваться как компонент комбинированной гемостатической терапии при массивных кровотечениях, когда стандартная трансфузионная поддержка невозможна или недостаточна. Его использование требует обязательного учета клинической ситуации, оценки тромботического риска и доступности альтернативных вариантов заместительной терапии.

Фибриноген. Коррекция гипофибриногемии является важным компонентом заместительной терапии при манифестном ДВС-синдроме. При наличии активного кровотечения и стойкого сни-

жения уровня фибриногена менее 1,5 г/л (или менее 1 г/л – при отсутствии ответа на трансфузию СЗП), может быть рассмотрено применение концентрата фибриногена [27, 28].

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), восполнение дефицита фибриногена целесообразно только у детей с активным геморрагическим синдромом и уровнем фибриногена < 150 мг/дл, несмотря на стандартную заместительную терапию СЗП [10].

Концентраты фибриногена первоначально были разработаны для терапии врожденной афибриногемии и гипофибриногемии и в ряде стран официально зарегистрированы только для этой нозологии [40]. Однако данные из клинической практики и отдельных исследований у взрослых указывают на потенциальную эффективность концентратов фибриногена при ДВС-синдроме [40].

В педиатрической практике использование концентрата фибриногена остается недостаточно изученным. Имеющиеся данные ограничены отдельными клиническими наблюдениями и небольшими сериями случаев, что не позволяет сформулировать однозначные рекомендации относительно его эффективности, безопасности и оптимального дозирования при ДВС-синдроме у детей [40].

Таким образом, несмотря на перспективность этого подхода, необходимость проведения масштабных рандомизированных исследований с участием педиатрических пациентов остается актуальной. Только на основании таких данных можно будет обоснованно оценить роль концентрата фибриногена в структуре интенсивной терапии ДВС-синдрома у детей.

Криопреципитат. Криопреципитат представляет собой плазменный компонент крови, обогащенный ключевыми элементами гемостаза: факторами VIII, XIII, фон Виллебранда (vWF), фибриногеном и фибронектином [27]. Это особенно важно при комплексных коагулопатиях, сопровождающихся тотальным дефицитом нескольких факторов свертывания крови [40]. Он используется у детей с активным кровотечением при уровне фибриногена менее 1,5 г/л, особенно в условиях, когда стандартная заместительная терапия СЗП не обеспечивает адекватной коррекции или в комбинации с СЗП – при быстром снижении фибриногена либо его крайне низких значениях [10, 12, 40].

С технологической точки зрения, криопреципитат может быть получен из одной единицы цельной донорской крови с последующим объединением в пул для достижения терапевтического объема или произведен методом афереза плазмы от одного донора [Horst]. Стандартные дозировки криопреципитата зависят от возраста и массы тела пациента. У взрослых (~70 кг) обычно назначают 10 доз [1]. У детей – расчет проводится из расчета 1 доза на 10 кг массы тела, а у новорожденных – 1 доза на пациента [1].

Антикоагулянты. Несмотря на то, что на сегодняшний день многие ретроспективные исследования или метаанализы обнаружили связь между использованием антикоагулянтов и улучшением выживаемости у детей с ДВС-синдромом, вызванным сепсисом, не все рандомизированные контролируемые исследования смогли продемонстрировать эффективность антикоагулянтной терапии в педиатрической популяции [32]. Поэтому антикоагулянтная терапия при ДВС-синдроме у детей представляет собой сложный и противоречивый раздел интенсивной терапии, в котором выбор конкретного вмешательства определяется балансом между риском кровотечения и необходимостью подавления патологической коагуляционной активности.

Гепарины. Роль гепаринов в терапии ДВС-синдрома у детей остается спорной и ограниченной. Их применение целесообразно преимущественно в случаях с преобладанием артериальной или венозной тромбоэмболии [9, 27, 40]. При наличии высокого риска кровотечения может рассматриваться непрерывная инфузия нефракционированного гепарина, особенно в педиатрической практике, где его короткий период полураспада и возможность быстрой нейтрализации протамина сульфатом позволяют более гибко контролировать его эффект [27, 40]. При этом нефракционированный гепарин противопоказан детям с активным кровотечением, а интерпретация АЧТВ при контроле терапии может быть затруднена вследствие парадоксального его укорочения при выраженной активации тромбина [40]. Начальная доза гепарина составляет 5–10 Ед/кг/час в виде постоянной инфузии и может быть постепенно увеличена при отсутствии геморрагических проявлений [1].

Данные о применении НМГ при остром ДВС-синдроме у детей остаются ограниченными, однако он нередко используется в профилактических дозах у детей с острым лейкозом [9, 27]. Преимуществами НМГ являются стабильная фармакокинетика, сниженный риск кровотечений и меньшая частота гепарин-индуцированных тромбоцитопений [40]. Однако при наличии нарушения функции почек НМГ может кумулироваться, что ограничивает его использование у критически больных детей [27, 40].

Превентивное назначение НМГ, таких как эноксапарин, в педиатрической практике считается безопасной и эффективной стратегией предотвращения гемостазологических осложнений, включая снижение риска развития ДВС-синдрома. Недавний систематический обзор подчеркивает, что при госпитализации детей с высоким риском тромбообразования (например, после операций или при тяжелых инфекционных состояниях) введение НМГ в режиме тромбопрофилактики существенно снижает частоту тромботических и ДВС-подобных осложнений без увеличения риска кровотечений [35].

Антитромбин. АТ, как физиологический ингибитор сериновых протеаз, включая тромбин (FIIa),

факторы VIIa, IXa, Xa и XIa, играет центральную роль в регуляции гемостаза [33, 37]. При ДВС-синдроме уровень АТ значительно снижается за счет его потребления при формировании комплексов с тромбином, а также в результате инактивации эластазой нейтрофилов и бактериальными протеазами, такими как термолизин [5]. Дефицит АТ рассматривается как независимый прогностический фактор летальности при септическом ДВС-синдроме и коррелирует с выраженностью коагулопатии [37, 40]. Несмотря на ограниченность данных, отдельные исследования демонстрируют потенциальную эффективность заместительной терапии АТ. В частности, введение АТ у группы недоношенных и доношенных детей позволило нормализовать параметры гемостаза в течение 24–48 часов, однако интерпретация результатов затруднена из-за одновременного использования других компонентов крови [40]. В исследовании с участием 65 детей с ДВС 28-дневная смертность составила 6,8%, а разрешение коагулопатии к третьим суткам было достигнуто у 54,5% пациентов на фоне терапии АТ в дозах 30–85 ЕД/кг [33].

Активированный протеин С. Активированный протеин С (АПС) действует как антикоагулянт «по требованию», снижая образование тромбина [36]. АПС участвует в подавлении коагуляции путем инактивации факторов Va и VIIIa, а также проявляет выраженные противовоспалительные свойства [13, 27]. Он регулирует взаимодействие нейтрофилов и моноцитов с поврежденным эндотелием, снижает продукцию провоспалительных цитокинов и, тем самым, влияет как на коагуляционные, так и воспалительные механизмы, участвующие в патогенезе ДВС-синдрома [13, 40]. Существуют две формы АПС: рекомбинантный человеческий активированный протеин С (РЧАПС) и вирусинактивированный препарат, полученный из плазмы человека. Последний рассматривается как потенциально более безопасный вариант у новорожденных в связи с меньшим риском кровотечений [27]. Хотя уровень эндогенного АПС у детей с сепсисом обычно снижен, убедительных данных в поддержку клинической эффективности РЧАПС в педиатрии недостаточно. В исследовании PROWESS (Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis), проведенном среди 1960 взрослых пациентов, применение РЧАПС в дозе $24 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение 96 часов привело к снижению относительного и абсолютного риска летального исхода на 19,4% и 6,1% соответственно [40], однако последующие исследования у детей не подтвердили однозначной пользы и подчеркнули высокий риск геморрагических осложнений.

Рекомбинантный тромбомодулин. Тромбомодулин – трансмембранный белок эндотелиальной поверхности клеток, критически важный для регуляции внутрисосудистого свертывания крови [26]. Рекомбинантный человеческий растворимый тромбомодулин (РЧРТ) представляет собой перспектив-

ный препарат с антитромботическим, противовоспалительным и цитопротекторным потенциалом. Он связывается с тромбином, активирует протеин С и тем самым опосредованно подавляет образование тромбина [27, 40]. В отличие от гепарина или АПС, РЧРТ оказывает минимальное влияние на факторы свертываемости крови и связан с меньшим риском кровотечений [23]. РЧРТ используется для лечения сепсис-индуцированного ДВС-синдрома, однако последовательных клинических рекомендаций относительно его назначения при данной патологии не существует [26].

В Японии препарат применяется с 2008 г. и допущен к использованию у детей с ДВС-синдромом; проведенные клинические исследования подтвердили его безопасность [16, 19]. Потенциальная эффективность РЧРТ рассматривается также в контексте лечения сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома, осложненных коагулопатией [49]. Стандартная терапевтическая доза составляет 380 ЕД/кг/сут, при почечной недостаточности и в неонатальном периоде – $130 \text{ ЕД} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ [40].

Таким образом, несмотря на наличие ряда потенциальных антикоагулянтных стратегий, доказательная база в педиатрии остается ограниченной. Выбор антикоагулянтной терапии должен основываться на строгой оценке соотношения риск/польза, клинической форме ДВС-синдрома и индивидуальных особенностях пациента.

Заключение

ДВС-синдром у детей остается крайне неблагоприятным состоянием с высокой летальностью и выраженной клинико-лабораторной вариабельностью. Существенные отличия проявлений у новорожденных и детей старшего возраста требуют индивидуализированного диагностического и терапевтического подхода. Ранняя мультидисциплинарная тактика критически важна для стабилизации гемостаза и предотвращения полиорганной недостаточности.

Серьезной проблемой остается отсутствие валидированных диагностических шкал, адаптированных к возрастным особенностям. Применение взрослой шкалы ISTH требует корректировки с учетом референсных значений и сложности лабораторного мониторинга у нестабильных пациентов. Лечение основывается на устранении этиологического фактора и трансфузионной терапии; антикоагулянты назначаются строго индивидуально, в основном по согласованию с гематологом.

Большинство протоколов основаны на данных взрослой популяции, что подчеркивает настоятельную необходимость в педиатрических многоцентровых исследованиях для разработки валидных диагностических критериев и оценке эффективности терапии у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

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.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Алексеева Л. А., Рагимов А. А. ДВС-синдром. 2-е издание. – М.: Гэотар-Медиа, 2020. – 96 с.
- Артумук Н. В., Астахов А. А., Белокрыницкая Т. Е. и др. Интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, коагулопатия) в акушерстве // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 2. – С. 5–26. <http://doi.org/10.17116/anesthesiology20190215>.
- Леонов Н. П., Щукун В. В., Новичкова Г. А. и др. Особенности развития и течения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургических вмешательствах у детей с онкологическими заболеваниями // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 54–75. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-54-75>.
- Нгуен Т. С. Полиорганная недостаточность, связанная с тромбоцитопенией // *Crit Care Clin*. – 2020. – Т. 36, № 2. – С. 379–390. <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.010>.
- Adelborg K., Larsen J.B., Hvas A. M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management // *Br J Haematol*. – 2021. – Vol. 192, № 5. – P. 803–818. <http://doi.org/10.1111/bjh.17172>.
- Ankola A. A., Bradford V. R., Newburger J. W. et al. Coagulation profiles and viscoelastic testing in multisystem inflammatory syndrome in children // *Pediatr Blood Cancer*. – 2021. – Vol. 68. – P. 29355. <http://doi.org/10.1002/pbc.29355>.
- Buaboonnam J., Wangkittikal C., Narkbunnam N. et al. Outcomes of overt and non-overt disseminated intravascular coagulation using the ISTH DIC scoring system in children: a single-center study // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. e2023004. <http://doi.org/10.4084/MJHID.2023.004>.
- Chaithanya P., Meshram R. J., Taksande A. A narrative review of scoring methods in disseminated intravascular coagulation: evaluating diagnostic accuracy and clinical utility // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 8. – P. e67052. <http://doi.org/10.7759/cureus.67052>.
- Costello R. A., Leslie S. W., Nehring S. M. Disseminated intravascular coagulation // In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- Crichton G. L., Huisman E. J. Pediatric Fibrinogen PART II – overview of indications for fibrinogen use in critically ill children // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P. 647680. <http://doi.org/10.3389/fped.2021.647680>.
- Curtiaud A., Iba T., Angles-Cano E. Biomarkers of sepsis-induced coagulopathy: diagnostic insights and potential therapeutic implications // *Ann Intensive Care*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 12. <http://doi.org/10.1186/s13613-025-01434-2>.
- Doyle A. J., Hunt B. J. Current understanding of how extracorporeal membrane oxygenators activate haemostasis and other blood components // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. – P. 352. <http://doi.org/10.3389/fmed.2018.00352>.
- Eliwan H., Omer M., McKenna E. et al. Protein C pathway in paediatric and neonatal sepsis // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 9. – P. 562495. <http://doi.org/10.3389/fped.2021.562495>.
- Emleek E. M., Khalil A. A. The international society of thrombosis and hemostasis (ISTH) criteria in intensive care units // *J Vasc Nurs*. – 2023. – Vol. 41, № 4. – P. 158–163. <http://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.06.004>.
- Geyer-Roberts E., Akhand T., Blanco A. et al. Disseminated intravascular coagulation in varying age groups based on clinical conditions // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. e24362. <http://doi.org/10.7759/cureus.24362>.
- Go N., Ohto H., Nolle K. E. et al. Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates // *Ital J Pediatr*. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 54. <http://doi.org/10.1186/s13052-020-0815-7>.
- Gong F., Zheng X., Zhao S. et al. Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy // *MedComm*. – 2025. – Vol. 6, № 2. – P. e70058. <http://doi.org/10.1002/mco2.70058>.
- Alekseeva L. A., Ragimov A. A. DIC syndrome. 2nd edition. Geotar-media, 2020. 96 p. (In Russ.).
- Artyumuk N. V., Astakhov A. A., Belokrinitskaya T. E. et al. Intensive therapy of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC, coagulopathy) in obstetrics. *Anesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 2, pp. 5–26. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190215>.
- Leonov N. P., Shchukin V. V., Novichkova G. A. et al. Features of the development and course of disseminated intravascular coagulation syndrome during surgical interventions in children with oncological diseases. *General Reanimatology*, 2020. vol. 16, no. 3, pp. 54–75. (In Russ.). <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-54-75>.
- Nguyen T. C. Multiple organ dysfunction associated with thrombocytopenia. *Crit Care Clin*, 2020, vol. 36, no. 2, pp. 379–390. (In Russ.). <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.010>.
- Adelborg K., Larsen J. B., Hvas A. M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*, 2021, vol. 192, no. 5, pp. 803–818. <http://doi.org/10.1111/bjh.17172>.
- Ankola A. A., Bradford V. R., Newburger J. W. et al. Coagulation profiles and viscoelastic testing in multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, vol. 68, pp. 29355. <http://doi.org/10.1002/pbc.29355>.
- Buaboonnam J., Wangkittikal C., Narkbunnam N. et al. Outcomes of Overt and Non-overt Disseminated Intravascular Coagulation Using the ISTH DIC Scoring System in Children: A Single-Center Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2023, vol. 15, no. 1, pp. e2023004. <http://doi.org/10.4084/MJHID.2023.004>.
- Chaithanya P., Meshram R. J., Taksande A. A Narrative Review of Scoring Methods in Disseminated Intravascular Coagulation: Evaluating Diagnostic Accuracy and Clinical Utility. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 8, pp. e67052. <http://doi.org/10.7759/cureus.67052>.
- Costello R. A., Leslie S. W., Nehring S. M. Disseminated Intravascular Coagulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Crichton G. L., Huisman E. J. Pediatric Fibrinogen PART II – Overview of Indications for Fibrinogen Use in Critically Ill Children. *Front Pediatr*, 2021, vol. 9, pp. 647680. <http://doi.org/10.3389/fped.2021.647680>.
- Curtiaud A., Iba T., Angles-Cano E. Biomarkers of sepsis-induced coagulopathy: diagnostic insights and potential therapeutic implications. *Ann Intensive Care*, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 12. <http://doi.org/10.1186/s13613-025-01434-2>.
- Doyle A. J., Hunt B. J. Current understanding of how extracorporeal membrane oxygenators activate haemostasis and other blood components. *Front Med (Lausanne)*, 2018, vol. 5, pp. 352. <http://doi.org/10.3389/fmed.2018.00352>.
- Eliwan H., Omer M., McKenna E. et al. Protein C pathway in paediatric and neonatal sepsis. *Front Pediatr*, 2022, vol. 9, pp. 562495. <http://doi.org/10.3389/fped.2021.562495>.
- Emleek E. M., Khalil A. A. The International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) criteria in intensive care units. *J Vasc Nurs*, 2023, vol. 41, no. 4, pp. 158–163. <http://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.06.004>.
- Geyer-Roberts E., Akhand T., Blanco A. et al. Disseminated intravascular coagulation in varying age groups based on clinical conditions. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. e24362. <http://doi.org/10.7759/cureus.24362>.
- Go N., Ohto H., Nolle K. E. et al. Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates. *Ital J Pediatr*, 2020, vol. 46, no. 1, pp. 54. <http://doi.org/10.1186/s13052-020-0815-7>.
- Gong F., Zheng X., Zhao S. et al. Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy. *MedComm*, 2025, vol. 6, no. 2, pp. e70058. <http://doi.org/10.1002/mco2.70058>.

18. Gu W. J., Fu R. F., Zhang L. et al. Acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulation: a case report and literature review // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2024. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. 85–88. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121090-20241130-00502>.
19. Hirata N., Ngo D. T., Phan P. H. et al. Recombinant human thrombomodulin for pneumonia-induced severe ARDS complicated by DIC in children: a preliminary study // *J Anesth*. – 2021. – Vol. 35, № 5. – P. 638–645. <http://doi.org/10.1007/s00540-021-02971-3>.
20. Horst J. A., Spinella P. C., Leonard J. C. et al. Cryoprecipitate for the treatment of life-threatening hemorrhage in children // *Transfusion*. – 2023. – Vol. 63, Suppl. 3. – P. S10–S17. <http://doi.org/10.1111/trf.17340>.
21. Iba T., Helms J., Neal M. D. et al. Mechanisms and management of the coagulopathy of trauma and sepsis: TIC, SIC, and DIC // *J Thromb Haemost*. – 2023. – Vol. 21, № 12. – P. 3360–3370. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.05.028>.
22. Iba T., Levy J. H., Maier C. L. et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation // *J Thromb Haemost*. – 2025. – P. S1538–7836(25)00220-X. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.03.038>.
23. Ito T., Thachil J., Asakura H. et al. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions – a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23. – P. 280. <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2552-0>.
24. Jesudas R., Takemoto C. M. Where have all the platelets gone? HIT, DIC, or something else? // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2023. – Vol. 2023, № 1. – P. 43–50. <http://doi.org/10.1182/hematology.2023000465>.
25. Jhang W. K., Park S. J. Clinical value of pediatric sepsis-induced coagulopathy score in critically ill pediatric patients // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – Vol. 20. – P. 1940. <http://doi.org/10.1111/jth.15500>.
26. Kato H., Hagihara M., Asai N. et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation – A meta-analysis // *Thromb Res*. – 2023. – Vol. 226. – P. 165–172. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.009>.
27. Kunwar S., Alam M., Ezekwueme F. et al. Diagnostic scores and treatment options for acute disseminated intravascular coagulation in children // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. e17682. <http://doi.org/10.7759/cureus.17682>.
28. Leung K. K., Hon K. L., Hui W. F. et al. Therapeutics for paediatric oncological emergencies // *Drugs Context*. – 2021. – Vol. 10. – P. 2020-11-5. <http://doi.org/10.7573/dic.2020-11-5>.
29. Levy J. H., Welsby I. J., Tanaka K. A. et al. The role of viscoelastic testing in hemostatic management of bleeding patients // *Anesth Analg*. – 2022. – Vol. 134. – P. 123–136. <http://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005722>.
30. Lieberman L., Karam O., Stanworth S. J. et al. Plasma and platelet transfusion strategies in critically ill children with malignancy, acute liver failure and/or liver transplantation, or sepsis: from the Transfusion and Anemia Expertise Initiative – control/avoidance of bleeding (TAXI-CAB) // *Pediatr Crit Care Med*. – 2022. – Vol. 23, Suppl. 13(1). – P. e37–e49. <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002857>.
31. Lutmer J. E., Mpody C., Sribnick E. A. Prothrombin Complex Concentrate Utilization in Children's Hospitals // *J Pediatr Intensive Care*. – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 219–227. <http://doi.org/10.1055/s-0041-1731686>.
32. Matsuoka T., Yamakawa K., Umemura Y. et al. The transition of the criteria for disseminated intravascular coagulation and the targeted patients in randomized controlled trials over the decades: a scoping review // *Thromb J*. – 2024. – Vol. 22. – P. 112. <http://doi.org/10.1186/s12959-024-00681-w>.
33. Nagafuchi H., Eguchi Y., Ikeda T. Impact of Antithrombin Supplementation and Concomitant Anticoagulation Therapy in Pediatric Patients With Disseminated Intravascular Coagulation // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2019. – Vol. 25. – P. 1076029619834350. <http://doi.org/10.1177/1076029619834350>.
34. Nolan S., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. A. Obstetrical and newborn outcomes among women with acute leukemias in pregnancy: a population-based study // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2020. – Vol. 33, № 20. – P. 3514–3520. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1579188>.
35. Omidkhoda N., Abedi F., Ghavami V. et al. The effect of heparin and its preparations on disseminated intravascular coagulation mortality and hospitalization: a systematic review // *Int J Clin Pract*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2226761. <http://doi.org/10.1155/2022/2226761>.
36. Oto J., Fernández-Pardo A., Miralles M. et al. Activated protein C assays: a review // *Clin Chim Acta*. – 2020. – Vol. 502. – P. 227–232. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.005>.
37. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E. et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies //
18. Gu W. J., Fu R. F., Zhang L. et al. [Acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulation: a case report and literature review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2024, vol. 45, suppl. 1, pp. 85–88. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121090-20241130-00502>.
19. Hirata N., Ngo D. T., Phan P. H. et al. Recombinant human thrombomodulin for pneumonia-induced severe ARDS complicated by DIC in children: a preliminary study. *J Anesth*, 2021, vol. 35, no. 5, pp. 638–645. <http://doi.org/10.1007/s00540-021-02971-3>.
20. Horst J. A., Spinella P. C., Leonard J. C. et al. Cryoprecipitate for the treatment of life-threatening hemorrhage in children. *Transfusion*, 2023, vol. 63, suppl. 3, pp. S10–S17. <http://doi.org/10.1111/trf.17340>.
21. Iba T., Helms J., Neal M. D. et al. Mechanisms and management of the coagulopathy of trauma and sepsis: TIC, SIC, and DIC. *J Thromb Haemost*, 2023, vol. 21, no. 12, pp. 3360–3370. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.05.028>.
22. Iba T., Levy J. H., Maier C. L. et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J Thromb Haemost*, 2025, pp. S1538–7836(25)00220-X. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.03.038>.
23. Ito T., Thachil J., Asakura H. et al. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions – a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care*, 2019, vol. 23, pp. 280. <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2552-0>.
24. Jesudas R., Takemoto C. M. Where have all the platelets gone? HIT, DIC, or something else? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2023, vol. 2023, no. 1, pp. 43–50. <http://doi.org/10.1182/hematology.2023000465>.
25. Jhang W. K., Park S. J. Clinical value of pediatric sepsis-induced coagulopathy score in critically ill pediatric patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022, vol. 20, pp. 1940. <http://doi.org/10.1111/jth.15500>.
26. Kato H., Hagihara M., Asai N. et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation – a meta-analysis. *Thromb Res*, 2023, vol. 226, pp. 165–172. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.009>.
27. Kunwar S., Alam M., Ezekwueme F. et al. Diagnostic scores and treatment options for acute disseminated intravascular coagulation in children. *Cureus*, 2021, vol. 13, no. 9, pp. e17682. <http://doi.org/10.7759/cureus.17682>.
28. Leung K. K., Hon K. L., Hui W. F. et al. Therapeutics for paediatric oncological emergencies. *Drugs Context*, 2021, vol. 10, pp. 2020-11-5. <http://doi.org/10.7573/dic.2020-11-5>.
29. Levy J. H., Welsby I. J., Tanaka K. A. et al. The role of viscoelastic testing in hemostatic management of bleeding patients. *Anesth Analg*, 2022, vol. 134, pp. 123–136. <http://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005722>.
30. Lieberman L., Karam O., Stanworth S. J. et al. Plasma and platelet transfusion strategies in critically ill children with malignancy, acute liver failure and/or liver transplantation, or sepsis: from the Transfusion and Anemia Expertise Initiative – Control/Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB). *Pediatr Crit Care Med*, 2022, vol. 23, suppl. 13(1), pp. e37–e49. <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002857>.
31. Lutmer J. E., Mpody C., Sribnick E. A. Prothrombin complex concentrate utilization in children's hospitals. *J Pediatr Intensive Care*, 2021, vol. 12, no. 3, pp. 219–227. <http://doi.org/10.1055/s-0041-1731686>.
32. Matsuoka T., Yamakawa K., Umemura Y. et al. The transition of the criteria for disseminated intravascular coagulation and the targeted patients in randomized controlled trials over the decades: a scoping review. *Thromb J*, 2024, vol. 22, pp. 112. <http://doi.org/10.1186/s12959-024-00681-w>.
33. Nagafuchi H., Eguchi Y., Ikeda T. Impact of antithrombin supplementation and concomitant anticoagulation therapy in pediatric patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, vol. 25, pp. 1076029619834350. <http://doi.org/10.1177/1076029619834350>.
34. Nolan S., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. A. Obstetrical and newborn outcomes among women with acute leukemias in pregnancy: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, vol. 33, no. 20, pp. 3514–3520. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1579188>.
35. Omidkhoda N., Abedi F., Ghavami V. et al. The Effect of Heparin and Its Preparations on Disseminated Intravascular Coagulation Mortality and Hospitalization: A Systematic Review. *Int J Clin Pract*, 2022, vol. 2022, p. 2226761. <http://doi.org/10.1155/2022/2226761>.
36. Oto J., Fernández-Pardo A., Miralles M. et al. Activated protein C assays: a review. *Clin Chim Acta*, 2020, vol. 502, pp. 227–232. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.005>.
37. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E. et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies //

- Clin Appl Thromb Hemost. – 2018. – Vol. 24, Suppl. 9. – P. 8S–28S. <http://doi.org/10.1177/1076029618806424>.
38. Patel R. M., Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies // *Curr Opin Hematol*. – 2019. – Vol. 26. – P. 466–472. – <http://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000542>.
 39. Popescu N. I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms // *Blood*. – 2022. – Vol. 139. – P. 1973–1986. <http://doi.org/10.1182/blood.2020007208>.
 40. Rajagopal R., Thachil J., Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics // *Arch Dis Child*. – 2017. – Vol. 102, № 2. – P. 187–193. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311053>.
 41. Rinaldi I., Sudaryo M. K., Prihartono N. A. Disseminated intravascular coagulation in sepsis and associated factors // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 21. – P. 6480. <http://doi.org/10.3390/jcm11216480>.
 42. Saini A., Spinella P. C., Ignell S. P., Lin J. C. Thromboelastography variables, immune markers, and endothelial factors associated with shock and NPMODS in children with severe sepsis // *Front Pediatr*. – 2019. – Vol. 7. – P. 422. <http://doi.org/10.3389/fped.2019.00422>.
 43. Shamavu G. K., Mohamoud F. rethinking pediatric sepsis and septic shock: beyond international consensus criteria // *Pediatric Health Med Ther*. – 2025. – Vol. 16. – P. 61–65. <http://doi.org/10.2147/PHMT.S496888>.
 44. Slatnick L. R., Thornhill D., Deakyn S. J. et al. Davies disseminated intravascular coagulation is an independent predictor of adverse outcomes in children in the emergency department with suspected sepsis // *J Pediatr*. – 2020. – Vol. 225. – P. 198–206. – <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.022>.
 45. Taylor F. B., Toh C. H., Hoots W. K. et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb Haemost*. – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 1327–1330.
 46. Totapally B. R., Totapally A., Martinez P. A. Thrombocytopenia in critically ill children: a review for practicing clinicians // *Children (Basel)*. – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. 83. <http://doi.org/10.3390/children12010083>.
 47. Wang B., Zhang B., Shen Y. et al. Validation of two revised, simplified criteria for assessing sepsis-associated disseminated intravascular coagulation in ICU patients with sepsis-3: a retrospective study // *Laboratory Medicine*. – 2023. – Vol. 54, № 3. – P. 291–298. <http://doi.org/10.1093/labmed/lmac112>.
 48. Yang H., Ma X., Li X. The diagnosis of DIC: a current overview // *Front Med (Lausanne)*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1502628. <http://doi.org/10.3389/fmed.2025.1502628>.
 49. Yoshihiro S., Sakuraya M., Hayakawa M. et al. Recombinant human-soluble thrombomodulin contributes to reduced mortality in sepsis patients with severe respiratory failure: a retrospective observational study using a multicenter dataset // *Shock*. – 2018. – Vol. 51. – P. 174–179. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001148>.
 50. Zhou J., Xie Y., Liu Y. et al. Interpretable machine learning model for early prediction of disseminated intravascular coagulation in critically ill children // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 15. – P. 11217. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-91434-w>.
- Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, vol. 24, suppl. 9, pp. 8S–28S. <http://doi.org/10.1177/1076029618806424>.
38. Patel R. M., Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Curr Opin Hematol*, 2019, vol. 26, pp. 466–472. <http://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000542>.
 39. Popescu N. I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*, 2022, vol. 139, pp. 1973–1986. <http://doi.org/10.1182/blood.2020007208>.
 40. Rajagopal R., Thachil J., Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child*, 2017, vol. 102, no. 2, pp. 187–193. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311053>.
 41. Rinaldi I., Sudaryo M. K., Prihartono N. A. Disseminated intravascular coagulation in sepsis and associated factors. *J Clin Med*, 2022, vol. 11, no. 21, pp. 6480. <http://doi.org/10.3390/jcm11216480>.
 42. Saini A., Spinella P. C., Ignell S. P., Lin J. C. Thromboelastography Variables, Immune Markers, and Endothelial Factors Associated With Shock and NPMODS in Children With Severe Sepsis. *Front Pediatr*, 2019, vol. 7, p. 422. <http://doi.org/10.3389/fped.2019.00422>.
 43. Shamavu G. K., Mohamoud F. Rethinking pediatric sepsis and septic shock: beyond international consensus criteria. *Pediatric Health Med Ther*, 2025, vol. 16, pp. 61–65. <http://doi.org/10.2147/PHMT.S496888>.
 44. Slatnick L. R., Thornhill D., Deakyn S. J. et al. Davies disseminated intravascular coagulation is an independent predictor of adverse outcomes in children in the emergency department with suspected sepsis. *J Pediatr*, 2020, vol. 225, pp. 198–206. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.022>.
 45. Taylor F. B., Toh C. H., Hoots W. K. et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 2001, vol. 86, pp. 1327–1330.
 46. Totapally B. R., Totapally A., Martinez P. A. Thrombocytopenia in critically ill children: a review for practicing clinicians. *Children (Basel)*, 2025, vol. 12, no. 1, pp. 83. <http://doi.org/10.3390/children12010083>.
 47. Wang B., Zhang B., Shen Y. et al. Validation of two revised, simplified criteria for assessing sepsis-associated disseminated intravascular coagulation in ICU patients with sepsis-3: a retrospective study. *Laboratory Medicine*, 2023, vol. 54, no. 3, pp. 291–298.
 48. Yang H., Ma X., Li X. The diagnosis of DIC: a current overview. *Front Med (Lausanne)*, 2025, vol. 12, pp. 1502628. <http://doi.org/10.3389/fmed.2025.1502628>.
 49. Yoshihiro S., Sakuraya M., Hayakawa M. et al. Recombinant human-soluble thrombomodulin contributes to reduced mortality in sepsis patients with severe respiratory failure: a retrospective observational study using a multicenter dataset. *Shock*, 2018, vol. 51, pp. 174–179. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001148>.
 50. Zhou J., Xie Y., Liu Y. et al. Interpretable machine learning model for early prediction of disseminated intravascular coagulation in critically ill children. *Sci Rep*, 2025, vol. 15, pp. 11217. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-91434-w>.

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Stavropol State Medical University,
310, Mira str., Stavropol, Russia, 355017

Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1,
3/1, Semashko str., Stavropol, Russia, 355029

Shpakovskaya District Hospital,
1, Lenina str., Mikhailovsk, Russia, 356240

Stavropol Regional Clinical Hospital,
3, Semashko str., Stavropol, Russia, 355029

Stavropol Emergency Hospital,
17, Tukhachevsky str., Stavropol, Russia, 355040

Быков Юрий Витальевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет.

E-mail: yubuykov@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

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

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: yubuykov@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

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: 0000-0003-1494-1613

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



Экстракорпоральная поддержка при правожелудочковой недостаточности после имплантации системы LVAD у 5-летнего ребенка: клинический случай

Е. Н. АМАНСАХАТОВА^{1,2*}, И. А. ВЕЛЮХАНОВ¹, И. А. СОЙНОВ¹, О. С. АНИКИНА¹, Ю. Ю. КУЛЯБИН¹, А. Н. АРХИПОВ¹, В. А. НЕПОМНЯЩИХ¹, В. Я. МАРТЫНЕНКОВ¹, И. А. КОРНИЛОВ³, А. М. ЧЕРНЯВСКИЙ^{1,4}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Российская Федерация

² Национальный новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

³ Медицинский центр Милтона С. Херши, Университетский медицинский колледж Пенсильванского государственного университета, г. Херши, Соединенные Штаты Америки

⁴ Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13.05.2025 г.; дата рецензирования 26.05.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Послеоперационная правожелудочковая недостаточность является опасным неблагоприятным событием у пациентов после имплантации системы левожелудочкового обхода (LVAD). Частота выживаемости таких пациентов крайне низкая. Единственная стратегия, которая позволяет выжить пациенту после имплантации LVAD, является установка экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для обхода правого желудочка.

Цель – продемонстрировать опыт ведения пациента с правожелудочковой недостаточностью после имплантации системы LVAD у 5-летнего ребенка с помощью ЭКМО для обхода правого желудочка.

Результаты. На фоне ЭКМО отмечается постепенное восстановление функции правого желудочка. К 10-м суткам мы наблюдали улучшение фракции изменения площади (ФИП) с 7% до 28%, снижение трикуспидальной регургитации с 50% до 15%. На 14-е сутки удалось добиться полного отключения ЭКМО (ФИП ПЖ 30%, трикуспидальная регургитация 1 степени).

Заключение. Применение ЭКМО в качестве обхода правого желудочка позволяет стабилизировать гемодинамику, улучшить оксигенацию и создать условия для восстановления функции миокарда. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность стратегии постепенного отключения ЭКМО под контролем ЭХО-КГ, что может быть полезным в практике лечения подобных пациентов.

Ключевые слова: устройство обхода левого желудочка, экстракорпоральная оксигенация, недостаточность правого желудочка, трансплантация сердца

Для цитирования: Амансахатова Е. Н., Велюханов И. А., Сойнов И. А., Аникина О. С., Кулябин Ю. Ю., Архипов А. Н., Непомнящих В. А., Мартыненков В. Я., Корнилов И. А., Чернявский А. М. Экстракорпоральная поддержка при правожелудочковой недостаточности после имплантации системы LVAD у 5-летнего ребенка: клинический случай // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 108–113. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-108-113>.

Extracorporeal support for right ventricular failure following LVAD implantation in a 5-year-old child: a case report

EKATERINA N. AMANSKHAUTOVA^{1,2*}, ILYA A. VELYUKHANOV¹, ILYA A. SOYNOV¹, OLGA S. ANIKINA¹, YURI YU. KULYABIN¹, ALEXEY N. ARKHIPOV¹, VALERY A. NEPOMNYASHCHIKH¹, VIKTOR YA. MARTYENKOV¹, IGOR A. KORNILOV³, ALEXANDER M. CHERNYAVSKY^{1,4}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Milton S. Hershey Medical Center, Penn State University College of Medicine, Hershey, PA, USA

⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Received 13.05.2025; review date 26.05.2025

ABSTRACT

Introduction. Postoperative right ventricular failure is a dangerous adverse event in patients after left ventricular assist device (LVAD) implantation. The survival rate of such patients is extremely low. The only strategy that enables patient survival after LVAD implantation is the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) to bypass the right ventricle.

The objective was to present a case report on the management of right ventricular failure (RVF) following left ventricular assist device (LVAD) implantation in a 5-year-old child, utilizing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) as a right ventricular bypass strategy.

Results. Serial echocardiographic assessment under ECMO support revealed progressive RV functional recovery, with FAC increasing from 7% to 28% and TR decreasing from 50% to 15% by postoperative day 10. The patient was successfully weaned from ECMO on day 14 with preserved RV function (FAC 30%, grade 1 TR).

Conclusion. The use of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) as a right ventricular bypass strategy provides hemodynamic stabilization, improves oxygenation, and creates optimal conditions for myocardial recovery. This case report demonstrates the efficacy of a gradual ECMO weaning protocol under echocardiographic guidance, which may prove valuable in managing similar clinical scenarios.

Keywords: left ventricular assist device, extracorporeal membrane oxygenation, right ventricular failure, heart transplantation

For citation: Amansakhatova E. N., Velyukhanov I. A., Soynov I. A., Anikina O. S., Kulyabin Yu. Yu., Arkhipov A. N., Nepomnyashchikh V. A., Martynenkov V. Y., Kornilov I. A., Chernyavsky A. M. Extracorporeal support for right ventricular failure following LVAD implantation in a 5-year-old child: a case report. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 108–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-108-113>.

* Для корреспонденции:

Екатерина Назаровна Амансахатова
E-mail: e.amansakhatova@mail.ru

* Correspondence:

Ekaterina N. Amansakhatova
E-mail: e.amansakhatova@mail.ru

Введение

Трансплантация сердца остается одним из радикальных методов коррекции многих ВПС у детей. Однако ее широкое применение ограничено в предоперационном периоде возникающими трудностями, связанными с дефицитом органов [9]. В связи с этим за последние несколько лет приобретает большую актуальность имплантация системы вспомогательного кровообращения левого желудочка (LVAD), которая может стать временным решением для детей, ожидающих трансплантации [1, 13]. Однако послеоперационный период после имплантации LVAD сопровождается рядом серьезных жизнеугрожающих осложнений. Среди них выделяют развитие правожелудочковой недостаточности, почечной недостаточности, кровотечения, гемолиз, инфекционные и тромбозэмболические осложнения [2, 13, 15]. К одним из наиболее грозных осложнений имплантации LVAD относят правожелудочковую недостаточность, которая развивается в раннем послеоперационном периоде у 20–53% пациентов [3, 5].

Мы представляем клинический случай лечения правожелудочковой недостаточности с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации у 5-летнего ребенка после имплантации системы LVAD.

Клинический случай

Законный представитель пациента подписал информированное добровольное согласие для использования медицинских данных в научных целях.

Мальчик 5 лет с массой 18 кг был госпитализирован на ЭКМО с диагнозом: «Перенесенный острый миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию. Суправентрикулярная тахикардия». Из анамнеза известно, что накануне ухудшения состояния ребенку была выполнена радиочастотная абляция (РЧА) предсердной тахикардии, однако процедура была неэффективна. Через неделю после РЧА на фоне продолжающейся суправентрикулярной тахикардии и прогрессирующей сердечной недостаточности подключена периферическая вено-артериальная ЭКМО.

При проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлено снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ – 10%, КДО 107 мл), а также митральная регургитация 3 ст и трикуспидальная регургитация 2 ст. Экстренно ребенок взят в операционную, где ему была имплантирована система LVAD (HeartMate 3, Abbott, США). Во время отключения от искусственного кровообращения (ИК) отмечалась выраженная дилатация правого желудочка (ПЖ) и снижение его сократительной способности с нарушением расчетных параметров работы LVAD, в связи с чем выполнено формирование правожелудочкового обхода с использованием контура ЭКМО (правое предсердие, правая яремная вена, легочная артерия). Время ИК составило 185 мин.

Послеоперационный период протекал крайне тяжело на фоне синдрома полиорганной недостаточности, оцененного по шкале pSOFA в 16 баллов. С первых суток у ребенка возник рецидивирующий ателектаз левого легкого, требующий ежедневной бронхоскопии. С 3-х по 6-е сутки проводилось постепенное снижение подачи кислородной смеси в оксигенатор ЭКМО с 50% до 21%. На 7-е сутки подача газовой смеси в оксигенатор была полностью остановлена. По данным газового состава артериальной крови на фоне ИВЛ с $\text{FiO}_2 = 80\%$: ($\text{PO}_2 = 120$ мм рт. ст., $\text{PCO}_2 = 38$ мм рт. ст.) сатурация артериальной крови кислородом составила 95%. Однако по данным ЭХОКГ сохранялась выраженная правожелудочковая недостаточность: ФИП ПЖ 19%, а трикуспидальная недостаточность – 22% от площади правого предсердия. При попытке снижения объемной скорости потока на ЭКМО отмечалось снижение ФИП ПЖ до 7% и увеличение трикуспидальной регургитации до 50%.

На 10-е сутки проведения ЭКМО отмечалось восстановление функции правого желудочка (ФИП 28%, трикуспидальная регургитация 15% от площади ПП). С 10-х суток выполняли ежедневное снижение объемной скорости потока на 20% под контролем ЭХОКГ, с полным отключением ЭКМО на 14-е сутки (ФИП ПЖ 30%, трикуспидальная регургитация – 1 ст.). Грудная клетка была закрыта на 15-е сутки. Длительность заместительной почечной терапии – 36 суток. Ребенок экстубирован на 34-е сутки на фоне рецидивирующего ателектаза. Бронхоскопия и инотропная поддержка требовались в течение 50 суток. На 60-е сутки ребенок был переведен в соматическое отделение. На 95-е сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии, без неврологического дефицита. На ЭХО-КГ ФИП правого желудочка составила 35%, трикуспидальная регургитация – 1 ст.

Обсуждение

Система вспомогательного кровообращения левого желудочка широко используется у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности в качестве моста к трансплантации. Наиболее грозным осложнением интра- и раннего послеоперационного периода является острая недостаточность ПЖ, поскольку она приводит к неадекватной перфузии и дисфункции жизненно важных органов. Развитие правожелудочковой недостаточности после имплантации системы LVAD чаще встречается у детей (40–60% случаев), чем у взрослых (20–25%), что уменьшает продолжительность жизни [14]. Однако в исследовании R. D. Baxter et al. (2019) наблюдалось отсутствие корреляции между возрастом пациентов и развитием правожелудочковой недостаточности [3].

Дисфункция правого желудочка в раннем послеоперационном периоде связана с комплексом гемодинамических и структурных изменений. Система вспомогательного кровообращения левого желудочка способствует его разгрузке за счет снижения его

преднагрузки, что может снизить наполнение ПЖ. В результате легочной гипоперфузии происходит снижение преднагрузки ПЖ [7]. Также система LVAD может способствовать увеличению постнагрузки левого желудочка, поскольку увеличивает венозный возврат к правому предсердию, создавая дополнительную нагрузку на ПЖ [8]. Кроме того, усиление пред- и постнагрузки приводит к структурным изменениям миокарда, так как неадаптированный ПЖ в условиях повышенной нагрузки истощает компенсаторные механизмы, что приводит к его дилатации и снижению сократительной способности. Смещение межжелудочковой перегородки в сторону ПЖ также нарушает его геометрию, приводя к дисфункции ПЖ, усугубляя его дилатацию [8, 11, 14].

Лечение правожелудочковой дисфункции, развившейся на фоне имплантируемой системы LVAD, требует комплексного подхода, включающего консервативное лечение (адекватная инотропная и респираторная поддержка), оптимизацию работы LVAD (скорости вращения насоса (RPM) и объемного потока), обеспечение механической поддержки за счет ЭКМО [3, 7, 8, 11, 14].

Однако при выраженной правожелудочковой дисфункции, не толерантной к медикаментозной терапии, многие кардиохирургические центры отдадут предпочтение проведению экстракорпоральной терапии. Использование ЭКМО при недостаточности правого желудочка после имплантации LVAD позволяет разгрузить ПЖ, улучшить оксигенацию, снизить легочное сосудистое сопротивление и обеспечить временную поддержку для восстановления функции миокарда [6]. Это создает условия для стабилизации гемодинамики и повышения эффективности работы LVAD. По данным литературы, выживаемость после проведения ЭКМО в качестве терапии правожелудочковой недостаточности после имплантируемой системы LVAD повышает показатели выживаемости в течение 1 года до 60% [4, 10, 12].

В нашем клиническом случае при попытке отключения от ИК наблюдалось резкое падение артериального давления до 30 мм рт. ст., сопровождающееся десатурацией. Учитывая неэффективность оптимизации показателей LVAD, консервативной терапии и про-

грессирование недостаточности правого желудочка, было принято решение провести обход ПЖ по схеме «правая яремная вена, правое предсердие, легочная артерия». Канюляция легочной артерии происходила в сосудистый протез, который был вшит в бифуркацию легочной артерии. С 3-х суток после стабилизации состояния мы выполняли тренировку правого желудочка. В течение первых 4 суток тренировки правого желудочка удалось нормализовать газотранспортную функцию легких, что способствовало остановке подачи кислородной смеси в оксигенатор. В последующем под ежедневным контролем ЭХОКГ мы выполняли снижение объемной скорости потока на 20%. При дилатации правого желудочка или нарастании трикуспидальной недостаточности мы возвращались на прежний уровень объемной скорости потока и через сутки повторяли попытку снижения. Несмотря на сложное течение раннего послеоперационного периода, своевременная коррекция гемодинамики, постепенное отключение ЭКМО и мультидисциплинарный подход позволили достичь положительного исхода и обеспечить поддержание функции правого желудочка.

После отключения от ЭКМО состояние ребенка усугублял рецидивирующий ателектаз, который возник за счет сдавления левого бронха дилатированным сердцем и смещением средостения. Восстановление правого желудочка с помощью ЭКМО и ремоделирование левого желудочка за счет LVAD снизили компрессию на левый бронх, что привело к разрешению ателектаза левого легкого.

Выводы

Развитие дисфункции правого желудочка после имплантации системы LVAD является довольно частым осложнением в раннем послеоперационном периоде. Наш клинический случай показал, что стратегия обхода правого желудочка с использованием ЭКМО после имплантации системы LVAD является одним из эффективных вариантов восстановления функции правого желудочка. Применение экстракорпоральной терапии у данного пациента обеспечило стабилизацию его состояния и предотвратило дальнейшее прогрессирование правожелудочковой недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state 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.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Данная работа была выполнена в рамках государственного задания Министерства Здравоохранения России № 124022500251-0.

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of Russian Federation (theme № 124022500251-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Попцов В. Н., Спирина Е. А., Рябцев Д. В. и др. Опыт применения чрескожного обхода правого желудочка в раннем периоде после имплантации системы левожелудочкового обхода (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 77–89. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-77-89>.
2. Чернявский А. М., Доронин Д. В., Фомичев А. В., Караськов А. М. Первый опыт использования системы механической поддержки левого желудочка «АВК-Н» в кардиохирургической клинике // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 26–32. <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-26-32>.
3. Baxter R. D., Tecson K. M., Still S. et al. Predictors and impact of right heart failure severity following left ventricular assist device implantation // J Thorac Dis. – 2019. – Vol. 11, № 16. – P. S864–S870. <http://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.155>.
4. Berger R., Hamdoun H., Sandoval Boburg R. et al. Quality of life following urgent lvad implantation for ecmo therapy in cardiogenic shock: a long-term follow-up // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2021. – Vol. 57, № 8. – P. 747. <http://doi.org/10.3390/medicina57080747>.
5. Chaudhry S. P., DeVore A. D., Vidula H. et al. Left ventricular assist devices: a primer for the general cardiologist // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, № 24. – P. e027251. <http://doi.org/10.1161/JAHA.122.027251>.
6. Copeland H., Westfall S., Morton J., Mohammed A. Successful recovery with venovenous ECMO for ARDS after LVAD HeartMate 3 implantation: A case report // J Card Surg. – 2022. – Vol. 37, № 8. – P. 2450–2452. <http://doi.org/10.1111/jocs.16624>.
7. Lampert B. C., Teuteberg J. J. Right ventricular failure after left ventricular assist devices // J Heart Lung Transplant. – 2015. – Vol. 34, № 9. – P. 1123–1130. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.015>.
8. Lo Coco V., De Piero M. E., Massimi G. et al. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: a review of the literature // Journal of thoracic disease. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 1256–1269. <http://doi.org/10.21037/jtd-20-2228>.
9. Martens S., Tie H., Kehl H. G. et al. Heart transplantation surgery in children and young adults with congenital heart disease // J Cardiothorac Surg. – 2023. – Vol. 18. – P. 342. <http://doi.org/10.1186/s13019-023-02461-5>.
10. Martinez J., Amarelli C., Montalto A. et al. CARC5: Optimizing Heart Mate3 LVAD speed using patient-specific hemodynamic analysis // ASAIO Journal. – 2022. – Vol. 68, № 2. – P. 31. <http://doi.org/10.1097/01.mat.0000840884.87631.11>.
11. Reid G., Mork C., Gahl B. et al. Outcome of right ventricular assist device implantation following left ventricular assist device implantation: Systematic review and meta-analysis // Perfusion. – 2022. – Vol. 37, № 8. – P. 773–784. <http://doi.org/10.1177/02676591211024817>.
12. Rodenas-Alesina E., Brahmabhatt D. H., Rao V. et al. Prediction, prevention, and management of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: A comprehensive review // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 1040251. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1040251>.
13. Shalabi A., Kachel E., Kassif Y. et al. Unusual complications following left ventricular assisted device implantation: case series // J Cardiothorac Surg. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 70. <http://doi.org/10.1186/s13019-021-01445-7>.
14. Shin Y. R., Park Y. H., Park H. K. Pediatric ventricular assist device // Korean circulation journal. – 2019. – Vol. 49, № 8. – P. 678–690. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0163>.
15. Wasilewski G., Wiśniowska-Śmiałek S., Górkiewicz-Kot I. et al. Outcomes and complications after left ventricular assist device implantation // Transplant Proc. – 2024. – Vol. 56, № 4. – P. 864–867. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.03.021>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

Медицинский центр Милтона С. Херши, Университетский медицинский колледж Пенсильванского государственного университета, г. Херши, Соединенные Штаты Америки

REFERENCES

1. Poptsov V. N., Spirina E. A., Ryabtsev D. V. et al. The experience of using percutaneous bypass of the right ventricle in the early period after implantation of the left ventricular bypass system (clinical observation and literature review). *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*, 2023, vol. 25, no. 1, pp. 77–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-77-89>.
2. Chernyavsky A. M., Doronin D. V., Fomichev A. V., Karasov A. M. The first experience of using the AVK-N left ventricular mechanical support system in a cardiac surgery clinic. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 26–32. (In Russ.). <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-26-32>.
3. Baxter R. D., Tecson K. M., Still S. et al. Predictors and impact of right heart failure severity following left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis*, 2019, vol. 11, no. 16, pp. S864–S870. <http://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.155>.
4. Berger R., Hamdoun H., Sandoval Boburg R. et al. Quality of life following urgent lvad implantation for ecmo therapy in cardiogenic shock: a long-term follow-up. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2021, vol. 57, no. 8, pp. 747. <http://doi.org/10.3390/medicina57080747>.
5. Chaudhry S. P., DeVore A. D., Vidula H. et al. Left ventricular assist devices: a primer for the general cardiologist. *Journal of the American Heart Association*, 2022, vol. 11, no. 24, pp. e027251. <http://doi.org/10.1161/JAHA.122.027251>.
6. Copeland H., Westfall S., Morton J., Mohammed A. Successful recovery with venovenous ECMO for ARDS after LVAD HeartMate 3 implantation: A case report. *J Card Surg*, 2022, vol. 37, no. 8, pp. 2450–2452. <http://doi.org/10.1111/jocs.16624>.
7. Lampert B. C., Teuteberg J. J. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*, 2015, vol. 34, no. 9, pp. 1123–1130. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.015>.
8. Lo Coco V., De Piero M. E., Massimi G. et al. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: a review of the literature. *Journal of thoracic disease*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 1256–1269. <http://doi.org/10.21037/jtd-20-2228>.
9. Martens S., Tie H., Kehl H. G. et al. Heart transplantation surgery in children and young adults with congenital heart disease. *J Cardiothorac Surg*, 2023, vol. 18, pp. 342. <http://doi.org/10.1186/s13019-023-02461-5>.
10. Martinez J., Amarelli C., Montalto A. et al. CARC5: Optimizing Heart Mate3 LVAD speed using patient-specific hemodynamic analysis. *ASAIO Journal*, 2022, vol. 68, no. 2, pp. 31. <http://doi.org/10.1097/01.mat.0000840884.87631.11>.
11. Reid G., Mork C., Gahl B. et al. Outcome of right ventricular assist device implantation following left ventricular assist device implantation: Systematic review and meta-analysis. *Perfusion*, 2022, vol. 37, no. 8, pp. 773–784. <http://doi.org/10.1177/02676591211024817>.
12. Rodenas-Alesina E., Brahmabhatt D. H., Rao V. et al. Prediction, prevention, and management of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: A comprehensive review. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2022, vol. 9, pp. 1040251. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1040251>.
13. Shalabi A., Kachel E., Kassif Y. et al. Unusual complications following left ventricular assisted device implantation: case series. *J Cardiothorac Surg*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 70. <http://doi.org/10.1186/s13019-021-01445-7>.
14. Shin Y. R., Park Y. H., Park H. K. Pediatric ventricular assist device. *Korean circulation journal*, 2019, vol. 49, no. 8, pp. 678–690. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0163>.
15. Wasilewski G., Wiśniowska-Śmiałek S., Górkiewicz-Kot I. et al. Outcomes and complications after left ventricular assist device implantation. *Transplant Proc*, 2024, vol. 56, no. 4, pp. 864–867. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.03.021>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya, Novosibirsk, Russia, 630055

Novosibirsk State University, 1, Pirogova, Novosibirsk, Russia, 630090

Milton S. Hershey Medical Center, Penn State University College of Medicine, Hershey, PA, USA

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Амансахатова Екатерина Назаровна

стажер-исследователь научно-исследовательского отдела врожденных пороков сердца, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, студентка института медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет.
E-mail: e.amansakhatoва@mail.ru,
ORCID: 0009-0008-3193-4160

Велюханов Илья Алексеевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для детей с палатами реанимации и интенсивной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.
E-mail: i_velyukhanov@meshalkin.ru,
ORCID: 0000-0003-3742-8396

Сойнов Илья Александрович

д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом врожденных пороков сердца, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.
E-mail: i_sojnov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-3691-2848

Аникина Ольга Сергеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для детей с палатами реанимации и интенсивной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.
E-mail: anikina_o@meshalkin.ru, ORCID: 0009-0003-0077-5180

Кулябин Юрий Юрьевич

канд. мед. наук, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных пороков сердца, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.
E-mail: y.y.coolyabin@gmail.ru, ORCID: 0000-0002-2361-5847

Архипов Алексей Николаевич

канд. мед. наук, зав. кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных пороков сердца, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.
E-mail: a_arkhipov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-3234-5436

Непомнящих Валерий Анатольевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для взрослого отделения, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.
E-mail: v_nepomnyashchih@meshalkin.ru,
ORCID: 0009-0002-5023-8714

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, Russia, 630091

Amansakhatoва Ekaterina N.

Research Intern of the Research Department of Congenital Heart Defects, Meshalkin National Medical Research Center, Student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University.
E-mail: amansakhatoва_e@meshalkin.ru,
ORCID: 0009-0008-3193-4160

Velyukhanov Ilya A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Children with Intensive Care Units, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: i_velyukhanov@meshalkin.ru,
ORCID: 0000-0003-3742-8396

Sojnov Ilya A.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Department of Congenital Heart Defects, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: i_sojnov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-3691-2848

Anikina Olga S.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Children with Intensive Care Units, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: anikina_o@meshalkin.ru, ORCID: 0009-0003-0077-5180

Kulyabin Yuri Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of the Cardiovascular Department of Congenital Heart Defects, Research Fellow of the Research Department of Congenital Heart Defects, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: ju_kulyabin@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0002-2361-5847

Arkhipov Alexey N.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Cardiovascular Department of Congenital Heart Defects, Senior Research Fellow of the Research Department of Congenital Heart Defects, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: a_arkhipov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-3234-5436

Nepomnyashchikh Valery A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Adults, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: v_nepomnyashchih@meshalkin.ru,
ORCID: 0009-0002-5023-8714

Мартыненко Виктор Яковлевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для взрослого отделения, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.

E-mail: v_martynenkov@meshalkin.ru,

ORCID: 0000-0001-6627-626X

Корнилов Игорь Анатольевич

врач – анестезиолог-реаниматолог Milton S. Hershey Medical Center (Херши, США).

E-mail: kornilov@academ.org, ORCID: 0000-0002-0599-6076

Чернявский Александр Михайлович

д-р мед. наук, профессор, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина.

E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru,

ORCID: 0000-0001-9818-8678

Martynenkov Viktor Ya.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Adults, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: v_martynenkov@meshalkin.ru,

ORCID: 0000-0001-6627-626X

Kornilov Igor A.

Anesthesiologist and Intensivist, Milton S. Hershey Medical Center, Penn State University College of Medicine.

E-mail: kornilov@academ.org, ORCID: 0000-0002-0599-6076

Cherniavsky Alexander M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Manager, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru,

ORCID: 0000-0001-9818-8678



Церебральный венозный тромбоз: возможности расширенной нейровизуализации и эндоваскулярной интервенционной терапии (клинический случай)

С. А. МАКОВЕЕВ*, В. А. САСКИН, И. Н. ДЕРЯБИНА, В. А. ХОМЕНКО, М. Ю. КИРОВ

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 27.05.2025 г.; дата рецензирования 12.06.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – представить клинический случай прогрессирующего течения церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) с применением современных методов нейровизуализации и мультидисциплинарного подхода в стратегии неотложной терапии.

Результаты. Описан клинический случай 48-летней пациентки с ЦВТ. Диагностический поиск включал использование расширенной нейровизуализации структур головного мозга. В связи с недостаточной эффективностью консервативной терапии выполнено эндоваскулярное вмешательство – трансвенозная тромбэктомия с последующим стентированием синусов головного мозга. Восстановление венозного оттока привело к регрессу неврологического дефицита. Приведенный клинический случай рассматривается в контексте современных стратегий диагностики и лечения ЦВТ.

Заключение. ЦВТ является редкой, но важной причиной инсульта, особенно у пациентов без типичных факторов риска. Своевременное применение расширенных методов нейровизуализации в сочетании с комплексным и мультидисциплинарным подходом к лечению позволяет добиться положительных клинических результатов даже в тяжелых случаях.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз, венозный инфаркт, нейровизуализация, антикоагулянтная терапия, эндоваскулярная тромбэктомия

Для цитирования: Макавеев С. А., Саскин В. А., Дерябина И. Н., Хоменко В. А., Киров М. Ю. Церебральный венозный тромбоз: возможности расширенной нейровизуализации и эндоваскулярной интервенционной терапии (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 114–120. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-114-120>.

Cerebral venous thrombosis: opportunities of advanced neuroimaging and endovascular interventional therapy (case report)

SERGEY A. MAKOVEEV*, VITALIY A. SASKIN, IRINA N. DERYABINA⁴, VALERIA A. KHOMENKO, MIKHAIL Yu. KIROV²

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Received 27.05.2025; review date 12.06.2025

ABSTRACT

The objective was to present a clinical case of progressive cerebral venous thrombosis (CVT) with use of advanced neuroimaging techniques and a multidisciplinary approach in the emergency treatment strategy.

Results. A clinical case of a 48-year-old female patient with CVT was described. The diagnostic search included the use of advanced neuroimaging of brain structures. Due to the insufficient effectiveness of conservative therapy, endovascular intervention was performed – transvenous thrombectomy followed by stenting of the cerebral venous sinuses. Restoring of venous outflow led to the regression of neurological deficit. The case was discussed in the context of current diagnostic and treatment strategies for CVT.

Conclusion. CVT is a rare but important cause of stroke, especially in patients without typical risk factors. Timely application of advanced neuroimaging techniques combined with a comprehensive, multidisciplinary treatment approach can lead to favorable clinical outcomes even in severe cases.

Keywords: cerebral venous thrombosis; venous infarction; neuroimaging; anticoagulant therapy; endovascular thrombectomy

For citation: Makoveev S. A., Saskin V. A., Deryabina I. N., Khomenko V. A., Kirov M. Yu. Cerebral venous thrombosis: opportunities of advanced neuroimaging and endovascular interventional therapy (case report). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 114–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-114-120>.

* Для корреспонденции:

Сергей Александрович Макавеев
E-mail: dr.makoveev@gmail.com

* Correspondence:

Sergey A. Makoveev
E-mail: dr.makoveev@gmail.com

Введение

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – это цереброваскулярное заболевание, связанное с тромбозом синусов твердой мозговой оболочки (ТМО) или церебральных вен [4]. Частота встречаемости составляет всего 0,5–1% всех инсультов [15]. При этом ЦВТ является одной из возможных причин внутричерепных кровоизлияний у молодых пациентов [17]. Смертность при данном заболевании достигает 8–10%, а инвалидность – до 20% [7].

В большинстве случаев выявляется одновременное поражение нескольких синусов ТМО [16]. Геморрагические проявления ЦВТ ухудшают прогноз и требуют индивидуального подхода, включающего использование антикоагулянтной терапии и эндоваскулярных вмешательств [15, 16].

Патогенез ЦВТ связан с нарушением баланса между процессами фибринолиза и коагуляции. Тромбоз синусов и вен приводит к повышению венозного давления, снижению капиллярной перфузии, последующему развитию отека головного моз-

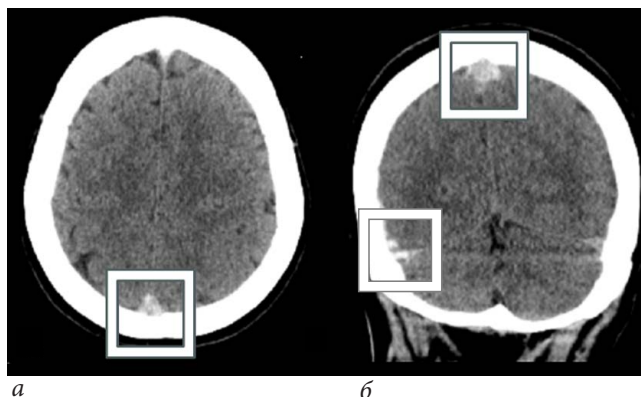


Рис. 1. Компьютерная томограмма головного мозга пациентки Д. при поступлении в стационар: *а* – аксиальная проекция (признак «заполненной дельты» или «плотного треугольника»); *б* – фронтальная проекция
Fig. 1. Computed tomography scan of the brain of patient D. upon admission to the hospital: *a* – axial projection (a sign of a «filled delta» or «dense triangle»); *b* – frontal projection

га (вазогенного и цитотоксического) и венозного инфаркта с кровоизлияниями [14, 18]. Поражение крупных синусов может вызвать диффузный отек, внутричерепную гипертензию и дислокационный синдром [13]. Достаточность коллатерального венозного дренажа определяет проявления заболевания – симптомы внутричерепной гипертензии или венозный инфаркт с геморрагической трансформацией и клиническими проявлениями [2, 14].

Несмотря на достижения в изучении ЦВТ, сложности диагностики и терапии данного заболевания ставят вопрос о персонализированном подходе к ведению таких пациентов.

Цель статьи – представить описание клинического случая прогрессирующего течения ЦВТ с применением современных методов нейровизуализации и мультидисциплинарного подхода в стратегии неотложной терапии.

Клинический случай

Пациентка Д., 48 лет, доставлена в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» с жалобами на сильную головную боль, беспокоившую на протяжении предшествующих шести дней. В день госпитализации отметила внезапно возникшую слабость в правых конечностях. Верификация клинического диагноза потребовала проведения расширенной нейровизуализационной диагностики. По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга у пациентки определялась гиперденсивность верхнего сагиттального и поперечных синусов (неравномерная справа) с обеих сторон (рис. 1).

По данным КТ-венографии головного мозга у пациентки отсутствовало контрастное усиление верхнего сагиттального, поперечного и сигмовидного синусов справа. Полностью не исключались дефекты контрастирования в медиальных отделах левого поперечного синуса. Выполнена люмбальная пункция для исключения инфекционного генеза за-

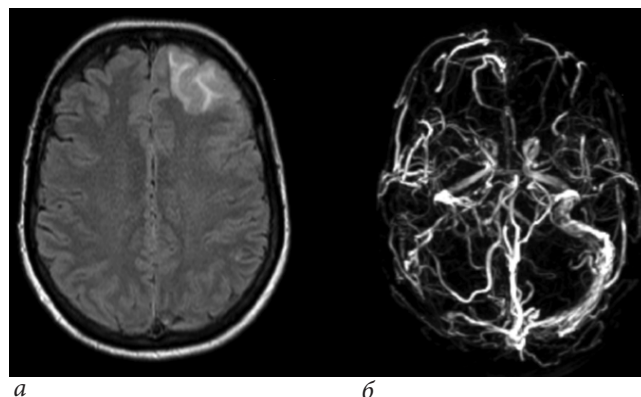


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Д. на вторые сутки госпитализации: *а* – диффузионно-взвешенное изображение (DWI); *б* – фазово-контрастная МРТ-венография (PC)
Fig. 2. MRI of the brain of patient D. on the second day of hospitalization: *a* – diffusion-weighted image (DWI); *b* – phase-contrast MRI venography (PC)

болевания. Установлен диагноз – тромбоз верхнего сагиттального и поперечных синусов неуточненного генеза. Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS составляла 2 балла.

Пациентке назначена терапевтическая доза антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины – эноксапарин натрия 2 мг/кг в сутки), анальгетическая терапия (парацетамол 4 г/сутки, ибупрофен 800 мг/сутки) и блокаторы протонной помпы.

На 2-е сутки после поступления в стационар проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) и МРТ-венография головного мозга (рис. 2). По данным исследования выявлены признаки тромбоза правого поперечного и правого сигмовидного синусов, тромбоз верхнего сагиттального синуса, тромбоз корковых вен левой лобной области.

На 3-и сутки госпитализации развился генерализованный тонический судорожный приступ с дальнейшим развитием постиктального оглушения легкой степени тяжести (шкала FOUR 15 баллов, E3M4B4 R4). В ходе лечения был расширен объем терапии – включены антиконвульсанты (вальпроевая кислота 1200 мг/сутки).

На 4-е сутки госпитализации – ухудшение состояния, потребовавшее повторной нейровизуализации. При контрольной КТ головного мозга визуализированы гиподенсивные зоны с геморрагическим пропитыванием в левой лобной доле.

В связи с прогрессированием заболевания пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации. При осмотре общемозговая симптоматика соответствовала легкому оглушению (шкала FOUR 15 баллов, E3M4B4R4; ШКТ 14 баллов, E3V5M6), верно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных знаков не выявлено. Очаговый неврологический дефицит был представлен парезом зрения вправо, правосторонней гемианопсией, центральным прозопарезом справа, элементами моторной афазии, правосторонним гемипарезом со снижением силы мышц до 4 баллов в верхней и нижней конечностях. По шкале NIHSS –

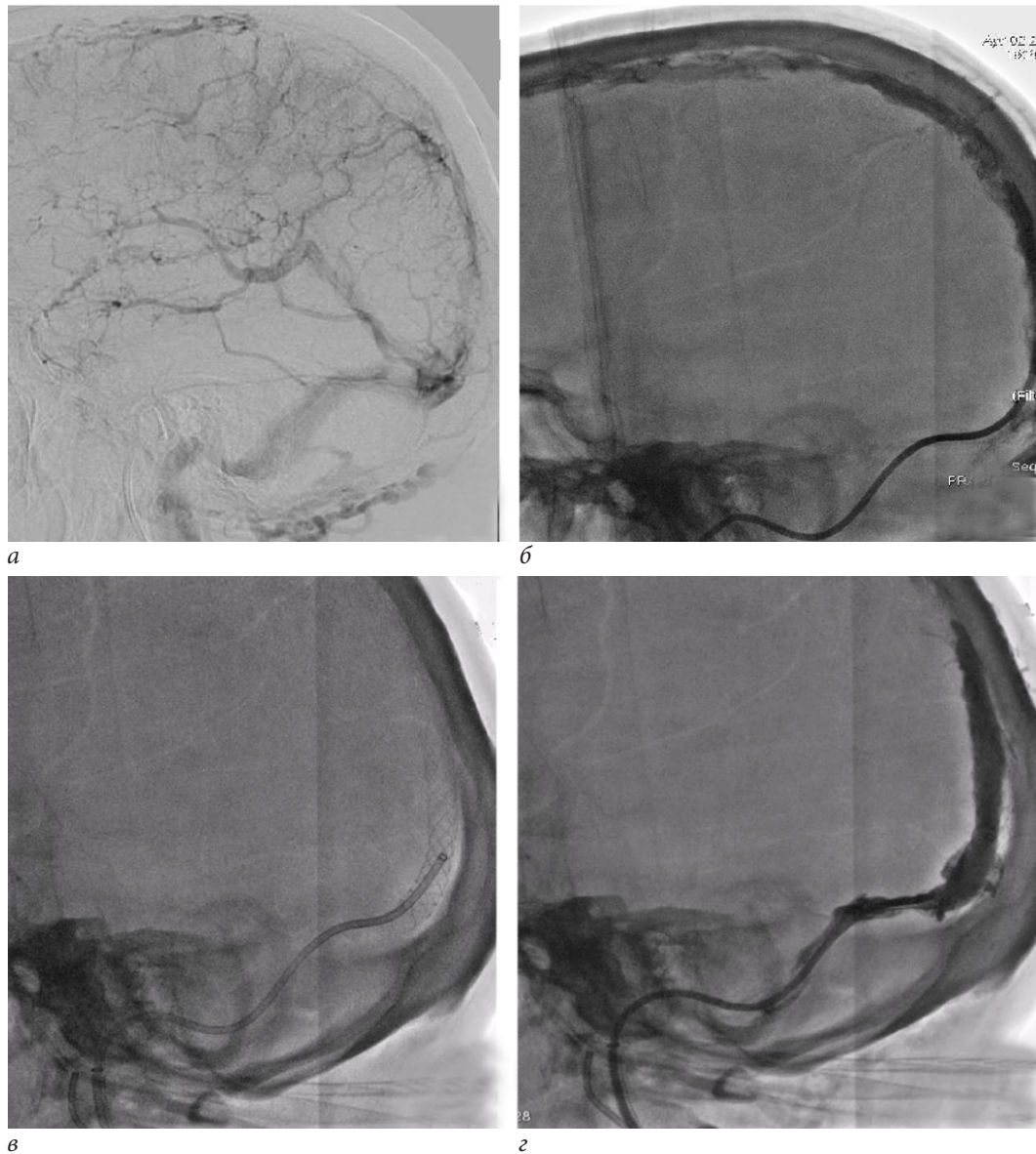


Рис. 3. Селективная дигитальная венография: *а* – первичная трансартериальная венография; *б* – синусография после тромбаспирации (замедленный кровоток, множественные резидуальные тромботические массы); *в* – состояние после имплантации стента; *г* – полная реканализация сагиттального синуса

Fig. 3. Selective digital venography: *a* – primary transarterial venography; *b* – sinusography after thromb aspiration (slow blood flow, multiple residual thrombotic masses); *c* – the condition after stent implantation; *d* – complete recanalization of the sagittal sinus

7 баллов. Соматически пациентка компенсирована: дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 16/мин, сатурация (SpO_2) 96% при дыхании атмосферным воздухом, артериальное давление 145/76 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 85 уд./мин.

В ангиорентгенхирургической операционной выполнена пункция бедренной артерии справа, установлен интродюсер 6 F. Внутривенно введено 10 000 ед. гепарина с целью интраоперационной антикоагуляции. В венозную фазу ангиографии определялась окклюзия правого поперечного, правого сигмовидного, верхнего и нижнего сагиттальных синусов, а также окклюзия части поперечного синуса слева, сигмовидный синус слева проходим. Выполнена пункция бедренной вены, установлен

интродюсер 6 F. Катетер JR 4.0 6F по проводнику 0,035 (Radiofocus Terumo) заведен в левую внутреннюю яремную вену, по нему в дистальные отделы внутренней яремной вены слева установлен интродюсер (Destination 8F 90 см Terumo). Проводник 0,035 заведен через левый сигмовидный синус, левый поперечный синус в верхний сагиттальный синус, по нему установлен катетер дистального доступа Fargomax 6Fr 125 см (Balt). Выполнена аспирационная тромбэктомия из верхнего сагиттального синуса стентом Casper, который ввиду своих конструктивных особенностей может быть использован как стент-ретривер Casper 9,0–30 мм (Microvention). Проведена серия тракций из верхнего сагиттального, левого поперечного и левого сигмовидного синусов (в сигмовидном синусе также

имелся пристеночный тромбоз). При контрольном контрастировании сохранялся остаточный стеноз (тромбоз) поперечного синуса слева с выраженной стагнацией кровотока. В зону стеноза с переходом из сагиттального в левый поперечный синус установлен и имплантирован стент Casper 9,0–30 мм. При контрольном контрастировании верхний сагиттальный, левые поперечный и сигмовидный синусы проходимы, имеется хороший кровоток (рис. 3).

Мероприятия интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде включали в себя осмотерапию (маннитол 100 г в течение 15 мин 6 раз в сутки) под контролем осмолярности и осмотической разницы, антикоагулянты (гепарин 1000–2000 ед./час) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, седацию (пропофол 4–8 мг⁻¹·кг⁻¹·ч⁻¹) с целевым уровнем 2–3 балла по шкале RASS, блокаторы протонной помпы (омепразол 20 мг/сутки), церебропротекторы (цитиколин 1 г/сутки), дезагрегантную терапию (тикагрелол 180 мг/сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сутки), противосудорожную терапию (вальпроевая кислота 1500 мг/сутки). Оксигенацию обеспечивали с помощью ИВЛ в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (SIMV) с целевыми показателями SpO₂ 94–98% и EtCO₂ 35–40 мм рт. ст. по данным капнометрии. Учитывая применение тройной антитромботической терапии, от установки датчика внутричерепного давления решено воздержаться. Эффект проводимой терапии оценивали с помощью пупиллометрии и динамической нейровизуализации. Объем противосудорожной терапии корректировался добавлением леветирацетама (500 мг/сутки) ввиду наличия эпилептической активности по данным электроэнцефалографии с видеомониторингом.

На 10-е сутки госпитализации наблюдалось улучшение уровня сознания, по шкале FOUR – до 9 баллов (E2M2B3R2). Пациентка переведена в адаптивный режим вентиляции AUTO-MVG, ввиду необходимости проведения длительной ИВЛ наложена трахеостома.

На 16-е сутки госпитализации отмечалось улучшение уровня сознания (шкала FOUR 15 баллов, E2M2B3R2). Вне седации пациентка открывает глаза, понимает обращенную речь, артикулирует. Вместе с тем сохраняется глубокий тетрапарез со снижением силы мышц до 2 баллов в верхних и нижних конечностях. Пациентка переведена на самостоятельное дыхание через трахеостому.

К 18-м суткам стационарного лечения прекращена медикаментозная седация. Сознание полностью восстановилось. Функция глотания на сдутой манжете трахеостомической трубки не нарушена. Сила в верхних и нижних конечностях составляла 3 балла.

На контрольной КТ головного мозга отмечена положительная динамика: трансформация крови в области кровоизлияния в левой лобной доле. Пациентка выписана из стационара на 33-е сутки для прохождения дальнейшей реабилитации. На момент выписки тяжесть состояния, оцененная по шкалам,

соответствовала легкому неврологическому дефициту (NIHSS 4 балла) с хорошим функциональным восстановлением и социально-бытовой реабилитацией (шкала реабилитационной маршрутизации 3 балла, модифицированная шкала Рэнкина 2 балла).

Этиология ЦВТ у пациентки осталась неустановленной. Указаний на прием комбинированных оральных контрацептивов и курение в анамнезе не было. В стационаре проведено расширенное лабораторное обследование: определены антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, протеины С и S, антитромбин III, антинуклеарные антитела, иммуноглобулины, уровни железа и ферритина; выполнен тест на SARS-CoV-2 – все показатели в пределах референсных значений. Амбулаторно рекомендовано определить уровень гомоцистеина, антитела к бета-2-гликопротеину и фосфолипидам, а также провести генетическое исследование на мутации гена протромбина G20210A и фактора V Лейдена. Пациентка направлена к терапевту для дообследования по онкопрограмме. Выписана на фоне терапии ривароксабаном 20 мг 1 раз в сутки. Также рекомендована дезагрегантная терапия: тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки. Курс антикоагулянтов – не менее 6 месяцев с дальнейшим уточнением сроков по результатам дообследования.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует сложность диагностики ЦВТ, требующей высокой клинической настороженности и использования современных методов нейровизуализации. Учитывая отсутствие значимых факторов риска у пациентки, ассоциированных с развитием данного заболевания, а также неспецифичность клинической картины, нейровизуализация была ключевым методом в диагностическом алгоритме. Примечательно, что ЦВТ на КТ головного мозга может проявляться различными прямыми признаками, такими как симптомы «плотного треугольника», «пустой дельты» и «струны» [5, 19]. Данные признаки, связанные с тромбозом верхнего сагиттального синуса или корковых вен, неспецифичны и выявляются лишь у четверти пациентов [20]. Этот факт диктует необходимость обращать внимание и на косвенные нейровизуализационные признаки ЦВТ – ишемические изменения, не ассоциирующиеся с поражением артериального бассейна кровоснабжения, либо расположенные в близости от венозного синуса, а также множественные юстакортикальные кровоизлияния [13, 15].

КТ-венография, хотя и является информативным методом диагностики, характеризуется 79% чувствительностью и 90% специфичностью, однако имеет ряд ограничений [10]. Анатомические аномалии (гипоплазия или аплазия синуса) могут имитировать тромбоз, что повышает риск ложноположительных результатов, а симптом «пустой дельты» может отсутствовать в острой фазе заболевания

и имеет место только у трети пациентов с ЦВТ. Более высокочувствительным методом является контрастная МРТ-венография. Трудность при интерпретации результатов МРТ имеет феномены, схожие с ЦВТ (пахионовы грануляции, разрыв потока в поперечном синусе) [19]. В сложных клинических случаях может использоваться церебральная катетерная ангиография [6].

Для пациентов с ЦВТ, включая случаи, осложненные внутричерепным кровоизлиянием, стандартом терапии остается назначение антикоагулянтов в лечебных дозах. Согласно клиническим рекомендациям, предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам с последующим переходом на пероральные антикоагулянты (например, антагонисты витамина К (варфарин) или дабигатрана этексилат) [8, 9, 15]. Стоит отметить, что ограничением в представленном клиническом случае было применение низкомолекулярных гепаринов, сопряженное с трудностями контроля эффективности терапии ввиду отсутствия возможности определения анти-Ха активности.

Эндоваскулярное лечение ЦВТ не является рутинной практикой, однако может применяться при прогрессирующем отеке мозга и ухудшении состояния на фоне консервативной терапии [15]. Данный вид терапии направлен на быстрое удаление массы тромба путем введения фибринолитических агентов или механического удаления. В настоящее время нет крупных исследований, которые могли бы четко стратифицировать показания и методы хирургического лечения ЦВТ [11]. Кроме того, применение

эндоваскулярной хирургии остается ограниченным ввиду ее эксклюзивного характера – подобные вмешательства выполняются преимущественно в специализированных центрах, обладающих необходимым техническим оснащением и экспертными навыками. Согласно систематическому обзору 10 исследований (339 пациентов), после эндоваскулярной тромбэкстракции полная или частичная реканализация была достигнута у 90% пациентов, а в ходе наблюдения этот показатель увеличился до 95,2%. Осложнения зафиксированы в 10,3% случаев [12]. В рамках представленного клинического наблюдения эскалация терапии привела к положительному исходу, несмотря на исходную тяжесть ЦВТ по шкале CVT GS, которая составляла 8 баллов при прогнозируемой 30-дневной летальности на уровне 61,4% [3].

Заключение

Данное клиническое наблюдение описывает случай распространенного ЦВТ в качестве редкой причины инсульта. Возможности расширенной нейровизуализационной диагностики, а также комплексной терапии основного заболевания и его осложнений, в том числе с применением внутрисудистого интервенционного лечения, позволили стабилизировать состояние пациентки и добиться благоприятного клинического исхода. Данный случай подтверждает важность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению ЦВТ.

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

Conflict of Interests. Kirov M. Yu. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2009, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулеш А. А. Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 10–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-10-18>.
2. Рамазанов Г. Р., Коригова Х. В., Петриков С. С. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 122–134. <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134>.
3. Barboza M. A., Chiquete E., Arauz A. et al. A practical score for prediction of outcome after cerebral venous thrombosis // Frontiers in Neurology. – 2018. – Vol. 9. – P. 882. <http://doi.org/10.3389/fneur.2018.00882>.
4. Boussier M. G., Ferro J. M. Cerebral venous thrombosis: an update // Lancet Neurology. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 162–170. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70029-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70029-7).

REFERENCES

1. Kulesh A. A. Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 10–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-10-18>.
2. Ramazanov G. R., Korigova Kh. V., Petrikov S. S. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *The Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 122–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134>.
3. Barboza M. A., Chiquete E., Arauz A. et al. A practical score for prediction of outcome after cerebral venous thrombosis. *Front Neurol*, 2018, vol. 9, article 882. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00882>.
4. Boussier M. G., Ferro J. M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*, 2007, vol. 6, no. 2, pp. 162–170. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70029-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70029-7).

5. Buyck P. J., De Keyzer F., Vanneste D. et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis // *AJNR American Journal of Neuroradiology*. – 2013. – Vol. 34, № 8. – P. 1568–1572. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3469>.
6. Conforto A. B., Nader S. N., Puglia P. Jr. et al. Dural arteriovenous fistula and cerebral venous thrombosis // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2015. – Vol. 73, № 6. – P. 548. <http://doi.org/10.1590/0004-282X20150050>.
7. Coutinho J. M., Zuurbier S. M., Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 1338–1341. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004666>.
8. Ferro J. M., Boussier M. G., Canhão P. et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology // *European Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 24, № 10. – P. 1203–1213. <http://doi.org/10.1111/ene.13381>.
9. Ferro J. M., Coutinho J. M., Dentali F. et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial // *JAMA Neurology*. – 2019. – Vol. 76, № 12. – P. 1457–1465. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2764>.
10. Gaikwad A. B., Mudalgi B. A., Patankar K. B. et al. Diagnostic role of 64-slice multidetector row CT scan and CT venogram in cases of cerebral venous thrombosis // *Emergency Radiology*. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 325–333. <http://doi.org/10.1007/s10140-008-0723-4>.
11. Lewis W., Saber H., Sadeghi M. et al. Transvenous endovascular recanalization for cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 130. – P. 341–350. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.211>.
12. Paybast S., Mohamadian R., Emami A. et al. Safety and efficacy of endovascular thrombolysis in patients with cerebral venous sinus thrombosis: A systematic review // *Interventional Neuroradiology*. – 2024. – Vol. 30, № 5. – P. 746–758. <http://doi.org/10.1177/15910199221143418>.
13. Pongmoragot J., Saposnik G. Intracerebral hemorrhage from cerebral venous thrombosis // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 382–389. <http://doi.org/10.1007/s11883-012-0260-1>.
14. Sader N., de Lotbinière-Bassett M., Tso M. K. et al. Management of venous sinus thrombosis // *Neurosurgical Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 585–594. <http://doi.org/10.1016/j.nec.2018.06.011>.
15. Saposnik G., Bushnell C., Coutinho J. M. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a scientific statement from the American Heart Association // *Stroke*. – 2024. – Vol. 55, № 3. – P. e77–e90. <http://doi.org/10.1161/STR.0000000000000456>.
16. Sassi S. B., Touati N., Baccouche H. et al. Cerebral venous thrombosis: a tunisian monocenter study on 160 patients // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 1005–1009. <http://doi.org/10.1177/1076029616665168>.
17. Skajaa N., Vandenbroucke J. P., Simonsen C. Z. et al. Thromboembolic events, bleeding, and mortality in patients with cerebral venous thrombosis: a nationwide cohort study // *Blood Advances*. – 2023. – Vol. 7, № 10. – P. 2070–2081. <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008622>.
18. Ulivi L., Squitieri M., Cohen H. et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide // *Practical Neurology*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 356–367. <http://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002415>.
19. van Dam L. F., van Walderveen M. A. A., Kroft L. J. M. et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis – A critical review // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 189. – P. 132–139. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>.
20. Xu W., Gao L., Li T. et al. The Performance of CT versus MRI in the Differential Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 118, № 6. – P. 1067–1077. <http://doi.org/10.1055/s-0038-1642636>.
5. Buyck P. J., De Keyzer F., Vanneste D. et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, vol. 34, no. 8, pp. 1568–1572. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3469>.
6. Conforto A. B., Nader S. N., Puglia P. Jr. et al. Dural arteriovenous fistula and cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, vol. 73, no. 6, p. 548. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150050>.
7. Coutinho J. M., Zuurbier S. M., Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*, 2014, vol. 45, no. 5, pp. 1338–1341. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004666>.
8. Ferro J. M., Boussier M. G., Canhão P. et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*, 2017, vol. 24, no. 10, pp. 1203–1213. <https://doi.org/10.1111/ene.13381>.
9. Ferro J. M., Coutinho J. M., Dentali F. et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2019, vol. 76, no. 12, pp. 1457–1465. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2764>.
10. Gaikwad A. B., Mudalgi B. A., Patankar K. B. et al. Diagnostic role of 64-slice multidetector row CT scan and CT venogram in cases of cerebral venous thrombosis. *Emerg Radiol*, 2008, vol. 15, no. 5, pp. 325–333. <https://doi.org/10.1007/s10140-008-0723-4>.
11. Lewis W., Saber H., Sadeghi M. et al. Transvenous endovascular recanalization for cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*, 2019, vol. 130, pp. 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.211>.
12. Paybast S., Mohamadian R., Emami A. et al. Safety and efficacy of endovascular thrombolysis in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *Interv Neuroradiol*, 2024, vol. 30, no. 5, pp. 746–758. <https://doi.org/10.1177/15910199221143418>.
13. Pongmoragot J., Saposnik G. Intracerebral hemorrhage from cerebral venous thrombosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 382–389. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0260-1>.
14. Sader N., de Lotbinière-Bassett M., Tso M. K., Hamilton M. Management of venous sinus thrombosis. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, vol. 29, no. 4, pp. 585–594. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.06.011>.
15. Saposnik G., Bushnell C., Coutinho J. M. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2024, vol. 55, no. 3, pp. e77–e90. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000456>.
16. Sassi S. B., Touati N., Baccouche H. et al. Cerebral venous thrombosis: a Tunisian monocenter study on 160 patients. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, vol. 23, no. 8, pp. 1005–1009. <https://doi.org/10.1177/1076029616665168>.
17. Skajaa N., Vandenbroucke J. P., Simonsen C. Z. et al. Thromboembolic events, bleeding, and mortality in patients with cerebral venous thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood Adv*, 2023, vol. 7, no. 10, pp. 2070–2081. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008622>.
18. Ulivi L., Squitieri M., Cohen H. et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 356–367. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002415>.
19. van Dam L. F., van Walderveen M. A. A., Kroft L. J. M. et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis – a critical review. *Thromb Res*, 2020, vol. 189, pp. 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>.
20. Xu W., Gao L., Li T. et al. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 2018, vol. 118, no. 6, pp. 1067–1077. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642636>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Маковеев Сергей Александрович

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет.

E-mail: dr.makoveev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0248-7399

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Makoveev Sergey A.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University.

E-mail: dr.makoveev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0248-7399

Саскин Виталий Александрович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Северный государственный медицинский университет.

E-mail: saskinva@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8326-502

Saskin Vitaliy A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University.

E-mail: saskinva@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5798-9209

Дерябина Ирина Николаевна

ассистент кафедры неврологии, Северный государственный медицинский университет.

E-mail: irinaneuro@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-9867-6825

Deryabina Irina N.

Assistant of the Department of Neurology, Northern State Medical University.

E-mail: irinaneuro@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-9867-6825

Хоменко Валерия Александровна

студент, Северный государственный медицинский университет.

E-mail: leraho29@mail.ru, ORCID: 0009-0007-1456-384X

Khomenko Valeria A.

Student, Northern State Medical University.

E-mail: leraho29@mail.ru, ORCID: 0009-0007-1456-384X

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

Kirov Mikhail Yu.

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

E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-4375-3374



Оценка функционального почечного резерва для прогнозирования развития кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек (обзор литературы)

Т. Х. КАСИМ^{*}, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ[†], И. А. МАНДЕЛЬ^{†,2}, М. Е. ПОЛИТОВ[†], П. В. НОГТЕВ[†], Е. Ю. ХАЛИКОВА[†], Е. Л. БУЛАНОВА[†], М. А. ВЫЖИГИНА, А. А. ПОСНОВ[†], Б. М. ТЛИСОВ[†], В. Ф. ПЕТРОВСКИЙ[†]

[†] Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 02.06.2025 г.; дата рецензирования 08.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) – частое осложнение кардиохирургических вмешательств. Несмотря на разнообразие предложенных нефропротективных стратегий, клинические данные об их эффективности остаются противоречивыми, а современные методы диагностики не позволяют своевременно выявлять скрытые нарушения функции почек. В этих условиях особое внимание привлекает оценка функционального почечного резерва (ФПР) как потенциального инструмента раннего прогнозирования и профилактики ОПП.

Цель – обобщить современные данные о функциональном почечном резерве, методах его оценки и клинической значимости в прогнозировании и профилактике кардиохирургически ассоциированного ОПП.

Материалы и методы. Проведен обзор научных публикаций, отобранных из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary за период с 1983 по март 2025 гг. Включались оригинальные исследования и обзоры, посвященные физиологии ФПР, методам его оценки, клиническому применению и нефропротективному потенциалу. В анализ включали только исследования, касающиеся взрослой популяции пациентов.

Результаты. ФПР отражает способность почек адаптироваться к физиологической нагрузке за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации. Представлены механизмы активации ФПР, методы его оценки (включая белковую нагрузку и аминокислотную инфузию), а также клинические исследования, подтверждающие прогностическое значение ФПР и возможность его использования в целях нефропрофилактики.

Заключение. ФПР представляет собой перспективный показатель, который может быть использован для предоперационной стратификации риска и разработки индивидуализированных стратегий профилактики ОПП у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: функциональный почечный резерв, острое повреждение почек, аминокислотная инфузия, кардиохирургия, нефропротекция, искусственное кровообращение

Для цитирования: Касим Т. Х., Яворовский А. Г., Мандель И. А., Политов М. Е., Ногтев П. В., Халикова Е. Ю., Буланова Е. Л., Выжигина М. А., Поснов А. А., Тлисов Б. М., Петровский В. Ф. Оценка функционального почечного резерва для прогнозирования развития кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 121–131. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-121-131>.

Assessment of the renal functional reserve for predicting the development of cardiosurgically associated acute kidney injury (literature review)

TIMUR KH. KASIM*, ANDREI G. YAVOROVSKY, IRINA A. MANDEL, MIKHAIL E. POLITOV, PAVEL V. NOGTEV, ELENA Y. KHALIKOVA, EKATERINA L. BULANOVA, MARGARITA A. VYZHIGINA, ANTON A. POSNOV, BORIS M. TLISOV, VLADIMIR F. PETROVSKII

[†] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,

Received 02.06.2025; review date 08.08.2025

ABSTRACT

Introduction. Acute kidney injury (AKI) is a common complication of cardiac surgery. Despite a variety of proposed nephroprotective strategies, clinical data on their effectiveness remain inconsistent, and current diagnostic methods often fail to detect subclinical renal dysfunction in a timely manner. Under these circumstances, renal functional reserve (RFR) has gained attention as a potential tool for early prediction and prevention of AKI.

The objective was to summarize current data on renal functional reserve, methods of its assessment and its clinical significance in the prediction and prevention of cardiac surgery associated AKI.

Materials and Methods. A literature review was conducted using scientific publications retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, and eLIBRARY databases, covering the period from 1983 to March 2025. Included were original research articles and reviews focused on the physiology of renal functional reserve (RFR), methods for its assessment, clinical applications, and nephroprotective potential. Only studies involving adult patient populations were considered.

Results. RFR reflects the kidneys' ability to adapt to physiological stress by increasing the glomerular filtration rate. This section presents the mechanisms underlying RFR activation, methods of its assessment (including protein load and amino acid infusion), and clinical studies demonstrating the prognostic value of RFR and its potential use in nephroprotective strategies.

Conclusion. RFR is a promising biomarker for preoperative risk stratification and the development of individualized nephroprotection strategies in cardiac surgical patients.

Keywords: renal functional reserve, acute kidney injury, amino acid infusion, cardiac surgery, nephroprotection, cardiopulmonary bypass

For citation: Kasim T. Kh., Yavorovsky A. G., Mandel I. A., Politov M. E., Nogtev P. V., Khalikova E. Y., Bulanova E. L., Vyzhigina M. A., Posnov A. A., Tliso B. M., Petrovskii V. F. Assessment of the renal functional reserve for predicting the development of cardiosurgically associated acute kidney injury (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 121–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-121-131>.

** Для корреспонденции:*

Тимур Хайдарович Касим
E-mail: kasim_t_kh@staff.sechenov.ru

** Correspondence:*

Timur Kh. Kasim
E-mail: kasim_t_kh@staff.sechenov.ru

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) – частое осложнение кардиохирургических операций, встречающееся в 8,9–39% случаев, особенно при использовании искусственного кровообращения (ИК), что существенно увеличивает риск летальности и развития хронической болезни почек (ХБП) [1, 37]. Разработка новых методов диагностики и нефропротекции, направленных на снижение риска ОПП, стала приоритетной задачей современной медицины [2, 4]. Выявление пациентов с высоким риском развития ОПП в послеоперационном периоде имеет важное значение для снижения осложнений, улучшения качества жизни и сокращения экономических затрат на лечение [3, 25]. Одним из перспективных методов является оценка функционального почечного резерва (ФПР), которая позволяет выявить скрытые нарушения почечной функции до операции и прогнозировать риск развития ОПП, особенно у кардиохирургических пациентов с высоким риском осложнений.

Цель обзора литературы – обобщить современные данные о физиологии ФПР, его методах оценки и клинической значимости в прогнозировании и профилактике ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.

Методы поиска и отбора литературы

Поиск проводился в базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary с применением комбинаций ключевых слов: «renal functional reserve», «acute kidney injury», «cardiac surgery», «nephroprotection», «glomerular filtration rate», «amino acid infusion». Были включены статьи, опубликованные на английском и русском языках в период с 1983 по март 2025 гг. Критериями включения служили: наличие полной версии текста, публикация в рецензируемых журналах, клиническая или экспериментальная направленность, отражение данных о функциональном почечном резерве, ОПП и его профилактике в кардиохирургии. Были исключены статьи с описанием исключительно педиатрической популяции и публикации без указания методов оценки ФПР.

Результаты и обсуждение

Базовая (нестрессовая) скорость клубочковой фильтрации СКФ. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – ключевой параметр для оценки функции почек как у здоровых людей, так и у пациентов с

почечной недостаточностью. На СКФ влияют факторы, такие как возраст, пол, масса тела и питание [43]. Она отражает совокупную активность всех нефронов, но не их точное количество. Средние значения СКФ для здоровых людей составляют около 120 мл/мин/1,73 м² у мужчин и 110 мл/мин/1,73 м² у женщин, но возможны значительные вариации. СКФ остается стабильной, однако с 30 лет она физиологически снижается на 0,8 мл/мин/1,73 м² в год [27, 36]. У мужчин снижение происходит медленнее, чем у женщин, но при ХБП эти различия стираются. Креатинин и СКФ могут оставаться в норме даже при значительном повреждении почек, пока не потеряно около 50% нефронов [33].

Определение функциональных почечных резервов. Концепция ФПР была предложена в 1983 г., а в современной медицине интерес к данному феномену только нарастает [29]. ФПР определяется как способность почек увеличивать СКФ в ответ на физиологическую стимуляцию, например, белковую нагрузку [8]. У здоровых людей прирост СКФ может варьировать от 6% до 40%, в среднем около 26% [43, 46]. Почки используют около 75% своей максимальной фильтрационной способности, что свидетельствует о наличии резерва для адаптации [41]. ФПР аналогичен сердечному резерву: при увеличении нагрузки почки компенсируют ее, увеличивая СКФ, что позволяет поддерживать функцию при потере нефронов или повышенных метаболических потребностях, например, при беременности, гипертензии или диабете [15, 42]. ФПР компенсирует утрату нефронов, однако, когда компенсация становится невозможной, снижается общая СКФ и растет уровень креатинина [45].

Современные исследования демонстрируют, что оценка ФПР является перспективным методом для раннего прогнозирования риска ОПП и оптимизации стратегии профилактики осложнений [24]. Основным методом оценки ФПР – это стимуляция СКФ с помощью белковой нагрузки, после которой оценивают разницу между исходной СКФ и СКФ после стимуляции, так называемой расчетной СКФ [13]. Расчетная СКФ по сыровоточному креатинину с использованием формул СКД-ЕРІ широко применяется в клинической практике благодаря простоте и доступности. Однако в контексте оценки ФПР этот метод имеет ограниченную ценность. Он не способен точно отразить кратковременные изменения СКФ в ответ на стимуляцию, поскольку уровень креатинина меняется медленно и зависит от массы тела, пола и питания [50]. В исследовательских протоколах для оценки ФПР использу-

ются клиренс креатинина по моче, цистатин С [23] или экзогенные маркеры, такие как инулин или радиофармацевтические препараты (Tc^{99m} -ДТРА, Cr -EDTA), обеспечивающие более чувствительную и динамичную оценку фильтрационной функции [18, 24, 36]. В большинстве исследований для нагрузки используется красное мясо или другие продукты с высоким содержанием белка, что вызывает наибольшее повышение СКФ (до 40%) [8, 41]. Наиболее используемый протокол в текущих исследованиях включает однократное определение базовой СКФ (до стимуляции) и повторное измерение в течение 4–6 часов после начала инфузии аминокислот в дозировке 2 г/кг в сутки. Разница между стимулированной и базовой СКФ отражает величину ФПР. Данная методика вызывает повышение СКФ быстрее, чем пероральная нагрузка (30–60 мин против 60–180 мин) [8, 36]. Такой подход позволяет не только выявить пациентов с латентным снижением функционального резерва, но и оценить эффективность потенциальных нефропротективных вмешательств [36]. Кроме того, считается, что инфузия аминокислот потенциально обладает нефропротективным эффектом, что делает данное вмешательство полезным не только для оценки ФПР, но и для профилактики ОПП [29].

Механизмы, опосредующие активацию функциональных почечных резервов. За последние несколько лет ученые значительно углубили понимание механизмов активации ФПР после инфузии аминокислот или альтернативной белковой нагрузки [29]. Эти данные важны для понимания физиологии почек, а также для разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

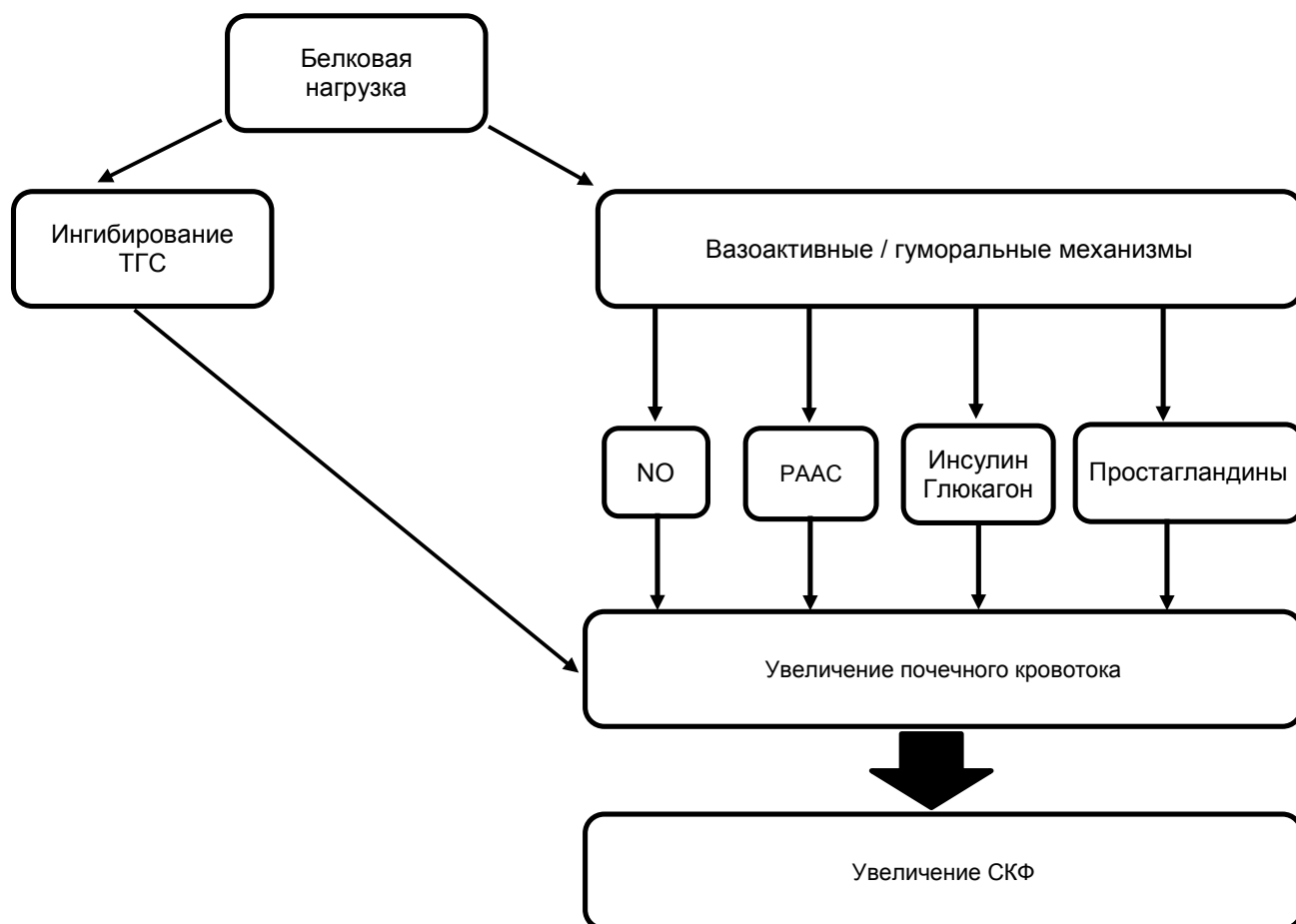
Гемодинамические механизмы рассматриваются как один из ключевых компонентов активации ФПР. Их реализация направлена на увеличение СКФ за счет регуляции сосудистого тонуса, перераспределения внутрипочечного кровотока, усиления притока крови к корковому слою и регуляции трансгломерулярного давления [13].

Центральное значение в гемодинамическом компоненте ФПР имеет дилатация афферентной артериолы [29, 45], что приводит к увеличению объема поступающей крови в приносящий сосуд клубочка. Это вызывает повышение гидростатического давления в капиллярах клубочка и, соответственно, рост СКФ. Ключевыми медиаторами, ответственными за данную вазодилатацию, являются оксид азота (NO) [14, 29], простагландины (особенно PGE_2) [9] и глюкагон [11], вырабатываемые в ответ на увеличение концентрации аминокислот в системной циркуляции. NO синтезируется эндотелиальными клетками и действует локально, снижая сосудистое сопротивление [14]. Простагландины, в частности PGE_2 [16, 18], обладают мощным вазодилатирующим эффектом и усиливают регионарный корковый кровоток, способствуя оптимизации фильтрационной поверхности. Глюкагон активирует продукцию этих медиаторов и оказывает дополнительное сти-

мулирующее влияние на клубочковую фильтрацию за счет увеличения почечного кровотока и расширения артериол [24, 29].

Значимый вклад в активацию ФПР вносит давление тубулогломерулярной обратной связи – локального механизма ауторегуляции нефрона, который регулирует сопротивление афферентной артериолы в зависимости от доставки хлорида натрия к плотному пятну (*macula densa*) [47, 50]. При белковой или аминокислотной нагрузке происходит активная реабсорбция аминокислот в проксимальных канальцах, сопряженная с усиленной реабсорбцией натрия. В результате к *macula densa* поступает меньше NaCl, что воспринимается как сигнал о недостаточной фильтрации [18]. Ответной реакцией становится снижение активации тубулогломерулярной обратной связи, что вызывает рефлекторную дилатацию афферентной артериолы и дальнейшее усиление СКФ [47]. Этот механизм особенно важен у пациентов с сохраненной структурой нефронов и чувствительной обратной связью [41].

Эфферентная артериола также может участвовать в регуляции внутриклубочкового давления. Сужение эфферентного сосуда способствует поддержанию высокого давления фильтрации. Этот механизм опосредован в первую очередь ангиотензином II, который тонко регулирует тонус эфферентной артериолы. У пациентов с активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой умеренное сужение эфферентного сосуда усиливает градиент давления, необходимый для фильтрации [5]. Однако при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II данный механизм ослабляется, что приводит к снижению внутриклубочкового давления и уменьшению прироста СКФ в ответ на стимуляцию [39]. Гормональная регуляция также играет важную роль в сосудистом компоненте ФПР. Помимо глюкагона, значительный вклад вносят инсулин и катехоламины. Инсулин, вводимый с аминокислотами или вырабатываемый эндогенно в ответ на белковую нагрузку, активирует фосфоинозитид-3-киназу, что способствует увеличению выработки оксида азота эндотелием и дальнейшему снижению тонуса сосудистой стенки [35]. Эти эффекты могут быть модулированы в зависимости от инсулинорезистентности, сахарного диабета или других метаболических состояний. Стоит отметить, что реактивность сосудов почек к аминокислотной нагрузке может изменяться под воздействием лекарственной терапии. Например, применение ингибиторов SGLT2 усиливает тубулогломерулярную обратную связь, увеличивая подачу NaCl к *macula densa*, что может снижать прирост СКФ при тестировании ФПР [49]. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов теста у пациентов, получающих нефропротективную терапию [29, 35]. Таким образом, гемодинамические механизмы активации ФПР представляют собой скоординированную реакцию сосудистой, эндотелиальной



Гемодинамические механизмы увеличения СКФ после белковой нагрузки: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, NO – оксид азота, ТГС – тубулогломерулярная обратная связь, СКФ – скорость клубочковой фильтрации [18]

Hemodynamic mechanisms of glomerular filtration rate increase after protein load: RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system, NO – nitric oxide, TGF – tubuloglomerular feedback, GFR – glomerular filtration rate [18]

и гормональной систем, направленную на кратковременное увеличение фильтрационной функции почек. Эти процессы лежат в основе как диагностического использования ФПР, так и его нефропротективного потенциала, особенно в условиях хирургического стресса (рисунок).

Помимо гемодинамических реакций, активация ФПР включает широкий спектр других механизмов, обеспечивающих мобилизацию адаптационного потенциала почек на уровне нефронов, тубулоинтерстициального обмена, внутриклеточных сигнальных каскадов и митохондриальной активности. Эти механизмы усиливают фильтрационную емкость почек в условиях физиологической нагрузки и играют важную роль в интерпретации ФПР как интегрального функционального маркера.

Одним из ключевых факторов является вовлечение ранее неактивных или малоработающих нефронов [41]. В нормальных условиях лишь часть нефронов функционирует на полную фильтрационную мощность. При стимуляции белком или аминокислотами активируется дополнительное количество клубочков, что увеличивает суммарную фильтрационную площадь почек [12, 17]. Такой механизм аналогичен рекрутированию капиллярного русла в легких при физической нагрузке [32].

На уровне проксимальных канальцев происходит выраженная метаболическая активация клеток. Усиленная реабсорбция аминокислот и натрия сопровождается увеличением потребления кислорода, стимуляцией митохондриальной активности и ростом внутриклеточной энергетической потребности. Это требует активизации транспортных систем (в том числе Na^+/K^+ -АТФазы и SGLT2) и отражает повышение функциональной загрузки нефрона [7, 40].

Важное значение имеет внутриклеточная сигнальная трансдукция, в частности, активация mTOR-зависимых каскадов [19]. Аминокислоты действуют как сигнальные молекулы, активирующие клеточные механизмы роста, синтеза белка и адаптации к нагрузке [19, 34]. Это способствует повышению функциональной устойчивости нефрона и его способности перерабатывать увеличенный объем ультрафильтрата [35]. Неотъемлемым компонентом является улучшение почечной оксигенации, особенно в мозговом и наружном корковом слоях. Повышение перитубулярного кровотока обеспечивает адекватную доставку кислорода в условиях возросшего метаболизма, снижая риск гипоксии и канальцевого повреждения. Эти изменения способствуют устойчивой фильтрационной и реабсорбции

онной функции без развития ишемических нарушений [24, 38].

Описан также феномен функциональной адаптации и пластичности почек. При повторных нагрузках наблюдается усиление фильтрационного ответа, что связывают с изменениями в экспрессии митохондриальных ферментов, транспортных белков и рецепторного аппарата канальцев [28]. Такой эффект подтверждает способность нефронов к динамической адаптации и «обучению» в условиях повторяющегося функционального стресса.

Применение функционального почечного резерва в кардиохирургии

Оценка ФПР с помощью белковой нагрузки в качестве предиктора дисфункции почек. Исследование F. Husain-Syed et al. (2018) продемонстрировало, что у 110 пациентов с нормальной СКФ, перенесших кардиохирургические операции с использованием ИК, низкий функциональный почечный резерв, оценивавшийся как разница между СКФ до и после пероральной высокобелковой нагрузки порошком красного мяса, был значимым предиктором ОПП. Пациенты с ФПР менее 15 мл/мин/1,73 м² имели в 11,8 раз больший риск развития ОПП по сравнению с пациентами с нормальными показателями почечной функции (AUC 0,83; ДИ 0,70–0,96) [21].

В более позднем исследовании F. Husain-Syed et al. (2019) проанализировали стойкое снижение ФПР у пациентов, перенесших ОПП после кардиохирургических вмешательств, несмотря на клиническое восстановление и нормальный уровень сывороточного креатинина и СКФ. В данное исследование было включено 86 пациентов с нормальной исходной СКФ, у которых измерили ФПР до операции и спустя три месяца после нее, используя пероральную высокобелковую нагрузку [22]. Авторы продемонстрировали, что средняя СКФ у всех пациентов оставалась в пределах нормы ($93,3 \pm 15,1$ мл/мин/1,73 м²). Однако у пациентов с ОПП ФПР снизился с 14,4 до 9,1 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), что указывает на ослабление адаптивной способности почек. У пациентов с повышенными уровнями биомаркеров (TIMP-2 и IGFBP7), но без явных признаков ОПП, ФПР также снизился – с 26,7 до 19,7 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), что свидетельствует о возможном скрытом повреждении почек. В группе без ОПП и без повышения биомаркеров значимых изменений ФПР не наблюдалось. Через три месяца у трех пациентов развилась ХБП, причем двое из них перенесли ОПП, а один имел повышенные биомаркеры без ОПП. Таким образом, ФПР отражает не текущую, а адаптивную способность нефронов, и может снижаться задолго до появления клинических или лабораторных признаков ОПП.

Современные биомаркеры, такие как NGAL, L-FABP и TIMP-2×IGFBP7, преимущественно указывают на уже произошедшее повреждение канальцев, в то время как ФПР позволяет выявить

скрытую уязвимость до наступления события [44]. В отличие от биомаркеров, ФПР остается стабильным вне влияния воспаления, лекарств или кратковременной гипоперфузии, и отражает физиологический резерв клубочковой фильтрации, доступный в условиях стресса (например, ИК, анемия, гипотензия). Это делает ФПР важным компонентом оценки риска, особенно в сочетании с биомаркерами и современными шкалами [24, 35].

Данные исследования подтверждают важность оценки ФПР как прогностического инструмента для предсказания риска ОПП у кардиохирургических пациентов и подчеркивают целесообразность ранней диагностики. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение крупных многоцентровых, международных клинических исследований.

Внутривенная инфузия аминокислот как метод нефропротекции в кардиохирургии. Кроме использования белковой нагрузки для оценки ФПР, аминокислоты могут применяться как средство нефропротекции, особенно у пациентов с высоким риском развития ОПП. В пилотном исследовании Y. Pu et al. (2018) приняли участие 69 взрослых пациентов с исходно интактной функцией почек, которым была проведена кардиохирургическое вмешательство с использованием ИК продолжительностью более одного часа. У пациентов, получавших инфузию сбалансированной смеси L-аминокислот, в дозировке 0,5 г/кг/час, в течение суток прирост СКФ был значительно выше, чем в группе стандартного лечения (18% по сравнению с 7% ($p < 0,05$)). Хотя общая частота ОПП между группами не различалась, продолжительность ОПП была короче у пациентов, получавших аминокислоты (2,5 дня по сравнению с 4,1 дня ($p < 0,01$)). Также пациенты группы вмешательства имели более высокий диурез – 1,6 литра в сутки, в то время как в контрольной группе – 1,2 литра в сутки ($p < 0,05$) [40].

В моноцентровом рандомизированном клиническом исследовании M. Kazawa et al. (2024) с участием 66 взрослых пациентов, перенесших операцию на аорте, применение внутривенной инфузии 60 грамм в сутки сбалансированной смеси аминокислот «AminoGen», несмотря на отсутствие статистической разницы в сывороточном креатинине, приводило к снижению частоты ОПП (30,3% в группе вмешательства и 56,2% в группе сравнения (ОШ) 0,44 (95% ДИ, 0,20–0,95; $p = 0,04$)). Также в группе вмешательства темп диуреза был выше (2420 мл против 1865 мл в контрольной группе, $p = 0,049$) [26].

В недавно опубликованном исследовании J. Holm et al. (2024), был проведен объединенный пост-хок анализ двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследований (GLUTAMICS I и II), в которых оценивалось влияние внутривенной инфузии L-глутаминовой кислоты на частоту послеоперационного ОПП у пациентов без сахарного диабета, перенесших аортокоронарное шунтирование. Общее число пациентов составило 791, из которых

Применение ФПР в кардиохирургии RFR application in cardiac surgery

Авторы, год	Количество пациентов	Тип исследования	Цель исследования	Характеристика вмешательства	Основные результаты
G. Landoni et al., 2024 [31]	3511	Многоцентровое РКИ (PROTECTION trial)	Оценка эффективности инфузии аминокислот в профилактике ОПП после кардиохирургии	Инфузия Isopuramin 10% 2 г/кг/сутки от 24 до 72 часов	Снижение частоты ОПП в группе вмешательства (26,9% vs 31,7%, RR = 0,85, $p = 0,002$)
Y. Pu et al., 2019 [40]	69	Пилотное РКИ	Оценка нефропротективного действия аминокислот после ИК	Инфузия аминокислот Synthamin 17 Electrolyte Free 100 г/сутки	Снижение длительности ОПП и увеличение диуреза у пациентов после кардиохирургии
M. Kazawa et al., 2024 [26]	66	Моноцентровое РКИ	Изучение влияния аминокислот на частоту ОПП у пациентов после хирургии на аорте	Инфузия аминокислот Amiparen (20 г каждые 8 часов, до 3-х суток)	Снижение частоты ОПП (30,3% vs 56,2%, $p = 0,04$); увеличение диуреза
F. Husain-Syed et al., 2018 [21]	110	Обсервационное исследование	Оценка предиктивной значимости ФПР перед операцией у пациентов с нормальной СКФ	Пероральное использование порошка красного мяса 1,2 г/кг	ФПР ≤ 15 мл/мин/1,73 м ² ассоциирован с 11,8-кратным риском ОПП (AUC = 0,83)
F. Husain-Syed et al., 2019 [22]	86	Обсервационное исследование	Изучение динамики ФПР после ОПП несмотря на нормализацию СКФ	Оценка ФПР после ОПП, повторная белковая нагрузка через 3 месяца	Снижение ФПР у пациентов с ОПП даже при восстановлении СКФ и креатинина
B. Redaelli et al., 2025 [6]	812	Вторичный анализ РКИ «PROTECTION»	Оценка эффективности инфузии аминокислот у пациентов с ХБП	Инфузия Isopuramin 10% 2 г/кг/сутки от 24 до 72 часов	Снижение частоты ОПП у пациентов с ХБП (25,7% vs 32,4%; OR = 0,72; $p = 0,01$)
J. Holm et al., 2023 [20]	162	Анализ РКИ (GLUTAMICS trial)	Оценка влияния инфузии L-глутамата на частоту и выраженность ОПП после кардиохирургии	Инфузия L-глутаминовой кислоты (0,125 М, 1,65 мл/кг/ч после индукции анестезии)	Инфузия глутамата не повлияла на частоту ОПП, но в подгруппе пациентов с ХБП наблюдалась тенденция к снижению ОПП

391 получали глутамат, а 400 – физиологический раствор. Основной конечной точкой было определено развитие ОПП, диагностированное как увеличение уровня креатинина $\geq 50\%$ по критериям RIFLE. Результаты показали, что инфузия глутамата была статистически значимо связана с уменьшением риска развития ОПП: относительный риск составил 0,49 (95% ДИ, 0,29–0,83; $p = 0,008$), а в многофакторной логистической регрессии эффект остался значимым (OR 0,47; 95% ДИ, 0,26–0,86; $p = 0,02$). Частота необходимости в заместительной почечной терапии была ниже в группе глутамата (0,5% против 1,2%). Таким образом, полученные данные указывают на потенциальный нефропротективный эффект глутаминовой кислоты в кардиохирургии у пациентов без диабета [20]. Авторы подчеркивают, что, несмотря на ретроспективный характер анализа, полученные результаты заслуживают дальнейшего подтверждения в будущих проспективных исследованиях.

Приведенные работы демонстрируют, что инфузия смеси аминокислот может значительно снизить риск почечных осложнений и улучшить клинические исходы у кардиохирургических пациентов. Несмотря на полученные результаты авторы заявляют о необходимости проведения крупных многоцентровых международных исследований.

Многоцентровое международное РКИ «PROTECTION», завершившееся в 2024 г., оценивало нефропротективные эффекты сбалансирован-

ной смеси аминокислот «Isopuramin 10%» в дозировке 2 г/кг в сутки у 3512 пациентов, перенесших кардиохирургические операции с ИК. Несмотря на отсутствие статистической разницы в таких важных показателях, как потребность в заместительной почечной терапии (1,4% в группе вмешательства против 1,9% в группе сравнения (OR 0,73 (95% ДИ 0,43–1,22) $p > 0,05$)), продолжительность пребывания в ОРИТ и длительность госпитализации, авторам удалось продемонстрировать снижение частоты ОПП в группе с инфузией аминокислот (26,9% против 31,7 в группе плацебо ([OR] = 0,85; 95% [ДИ] 0,77–0,94; $p = 0,002$). Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте инфузии аминокислот в качестве средства нефропротекции, однако данное исследование не продемонстрировало различий в функции почек на 30-й, 90-й и 180-й дни после выписки пациентов из стационара. Таким образом, вопрос о влиянии инфузии сбалансированной смеси аминокислот на более значимые и долгосрочные клинические исходы остается открытым [29, 31].

Предполагается, что у пациентов с ХБП функциональный почечный резерв, как правило, снижен [6, 30, 41,], что ставит под сомнение эффективность внутривенной инфузии сбалансированной смеси аминокислот в данной популяции. С целью изучения специфической эффективности данной терапии у пациентов с ХБП был проведен подгрупповой анализ многоцентрового международного РКИ

«PROTECTION», включивший 812 пациентов с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Полученные данные подтвердили нефропротективный эффект аминокислот и в этой группе: частота ОПП оказалась значительно ниже в группе аминокислот по сравнению с плацебо (43,1% против 50,3%; относительный риск – 0,86; 95% ДИ: 0,74–0,99; $p = 0,041$).

Интересно, что эффективность вмешательства была сопоставима во всех исследованных подгруппах ХБП, стратифицированных по уровню СКФ (30–39, 40–49 и 50–59 мл/мин/1,73 м²). Особенно важно, что аминокислотная терапия ассоциировалась со снижением частоты тяжелого ОПП (3 стадия) более чем в два раза (2,7% против 5,6%; относительный риск – 0,48; 95% ДИ: 0,24–0,98; $p = 0,038$) [6, 30]. Таким образом, внутривенное введение аминокислот может рассматриваться как эффективная и безопасная стратегия профилактики ОПП у пациентов с ХБП, которым проводятся кардиохирургические вмешательства с использованием ИК [6, 30].

Ограничения применения ФПР. Функциональный почечный резерв известен более 20 лет, однако его количественная оценка до сих пор не стала рутинным методом в клинической практике. Это связано с вариабельностью данных из-за разных исследовательских протоколов и характеристик пациентов, а также отсутствием единого подхода к интерпретации его терапевтического потенциала [18].

Патологические состояния, такие как диабет, поликистоз почек, нефротические синдромы, ожире-

ние и гипертензия, могут как повышать, так и снижать исходную СКФ [10, 29]. Гиперфильтрация при физиологических состояниях, вероятно, связана с вовлечением большего количества нефронов, тогда как при патологии она обусловлена увеличением фильтрации в одиночных нефронах, что может усиливать повреждение почек [41]. Гиперфильтрация также характерна для острых состояний (травмы, гиповолемия, увеличенный сердечный выброс), особенно у молодых пациентов [24, 29, 48]. Однако механизмы острой гиперфильтрации и снижение ФРП в этих случаях пока изучены недостаточно, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и стандартизации методов оценки.

Заключение

Современные исследования показывают, что оценка ФПР с использованием белковой или аминокислотной нагрузки является важным инструментом для прогнозирования риска ОПП у кардиохирургических пациентов. Этот метод позволяет выявить скрытые нарушения почечной функции, которые не обнаруживаются при стандартных лабораторных тестах. Пациенты с низким ФПР могут получать более целенаправленное и индивидуализированное лечение. Более того, внутривенная инфузия сбалансированной смеси аминокислот может быть использована не только для диагностики, но и для профилактики дисфункции почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Яворовский А. Г. и Выжигина М. А. являются членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2017 г., но к 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. The authors state that they have no conflict of interests. Yavorovskiy Andrey G. and Vyzhigina Margarita A. had been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2017, but has 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 подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахнин Д. Г., Черемных 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. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>.
2. Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М. Л. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: предиктивная диагностика в преоперационном периоде // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 40–51. <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-1-40-51>.
3. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Фармакоэкономическая оценка интермиттирующей и продолжительной заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 6–20. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-6-6-20>.

REFERENCES

1. Balakhnin D. G., Cheremnykh I. I., Ivkin A. A. et al. The problem of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 93–101. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>.
2. Kamenshchikov N. O., Podoksenov Y. K., Dyakova M. L. et al. Acute kidney injury in cardiac surgery: predictive diagnostics in the preoperative period. *Pathol Blood Circ Cardiac Surg*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 40–51. (In Russ.). <http://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-1-40-51>.
3. Polushin Y. S., Sokolov D. V., Molchan N. S. et al. Acute kidney injury during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 38–47. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-6-38-47>.

4. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С. и др. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38–47. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47>.
5. Alshahrani S. Renin-angiotensin-aldosterone pathway modulators in chronic kidney disease: a comparative review // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1101068. – <http://doi.org/10.3389/fphar.2023.1101068>.
6. Baiardo Redaelli M., Monaco F., Bradic N. et al. Amino acid infusion for kidney protection in cardiac surgery patients with chronic kidney disease: a secondary analysis of the PROTECTION trial // Anesthesiology. – 2025. – Vol. 142, № 5. – P. 818–828. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000005336>.
7. Beaubien-Souligny W., Benkreira A., Robillard P. et al. Alterations in portal vein flow and intrarenal venous flow are associated with acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective observational cohort study // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 19. – P. e009961. <http://doi.org/10.1161/JAHA.118.009961>.
8. Bosch J. P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate // Am J Med. – 1983. – Vol. 75, № 6. – P. 943–950. [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90343-0z](http://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90343-0z).
9. Brezis M., Silva P., Epstein F. H. Amino acids induce renal vasodilation in isolated perfused kidney: coupling to oxidative metabolism // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1984. – Vol. 247. – P. H999–H1004. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.247.6.H999>.
10. Cachat F., Combescure C., Cauderay M. et al. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 382–389.
11. Claris-Appiani A., Ardissino G., Tirelli A. S. et al. Metabolic factors in the renal response to amino acid infusion // Am J Nephrol. – 1998. – Vol. 18. – P. 359–366. <http://doi.org/10.1159/000013377>.
12. De Lorenzo A., Bomback A. S., Mihic N. High protein diets and glomerular hyperfiltration in athletes and bodybuilders: is chronic kidney disease the real finish line? // Sports Med. – 2024. – Vol. 54, № 10. – P. 2481–2495. <http://doi.org/10.1007/s40279-024-02086-1>.
13. De Moor B., Vanwalleghem J. F., Swennen Q. et al. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? // Clin Kidney J. – 2018. – Vol. 11. – P. 623–654.
14. De Nicola L., Blantz R. C., Gabbai F. B. Nitric oxide and angiotensin II: glomerular and tubular interaction in the rat // J Clin Invest. – 1992. – Vol. 89, № 4. – P. 1248–1256. <http://doi.org/10.1172/JCI115709>.
15. De Nicola L., Blantz R. C., Gabbai F. B. Renal functional reserve in treated and untreated hypertensive rats // Kidney Int. – 1991. – Vol. 40, № 3. – P. 406–412. <http://doi.org/10.1038/ki.1991.226>.
16. Fioretto P., Trevisan R., Valerio A. et al. Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins // Am J Physiol Renal Physiol. – 1990. – Vol. 258. – P. F675–F683. <http://doi.org/10.1152/ajprenal.1990.258.3.F675>.
17. Fliser D., Franek E., Joest M. et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function // Kidney Int. – 1997. – Vol. 51, № 4. – P. 1196–1204. <http://doi.org/10.1038/ki.1997.163>.
18. Fuhrman D. Y. The role of renal functional reserve in predicting acute kidney injury // Crit Care Clin. – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 399–407. <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.008>.
19. Gui Y., Dai C. mTOR signaling in kidney diseases // Kidney360. – 2020. – Vol. 1, № 11. – P. 1319–1327. <http://doi.org/10.34067/KID.0003782020>.
20. Holm J., Vanky F., Svedjeholm R. Association of glutamate infusion with risk of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery: a pooled analysis of 2 randomized clinical trials // JAMA Netw Open. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. e2351743. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.51743>.
21. Husain-Syed F., Emllet D. R., Wilhelm J. et al. Effects of preoperative high-oral protein loading on short- and long-term renal outcomes following cardiac surgery: a cohort study // J Transl Med. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 204. <http://doi.org/10.1186/s12967-022-03410-x>.
22. Husain-Syed F., Ferrari F., Sharma A. et al. Preoperative renal functional reserve predicts risk of acute kidney injury after cardiac operation // Ann Thorac Surg. – 2018. – Vol. 105. – P. 1094–1101. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.12.034>.
23. Inker L. A., Eneanya N. D., Coresh J. et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385. – P. 1737–1749. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>.
24. Jufar A. H., Lankadeva Y. R., May C. N. et al. Renal functional reserve: from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2020. – Vol. 319, № 6. – P. R690–R702. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00237.2020>.
4. Polushin Y. S., Sokolov D. V., Belousov D. Yu., Cheberda A. E. Pharmacoeconomic evaluation of intermittent and continuous renal replacement therapy. *Vestn Anesteziol Reanimatol*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 6–20. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-6-6-20>.
5. Alshahrani S. Renin-angiotensin-aldosterone pathway modulators in chronic kidney disease: a comparative review. *Front Pharmacol*, 2023, vol. 14, pp. 1101068. <http://doi.org/10.3389/fphar.2023.1101068>.
6. Baiardo Redaelli M., Monaco F., Bradic N. et al. Amino acid infusion for kidney protection in cardiac surgery patients with chronic kidney disease: a secondary analysis of the PROTECTION trial. *Anesthesiology*, 2025, vol. 142, no. 5, pp. 818–828. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000005336>.
7. Beaubien-Souligny W., Benkreira A., Robillard P. et al. Alterations in portal vein flow and intrarenal venous flow are associated with acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *J Am Heart Assoc*, 2018, vol. 7, no. 19, pp. e009961. <http://doi.org/10.1161/JAHA.118.009961>.
8. Bosch J. P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med*, 1983, vol. 75, no. 6, pp. 943–950. [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90343-0z](http://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90343-0z).
9. Brezis M., Silva P., Epstein F. H. Amino acids induce renal vasodilation in isolated perfused kidney: coupling to oxidative metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1984, vol. 247, pp. H999–H1004. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.247.6.H999>.
10. Cachat F., Combescure C., Cauderay M. et al. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. 382–389.
11. Claris-Appiani A., Ardissino G., Tirelli A. S. et al. Metabolic factors in the renal response to amino acid infusion. *Am J Nephrol*, 1998, vol. 18, pp. 359–366. <http://doi.org/10.1159/000013377>.
12. De Lorenzo A., Bomback A. S., Mihic N. High protein diets and glomerular hyperfiltration in athletes and bodybuilders: is chronic kidney disease the real finish line? *Sports Med*, 2024, vol. 54, no. 10, pp. 2481–2495. <http://doi.org/10.1007/s40279-024-02086-1>.
13. De Moor B., Vanwalleghem J. F., Swennen Q. et al. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clin Kidney J*, 2018, vol. 11, pp. 623–654.
14. De Nicola L., Blantz R. C., Gabbai F. B. Nitric oxide and angiotensin II: glomerular and tubular interaction in the rat. *J Clin Invest*, 1992, vol. 89, no. 4, pp. 1248–1256. <http://doi.org/10.1172/JCI115709>.
15. De Nicola L., Blantz R. C., Gabbai F. B. Renal functional reserve in treated and untreated hypertensive rats. *Kidney Int*, 1991, vol. 40, no. 3, pp. 406–412. <http://doi.org/10.1038/ki.1991.226>.
16. Fioretto P., Trevisan R., Valerio A. et al. Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1990, vol. 258, pp. F675–F683. <http://doi.org/10.1152/ajprenal.1990.258.3.F675>.
17. Fliser D., Franek E., Joest M. et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int*, 1997, vol. 51, no. 4, pp. 1196–1204. <http://doi.org/10.1038/ki.1997.163>.
18. Fuhrman D. Y. The role of renal functional reserve in predicting acute kidney injury. *Crit Care Clin*, 2021, vol. 37, no. 2, pp. 399–407. <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.008>.
19. Gui Y., Dai C. mTOR signaling in kidney diseases. *Kidney360*, 2020, vol. 1, no. 11, pp. 1319–1327. <http://doi.org/10.34067/KID.0003782020>.
20. Holm J., Vanky F., Svedjeholm R. Association of glutamate infusion with risk of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery: a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Netw Open*, 2024, vol. 7, no. 1, pp. e2351743. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.51743>.
21. Husain-Syed F., Emllet D. R., Wilhelm J. et al. Effects of preoperative high-oral protein loading on short- and long-term renal outcomes following cardiac surgery: a cohort study. *J Transl Med*, 2022, vol. 20, no. 1, pp. 204. <http://doi.org/10.1186/s12967-022-03410-x>.
22. Husain-Syed F., Ferrari F., Sharma A. et al. Preoperative renal functional reserve predicts risk of acute kidney injury after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 2018, vol. 105, pp. 1094–1101. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.12.034>.
23. Inker L. A., Eneanya N. D., Coresh J. et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*, 2021, vol. 385, pp. 1737–1749. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>.
24. Jufar A. H., Lankadeva Y. R., May C. N. et al. Renal functional reserve: from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, vol. 319, no. 6, pp. R690–R702. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00237.2020>.

25. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 163, № 4. – P. 1393–1403. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
26. Kazawa M., Kabata D., Yoshida H. et al. Amino acids to prevent cardiac surgery-associated acute kidney injury: a randomized controlled trial // *JA Clin Rep.* – 2024. – Vol. 10. – Art. 19. <http://doi.org/10.1186/s40981-024-00703-6>.
27. Keijzer-Veen M. G., Kleinveld H. A., Lequin M. H. et al. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50. – P. 542–551. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.015>.
28. Kikuchi H., Chou C. L., Yang C. R. et al. Signaling mechanisms in renal compensatory hypertrophy revealed by multi-omics // *Nat Commun.* – 2023. – Vol. 14. – P. 3481. <http://doi.org/10.1038/s41467-023-38958-9>.
29. Kotani Y., Baiardo Redaelli M., Pruna A. et al. Intravenous amino acid for kidney protection: current understanding and future perspectives // *Clin Kidney J.* – 2024. – Vol. 18, № 2. – P. sfae409. <http://doi.org/10.1093/ckj/sfae409>.
30. Landoni G., Fochi O., Di Prima A. L. et al. Intravenous amino acid therapy for kidney protection in chronic kidney disease patients undergoing cardiac surgery: a subgroup analysis of the PROTECTION trial // *Anesthesiology.* – 2024. – Vol. 140, № 2. – P. 123–134. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004693>.
31. Landoni G., Monaco F., Ti L.K. et al. A randomized trial of intravenous amino acids for kidney protection // *New England Journal of Medicine.* – 2024. – Vol. 391, № 12. – P. 687–698. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa240376>.
32. Langleben D., Fox B. D., Orfanos S. E. et al. Pulmonary capillary recruitment and distention in mammalian lungs: species similarities // *Eur Respir Rev.* – 2022. – Vol. 31, № 163. – P. 210248. <http://doi.org/10.1183/16000617.0248-2021>.
33. Liu K. D., Brakeman P. R. Renal repair and recovery // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 4 Suppl. – P. S187–S192. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168ca4a>.
34. Losiggio R., Baiardo Redaelli M., Pruna A. et al. The renal effects of amino acids infusion // *Signa Vitae.* – 2024. – Vol. 20, № 7. – P. 1–4. <http://doi.org/10.22514/sv.2024.079>.
35. Lytvyn Y., Kimura K., Peter N. et al. Renal and vascular effects of combined SGLT2 and angiotensin-converting enzyme inhibition // *Circulation.* – 2022. – Vol. 146, № 6. – P. 450–462. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059150>.
36. Mueller T. F., Luyckx V. A. Potential utility of renal functional reserve testing in clinical nephrology // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2024. – Vol. 33, № 1. – P. 130–135. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000930>.
37. Ostermann M., Cennamo A., Meersch M., Kunst G. A narrative review of the impact of surgery and anaesthesia on acute kidney injury // *Anaesthesia.* – 2020. – Vol. 75, Suppl 1. – P. e121–e133. <http://doi.org/10.1111/anae.14932>.
38. Ow C. P. C., Ngo J. P., Ullah M. M. et al. Renal hypoxia in kidney disease: cause or consequence? // *Acta Physiol (Oxf).* – 2018. – Vol. 222. – P. e12999. <http://doi.org/10.1111/apha.12999>.
39. Pontes R. B., Crajoiras R. O., Nishi E. E. et al. Renal nerve stimulation leads to the activation of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 via angiotensin II type I receptor // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 308, № 8. – P. F848–F856. <http://doi.org/10.1152/ajprenal.00515.2014>.
40. Pu Y. The impact of continuous L-amino acid infusion on acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery requiring prolonged cardiopulmonary bypass // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 839–846. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfx265>.
41. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. Understanding renal functional reserve // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 917–923. <http://doi.org/10.1007/s00134-017-4691-6>.
42. Ronco C., Brendolan A., Bragantini L. et al. Renal functional reserve in pregnancy // *Nephrol Dial Transplant.* – 1988. – Vol. 3, № 2. – P. 157–161.
43. Ronco C., Chawla L. S. Glomerular and tubular kidney stress test: New tools for a deeper evaluation of kidney function // *Nephron.* – 2016. – Vol. 134, № 3. – P. 191–194. <http://doi.org/10.1159/000449235>.
44. Sällström J., Carlström M., Olerud J. et al. High-protein-induced glomerular hyperfiltration is independent of the tubuloglomerular feedback mechanism and nitric oxide synthases // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. R1263–R1268. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00649.2009>.
45. Sharma A., Mucino M. J., Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury // *Nephron Clin Pract.* – 2014. – Vol. 127, № 1–4. – P. 94–100. <http://doi.org/10.1159/000363721>.
46. Stevens L. A., Coresh J., Greene T. et al. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354, № 23. – P. 2473–2483. <http://doi.org/10.1056/NEJMra054415>.
25. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N. 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. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
26. Kazawa M., Kabata D., Yoshida H. et al. Amino acids to prevent cardiac surgery-associated acute kidney injury: a randomized controlled trial. *JA Clin Rep*, 2024, vol. 10, Art. 19. <http://doi.org/10.1186/s40981-024-00703-6>.
27. Keijzer-Veen M. G., Kleinveld H. A., Lequin M. H. et al. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth. *Am J Kidney Dis*, 2007, vol. 50, pp. 542–551. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.015>.
28. Kikuchi H., Chou C. L., Yang C. R. et al. Signaling mechanisms in renal compensatory hypertrophy revealed by multi-omics. *Nat Commun*, 2023, vol. 14, pp. 3481. <http://doi.org/10.1038/s41467-023-38958-9>.
29. Kotani Y., Baiardo Redaelli M., Pruna A. et al. Intravenous amino acid for kidney protection: current understanding and future perspectives. *Clin Kidney J*, 2024, vol. 18, no. 2, pp. sfae409. <http://doi.org/10.1093/ckj/sfae409>.
30. Landoni G., Fochi O., Di Prima A. L. et al. Intravenous amino acid therapy for kidney protection in chronic kidney disease patients undergoing cardiac surgery: a subgroup analysis of the PROTECTION trial. *Anesthesiology*, 2024, vol. 140, no. 2, pp. 123–134. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004693>.
31. Landoni G., Monaco F., Ti L.K. et al. A randomized trial of intravenous amino acids for kidney protection. *New England Journal of Medicine*, 2024, vol. 391, no. 12, pp. 687–698. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa240376>.
32. Langleben D., Fox B. D., Orfanos S. E. et al. Pulmonary capillary recruitment and distention in mammalian lungs: species similarities. *Eur Respir Rev*, 2022, vol. 31, no. 163, pp. 210248. <http://doi.org/10.1183/16000617.0248-2021>.
33. Liu K. D., Brakeman P. R. Renal repair and recovery. *Crit Care Med*, 2008, vol. 36, no. 4 Suppl, pp. S187–S192. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168ca4a>.
34. Losiggio R., Baiardo Redaelli M., Pruna A. et al. The renal effects of amino acids infusion. *Signa Vitae*, 2024, vol. 20, no. 7, pp. 1–4. <http://doi.org/10.22514/sv.2024.079>.
35. Lytvyn Y., Kimura K., Peter N. et al. Renal and vascular effects of combined SGLT2 and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2022, vol. 146, no. 6, pp. 450–462. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059150>.
36. Mueller T. F., Luyckx V. A. Potential utility of renal functional reserve testing in clinical nephrology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2024, vol. 33, no. 1, pp. 130–135. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000930>.
37. Ostermann M., Cennamo A., Meersch M., Kunst G. A narrative review of the impact of surgery and anaesthesia on acute kidney injury. *Anaesthesia*, 2020, vol. 75, Suppl 1, pp. e121–e133. <http://doi.org/10.1111/anae.14932>.
38. Ow C. P. C., Ngo J. P., Ullah M. M. et al. Renal hypoxia in kidney disease: cause or consequence? *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, vol. 222, pp. e12999. <http://doi.org/10.1111/apha.12999>.
39. Pontes R. B., Crajoiras R. O., Nishi E. E. et al. Renal nerve stimulation leads to the activation of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 via angiotensin II type I receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, vol. 308, no. 8, pp. F848–F856. <http://doi.org/10.1152/ajprenal.00515.2014>.
40. Pu Y. The impact of continuous L-amino acid infusion on acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery requiring prolonged cardiopulmonary bypass. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, vol. 33, no. 5, pp. 839–846. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfx265>.
41. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med*, 2017, vol. 43, no. 6, pp. 917–923. <http://doi.org/10.1007/s00134-017-4691-6>.
42. Ronco C., Brendolan A., Bragantini L. et al. Renal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, vol. 3, no. 2, pp. 157–161.
43. Ronco C., Chawla L. S. Glomerular and tubular kidney stress test: New tools for a deeper evaluation of kidney function. *Nephron*, 2016, vol. 134, no. 3, pp. 191–194. <http://doi.org/10.1159/000449235>.
44. Sällström J., Carlström M., Olerud J. et al. High-protein-induced glomerular hyperfiltration is independent of the tubuloglomerular feedback mechanism and nitric oxide synthases. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, vol. 299, pp. R1263–R1268. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00649.2009>.
45. Sharma A., Mucino M. J., Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2014, vol. 127, no. 1–4, pp. 94–100. <http://doi.org/10.1159/000363721>.
46. Stevens L. A., Coresh J., Greene T. et al. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 2006, vol. 354, pp. 2473–2483. <http://doi.org/10.1056/NEJMra054415>.

47. Thomson S. C., Blantz R. C. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis // *J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 12. – P. 2272–2275. <http://doi.org/10.1681/ASN.2007121326>.
48. Udy A. A., Baptista J. P., Lim N. L. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicentre observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 520–527. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000029>.
49. Upadhyay A. SGLT2 inhibitors and kidney protection: mechanisms beyond tubuloglomerular feedback // *Kidney360.* – 2024. – Vol. 5, № 5. – P. 771–782. <http://doi.org/10.34067/KID.0000000000000425>.
50. Warwick J., Holness J. Measurement of glomerular filtration rate // *Semin Nucl Med.* – 2022. – Vol. 52. – P. 453–466. <http://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.12.005>.
47. Thomson S. C., Blantz R. C. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol*, 2008, vol. 19, no. 12, pp. 2272–2275. <http://doi.org/10.1681/ASN.2007121326>.
48. Udy A. A., Baptista J. P., Lim N. L. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicentre observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med*, 2014, vol. 42, pp. 520–527. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000029>.
49. Upadhyay A. SGLT2 inhibitors and kidney protection: mechanisms beyond tubuloglomerular feedback. *Kidney360*, 2024, vol. 5, no. 5, pp. 771–782. <http://doi.org/10.34067/KID.0000000000000425>.
50. Warwick J., Holness J. Measurement of glomerular filtration rate. *Semin Nucl Med*, 2022, vol. 52, pp. 453–466. <http://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.12.005>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Касим Тимур Хайдарович

ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: kasim_t_kh@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-7483-3211

Яворовский Андрей Георгиевич

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-5103-0304, SPIN-код 1343-9793

Мандель Ирина Аркадьевна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-9437-6591, SPIN-код 7778-2184

Политов Михаил Евгеньевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: politov_m_e@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0009-0003-5085-7766

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, Russia

Kasim Timur H.

Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: kasim_t_kh@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-7483-3211

Yavorovskiy Andrey G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-5103-0304.

Mandel Irina A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-9437-6591, , SPIN-код 7778-2184

Politov Mikhail E.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: politov_m_e@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0009-0003-5085-7766

Ногтев Павел Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: p_nai@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880,
SPIN-код: 2803-6502

Халикова Елена Юрьевна

канд. мед. наук, заведующая учебной частью, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: khalikova_e_yu@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-8661-9418

Буланова Екатерина Львовна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: bulkadoc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8909-6592

Выжигина Маргарита Александровна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Поснов Антон Александрович

врач-ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: posnov30@gmail.ru, ORCID: 0009-0003-5085-7766

Тлисов Борис Магомедович

врач – сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии университетской клинической больницы № 1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: borya0994@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-4094-8771

Петровский Владимир Федорович

студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: petrovskyvolodymyr@yandex.ru,
ORCID: 0009-0006-1561-1033

Nogtev Pavel V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: p_nai@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880.

Khalikova Elena Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Academic Department, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: khalikova_e_yu@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0001-8661-9418

Bulanova Ekaterina L.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: bulkadoc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8909-6592

Vyzhigina Margarita A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Posnov Anton A.

Resident Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: posnov30@gmail.ru, ORCID: 0009-0003-5085-7766

Tliso Boris M.

Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, University Clinical Hospital № 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: borya0994@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-4094-8771

Petrovsky Vladimir F.

Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: petrovskyvolodymyr@yandex.ru,
ORCID: 0009-0006-1561-1033



Ренин – ангиотензин – альдостероновая система у пациентов с септическим шоком (обзор литературы)

Л. Л. ПЛОТКИН*

Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 11.05.2025 г.; дата рецензирования 24.06.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – обобщить современные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с септическим шоком (СШ) и выделить показания для применения ангиотензина II в комплексе интенсивной терапии СШ.

Материалы и методы. Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки. Он ограничен опубликованными статьями с 1 января 1991 г. по 1 мая 2025 г. Критериями выбора были исследования, посвященные физиологии и патофизиологии РААС в эксперименте и клинике при СШ. Отбор клинических исследований проводили при соответствии следующим условиям: пациенты старше 18 лет с СШ; представлены данные о дозе всех применяемых вазопрессоров и влиянии ангиотензина II на клиническое течение СШ; указаны осложнения, вызванные его применением.

Результаты. В результате поиска было найдено 58 публикаций, посвященных изучению состояния РААС у пациентов с СШ и применению ангиотензина II. Из них 44 (76%) исследования и метаанализа соответствовали критериям включения. Все публикации продемонстрировали роль РААС в патофизиологии развития СШ. В большей части исследований показана эффективность применения ангиотензина II, заключающаяся в снижении доз вазопрессоров на фоне его применения, что позволило купировать рефрактерный шок, а также сократить время проведения заместительной почечной терапии. Однако применение ангиотензина II может вызвать тромбозомболические осложнения, описанные в некоторых публикациях.

Выводы. Остаются нерешенные вопросы, касающиеся применения ангиотензина II при СШ. Применение ангиотензина II является перспективной вазопрессорной терапией СШ, но эти публикации немногочисленны и с не большой выборкой, что требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: септический шок, ренин – ангиотензин – альдостероновая система, ангиотензин II

Для цитирования: Плоткин Л. Л. Ренин – ангиотензин – альдостероновая система у пациентов с септическим шоком (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 132–141. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-132-141>.

Renin – angiotensin – aldosterone system in patients with septic shock (literature review)

LEONARD L. PLOTKIN*

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Received 11.05.2025; review date 24.06.2025

ABSTRACT

The objective was to summarize current data on the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with septic shock (SS) and to highlight indications for the use of Angiotensin II in the complex of intensive care of septic shock

Materials and methods. The literature search was conducted in the MEDLINE, Embase, and Cochrane Library databases. It was limited to articles published from January 1, 1991 to May 1, 2025. The selection criteria were studies on the physiology and pathophysiology of the renin-angiotensin-aldosterone system in the experiment and clinic in septic shock. The selection of clinical studies was carried out in patients over 18 years of age with septic shock if they presented data on the dose of all vasopressors used, the effect of Angiotensin II on the clinical course of septic shock and indicated complications caused by its use.

Result. The search yielded 58 publications devoted to the study of the RAAS state in patients with septic shock and the use of Angiotensin II. Of these, 44 (76%) studies and meta-analyses met the inclusion criteria. All publications demonstrated the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathophysiology of septic shock development and the effectiveness (in most studies) of reducing the doses of vasopressors, which made it possible to overcome refractory shock and reduce the duration of renal replacement therapy. However, thromboembolic disorders described in some publications may complicate the use of Angiotensin II.

Conclusions. Various unresolved issues remain regarding the use of Angiotensin II in septic shock. Although published data suggest that Angiotensin II is a promising vasopressor therapy for septic shock, they are few and small in sample size, requiring further study.

Keywords: septic shock, renin-angiotensin-aldosterone system, Angiotensin II

For citation: Plotkin L. L. Renin – angiotensin – aldosterone system in patients with septic shock (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 132–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-132-141>.

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

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

Введение

Септический шок (СШ) — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопрово-

ждающийся высоким риском летального исхода. СШ диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной 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. [3].

Согласно J.-L. Vincent et al. (2019), среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота встречаемости СШ в Европе и Северной Америке составляет 10,4% [38]. В ОРИТ России, согласно единственному исследованию РИОРИТА, опубликованному в 2011 г., СШ развивается у 20,2% пациентов с инфекциями [2].

Ключевыми методами интенсивной терапии СШ (Sepsis Campaign Bundle) являются: антибактериальная терапия, контроль источника инфекции, инфузионная терапия и применение норадреналина [25]. Однако применение норадреналина может привести к определенным осложнениям: тахикардии, аритмии, ишемии дистальных отделов конечностей, мезентериальной ишемии. Поэтому последнее десятилетие посвящено изучению некатехоламиновых вазопрессоров (вазопрессину, метиленовому синему, цианокобаламину, ангиотензину II), как альтернативной терапии СШ. Предложение о применении ангиотензина II было следствием изучения состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с сепсисом и СШ.

Цель обзора – обобщить современные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой у пациентов с септическим шоком и выделить показания для применения ангиотензина II в комплексе интенсивной терапии септического шока.

Материалы и методы

Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки. Он ограничен опубликованными статьями с 1 января 1991 г. по 1 мая 2025 г. Единственное исследование, которое приводится в обзоре и не вошедшее в этот период, датируется 1980 г. [42]. Включены обзорные исследования у пациентов старше 18 лет с СШ, если в них представлены данные о состоянии РААС и применении ангиотензина II (АТ II), указаны сведения о частоте и смертности от СШ, а также объеме и эффективности интенсивной терапии. Исследования должны быть с количеством пациентов более 40, а для оценки смертности – более 15. Исключены тезисы докладов, обзоры, систематические обзоры и исследования, индексируемые в виде тематических отчетов, редакционных статей и писем. В качестве диагностических критериев септического шока (SEPSIS 3) приняты: артериальная гипотензия, потребность в применении вазопрессоров, увеличение уровня лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [3, 17].

Результаты и обсуждение

В результате поиска было найдено 58 публикаций, посвященных изучению состояния РААС у пациентов с сепсисом и СШ, и применению АТ II у группы

пациентов с СШ. Из них 44 (76%) исследований и метаанализа соответствовали критериям включения.

Физиология и патофизиология ренин – ангиотензин – альдостероновой системы у пациентов с септическим шоком. Что такое РААС? Ренин – ангиотензин – альдостероновая система представляет собой каскад биохимических реакций, итогом которых является повышение уровня биологически активного октапептида – ангиотензина II. Ренин – фермент, синтезируемый юктагломерулярными клетками приносящих артериол. Ренин расщепляет циркулирующий в крови ангиотензиноген (полипептид, синтезируемый в печени) на декапептид ангиотензин I. От него, в свою очередь, отщепляются две аминокислоты ангиотензин-превращающего фермента, который синтезируется эндотелиальными клетками легких и почек и, в конечном итоге, образуется АТ II. Сами по себе ренин, АТ I и ангиотензин-превращающий фермент практически не обладают биологической активностью. Активным пептидом является АТ II, мощный вазоконстриктор, стимулирующий выделение альдостерона и канальцевую реабсорбцию натрия. Активация РААС может быть связана со снижением перфузионного давления в почках, уменьшением поступления натрия к плотному пятну, стимуляцией симпатических нервов почки. Первая причина развивается за счет активации барорецепторов, что приводит к секреции ренина. Гипонатриемия также стимулирует синтез ренина, как и активация симпатической системы. Когда организм нуждается в сохранении натрия, РААС уменьшает фильтрацию этого электролита, повышает периферическое сопротивление сосудов [1].

Что такое альдостерон? Альдостерон – это минералокортикоид, синтезируемый клубочковой зоной надпочечников. Синтез и секреция альдостерона происходит при повышении уровня АТ II или внеклеточного калия. Альдостерон повышает секрецию калия и уменьшает секрецию натрия [1].

G. D. Nethathe et al. (2022) описали гиперренинемический гипоальдостеронизм у субпопуляции пациентов в критическом состоянии, с нарушенной реакцией альдостерона на повышенный уровень ренина [28]. В свете недавней демонстрации значительного уменьшения показателей смертности, связанного с дополнительным лечением глюкокортикоидами в сочетании с флудрокортизоном при СШ, и предположения, что ангиотензин II эффективен при лечении вазодилаторного шока, было показано, что уровень альдостерона, как и кортизола, повышается при септическом и геморрагическом шоках. Обнаружение высокого уровня ренина и низкого уровня альдостерона с отношением активности альдостерона к активности ренина плазмы ниже двух, вероятно, означает потерю контроля отрицательной обратной связи системы РААС. В соответствии с этим, авторы предлагают термин «критическая болезнь, связанная с минералокортикоидной недостаточностью», как более подходящее описание

нарушенной реакции альдостерона на повышение уровня ренина, наблюдаемой у этой группы пациентов. Было показано, что фармакологические агенты, такие как гепарин, адреналин и дофамин, а также предсердный натрийуретический пептид, моделируют секрецию альдостерона. В отличие от кортизола, альдостерон не связан с белками плазмы, что делает его менее подверженным изменениям концентрации белков плазмы, которые наблюдаются при критических заболеваниях [43]. Эффекты альдостерона опосредуются через минералокортикоидные и неминералокортикоидные рецепторы и, как считается, регулируются как геномными, так и негеномными механизмами. Напротив, острая активация РААС, а также нейрогормональные механизмы альдостерона, которые наблюдаются в острой фазе септического или геморрагического шока, являются компенсаторными компонентами острой реакции на стресс и связаны с плохими результатами. Действительно, есть данные, позволяющие предположить, что существует популяция пациентов с вазодилаторным шоком, резистентным к катехоламинам, с высоким уровнем ренина, у которых потенциально может быть полезна терапия, модулирующая РААС, а именно ангиотензин II [28].

Согласно публикации E. Antonucci et al. (2017), РААС эволюционно сохранялась на протяжении сотен миллионов лет [4]. Она обладает плеiotропными эффектами и действует на трех различных уровнях организма: тканевом (аутокринном и паракринном), клеточном (интракринном) и системном (эндокринном). На тканевом уровне синтез АТ II происходит в интерстициальном пространстве из компонентов, вырабатываемых в той же ткани. Тканевая РААС может использовать для синтеза АТ II и другие ферменты, помимо ренина, такие как катепсины и химазу, и действует локально аутокринным/паракринным образом. Клеточная РААС определяется синтезом АТ II внутри клетки либо в секреторных пузырьках (секреторная РААС), либо в других клеточных регионах или органеллах. Внутриклеточный АТ II локализуется в цитоплазме, митохондриях и ядрах различных тканей (миоциты, сосудистые гладкомышечные клетки, фибробласты и клетки почек). На системном, эндокринном уровне, гиповолемия и снижение среднего артериального давления (АД_{ср.}) вызывают высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток почечной афферентной артериолы в системный кровоток. При стимуляции ренина, ангиотензиногена, циркулирующего α_2 -глобулина, вырабатываемого в основном печенью, образуется ангиотензин I. Ангиотензин I превращается в ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который преимущественно экспрессируется в легочной микроциркуляции, а также в плазме и эндотелии системного кровообращения. Под действием конвертирующих ферментов АПФ-1 и АПФ-2 синтезируются два основных эффектора – ангиотензин I (АТ I) и ангиотензин II, которые, в свою

очередь, моделируют свою собственную активность. В частности, АТ II расщепляется от АТ I дипептидазой АПФ, а затем катализируется монопептидазой АПФ-2 в АТ 1–7. С одной стороны, АТ 1–7 играет установленную роль на клеточном уровне как антиапоптотический, противовоспалительный, сосудорасширяющий агент посредством его взаимодействия с рецепторами Mas. В экспериментальном исследовании обнаружили, что АТ 1–7 (доза до 100 нмоль/л) может снижать пролиферацию и миграцию в гладкомышечных клетках сосудов, вызванную АТ II [49]. Ангиотензин II выполняет свою физиологическую функцию, связываясь со специфическими рецепторами, сопряженными с G-белком: АТ-R1 и АТ-R2. Эти рецепторы расположены в почках, сердце, мозге, надпочечниках, скелетных мышцах, а также на иммунных клетках, таких как мононуклеарные клетки периферической крови и лимфоциты. Ключевые гемодинамические эффекты, опосредованные активацией рецепторов АТ II, включают вазоконстрикцию, секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечников, высвобождение вазопрессина и ремоделирование функции сердца [49]. Другие эффекты включают увеличение сосудистой проницаемости, опосредованное лейкотриеном C₄, простагландином E₂, простаглицлином и фактором роста эндотелия сосудов, а также стимуляцию миграции воспалительных клеток и выработку других медиаторов воспаления (например, молекул адгезии – межклеточной молекулы адгезии-1 и молекулы адгезии сосудистых клеток-1, а также цитокинов) [34]. Сниженная реакция на эндогенный ангиотензин II при вазоплегии, вызванной сепсисом, может быть связана с aberrантной активацией РААС, которая стимулирует провоспалительный ответ, увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов, и которая, в свою очередь, подавляет экспрессию рецепторов АТ I. Более того, чрезмерная системная стимуляция синтетазы оксида азота, синтеза простагландинов и активация АТФ-чувствительных калиевых каналов с последующим снижением поступления ионов кальция в сосуды являются предполагаемыми механизмами снижения чувствительности к вазопрессорам [30].

Существуют публикации о влиянии АТ II не только на системное кровообращение, но и на другие органы. Так, известно, что АПФ в основном (90%) активируется в легочных капиллярах. У пациентов с поврежденным легочным эндотелием, например, при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), можно ожидать снижение активности АПФ легочных капилляров, что ухудшает выработку АТ II. СШ и ОРДС часто существуют вместе и неспособность легких преобразовывать АТ I в АТ II может способствовать развитию рефрактерного СШ, при котором может быть применен экзогенный АТ II. Однако АТ II может ухудшить функцию легких при ОРДС [6]. Два исследования на животных показали, что внесосудистый АТ II был повышен в бронхоальвеолярной жидкости при ОРДС с дис-

балансом между АТ II (высокие концентрации) и АТ 1–7 (низкие концентрации) [35, 47]. В одном из двух исследований авторы также обнаружили, что высокая доза АТ 1–7 ($60 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) снижала количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярном лаваже [35]. Недавние исследования выявили роль некоторых компонентов контррегуляторной оси классической РААС, называемых альтернативной РААС. К ним относят АПФ-2 и АТ-(1–7), которые могут моделировать РААС во многих критических ситуациях. В случаях шока они участвуют в деградации ангиотензина и опиоидных пептидов. Эта ситуация может быть связана с острым повреждением почек и увеличением смертности. Доклинические исследования проверили возможность их нейтрализации. Было показано, что АТ-(1–7) предотвращает развитие СШ и улучшает результаты в экспериментальных моделях сепсиса. АТ-(1–7) был протестирован в экспериментальных моделях острого повреждения легких и в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с гипоксемией, связанной с COVID-19. В целом, альтернативная РААС, по-видимому, играет роль в патогенезе заболевания у пациентов в критическом состоянии, и модуляция альтернативной РААС может улучшить результаты лечения [12]. Интересно, что непрерывная инфузия антагониста АТ II, АТ-(1–7) снижала фиброз легких и защищала от экспериментального острого повреждения легких, что предполагает потенциальную пользу от инфузии АТ-(1–7), а не АТ II в этой ситуации [35].

Кроме того, описано влияние АТ II на функцию почек. Он увеличивает эфферентное почечное сосудистое сопротивление, что способствует повышению внутриклубочкового давления, снижению общего почечного кровотока и увеличению фракции фильтрации [16]. Можно ожидать, что почечные эффекты АТ II заключаются в увеличении доставки фильтрата и растворенных веществ в канальцы с одновременным снижением доставки кислорода в мозговое вещество, что может ухудшить соотношение VO_2/DO_2 на уровне канальцев в мозговом веществе почки, способствуя ишемии и острому канальцевому некрозу. Однако юкстамедуллярные клубочки (основной порт входа крови, поступающей в мозговое вещество почек) имеют специально адаптированные артериолы с ослабленной реакцией на АТ II по сравнению с другими гломерулярными артериолами. Этот механизм может, в конечном итоге, предотвратить нежелательную почечную ишемию и скорее способствовать улучшению функции почек в ответ на экзогенный АТ II при СШ [16].

Ангиотензин II и печень. Ангиотензиноген в основном вырабатывается печенью и его системный уровень снижен у пациентов с циррозом. Хотя была выдвинута гипотеза, что снижение эффективного циркулирующего объема у пациентов с циррозом приводит к активации РААС, но это не было подтверждено клиническими исследованиями [42]. Неспособность цирротической печени вырабатывать

ангиотензиноген во время рефрактерного шока может привести к потенциальной пользе введения экзогенного АТ II в этой подгруппе пациентов.

По данным W. Miesbach (2020), АТ II увеличивает образование тромбина и ухудшает фибринолиз [26]. Повышенные уровни этих веществ были тесно связаны с вирусной нагрузкой и повреждением легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Одной из причин развития нарушений свертывания крови у пациентов с COVID-19 является активация АТ II. Кроме того, были изучены эффекты активации ангиотензин I рецепторов (АТ1R) на развитие воспаления и иммунную функцию. Авторы показали, что активация АТ1R модулирует воспаление и врожденную иммунную функцию при сепсисе и СШ. Активация миелоидных клеток через АТ1R приводит к продукции активных форм кислорода, активации NF-κB, продукции провоспалительных цитокинов и интерферона. После стимуляции липополисахаридом продукция фактора некроза опухоли и белка-ингибитора макрофагов увеличивается через 24 часа, тогда как через 48 часов продукция фактора некроза опухоли, интерлейкинов – 6, 1, 10 и белка ингибитора макрофагов снижается, что предполагает динамическую роль АТ1R в модуляции иммунного ответа во время сепсиса [20]. Следует отметить, что некоторые модели СШ на животных предполагали, что блокирование АТ1R с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина может уменьшить воспаление и улучшить выживаемость [13, 23]. Однако одно из рандомизированных исследований показало больший вред, связанный с применением блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID, по сравнению с плацебо [44].

Применение ангиотензина II у пациентов с септическим шоком. Первые публикации о применении АТ II были посвящены оценке его клинической эффективности [36, 45]. Первый клинический отчет о применении АТ II был опубликован в 1991 г. [36], авторы протестировали использование АТ II у женщины с пневмококковой септициемией и последующим рефрактерным шоком с дисфункцией миокарда. Несмотря на лечение высокими дозами норадреналина и инотропной поддержкой добутамином, у нее сохранялась рефрактерная гипотензия. Инфузия АТ II была начата со скоростью 5 мкг/мин, а затем увеличена до 20 мкг/мин с быстрым увеличением АДср. и снижением доз норадреналина. В последующей публикации был представлен отчет о случае эффективного использования АТ II у беременной с рефрактерным СШ на фоне пневмонии, вызванной *Enterobacter cloacae*, что привело к ОРДС и бактериемии [45]. Авторы начали вводить АТ II с дозы 8 мкг/мин и увеличили дозу до максимальной 22,5 мкг/мин. Интересно, что эта пациентка страдала волчаночным нефритом и изначально лечилась лабеталолом от тяжелой гипертензии вплоть до того времени, когда у нее развился СШ. Вполне вероятно, что терапия β-блокаторами снижала системный ответ на норадреналин.

В 2009 г. экспериментальная работа на овцах с грамотрицательным сепсисом позволила обосновать концепцию, согласно которой развитие СШ может быть частично обусловлено поражением выносящих артериол и вазодилатацией. Авторы сообщили о заметном положительном эффекте инфузии АТ II на функцию почек [39]. Эти описанные механизмы АТ II привели к пилотным исследованиям на людях [15], а затем к коммерческому синтезу препарата АТ II [5]. Препарат сейчас одобрен комитетом по контролю над лекарственными препаратами США и Европейским агентством лекарственных средств в качестве вазопрессора второй линии для лечения рефрактерного к катехоламинам вазодилаторного шока. В конце 2020 г. его использовали для поддержки артериального давления среди пациентов с гипотонией при COVID-19 [9] и теперь также используют у кардиохирургических пациентов [20, 27].

Одна из часто цитируемых клинических публикаций, посвященных применению АТ II, названа ATHOS. Это рандомизированное контролируемое клиническое исследование II фазы, в котором анализировали роль АТ II в лечении распределительного шока и искали оптимальные дозы этого препарата [15]. 20 пациентов с СШ были рандомизированы для получения либо АТ II ($n = 10$), либо плацебо ($n = 10$). Ангиотензин II вводили в начальной дозе $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в дополнение к стандартной терапии СШ (норадреналин в сочетании с вазопрессином или адреналином). Ангиотензин II вводили в течение 6 часов с почасовой корректировкой доз (минимум $5 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, максимум $40 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) для достижения АДср. 65 мм рт. ст. Все, кроме одного пациента, получали вазопрессин в фиксированных дозах ($0,02\text{--}0,08 \text{ ед./мин}$) во время исследования. По сравнению с группой плацебо, применение АТ II привело к значительному снижению потребности в норадреналине (средняя часовая доза для плацебо – $27,6 \pm 29,3 \text{ мкг/мин}$ против $7,4 \pm 12,4 \text{ мкг/мин}$ в основной группе, $p = 0,06$). После прекращения введения АТ II потребность в норадреналине вернулась к уровню до его введения. Показатель 30-дневной смертности в двух группах был одинаковым для когорты АТ II и когорты плацебо (50% против 60%, $p = 1,00$). Интересно, что два пациента были исключительно чувствительны к АТ II, у них отмечено повышение артериального давления при минимальной дозе АТ II, несмотря на отмену норадреналина. Это пилотное исследование показало безопасность АТ II при шоке в дополнение к норадреналину и вазопрессину. В любом случае, одноцентровой характер исследования и небольшое количество пациентов исключили какие-либо окончательные выводы [15].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный E. Hourgia et al. (2024), был направлен на анализ существующей литературы об эффективности применения АТ II при распределительном шоке [46]. Первичным результатом метаанализа была смертность от всех причин. Авторы использовали модель случайных эффектов для расчета

объединенного отношения рисков (RR) и 95% доверительных интервалов (CI). Объединив данные 1555 пациентов, включенных в 10 исследований, авторы обнаружили, что смертность от всех причин была схожей среди пациентов, получавших АТ II, и контрольной группы (RR = 1,02; 95% ДИ: $0,89\text{--}1,16$, $p = 0,81$). Снижение дозы норадреналина через 3 часа после начала лечения было больше среди пациентов, получавших АТ II (MD = $-0,06$; 95% ДИ: $-0,11\text{--}0,02$, $p = 0,008$), побочных эффектов среди пациентов, получавших АТ II, не регистрировали. Авторы сделали выводы о том, что хотя АТ II не снизил смертность среди пациентов с распределительным шоком, он позволил значительно снизить дополнительную дозу вазопрессоров через 3 часа, без увеличения числа зарегистрированных нежелательных явлений, что делает его альтернативой для минимизации воздействия катехоламинов и их нежелательных эффектов [46].

M. C. Chappell et al. (2024) показали, что активация РААС является ранним событием у пациентов с сепсисом, а повышенный уровень циркулирующего ренина лучше, чем лактат, предсказывает летальный исход [14]. Они постулировали, что более низкие концентрации ангиотензиногена могут отражать дисфункцию РААС, характеризующуюся высокими концентрациями ренина, но ослабленной генерацией АТ II, которая непропорциональна высокому ответу ренина и может поставить под угрозу адекватную поддержку артериального давления и перфузию тканей у пациентов с СШ. Исследование VICTAS сравнило влияние уровня сывороточного ангиотензиногена, лактата и ренина на смертность в когорте пациентов с СШ с помощью соотношения чувствительности и специфичности (ROC-анализ) и построения кривой Каплана – Майера [14]. Концентрация сывороточного ангиотензиногена была сильнее связана с 30-дневной смертностью, чем концентрации сывороточного ренина или лактата у пациентов с СШ. Более того, клиническая оценка ангиотензиногена может иметь явные преимущества по сравнению с типичными измерениями ренина. Она может потенциально способствовать более точным терапевтическим подходам (включая экзогенный ангиотензин II) для восстановления функции РААС и улучшения результатов лечения пациентов.

В исследовании ATHOS 3 344 пациента с вазодилаторным шоком (подавляющее большинство из которых были с сепсисом) рандомизированы в группы АТ II или плацебо с продолжением применения вазопрессоров [18]. Было отмечено значительное повышение артериального давления примерно у 70% пациентов, рандомизированных для получения АТ II, при этом АДср. выросло до 75 мм рт. ст. или на 10 мм рт. ст. выше исходного уровня по сравнению с 23% в группе плацебо. Кроме того, дозы фонового использования катехоламинов были значительно снижены у пациентов, получавших АТ II [18]. Анализ постфактум данных исследования ATHOS 3 показал, что у пациентов с вазодилаторным шоком, получавших

заместительную почечную терапию (ЗПТ) во время рандомизации, наблюдалась лучшая выживаемость и более короткая продолжительность ЗПТ при лечении АТ II по сравнению с группой, где применяли только норадреналин [33, 37].

A. Chaba et al. (2025) провели постфактум-анализ исследования ATHOS-3, в котором оценивали АТ II или плацебо у пациентов с рефрактерным вазодилаторным шоком в сочетании с острым почечным повреждением различной степени тяжести [13]. Авторы оценили 28-дневную смертность в качестве первичного результата. Кроме того, они изучили реакцию АДср. и дни жизни без ЗПТ до 7-го дня в качестве вторичного результата. В результате из 321 пациентов у 203 (63%) было диагностировано острое почечное повреждение, причем чаще всего (67%) на 3 стадии. Медианный возраст составил 63 года; 58% пациентов умерли (53% с АТ II против 63% с плацебо, RR = 0,75, 95% ДИ [0,52–1,08], $p = 0,121$). Однако среди пациентов с острым почечным повреждением 3 стадии применение АТ II было связано со значительно более низкой смертностью (48% против 67%, OR = 0,57, 95% ДИ [0,36–0,91], $p = 0,024$). Кроме того, в этой подгруппе, по сравнению с плацебо, пациенты, получавшие АТ II, с большей вероятностью достигали ответа АДср. ($p < 0,001$) и меньшее время нуждались в ЗПТ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с плацебо, у пациентов с катехоламин-резистентным вазодилаторным шоком и острым почечным повреждением 3 стадии применение АТ II связано с более низким показателем 28-дневной смертности, большей вероятностью ответа АДср. и меньшей длительностью ЗПТ.

Пациенты с терминальной печеночной недостаточностью (MELD ≥ 30 баллов) были исключены из исследования ATHOS-3. Тем не менее, не было никакой разницы в нежелательных явлениях, связанных с печенью, между группами АТ II и плацебо [18]. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики АТ II, дисфункция печени вряд ли имеет отношение к его безопасности и эффективности. Безопасность и эффективность лечения АТ II у пациентов с трансплантацией печени изучается [7].

По данным D. E. Leisman et al. (2023), введение ангиотензина II было связано с улучшенной оксигенацией по сравнению с плацебо среди пациентов с ОРДС и вазодилаторным шоком [21]. Потенциальные основные механизмы АТ II включают эффекты сбережения катехоламинов и улучшение соответствия V/Q. Эти результаты подтверждают предыдущие наблюдения положительного влияния АТ II на артериальное давление и газообмен у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 [31]. Ретроспективное многоцентровое исследование пациентов, которым требуется механическая поддержка кровообращения при сердечной недостаточности, также показало, что АТ II повышает АДср. и снижает потребность в вазопрессорах без отрицательного влияния на сердечную функцию или легочное давление [39]. Следует отметить,

что авторы рекомендуют врачам сохранять осторожность при использовании АТ II у пациентов с низким сердечным выбросом или признаками неадекватной доставки кислорода (т. е. низкой центральной венозной сатурации).

D. E. Leisman et al. (2024) провели на основании имеющихся данных анализ подгрупп исследования ATHOS-3 и показали, что прием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина до развития СШ по-разному изменяет ответ на лечение АТ II при вазодилаторном шоке [22]. Предшествующее воздействие ингибиторов АПФ, приводящее к дисфункции АПФ и меньшей продукции АТ II, было связано с повышенной реактивностью АТ II. Напротив, воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина, приводящее к блокаде рецепторов АТ II, было связано со сниженной реактивностью. Среди пациентов, получавших АТ II в исследовании ARAMIS-1, было показано, что воздействие ингибиторов РААС связано с более высокими исходными уровнями ренина [29]. Такой высокий уровень ренина был, в свою очередь, связан со сниженной реактивностью АТ II при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина. Повышенный уровень ренина через 24 часа, несмотря на инфузию АТ II, у данной группы пациентов был связан с увеличением длительности применения ЗПТ и сокращением продолжительности жизни.

Исследование ATHOS-3 [18] было оценено M. Legrand et al. (2024) [24], которые утверждают, что после этого исследования наблюдалось заметное улучшение понимания патофизиологии и тонкостей РААС при септическом вазодилаторном шоке и его реакции на терапию, роли ренина, выбора целевых групп и раннего выявления вероятных ответчиков. Авторы представляют резюме отчета многопрофильной экспертной группы с современными рекомендациями для врачей относительно РААС при СШ. Они обсуждают потенциальное использование экзогенного АТ II в качестве вазопрессора и дают рекомендации относительно отбора пациентов и методов лечения.

Экспертная группа согласна с тем, что раннее начало применения вторичных и третичных вазопрессоров полезно. Основываясь на исследовании ATHOS-3, они предлагают рассмотреть возможность начала применения АТ II у пациентов, получающих вазопрессоры в эквивалентной дозе норадреналина более $0,2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение как минимум 6 часов [41]. Начало применения АТ II в более низкой дозе на фоне введения норадреналина в течение более короткого периода времени может быть рассмотрено при шоке с быстро увеличивающимися дозами норадреналина, вазопрессина и других вазоактивных агентов. Эксперты предлагают следовать протоколу титрования ATHOS 3. Обычная начальная доза АТ II составляет $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ с небольшими титрованиями по $5 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ каждые 5 мин для поддержания АДср. на уровне 65 мм рт. ст. или выше. В целом, они предлагают использовать фоновый ответ на введение норадреналина. Если скорость норадреналина можно значительно снизить,

то предлагается оставить дозу АТ II на уровне $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Если потребность в норадреналине увеличивается, то необходимо увеличивать дозу АТ II на $10 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (текущая инструкция по применению предполагает максимум $80 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение максимум 3 часов). Важно отметить, что в исследовании ATHOS-3 максимальная скорость введения была эквивалентна дозе $200 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение первых 3 часов и $40 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение последующих часов. Однако рекомендации экспертов по дозировке основаны на аннотации в упаковке препарата, утвержденные FDA. Если АДср. остается низким, несмотря на максимальную дозу АТ II, эксперты рекомендуют исключить и скорректировать недавно развившуюся сердечную дисфункцию или гиповолемию, и увеличить другие фоновые вазопрессоры в случае сохраняющейся гипотонии из-за вазоплегии. Тест на «ангиотензин II» быстро дифференцирует на группы отвечающих и не отвечающих пациентов. Авторы указали на то, что нежелательные явления были численно меньше в группе АТ II по сравнению с группой плацебо ($87,1\%$ против $91,5\%$). Более того, нежелательные явления также возникали реже в группе АТ II ($14,1\%$ против $21,5\%$). Одним из нежелательных осложнений применения АТ II является тромбоэмболия. Недавний систематический обзор не смог связать или опровергнуть риск тромбозов в случае применения АТ II [10]. Согласно мнению экспертов, продолжительность инфузии АТ II не должна превышать 7 дней и, как ожидается, составит около 48 часов для большинства пациентов. В настоящее время клинические данные не содержат конкретной схемы снижения дозы, а также информации относительно того, какой вазопрессор следует уменьшить в первую очередь. Тем не менее, необходимы клинические рекомендации, поскольку это актуально для каждого пациента, получающего лечение АТ II. Например, экспертная группа предлагает, чтобы у пациентов, получающих норадреналин и АТ II, при улучшении гемодинамики вначале следует снизить скорость инфузии норадреналина до уровня, который считают безопасным или приемлемым (например, $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$). Затем скорость инфузии АТ II следует уменьшать с шагом $5 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ до тех пор, пока скорость инфузии норадреналина остается такой же безопасной или приемлемой. Если на каком-либо этапе скорость инфузии норадреналина необходимо снова увеличить (например, более $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), дозу АТ II не следует снижать дальше или следует возобновить предыдущую (более высокую) скорость инфузии [24].

D. E. Leisman et al. (2025) показали, что определение уровня ренина в плазме пациента позволяет идентифицировать подгруппы вазодилаторного шока, которые имеют как более высокий риск смерти, так и большую вероятность получения пользы от лечения АТ II [23]. Однако лабораторное определение ренина часто недоступно. Поэтому немедленный вазопрессорный ответ на применение АТ II будет логически связан с последующим терапевтическим

эффектом. Авторы провели вторичный анализ исследования ATHOS-3, чтобы установить стандартизированный индекс для оценки чувствительности к АТ II. Основной переменной, представляющей интерес, была начальная чувствительность к терапии АТ II, которую они стремились количественно оценить как изменения АДср. относительно дозы АТ II, необходимой для получения этого изменения. Для практической реализации этой концепции авторы рассчитали начальный индекс ответа на терапию АТ II (AIMRITE), который определили как:

$$\text{AIMRITE} = \text{ср.АД}_{1 \text{ час}} - \text{ср.АД}_0 / \text{доза АТ II}_{1 \text{ час}}$$

В частности, в исследовании ATHOS-3, инфузию исследуемого препарата начинали с $20 \text{ нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ и титровали в течение первых 3 часов для достижения АДср. равного или выше 75 мм рт. ст. , или увеличения этого показателя на 10 мм рт. ст. от исходного уровня, при сохранении постоянных доз других вазопрессоров. После этого исследуемый препарат и другие вазопрессоры титровали по усмотрению лечащих врачей для поддержания АДср. в диапазоне от 65 до 75 мм рт. ст. В течение 48 часов инфузию АТ II прекращали в соответствии с указанным в протоколе процессом постепенного снижения, однако могли и продолжать до 7 дней по усмотрению врача. Для расчета индекса AIMRITE был выбран 1 час, поскольку эта временная точка уравнивала чрезвычайно короткий интервал после начала терапии в пределах окна, где фоновые вазопрессоры поддерживались в постоянной дозе, при этом оставалось время для титрования до минимальной дозы АТ II, необходимой для достижения целевого АДср. Определение AIMRITE показало, что больные, у которых АДср. не увеличивается, не могут быть классифицированы как пациенты, реагирующие на АТ II. Более высокие значения индекса AIMRITE указывает на большую восприимчивость к АТ II.

В результате этого исследования из 158 пациентов, получивших плацебо, как и ожидалось, у 157 (99%) был AIMRITE менее $0,90 \text{ мм рт. ст.} / \text{нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (медиана AIMRITE $0,02$; IQR – $0,03$ – $0,10$). Напротив, у 163 пациентов, получивших АТ II, медианой AIMRITE был $1,43 \text{ мм рт. ст.} / \text{нг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (IQR $0,35$ – $2,83$). Из них 97 (60%) были восприимчивы (медиана AIMRITE $2,55$; IQR $1,66$ – $4,12$) и 66 (40%) были резистентными к введению АТ II (медиана AIMRITE $0,24$; IQR $0,10$ – $0,52$). Каждое увеличение AIMRITE на 1,0 единицы было связано с 16% снижением риска смерти (HR: $0,84$ [95% ДИ $0,74$ – $0,95$], $p = 0,0062$). У восприимчивых пациентов риск летального исхода был вдвое ниже, чем у резистентных пациентов (HR: $0,58$ [95% ДИ $0,32$ – $0,78$], $p = 0,0026$) и пациентов, получивших плацебо (HR $0,58$ [95% ДИ $0,40$ – $0,86$], $p = 0,0064$). У резистентных пациентов риск летального исхода был аналогичен плацебо (HR $1,17$ [95% ДИ $0,80$ – $1,72$], $p = 0,41$). По сравнению с больными, у которых была резистентность к АТ II, у пациентов без резистентности к АТ II отмечены более низкие исходные показатели ренина. При стратификации

по исходному уровню ренина смертность была самой высокой у пациентов с резистентностью к плацебо и с высоким уровнем ренина (69%) и у пациентов, у которых была резистентность к АТ II, с низким уровнем ренина (61%) [11, 23].

Отсутствие побочных эффектов (тромбозов, персистенции инфекционного процесса) после применения АТ II у 16 пациентов с рефрактерным шоком и с оценкой по шкале SOFA 16,5 (15,8–20,0) баллов было показано в публикации A. Wong et al. (2019) [44].

Однако исследователи из Италии D. Kasugai et al. (2019) [19] показали, что применение АТ II у пациентов с вазоплегическим шоком, осложнившимся течением инфекции COVID-19, привело к серьезным нежелательным эффектам. Они имели место у 60,7% ($n = 99$) и 67,1% ($n = 106$) пациентов, получавших, соответственно, АТ II и плацебо, включая венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения (12,9% [$n = 21$] и 5,1% [$n = 8$] соответственно).

Заключение

Остаются различные нерешенные вопросы, касающиеся применения АТ II при рефрактерном СШ. Результаты доступных публикаций вносят определенный оптимизм в возможность применения АТ II у пациентов с СШ. Однако они не многочисленны и с малой выборкой пациентов. Существует большой разброс в сообщаемых вводимых дозах АТ II. Не определены четкие оптимальные сроки начала применения АТ II. Микроциркуляторная дисфункция,

вызванная инфузией АТ II во время рефрактерного СШ, никогда не изучалась у людей. Ингибиторы АПФ и блокаторы ренин-ангиотензина были протестированы только на экспериментальных моделях сепсиса. В этих исследованиях, хотя эналаприл и/или лозартан улучшили микроциркуляцию, они не показали положительного влияния на выживаемость, но ухудшили как функцию почек, так и газообмен в легких [23]. В настоящее время чувствительность к АТ II можно лучше всего оценить клинически по повышению АДср. Однако будущие рекомендации по терапии АТ II у отдельных пациентов могут потребовать точных и точечных анализов биомаркеров (активный ренин, АПФ, концентрацию ангиотензина (1–7), АТ II и соотношение АТ (1–7)/АТ II) для выделения субпопуляции больных с СШ, у которых целесообразно применение АТ II. Анализ исследования VICTAS показал, что пациенты с высоким исходным уровнем ренина (по сравнению со средним значением в популяции) имели худшую общую вероятность выживания по сравнению с пациентами с низким исходным уровнем ренина или его снижением [8]. Изменения в компонентах РААС после начала лечения АТ II также могут предсказывать терапевтическую эффективность по клиническим конечным точкам [5]. Концентрация ренина в сыворотке заметно повышается при СШ, резистентном к катехоламинам. Таким образом, определение исходного уровня ренина в плазме может выявить пациентов, для которых лечение АТ II будет целесообразным [48].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author declares that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рафф Г. Секреты физиологии. М. – СПб: «Издательство БИНОМ» – 2001. – 448 с.
2. Руднов А. В., Бельский Д. В., Дехнич А. В. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.
3. Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. – 158 с.
4. Antonucci E., Gleeson P. J., Annoni F. et al. Angiotensin II in refractory septic shock // SHOCK. – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 560–566. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000807>.
5. Bellomo R., Zarbock A., Landoni G. Angiotensin II // Intensive Care Med. – 2024. – Vol. 50. – P. 279–282. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07290-7>.
6. Bernstein K. E., Ong F. S., Blackwell W. L. et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme // Pharmacol Rev. – 2012. – Vol. 65, № 1. – P. 1–46. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006809>.
7. Bokoch M. P., Tran A. T., Brinson E. L. et al. Angiotensin II in liver transplantation (AngLT-1): protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // BMJ Open. – 2023. – Vol. 13, № 11. – e078713. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078713>.
8. Busse L. W., Schaich C. L., Chappell M. C. et al. Association of active renin content with mortality in critically ill patients: a post hoc analysis of the vitamin C, thiamine, and steroids in sepsis (VICTAS) trial // Crit Care Med. – 2024. – Vol. 52. – P. 441–451. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006095>.
9. Carà G. A., Pasin L., Alborino E. et al. Angiotensin II—a brief review and role in severe SARS-COV-2 Sepsis // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2022. – Vol. 36. – P. 4496–4500. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0802-3>.

REFERENCES

1. Raff G. Secrets of Physiology. Translated from English. Moscow – St. Petersburg, “BINOM Publishing House”, 2001, 448 p. (In Russ.).
2. Rudnov A. V., Belsky D. V., Dekhnic A. V. et al. Infections in the intensive care units of Russia: results of a national multicenter study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 294–303. (In Russ.).
3. Sepsis (in adults). Clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2024, 158 p. (In Russ.).
4. Antonucci E., Gleeson P. J., Annoni F. et al. Angiotensin II in refractory septic shock. *SHOCK*, 2017, vol. 47, no. 5, pp. 560–566. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000807>.
5. Bellomo R., Zarbock A., Landoni G. Angiotensin II. *Intensive Care Med*, 2024, vol. 50, pp. 279–282. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07290-7>.
6. Bernstein K. E., Ong F. S., Blackwell W. L. et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev*, 2012, vol. 65, no. 1, pp. 1–46. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006809>.
7. Bokoch M. P., Tran A. T., Brinson E. L. et al. Angiotensin II in liver transplantation (AngLT-1): protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 2023, vol. 13, no. 11, e078713. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078713>.
8. Busse L. W., Schaich C. L., Chappell M. C. et al. Association of active renin content with mortality in critically ill patients: a post hoc analysis of the vitamin C, thiamine, and steroids in sepsis (VICTAS) trial. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, pp. 441–451. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006095>.
9. Carà G. A., Pasin L., Alborino E. et al. Angiotensin II—a brief review and role in severe SARS-COV-2 Sepsis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 36, pp. 4496–4500. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0802-3>.

10. Caragata R., Johnston S. A., Chan J. W. et al. Angiotensin-II and thrombo-embolic events: a systematic review // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 23. – P. 143–156. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006433>.
11. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications // *Critical Care.* – 2023. – Vol. 27. – P. 453–461. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04739-5>.
12. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic implications // *Curr Opin Crit Care.* – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 607–613. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001092>.
13. Chaba A., Zarbock A., Forni L. et al. Angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock in patients with acute kidney injury: A post hoc analysis of the ATHOS-3 trial // *Shock.* – 2025. – Vol. 63, № 1. – P. 88–93. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002481>.
14. Chappell M. C., Schaic C. L., Busse L. W. et al. Stronger association of intact angiotensinogen with mortality than lactate or renin in critical illness: post-hoc analysis from the VICTAS trial // *Critical Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 333–339. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05120-w>.
15. Chawla L. S., Busse L., Brasha-Mitchell E. et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 534–540. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0534-9>.
16. Denton K. M., Anderson W. P., Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 2. – P. 629–638. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2.R629>.
17. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47. – P. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
18. Khanna A., English S. W., Wang X. S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 419–430. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2>.
19. Kasugai D., Hirakawa A., Ozaki M. et al. Maximum norepinephrine dosage within 24 hours as an indicator of refractory septic shock: a retrospective study // *J Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 27. – P. 325–337. <https://doi.org/885066619860736>.
20. Kotani Y., Belletti A., Filippo D'Amico F. et al. Non-adrenergic vasopressors for vasodilatory shock or perioperative vasoplegia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 439–445. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05212-7>.
21. Leisman D. E., Handisides D. R., Chawla L. S. et al. Angiotensin II treatment is associated with improved oxygenation in ARDS patients with refractory vasodilatory shock // *Ann Intensive Care.* – 2023. – Vol. 13. – P. 128. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01227-5>.
22. Leisman D. E., Handisides D. R., Busse L. W. et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock // *Crit Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 130–138. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04910-6>.
23. Leisman D. E., Wieruszewski P. M., Busse L. W. et al. An index of the initial blood pressure response to angiotensin II treatment and its association with clinical outcomes in vasodilatory shock // *Critical Care.* – 2025. – Vol. 29. – P. 81. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05311-z>.
24. Legrand M., Khann A. K., Ostermann M. et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II // *Critical Care.* – 2024. – Vol. 28. – P. 389–396. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05123-7>.
25. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
26. Miesbach W. Pathological role of angiotensin ii in severe COVID-19 // *Open.* – 2020. – Vol. 4. – P. 2-8.e138-e144. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713678>.
27. Meersch M., Weiss R., Massoth C. et al. The association between angiotensin II and renin kinetics in patients after cardiac surgery // *Anesth Analg.* – 2020. – Vol. 134. – P. 1002–1009. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005953>.
28. Nethathe G. D., Lipman J., Anderson R. et al. CIRM1-a new term for a concept worthy of further exploration: a narrative review // *Ann Transl Med.* – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 646. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-5572>.
29. See E. J., Chaba A., Spano S. et al. Renin levels and angiotensin II responsiveness in vasopressor-dependent hypotension // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 52. – P. 1218–1227. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006273>.
30. Senatore F., Balakumar P. Dysregulation of the renin-angiotensin system in septic shock: Mechanistic insights and application of angiotensin II in clinical management // *Pharmacol Res.* – 2021. – Vol. 174. – P. 105916. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105916>.
10. Caragata R., Johnston S. A., Chan J. W. et al. Angiotensin-II and thrombo-embolic events: a systematic review. *Crit Care Med*, 2024, vol. 23, pp. 143–156. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006433>.
11. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Critical Care*, 2023, vol. 27, pp. 453–461. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04739-5>.
12. Garcia B., Zarbock A., Bellomo R. et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Crit Care*, 2023, vol. 29, no. 6, pp. 607–613. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001092>.
13. Chaba A., Zarbock A., Forni L. et al. Angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock in patients with acute kidney injury: A post hoc analysis of the ATHOS-3 trial. *Shock*, 2025, vol. 63, no. 1, pp. 88–93. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002481>.
14. Chappell M. C., Schaic C. L., Busse L. W. et al. Stronger association of intact angiotensinogen with mortality than lactate or renin in critical illness: post-hoc analysis from the VICTAS trial. *Critical Care*, 2024, vol. 28, pp. 333–339. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05120-w>.
15. Chawla L. S., Busse L., Brasha-Mitchell E. et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 534–540. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0534-9>.
16. Denton K. M., Anderson W. P., Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, vol. 279, no. 2, pp. 629–638. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2.R629>.
17. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, pp. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
18. Khanna A., English S. W., Wang X. S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, pp. 419–430. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2>.
19. Kasugai D., Hirakawa A., Ozaki M. et al. Maximum norepinephrine dosage within 24 hours as an indicator of refractory septic shock: a retrospective study. *J Intensive Care Med*, 2019, vol. 27, pp. 325–337. <https://doi.org/885066619860736>.
20. Kotani Y., Belletti A., Filippo D'Amico F. et al. Non-adrenergic vasopressors for vasodilatory shock or perioperative vasoplegia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*, 2024, vol. 28, pp. 439–445. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05212-7>.
21. Leisman D. E., Handisides D. R., Chawla L. S. et al. Angiotensin II treatment is associated with improved oxygenation in ARDS patients with refractory vasodilatory shock. *Ann Intensive Care*, 2023, vol. 13, P.128. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01227-5>.
22. Leisman D. E., Handisides D. R., Busse L. W. et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock. *Crit Care*, 2024, vol. 28, pp. 130–138. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04910-6>.
23. Leisman D. E., Wieruszewski P. M., Busse L. W. et al. An index of the initial blood pressure response to angiotensin II treatment and its association with clinical outcomes in vasodilatory shock. *Critical Care*, 2025, vol. 29, pp. 81. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05311-z>.
24. Legrand M., Khann A. K., Ostermann M. et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. *Critical Care*, 2024, vol. 28, pp. 389–396. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05123-7>.
25. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*, 2018, vol. 44, pp. 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
26. Miesbach W. Pathological role of angiotensin ii in severe COVID-19. *Open*, 2020, vol. 4, pp. 2-8.e138-e144. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713678>.
27. Meersch M., Weiss R., Massoth C. et al. The association between angiotensin II and renin kinetics in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2020, vol. 134, pp. 1002–1009. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005953>.
28. Nethathe G. D., Lipman J., Anderson R. et al. CIRM1-a new term for a concept worthy of further exploration: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2022, vol. 10, no. 11, pp. 646. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-5572>.
29. See E. J., Chaba A., Spano S. et al. Renin levels and angiotensin II responsiveness in vasopressor-dependent hypotension. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, pp. 1218–1227. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006273>.
30. Senatore F., Balakumar P. Dysregulation of the renin-angiotensin system in septic shock: Mechanistic insights and application of angiotensin II in clinical management. *Pharmacol Res*, 2021, vol. 174, P.105916. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105916>.

31. Serpa N. A., Landoni G., Ostermann M. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19: an international, multicenter, registry-based study // *J Med Virol.* – 2022. – Vol. 94. – P. 2079–2088. <https://doi.org/10.1002/jmv.27592>.
32. 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. – P. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
33. Smith S. E., Newsome A. S., Guo Y. et al. A multicenter observational cohort study of angiotensin II in shock // *J Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 75–82. <https://doi.org/10.1177/0885066620972943>.
34. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 881–900. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00271-6](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00271-6).
35. Supe S., Kohse F., Gembardt F. et al. Therapeutic timewindow for angiotensin-(1-7) in acute lung injury // *Br J Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173, № 10. – P. 1618–1628. <https://doi.org/10.1111/bph.13462>.
36. Thomas V. L., Nielsen M. S. Administration of angiotensin II in refractory septic shock // *Crit Care Med.* – 1991. – Vol. 19, № 8. – P. 1084–1086. <https://doi.org/10.1097/00003246-199108000-00020>.
37. Tumlin J. A., Murugan R., Deane A. M. et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II // *Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 949–957. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003092>.
38. Vincent J.-L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis // *Critical Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 196–208. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>.
39. Wan L., Langenberg C., Bellomo R. et al. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R190. <https://doi.org/10.1186/cc8185>.
40. Wieruszewski P. M., Seelhammer T. G., Barreto E. F. et al. Angiotensin II for vasodilatory hypotension in patients requiring mechanical circulatory support // *J Intensive Care Med.* – 2023. – Vol. 38. – P. 464–471. <https://doi.org/10.1177/08850666221145864>.
41. Wieruszewski P. M., Leone M., Kaas-Hansen B. S. et al. Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 52. – P. 521–530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006176>.
42. Wilkinson S. P., Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis // *Gut.* – 1980. – Vol. 21, № 6. – P. 545–554. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.545>.
43. Williams G. H. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action // *Heart Fail Rev.* – 2005. – Vol. 10. – P. 7–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2343-3>.
44. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A Retro-spective review of angiotensin II use in adult patients with refractory distributive shock // *J Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 3. <https://doi.org/885066619872720>.
45. Wray G. M., Coakley J. H. Severe septic shock unresponsive to noradrenaline // *Lancet.* – 1995. – Vol. 46. – P. 1604. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91933-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91933-3).
46. Xourgia E., Aristomenis E., Athanasios K. C. et al. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: asystematic – revive and meta-analysis // *Shock.* – 2024. – Vol. 62, № 2. – P. 155–164. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002384>.
47. Zambelli V., Bellani G., Borsa R. et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome // *Intensive Care Med Exp.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 44–50. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0044-3>.
48. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19- associated vasodilatory shock: a case series // *Critical Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 227–240. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02928-0>.
49. Zhang F., Ren X., Zhao M. et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. 34621. <https://doi.org/10.1038/srep34621>.
31. Serpa N. A., Landoni G., Ostermann M. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19: an international, multicenter, registry-based study. *J Med Virol*, 2022, vol. 94, pp. 2079–2088. <https://doi.org/10.1002/jmv.27592>.
32. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international-alconsensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
33. Smith S. E., Newsome A. S., Guo Y. et al. A multicenter observational cohort study of angiotensin II in shock. *J Intensive Care Med*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 75–82. <https://doi.org/10.1177/0885066620972943>.
34. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*, 2023, vol. 35, no. 6, pp. 881–900. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00271-6](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00271-6).
35. Supe S., Kohse F., Gembardt F. et al. Therapeutic timewindow for angiotensin-(1-7) in acute lung injury. *Br J Pharmacol*, 2016, vol. 173, no. 10, pp. 1618–1628. <https://doi.org/10.1111/bph.13462>.
36. Thomas V. L., Nielsen M. S. Administration of angiotensin II in refractory septic shock. *Crit Care Med*, 1991, vol. 19, no. 8, pp. 1084–1086. <https://doi.org/10.1097/00003246-199108000-00020>.
37. Tumlin J. A., Murugan R., Deane A. M. et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med*, 2020, vol. 46, pp. 949–957. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003092>.
38. Vincent J.-L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2019, vol. 23, pp. 196–208. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>.
39. Wan L., Langenberg C., Bellomo R. et al. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care*, 2009, vol. 13, R190. <https://doi.org/10.1186/cc8185>.
40. Wieruszewski P. M., Seelhammer T. G., Barreto E. F. et al. Angiotensin II for vasodilatory hypotension in patients requiring mechanical circulatory support. *J Intensive Care Med*, 2023, vol. 38, pp. 464–471. <https://doi.org/10.1177/08850666221145864>.
41. Wieruszewski P. M., Leone M., Kaas-Hansen B. S. et al. Position paper on the reporting of norepinephrine formulations in critical care from the Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine Joint Task Force. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, pp. 521–530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006176>.
42. Wilkinson S. P., Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gut*, 1980, vol. 21, no. 6, pp. 545–554. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.545>.
43. Williams G. H. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev*, 2005, vol. 10, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2343-3>.
44. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A Retro-spective review of angiotensin II use in adult patients with refractory distributive shock. *J Intensive Care Med*, 2019, vol. 3. <https://doi.org/885066619872720>.
45. Wray G. M., Coakley J. H. Severe septic shock unresponsive to noradrenaline. *Lancet*, 1995, vol. 46, pp. 1604. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91933-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91933-3).
46. Xourgia E., Aristomenis E., Athanasios K. C. et al. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: asystematic – revive and meta-analysis. *Shock*, 2024, vol. 62, no. 2, pp. 155–164. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002384>.
47. Zambelli V., Bellani G., Borsa R. et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med Exp*, 2015, vol. 3, no. 1, pp. 44–50. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0044-3>.
48. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19- associated vasodilatory shock: a case series. *Critical Care*, 2020, vol. 24, pp. 227–240. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02928-0>.
49. Zhang F., Ren X., Zhao M. et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. *Sci Rep*, 2018, vol. 6, pp. 34621. <https://doi.org/10.1038/srep34621>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Плоткин Леонард Львович

д-р мед. наук, ведущий реаниматолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
E-mail: plotcin@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-0047-7560, SPIN-код: 2459-7172

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Plotkin Leonard L.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Intensivist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454048.
E-mail: plotcin@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-0047-7560, SPIN-код: 2459-7172



Нейропротективные эффекты анестетиков у детей (обзор литературы)

А. А. ИВКИН*, Е. В. ГРИГОРЬЕВ, К. С. ПЕВНЕВА

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Российская Федерация

Поступила в редакцию 14.07.2025 г.; дата рецензирования 22.07.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. В связи с большим количеством особенностей детского мозга проблема нейропротекции имеет высокую степень актуальности. В последнее время накапливается множество работ о том, что анестетики могут обладать нейропротекторной активностью при различных применениях.

Цель – поиск данных о наличии нейропротекторных свойств у анестетиков, применяемых для пациентов детского возраста.

Материалы и методы. Поиск источников литературы был произведен в научных базах Scopus, PubMed и eLibrary по ключевым словам: дети, нейроваскулярная единица, анестетик, нейропротекция, органопротекция. Приоритет при выборе источников был отдан метаанализам, систематическим обзорам и рандомизированным исследованиям за период 2019–2025 гг.

Результаты. На основании как экспериментальных, так и клинических исследований сделано заключение о наличии нейропротекторных эффектов у кетамина и пропофола при применении их в субанестетических дозах, а также у дексмететомидина при его анестетических дозах. Также отмечены защитные для головного мозга механизмы у десфлюрана.

Заключение. Изученные нами анестетики зарекомендовали себя в качестве нейропротекторов, что позволит обеспечить защиту нейронов и предотвратить нейротоксичность и когнитивные нарушения в послеоперационном периоде, однако отмечается малое количество клинических исследований у детей.

Ключевые слова: дети, нейроваскулярная единица, анестетик, нейропротекция, органопротекция

Для цитирования: Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Певнева К. С. Нейропротективные эффекты анестетиков у детей (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 142–149. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-142-149>.

Neuroprotective effects of anesthetics in children (literature review)

ARTEM A. IVKIN*, EVGENIY V. GRIGORIEV, KSENIA S. PEVNEVA

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Received 14.07.2025; review date 22.07.2025

ABSTRACT

Introduction. Due to the large number of features of the child's brain, the problem of neuroprotection has a high degree of relevance. Recently, a lot of work has been accumulating that anesthetics, with various application schemes, can have neuroprotective activity.

The objective was to search for data on the presence of neuroprotective properties of anesthetics in children.

Materials and methods. The search for literary sources was carried out on the scientific databases Scopus, PubMed and Elibrary by keywords: children, neurovascular unit, anesthetic, neuroprotection, organoprotection. Priority in the selection of sources was given to meta-analyses, systematic reviews, and randomized trials published for the period 2019–2025.

Results. Based on both experimental and clinical studies, we concluded that ketamine and propofol have neuroprotective effects when used in subanesthetic doses, as well as exmedetomidine at its anesthetic doses. Desflurane also has protective mechanisms for the brain.

Conclusion. The anesthetics we studied have proven themselves as neuroprotectors, which will ensure the protection of neurons and prevent neurotoxicity and cognitive impairment in the postoperative period; however, there are few clinical studies in children.

Keywords: children, neurovascular unit, anesthetic, neuroprotection, organoprotection

For citation: Ivkin A. A., Grigoriev A. A., Pevneva K. S. Neuroprotective effects of anesthetics in children (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 142–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-142-149>.

* Для корреспонденции:
Артем Александрович Ивкин
E-mail: aai-tema@mail.ru

* Correspondence:
Artem A. Ivkin
E-mail: aai-tema@mail.ru

Введение

Проблема нейропротекции у детей в условиях хирургического вмешательства имеет особую актуальность в связи с высокой чувствительностью развивающегося мозга к повреждающим факторам. Детский мозг обладает уникальными анатомо-функциональными особенностями, которые обуславливают его повышенную уязвимость по сравнению с мозгом взрослых. В отличие от зрелого мозга, у детей наблюдается высокая пластич-

ность нейронных сетей, активное формирование синапсов и миелинизации, а также незавершенность развития гематоэнцефалического барьера, что приводит к более высокой его проницаемости. Кроме того, у детей наблюдается повышенная экспрессия рецепторов глутамата, что способствует развитию кальциевой перегрузки и нейрональной гибели при гипоксии [14, 17]. Все это ведет к более активному течению нейровоспаления, индуцируемого как в самой нейроваскулярной единице, так и системными цитокинами через поврежденный

гематоэнцефалический барьер. И последний механизм имеет немаловажную роль, так как факторы инициации системного воспаления присутствуют при любой операции [13, 17]. Эти особенности делают детский мозг более чувствительным к ишемии, гипоксии, системному воспалению и воздействию анестетиков, что увеличивает риск развития кратко- и долгосрочных когнитивных и поведенческих нарушений после хирургических вмешательств, что требует своевременного и адекватного нейропротективного вмешательства [18, 22].

На сегодняшний день известны различные методы церебропротекции, включающие фармакологические и нефармакологические подходы. Среди фармакологических средств выделяют использование нейропротективных анестетиков. Дискуссионным остается вопрос применения краткосрочной гипотермии, а также ряда экспериментальных препаратов, таких как литий, аллопуринол, мелатонин [2, 32, 34]. В клинической практике широко используются стратегии минимизации системного воспаления, контроль гемодинамики и оптимизация кислородного режима, что определенно точно способствует снижению риска церебральных повреждений у детей [1].

Таким образом, нейропротективные стратегии у детей требуют комплексного подхода, учитывающего особенности развития мозга, и включают использование современных анестетиков с нейропротекторными свойствами, а также внедрение дополнительных методов защиты мозга, что позволяет снизить долгосрочные последствия церебральных повреждений и улучшить качество жизни. Целью данной статьи был обзор нейропротекторных свойств анестетиков у пациентов детского возраста.

Кетамин

Одним из кандидатных нейропротекторов может быть анестетик кетамин. Данный препарат обладает необычным механизмом действия, вызывая диссоциативную анестезию, разобщая кору и подкорковые структуры головного мозга через блокаду рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Отрицательным эффектом является то, что кетамин обладает выраженными психомиметическими эффектами и у пациентов после такой анестезии могут наблюдаться психомоторное возбуждение, головная боль, головокружение, галлюцинации [12]. Однако именно блокада NMDA-рецепторов лежит в основе нейропротекторного действия кетамина, так как активация этих рецепторов усиливает ток натрия и кальция в клетку, а также замедляет продукцию нейротрофического фактора роста [16, 20]. Исследования последних лет демонстрируют именно такие его свойства, но касается это утверждение только применения кетамина в субанестетических дозах. К примеру, в одной из работ, изучивших течение периоперационного периода у детей при тонзиллэк-

томии, выявили, что болюсное введение кетамина в дозе 0,5 мг/кг в конце операции при анестезии севофлураном уменьшало частоту возникновения ажитации [4]. Аналогичные данные получены и в крупном метаанализе, посвященном снижению степени выраженности возбуждения после анестезии с севофлураном у детей, но большой интерес здесь представляет доза – 0,25 мг/кг кетамина, введенного болюсно в конце оперативного вмешательства, которая значимо снижала число случаев психомоторного возбуждения [9]. Высоко оцениваются и анальгетические свойства кетамина, что может способствовать нейропротекции, если учесть, что боль является фактором, провоцирующим развитие послеоперационных когнитивных нарушений. Реализуется анальгетический эффект из-за воздействия кетамина на чувствительные волокна типа A в спинном мозге [24]. По данным нескольких публикаций можно заключить, что инфузия кетамина в дозе 0,5–0,8 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ у детей обладает безопасным профилем и высокой анальгетической эффективностью [6, 31]. Помимо этого, есть информация о редуцирующем влиянии кетамина на системное воспаление при операциях, что напрямую связано с нейровоспалением [36]. Однако работ, посвященных действию кетамина на системное воспаление, не так много, и они противоречивы. Например, в одном из исследований сравнили две группы детей, которым проводили пластику септальных дефектов в условиях искусственного кровообращения. В одной из групп вводили кетамин в дозе 2 мг/кг и не было получено значимой разницы между группами по маркерам системного воспаления [7]. При этом другое исследование, однако уже на взрослых пациентах при операциях аортокоронарного шунтирования, показало эффективность введения кетамина в начале операции в дозе 0,25 мг/кг для снижения выраженности системного воспаления [30]. Тем не менее, в целом, данных за лимитирующий эффект кетамина на системное воспаление больше, что подтверждается выводом метаанализа о том, что применение кетамина сопряжено со снижением концентрации в крови пациентов интерлейкина-6 [10]. Наши последние результаты также подтверждают данные о нейропротективном потенциале кетамина. Мы изучили его применение в послеоперационном периоде при коррекции врожденных пороков сердца у детей в дозе 0,1 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ и выявили, что в исследуемой группе был статистически значимо ниже уровень маркера повреждения НВБ – нейронспецифической енолазы [3].

Пропофол

Другим кандидатным нейропротектором из числа анестетиков является пропофол. Благодаря минимальному количеству побочных эффектов данный препарат очень широко применяется в анестезиологии у пациентов детского возраста и во многих исследованиях демонстрирует лучшие результаты,

чем ингаляционные анестетики [5, 19]. Тем интереснее исследования другого характера, которые демонстрируют еще и нейропротективные свойства пропофола. К примеру, в одной из работ был проведен эксперимент на мышах с инициацией системного воспаления посредством введения липополисахарида и дальнейшим введением пропофола в кровь. В результате было обнаружено, что пропофол ингибирует процессы нейровоспаления, угнетая процессы активации микроглии и такие цитокины, как интерлейкин-1- β и фактор некроза опухоли альфа [15]. Интересно в данной работе то, что помимо испытаний *in vivo* был проведен еще и этап *in vitro* на клеточной модели НВЕ, что добавляет уникальности полученным результатам. Другое экспериментальное исследование на животных также подтверждает нейропротекторный потенциал пропофола: на модели гипоксического повреждения головного мозга и нейровоспаления убедительно показано, что пропофол снижал концентрацию провоспалительных цитокинов, подавлял продукцию избыточных форм кислорода, увеличивал общую антиоксидантную способность и активность супероксиддисмутазы, а также подавлял экспрессию индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) [27]. В исследовании на новорожденных мышах показали, что изофлуран оказал больший церебрально-деструктивный эффект, чем введение пропофола в анестезирующей дозе [38]. Таким образом, существующие экспериментальные работы подтверждают нейропротективную роль пропофола, однако наблюдается дефицит клинических исследований. Тем не менее, имеющиеся клинические данные также сходны с результатами экспериментальных исследований и демонстрируют, например, более низкую частоту послеоперационных когнитивных нарушений при применении субанестетических доз пропофола в виде инфузии в дозе 3 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ во время анестезии на основе севофлурана [25]. В целом, исследования сходятся в своих выводах о том, что при тотальной внутривенной анестезии пропофолом, в отличие от ингаляционной анестезии с применением севофлурана, наблюдается меньшая частота развития ажитации и послеоперационных когнитивных нарушений, как следует из данных крупного метаанализа, включившего 1550 пациентов детского возраста [42].

Дексметомидин

Третьим препаратом, нейропротекторные свойства которого в последние годы активно обсуждаются в мировой литературе, является дексметомидин. Если говорить об экспериментальных исследованиях, то, например, результаты J. Luu et al. (2023) показывают, что дексметомидин уменьшал объем инфаркта головного мозга у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением. Он также влиял на уровни церебральных маркеров повреждения в поврежденной ткани мозга крысы – экспрессии

каспазы-3, Iba1 (микроглиальный маркер), GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), MAP-2 (регулятор цитоскелета в дендритах нейронов) и количество 4-HNE (α,β -ненасыщенный гидроксикальканаль, который образуется в результате перекисного окисления липидов в клетках, обладает цитотоксическим и генотоксическим действием). Таким образом, защитное действие дексметомидина на головной мозг может быть частично связано с регуляцией пролиферации микроглии и астроцитов, стимулированием пролиферации нейронов, ингибированием окисления и воспаления в клетках ткани головного мозга и ингибированием апоптоза клеток головного мозга [23]. В Корее было проведено исследование, направленное на изучение влияния дексметомидина на передачу сигналов NLRP3 (белка, играющего роль в регуляции когнитивных нарушений) в модели послеоперационной когнитивной дисфункции [8]. Исследование подтвердило, что влияние дексметомидина на состояние при послеоперационной когнитивной дисфункции осуществляется путем непосредственной регуляции уровня экспрессии и активации NLRP3. Кроме того, наблюдалось, что дексметомидин оказывает нейропротекторное и противовоспалительное действие в модели послеоперационной когнитивной дисфункции, предотвращает гибель клеток, вызванную ишемически-реперфузионным повреждением, регулируя матриксную металлопротеиназу, и активацию каспазы в нейронах. Также было показано, что дексметомидин оказывает нейропротекторное действие в модели ишемии или тканевой гипоксии, активируя чувствительный к АТФ митохондриальный калиевый канал. Эти результаты подтвердили, что дексметомидин оказывает нейропротекторное действие на модель послеоперационной когнитивной дисфункции, снижая реакцию на окислительный стресс посредством нейровоспаления, опосредованного инфламмасомой NLRP3.

Считается, что дексметомидин оказывает нейропротекторное действие и может снижать частоту послеоперационного делирия, что особенно актуально для продолжительных операций с большим объемом повреждения тканей. Периоперационное введение дексметомидина может снизить частоту возникновения послеоперационного делирия у взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения [44]. В другом исследовании оценивалась долгосрочная безопасность и эффективность дексметомидина для детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Было обнаружено, что интраоперационная инфузия дексметомидина была связана с более низкой краткосрочной (30 дней) и долгосрочной (1 год) послеоперационной смертностью после кардиохирургического вмешательства у детей, улучшала неврологические показатели после реанимации в зависимости от дозы, подавляя воспаление тканей, окислительный стресс, апоптоз и некроптоз клеток головного моз-

Механизмы нейропротективных свойств анестетиков Mechanisms of neuroprotective properties of anesthetics

Препарат	Механизм нейропротекции
Кетамин	– Блокада NMDA-рецепторов и ингибирование апоптоза нейронов – Анальгезия посредством действия на чувствительные волокна типа А в спинном мозге
Пропофол	– Ограничение нейровоспаления путем ингибирования цитокинов – Ингибирование активных форм кислорода
Дексметомидин	– Ингибирование маркеров церебрального повреждения – Регуляция пролиферации микроглии и астроцитов – Стимулирование пролиферации нейронов – Ингибированием активных форм кислорода
Десфлюран	– Уменьшение высвобождения глутамата и блокада NMDA-рецепторов – Повышение активности рецепторов γ -аминомасляной кислоты – Ингибирование потенциалзависимых кальциевых каналов

га, защищала мозг от ишемически-реперфузионного повреждения [37].

Ингаляционные анестетики

Заслуживают внимания и нейропротекторные свойства ингаляционных анестетиков. Так, в исследовании на новорожденных поросятах, которым была проведена глубокая гипотермическая остановка кровообращения, десфлюран продемонстрировал нейропротекторные свойства, воздействуя на один или несколько механизмов, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением. Среди потенциальных прямых защитных эффектов авторы выделили блокаду эксайтотоксичности, поскольку летучие анестетики уменьшают высвобождение глутамата и его взаимодействие с рецепторами N-метил-D-аспартата и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионата, а также способствуют повышению активности рецепторов γ -аминомасляной кислоты, которые напрямую задействованы в нормальном функционировании когнитивных способностей [26]. К числу других возможных защитных эффектов десфлурана можно отнести ингибирование потенциалзависимых кальциевых каналов, снижение метаболической активности в мозге, улучшение оксигенации мозговых тканей, активацию калиевых каналов, чувствительных к аденозинтрифосфатам, а также усиление регуляции систем вторичных посредников. Десфлюран оказал защитное влияние в неокортексе, предотвращая апоптоз нейронов [21].

Касательно севофлурана данные более противоречивы. Многие исследования подтверждают способность севофлурана инициировать нейровоспаление. Например, был проведен метаанализ 35 экспериментальных работ, который показал, что после воздействия севофлурана различной продолжительности (от 15 мин до 6 часов) у подопытных животных значимо повышалась концентрация IL-6, IL-1 β и TNF- α как в плазме, так и в тканях мозга, а также у мышей выявлены когнитивные нарушения, которые были более выраженными у взрослых особей [28]. Также есть данные о том, что воздействие севофлурана увеличивает содержание внутриклеточного кальция посредством воздействия на

ГАМК-рецепторы, индуцирует повреждение митохондрий и продукцию активных форм кислорода, что отрицательно сказывается на состоянии нейроваскулярной единицы [43]. Кроме того, повышенные уровни внутриклеточного кальция способны активировать ядерный фактор-каппа В, что способствует развитию нейровоспаления [40]. Исследования X. Zhang (2019) [41] и P. Dong (2018) [11] также установили ингибирующее влияние севофлурана на PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ – ядерный рецептор, функционирующий как транскрипционный фактор), который играет роль противовоспалительного фактора в головном мозге, что также вносит свой вклад в развитие нейровоспаления. Однако данные клинических исследований не совсем соответствуют экспериментальным. По всей видимости, существуют механизмы компенсации действия севофлурана на нейроваскулярную единицу, особенно в молодом возрасте. Например, в клиническом исследовании на детях в возрасте от 2 до 13 лет, которым проводили общую анестезию севофлураном, было выявлено снижение уровня белка S100B в сыворотке крови, по сравнению с детьми, которые не подвергались данному воздействию, что свидетельствует о возможном нейропротекторном потенциале севофлурана. Вероятно, сыграла свою роль короткая экспозиция – в данном исследовании анестезия севофлураном длилась около 30 мин для проведения МРТ-исследования [29]. В ретроспективном когортном исследовании сравнили когнитивные способности детей, которые в раннем возрасте перенесли общую анестезию с использованием севофлурана и/или изофлурана, с теми, кому не проводили такую анестезию. В конечном итоге исследователи не выявили статистически значимых различий в коэффициенте интеллекта между детьми, подвергавшимися воздействию ингаляционных анестетиков, и теми, кто не получал их [33]. Также было доказано, что у детей в возрасте до 3 лет, требующих проведения общей анестезии с применением севофлурана, не было выявлено нарушений в когнитивных способностях, оцениваемых по шкале Векслера, которая применяется для оценки уровня IQ, по сравнению с детьми, не подвергавшимися такому воздействию [35]. Однако нельзя оставить без внимания исследования, которые показывают, что

длительная анестезия севофлураном индуцирует нейровоспаление посредством активации NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), что является одним из механизмов развития когнитивной дисфункции. К примеру, в этом экспериментальном исследовании воздействие севофлурана длилось 6 часов [39]. Вероятно, при длительных анестезиях защитные эффекты нейроваскулярной единицы нивелируются, что может привести к когнитивным нарушениям.

Основные известные механизмы нейропротективных свойств анестетиков представлены в таблице.

Заключение

Почти все изученные нами анестетики обладают нейропротекторными свойствами посредством раз-

личных механизмов – блокада NMDA-рецепторов, ограничение нейровоспаления или ингибирование активных форм кислорода. При этом в большинстве случаев нейропротекторные эффекты наступали при дозировках меньших, чем это необходимо для анестезии. Вероятно, наибольшим эффектом для защиты головного мозга обладает комбинация анестетиков для максимального использования их свойств, как, например, использование инфузии пропофола в дозе 3 мг/кг/час во время анестезии на основе севофлурана или болюсное введение кетамина в дозе 0,25–0,5 мг на кг. Однако в детской популяции наблюдается дефицит подобных исследований. Большая часть нейропротекторных свойств анестетиков изучена в рамках экспериментальных работ, что диктует необходимость проведения клинических исследований с достаточной выборкой детей различных возрастных групп.

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

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

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-15-00329, <https://rscf.ru/project/25-15-00329/>

Financing: The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 25-15-00329, <https://rscf.ru/project/25-15-00329/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 113–124. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124>.
2. Ивкин А. А., Григорьев Е. В. Роль гипотермии для церебропротекции при хирургической коррекции врожденных пороков сердца // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 228–234. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-4-228-234>.
3. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г., Синицкая А. В. Инфузия субанестетических доз кетамина в послеоперационном периоде как средство церебропротекции у детей при хирургической коррекции врожденных пороков сердца: проспективное рандомизированное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 4. – С. 115–126. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-4-115-126>.
4. Abdelhalim A. A., Alarfaj A. M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy // Saudi J Anaesth. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 392–398. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.121047>.
5. Abdallah B. M., Elshoeibi A. M., ElTantawi N. et al. Comparison of postoperative pain in children after maintenance anaesthesia with propofol or sevoflurane: a systematic review and meta-analysis // Br J Anaesth. – 2024. – Vol. 133, № 1. – P. 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.022>.
6. Alanazi E. The Effectiveness of Ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review // Am J Emerg Med. – 2022. – Vol. 61. – P. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.08.004>.
7. Bhutta A. T., Schmitz M. L., Swearingen C. et al. Ketamine as a neuroprotectant and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pediatr Crit Care Med. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 328–337. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31822f18f9>.
8. Cho I., Koo B. N., Kim S. Y. et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine against postoperative cognitive decline via nlrp3 inflammasome signaling pathway // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 15. – P. 8806. <https://doi.org/10.3390/ijms23158806>.

REFERENCES

1. Borisenko D. V., Ivkin A. A., Shukevich D. L. Modern methods of limiting the systemic inflammatory response in the correction of congenital heart defects in children under conditions of artificial circulation. *Complex problems of cardiovascular diseases*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 113–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124>.
2. Ivkin A. A., Grigoriev E. V. The role of hypothermia for cerebroprotection in surgical correction of congenital heart defects. *Complex problems of cardiovascular diseases*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 228–234. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-4-228-234>.
3. Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Balakhnin D. G., Sinitskaya A. V. Infusion of subanesthetic doses of ketamine in the postoperative period as a means of cerebroprotection in children with surgical correction of congenital heart defects: a prospective randomized trial. *Bulletin of Intensive care named after A. I. Saltanov*, 2024, no. 4, pp. 115–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-4-115-126>.
4. Abdelhalim A. A., Alarfaj A. M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 392–398. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.121047>.
5. Abdallah B. M., Elshoeibi A. M., ElTantawi N. et al. Comparison of postoperative pain in children after maintenance anaesthesia with propofol or sevoflurane: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2024, vol. 133, no. 1, pp. 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.022>.
6. Alanazi E. The Effectiveness of Ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review. *Am J Emerg Med*, 2022, vol. 61, pp. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.08.004>.
7. Bhutta A. T., Schmitz M. L., Swearingen C. et al. Ketamine as a neuroprotectant and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 328–337. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31822f18f9>.
8. Cho I., Koo B. N., Kim S. Y. et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine against postoperative cognitive decline via nlrp3 inflammasome signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2022, vol. 23, no. 15, pp. 8806. <https://doi.org/10.3390/ijms23158806>.

9. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol. 9. – 007084. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007084.pub2>.
10. Dale O., Somogyi A. A., Li Y. et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis // *Anesth Analg*. – 2012. – Vol. 115, № 4. – P. 934–943. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182662e30>.
11. Dong P., Zhao J., Li N. et al. Sevoflurane exaggerates cognitive decline in a rat model of chronic intermittent hypoxia by aggravating microglia-mediated neuroinflammation via downregulation of PPAR- γ in the hippocampus // *Behav Brain Res*. – 2018. – Vol. 347. – P. 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.031>.
12. Feeney A., Papakostas G. I. Pharmacotherapy: Ketamine and Esketamine // *Psychiatr Clin North Am*. – 2023. – Vol. 46, № 2. – P. 277–290. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.003>.
13. Ferraris V. A., Ballert E. Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome // *Am J Surg*. – 2013. – Vol. 205, № 4. – P. 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.042>.
14. Gunn J. K., Beca J., Hunt R. W. et al. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy // *Arch Dis Child*. – 2016. – Vol. 101, № 11. – P. 1010–1016. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309449>.
15. Guan S., Sun L., Wang X. et al. Propofol inhibits neuroinflammation and metabolic reprogramming in microglia in vitro and in vivo // *Front Pharmacol*. – 2023. – Vol. 14. – 1161810. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1161810>.
16. Guerriero R. M., Giza C. C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>.
17. Hagberg H., Mallard C., Ferriero D. M. et al. The role of inflammation in perinatal brain injury // *Nat Rev Neurol*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 192–208. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.13>.
18. Hansen T. G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children // *Paediatr Anaesth*. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 65–72. <https://doi.org/10.1111/pan.12548>.
19. Karam C., Zeeni C., Yazbeck-Karam V. et al. Respiratory adverse events after LMA mask removal in children: a randomized trial comparing propofol to sevoflurane // *Anesth Analg*. – 2023. – Vol. 136, № 1. – P. 25–33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005945>.
20. Kim K. S., Jeon M. T., Kim E. S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability // *Fluids Barriers CNS*. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 70. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00364-6>.
21. Kurth C. D., Priestley M., Watzman H. M. et al. Desflurane confers neurologic protection for deep hypothermic circulatory arrest in newborn pigs // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 95, № 4. – P. 959–964. <https://doi.org/10.1097/0000542-200110000-00027>.
22. Liamlahi R., Latal B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – Vol. 162. – P. 329–345. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00016-3>.
23. Lyu J., Zhou Y., Zhang M. et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats // *Altern Ther Health Med*. – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 164–169. PMID: 37235497.
24. Mihaljević S., Pavlović M., Reiner K. et al. Therapeutic mechanisms of ketamine // *Psychiatr Danub*. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 325–333. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.325>.
25. Miyake T., Miyamoto Y., Nakamura N. Subanesthetic-dose propofol infusion for preventing emergence agitation in children: a retrospective observational study // *J Anesth*. – 2023. – Vol. 37, № 4. – P. 546–554. <https://doi.org/10.1007/s00540-023-03201-8>.
26. Mutch W., El-Gabalawy R. M., Graham M. R. Postoperative delirium, learning, and anesthetic neurotoxicity: some perspectives and directions // *Front Neurol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 177. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00177>.
27. Peng X., Li C., Yu W. et al. Propofol attenuates hypoxia-induced inflammation in BV2 microglia by inhibiting oxidative stress and NF- κ B/Hif-1 α signaling // *Biomed Res Int*. – 2020. – Vol. 2020. – 8978704. <https://doi.org/10.1155/2020/8978704>.
28. Rapido F., Di Franco V., Tabolacci E. et al. The role of sevoflurane exposure on systemic inflammation and neuroinflammation: a systematic review and meta-analysis of in vivo and in vitro studies // *Eur J Pharmacol*. – 2025. – Vol. 999. – 177696. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177696>.
9. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, vol. 9, 007084. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007084.pub2>.
10. Dale O., Somogyi A. A., Li Y. et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012, vol. 115, no. 4, pp. 934–943. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182662e30>.
11. Dong P., Zhao J., Li N. et al. Sevoflurane exaggerates cognitive decline in a rat model of chronic intermittent hypoxia by aggravating microglia-mediated neuroinflammation via downregulation of PPAR- γ in the hippocampus. *Behav Brain Res*, 2018, vol. 347, pp. 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.031>.
12. Feeney A., Papakostas G. I. Pharmacotherapy: Ketamine and Esketamine. *Psychiatr Clin North Am*, 2023, vol. 46, no. 2, pp. 277–290. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.003>.
13. Ferraris V. A., Ballert E. Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg*, 2013, vol. 205, no. 4, pp. 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.042>.
14. Gunn J. K., Beca J., Hunt R. W. et al. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child*, 2016, vol. 101, no. 11, pp. 1010–1016. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309449>.
15. Guan S., Sun L., Wang X. et al. Propofol inhibits neuroinflammation and metabolic reprogramming in microglia in vitro and in vivo. *Front Pharmacol*, 2023, vol. 14, 1161810. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1161810>.
16. Guerriero R. M., Giza C. C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. 27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>.
17. Hagberg H., Mallard C., Ferriero D. M. et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 192–208. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.13>.
18. Hansen T. G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth*, 2015, vol. 25, no. 1, pp. 65–72. <https://doi.org/10.1111/pan.12548>.
19. Karam C., Zeeni C., Yazbeck-Karam V. et al. Respiratory adverse events after LMA mask removal in children: a randomized trial comparing propofol to sevoflurane. *Anesth Analg*, 2023, vol. 136, no. 1, pp. 25–33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005945>.
20. Kim K. S., Jeon M. T., Kim E. S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. *Fluids Barriers CNS*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 70. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00364-6>.
21. Kurth C. D., Priestley M., Watzman H. M. et al. Desflurane confers neurologic protection for deep hypothermic circulatory arrest in newborn pigs. *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, no. 4, pp. 959–964. <https://doi.org/10.1097/0000542-200110000-00027>.
22. Liamlahi R., Latal B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease. *Handb Clin Neurol*, 2019, vol. 162, pp. 329–345. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00016-3>.
23. Lyu J., Zhou Y., Zhang M. et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Altern Ther Health Med*, 2023, vol. 29, no. 6, pp. 164–169. PMID: 37235497.
24. Mihaljević S., Pavlović M., Reiner K. et al. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatr Danub*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 325–333. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.325>.
25. Miyake T., Miyamoto Y., Nakamura N. Subanesthetic-dose propofol infusion for preventing emergence agitation in children: a retrospective observational study. *J Anesth*, 2023, vol. 37, no. 4, pp. 546–554. <https://doi.org/10.1007/s00540-023-03201-8>.
26. Mutch W., El-Gabalawy R. M., Graham M. R. Postoperative delirium, learning, and anesthetic neurotoxicity: some perspectives and directions. *Front Neurol*, 2018, vol. 9, pp. 177. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00177>.
27. Peng X., Li C., Yu W. et al. Propofol attenuates hypoxia-induced inflammation in BV2 microglia by inhibiting oxidative stress and NF- κ B/Hif-1 α signaling. *Biomed Res Int*, 2020, vol. 2020, 8978704. <https://doi.org/10.1155/2020/8978704>.
28. Rapido F., Di Franco V., Tabolacci E. et al. The role of sevoflurane exposure on systemic inflammation and neuroinflammation: a systematic review and meta-analysis of in vivo and in vitro studies. *Eur J Pharmacol*, 2025, vol. 999, 177696. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177696>.

29. Ramos Ramos V., Mesa Suárez P., Santotoribio J. D. et al. Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia // *Med Clin (Barc)*. – 2017. – Vol. 148, № 4. – P. 158–160. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.039>.
30. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M. et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass // *Anesth Analg*. – 1998. – Vol. 87, № 2. – P. 266–271. <https://doi.org/10.1097/00005539-199808000-00006>.
31. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M. C. et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 73–80. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.1.73>.
32. Stegeman R., Nijman M., Breur J. M. et al. CRUCIAL trial consortium. CeRebrUm and CardIac Protection with ALlopurinol in Neonates with Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CRUCIAL): study protocol of a phase III, randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled, Dutch multicenter trial // *Trials*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 174. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06098-y>.
33. Sun L. S., Li G., Miller T. L. K. et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 2312–2320. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>.
34. Wang W., Lu D., Shi Y. et al. Exploring the neuroprotective effects of lithium in ischemic stroke: a literature review // *Int J Med Sci*. – 2024. – Vol. 21, № 2. – P. 284–298. <https://doi.org/10.7150/ijms.88195>.
35. Warner D. O., Zaccariello M. J., Katusic S. K. et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: the mayo anesthesia safety in kids (MASK) study // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129, № 1. – P. 89–105. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002232>.
36. Xu D., Sun X., Zhang Y. et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway // *Adv Clin Exp Med*. – 2020. – Vol. 29, № 7. – P. 813–817. <https://doi.org/10.17219/acem/121936>.
37. Xu F., Li L., Yang Y. et al. Intraoperative dexmedetomidine improves the outcome of pediatric cardiac surgery: a one-year cohort study // *Rev Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 289. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2410289>.
38. Yang B., Liang G., Khojasteh S. et al. Comparison of neurodegeneration and cognitive impairment in neonatal mice exposed to propofol or isoflurane // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – e99171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099171>.
39. Yang N. S., Zhong W. J., Sha H. X. et al. mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice // *Int J Biol Sci*. – 2024. – Vol. 20, № 5. – P. 1927–1946. <https://doi.org/10.7150/ijbs.91543>.
40. Yang Z. Y., Yuan C. X. IL-17A promotes the neuroinflammation and cognitive function in sevoflurane anesthetized aged rats via activation of NF-κB signaling pathway // *BMC Anesthesiol*. – 2018. – Vol. 18. – P. 147. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0607-4>.
41. Zhang X., Li N., Lu L. et al. Pioglitazone prevents sevoflurane-induced neuroinflammation and cognitive decline in a rat model of chronic intermittent hypoxia by upregulating hippocampal PPAR-γ // *Mol Med Rep*. – 2019. – Vol. 19. – P. 3815–3822. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10052>.
42. Zhao Y., Qin F., Liu Y. et al. The safety of propofol versus sevoflurane for general anesthesia in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Surg*. – 2022. – Vol. 9. – 924647. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.924647>.
43. Zhu X., Yao Y., Guo M. et al. Sevoflurane increases intracellular calcium to induce mitochondrial injury and neuroapoptosis // *Toxicol Lett*. – 2021. – Vol. 336. – P. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.11.002>.
44. Zhuang X., Fu L., Luo L. et al. The effect of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Anesthesiol*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 332. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02715-2>.
29. Ramos Ramos V., Mesa Suárez P., Santotoribio J. D. et al. Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. *Med Clin (Barc)*, 2017, vol. 148, no. 4, pp. 158–160. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.039>.
30. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M. et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998, vol. 87, no. 2, pp. 266–271. <https://doi.org/10.1097/00005539-199808000-00006>.
31. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M. C. et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 73–80. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.1.73>.
32. Stegeman R., Nijman M., Breur J. M. et al. CRUCIAL trial consortium. CeRebrUm and CardIac Protection with ALlopurinol in Neonates with Critical Congenital Heart Disease Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CRUCIAL): study protocol of a phase III, randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled, Dutch multicenter trial. *Trials*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 174. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06098-y>.
33. Sun L. S., Li G., Miller T. L. K. et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 2312–2320. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>.
34. Wang W., Lu D., Shi Y. et al. Exploring the neuroprotective effects of lithium in ischemic stroke: a literature review. *Int J Med Sci*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 284–298. <https://doi.org/10.7150/ijms.88195>.
35. Warner D. O., Zaccariello M. J., Katusic S. K. et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: the mayo anesthesia safety in kids (MASK) study. *Anesthesiology*, 2018, vol. 129, no. 1, pp. 89–105. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002232>.
36. Xu D., Sun X., Zhang Y. et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. *Adv Clin Exp Med*, 2020, vol. 29, no. 7, pp. 813–817. <https://doi.org/10.17219/acem/121936>.
37. Xu F., Li L., Yang Y. et al. Intraoperative dexmedetomidine improves the outcome of pediatric cardiac surgery: a one-year cohort study. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, vol. 24, no. 10, pp. 289. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2410289>.
38. Yang B., Liang G., Khojasteh S. et al. Comparison of neurodegeneration and cognitive impairment in neonatal mice exposed to propofol or isoflurane. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 6, e99171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099171>.
39. Yang N. S., Zhong W. J., Sha H. X. et al. mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice. *Int J Biol Sci*, 2024, vol. 20, no. 5, pp. 1927–1946. <https://doi.org/10.7150/ijbs.91543>.
40. Yang Z. Y., Yuan C. X. IL-17A promotes the neuroinflammation and cognitive function in sevoflurane anesthetized aged rats via activation of NF-κB signaling pathway. *BMC Anesthesiol*, 2018, vol. 18, pp. 147. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0607-4>.
41. Zhang X., Li N., Lu L. et al. Pioglitazone prevents sevoflurane-induced neuroinflammation and cognitive decline in a rat model of chronic intermittent hypoxia by upregulating hippocampal PPAR-γ. *Mol Med Rep*, 2019, vol. 19, pp. 3815–3822. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10052>.
42. Zhao Y., Qin F., Liu Y. et al. The safety of propofol versus sevoflurane for general anesthesia in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Surg*, 2022, vol. 9, 924647. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.924647>.
43. Zhu X., Yao Y., Guo M. et al. Sevoflurane increases intracellular calcium to induce mitochondrial injury and neuroapoptosis. *Toxicol Lett*, 2021, vol. 336, pp. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.11.002>.
44. Zhuang X., Fu L., Luo L. et al. The effect of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 332. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02715-2>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика
Л. С. Барбараша, д. 6

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular
Diseases,
6, Boulevard named after Academician L. S. Barbarash,
Kemerovo, Russia, 650002

Ивкин Артем Александрович

канд. мед. наук, зав. лабораторией органопroteкции
у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии
сердца и сосудов.

E-mail: aai-teta@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@hotmai.com, ORCID: 0000-0001-8370-3083,
SPIN: 2316-2287

Певнева Ксения Сергеевна

младший научный сотрудник лаборатории органопро-
текции у детей с врожденными пороками сердца отдела
хирургии сердца и сосудов.

E-mail: pevnevaksenia52@gmail.com,
ORCID: 0009-0000-9014-2325

Ivkin Artem A.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Organ
Protection 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 RAS, Deputy Director
for Scientific and Medical Work.

E-mail: grigoriev@hotmai.com, ORCID: 0000-0001-8370-
3083, SPIN: 2316-2287

Peveva Ksenia S.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Organ Protection
in Children with Congenital Heart Defects of the Department
of Heart and Vascular Surgery.

E-mail: pevnevaksenia52@gmail.com,
ORCID: 0009-0000-9014-232

Основные правила для авторов, подающих статьи в журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

Подача рукописи в редакцию журнала осуществляется в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>. При этом необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

1. Статья должна быть загружена в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>. Подлинной и единственно верной считается последняя версия, загруженная через Личный кабинет на сайт журнала.

2. В начале первой страницы в следующем порядке должны быть указаны:

- заглавие статьи. Заглавие статьи должно быть информативным, лаконичным, соответствовать научному стилю текста, содержать основные ключевые слова, характеризующие тему (предмет) исследования и содержание работы;

- инициалы и фамилии авторов. Для англоязычных метаданных важно соблюдать вариант написания в следующей последовательности: полное имя, инициал отчества, фамилия (Ivan I. Ivanov);

- аффилиация (название учреждения(-ий), в котором выполнена работа; город, где находится учреждение(-ия). Все указанные выше данные и в таком же порядке необходимо представить на английском языке. Если работа подана от нескольких учреждений, то их следует пронумеровать надстрочным. Авторы статьи должны быть пронумерованы надстрочным 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. 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. Кроме того, необходимо указать вклад авторов в работу над статьей.

4. Представленные в статье материалы должны быть оригинальными, не опубликованными и не отправленными в печать в другие периодические издания. Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных исследований, представленных в рукописи.

С полным перечнем рекомендаций о порядке подачи электронной версии статьи в редакцию можно ознакомиться на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются!

5. Исследовательская статья должна иметь разделы: «Введение», «Методы и материалы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Литература/References».

6. Объем оригинальной статьи не должен превышать 18 000 печатных знаков, включая таблицы, рисунки; наблюдения из практики – не более 10000, обзоры – не более 25 000 знаков. В статье и библиографическом списке должны быть использованы работы за последние 5–6 лет, не допускаются ссылки на учебники, диссертации, неопубликованные работы. Число источников не должно превышать 50.

7. На новые методы лечения, лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены сканы разрешений на их использование в клинической практике Минздрава или Этического комитета учреждения.

8. В разделе «Введение» должны быть указаны актуальность исследования и его цель.

9. Сокращение слов и терминов (кроме общепринятых) не допускается. Аббревиатуры в названии статьи и ключевых словах не допускаются, а в тексте должны быть расшифрованы при первом упоминании.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте необходимо писать с инициалами, а иностранных – только в оригинальной транскрипции (без перевода на русский язык) с инициалами.

11. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия. Для всех показателей в таблице необходимо указать единицы измерений по СИ, ГОСТ 8.417. Таблицы не должны дублировать данные, имеющиеся в тексте статьи. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский язык.

12. Иллюстративные материалы в формате TIF с разрешением 300 dpi, размером по ширине не менее 82,5 мм и не более 170 мм. Диаграммы, графики и схемы, созданные в Word, Excel, Graph, Statistica, должны позволять дальнейшее редактирование (необходимо приложить исходные файлы). Рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии, рентгенограммы должны быть четкими. Рентгенограммы, эхограммы следует присылать с пояснительной схемой.

13. Число таблиц и рисунков в совокупности должно быть не более 8. Больше количество по согласованию с рецензентом/научным редактором. Если рисунки были заимствованы из других источников, то необходимо указать источник. Подписи рисунков необходимо переводить на английский.

14. Библиографический список должен быть представлен в виде двух списков под названием «ЛИТЕРАТУРА» и «REFERENCES», напечатан через 1 интервал и оформлен с учетом ГОСТ 7.0.5-2008 следующим образом:

- источники располагаются в алфавитном порядке с указанием первых трех авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5];

- для периодических изданий (журналов и др.) необходимо указать всех авторов, полное название статьи, после двух косых линеек (//) – название источника в стандартном сокращении, место издания (для сборников работ, тезисов), год, том, номер, страницы (первой и последней) с разделением этих данных точкой; Doi статьи;

- для монографий указывать всех авторов, полное название, редактора, место издания, издательство, год, страницы (общее число или первой и последней), для иностранных – с какого языка сделан перевод;

- все библиографические сведения должны быть тщательно выверены по оригиналу, за допущенные ошибки несет ответственность автор статьи;

- в списке REFERENCES ссылки на русскоязычные источники должны иметь перевод всех библиографических данных. Если журнал включен в базу MedLine, то его сокращенное название в англоязычной версии следует приводить в соответствии с каталогом названий этой базы (см.: <http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/journals/>).

Пример:

Пызов В. А., Храпов К. Н., Кобак А. Е. Сравнение эффективности режимов самостоятельного дыхания с поддержкой давлением и принудительной вентиляции с управлением по объему во время общей комбинированной анестезии без использования миорелаксантов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 32–40. <http://doi.org/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.) <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40>.

15. Необходимо указывать вклад авторов в написание статьи.

16. Рецензенты статей имеют право на конфиденциальность.