

ISSN 0201-7563 (Print)
ISSN 2410-4698 (Online)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

— • —
Russian Journal of Anaesthesiology
and
Reanimatology

5

—
2021
—

МЕДИА  СФЕРА



Ионостерил

Капия ацетат + Кальция ацетат + Магния ацетат + Натрия ацетат + Натрия хлорид

Сбалансированный водно-электролитный раствор для инфузий

в списке
жнвп
с 2021 г.



- Содержит ионы в физиологически оптимальном соотношении, приближенном к плазме крови¹
- Является изотоническим²
- Содержание ацетата обеспечивает антиацидотический эффект²

ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-д, 37, к. 9
Т: (495) 988-4578, ф.: (495) 988-4579
E-mail: ru.mgw.info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru

1. Гусейнов А.В., Киреев С.С. «Основы инфузионной терапии. Парентеральное и энтеральное питание». Монография. Санкт-Петербург – Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 2. Казанцев Д.А. «Опыт клинического применения сбалансированного кристаллоидного раствора Ионостерил при плановых хирургических вмешательствах на большой полости». Вестник ВолгГМУ. Выпуск 1 (69) 2019.



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

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 указанного 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.

Издательство «Медиа Сфера»
Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

«Анестезиология и реаниматология»
Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год

Журнал представлен в следующих междуна-
родных базах данных и информационно-спра-
вочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс
научного цитирования), Scopus, EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов. Точка зрения авто-
ров может не совпадать с мнением редакции.
К публикации принимаются только статьи, под-
готовленные в соответствии с правилами для ав-
торов. Направляя статью в редакцию, авторы при-
нимают условия договора публичной оферты.
С правилами для авторов и договором публичной
оферты можно ознакомиться на сайте: www.
mediasphera.ru. Полное или частичное воспроиз-
ведение материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения
издателя — издательства «Медиа Сфера».

Адрес редакции:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-43-29
Факс: (495) 482-43-12
www.mediasphera.ru
air@mediasphera.ru
Подача статей только через сайт издательства
cochrane.ru

Зав. редакцией В.В. Чаречанская
Тел. +7(903)115-72-81
Тел. (495) 482-06-04

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова
Корректор: Е.М. Кулыгина

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Анестезиология и реаниматология» вклю-
чен в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публикация
основных результатов диссертационных исследо-
ваний на соискание ученых степеней доктора и кан-
дидата наук.

ПМ050 — подписной индекс
по каталогу Почта России

Подписано в печать 07.10.2021
Формат 60×90 1/8
Усл. печ. л. 12. Заказ №1119
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

5'2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ

Заместители главного редактора

М.Ю. КИРОВ, А.Ю. ЛУБНИН, А.М. ОВЕЧКИН, Е.М. ШИФМАН

Ответственный секретарь

В.И. ПОТИЕВСКАЯ

Ю.С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, Санкт-Петербург; А.Ж. БАЯЛИЕВА, Казань;
А.Ю. БУЛАНОВ, Москва; В.А. ВОЛЧКОВ, Санкт-Петербург;
М.А. ВЫЖИГИНА, Москва; Е.В. ГРИГОРЬЕВ, Кемерово;
А.И. ГРИЦАН, Красноярск; В.И. ГОРБАЧЕВ, Иркутск;
В.А. ГУРЬЯНОВ, Москва; А.А. ЕЖЕВСКАЯ, Нижний Новгород;
Д.В. ЗАБОЛОТСКИЙ, Санкт-Петербург; И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ, Краснодар;
А.П. ЗИЛЬБЕР, Петрозаводск; А.А. ЕРЕМЕНКО, Москва;
В.А. КОРЯЧКИН, Санкт-Петербург; В.В. КУЗЬКОВ, Архангельск;
А.В. КУЛИКОВ, Екатеринбург; В.В. ЛИХВАНЦЕВ, Москва;
В.В. ЛОМИВОРотов, Новосибирск; П.А. ЛЮБОШЕВСКИЙ, Ярославль;
В.А. МАЗУРОК, Санкт-Петербург; И.В. МОЛЧАНОВ, Москва;
В.В. МОРОЗ, Москва; А.М. ОВЕЗОВ, Москва; И.Ф. ОСТРЕЙКОВ, Москва;
М.А. ПИРАДОВ, Москва; С.Л. ПЛАВИНСКИЙ, Санкт-Петербург;
Д.Н. ПРОЦЕНКО, Москва; С.В. СВИРИДОВ, Москва; С.И. СИТКИН, Тверь;
С.М. СТЕПАНЕНКО, Москва; В.В. СУББОТИН, Москва;
С.А. СУМИН, Курск; Г.Э. УЛЬРИХ, Санкт-Петербург;
В.Э. ХОРОНЕНКО, Москва; Н.П. ШЕНЬ, Тюмень;
А.В. ЩЕГОЛЕВ, Санкт-Петербург; А.И. ЯРОШЕЦКИЙ, Москва;
М.Б. ЯРУСТОВСКИЙ, Москва

ПОЧЕТНЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

В.Г. Васильков, Пенза; О.А. Долина, Москва; В.И. Картавенко, Москва;
Э.В. Недашковский, Архангельск; Н.А. Осипова, Москва;
Г.А. Рябов, Москва; В.И. Страшнов, Санкт-Петербург;
Л.В. Новицкая-Усенко, Днепр; Н.А. Трекова, Москва;
В.Б. Шуматов, Владивосток

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

I. Vanags, Рига; А.О. Гириш, Омск; А.М. Дзялзко, Минск;
П.В. Дуниц, Владивосток; А.Н. Кондратьев, Санкт-Петербург;
В.Н. Кохно, Новосибирск; Н. Лебанидзе, Тбилиси;
А.Л. Левит, Екатеринбург; А.У. Лекманов, Москва;
С.С. Петриков, Москва; В.А. Руднов, Екатеринбург; С.К. Сухотин, Сочи;
С.В. Царенко, Москва; А.Г. Яворовский, Москва

MEDIA SPHERA Publishing Group

Russian Federation of Anesthesiologists
and Reanimatologists

«Anesteziologiya i Reanimatologiya»

Russian Journal of Anaesthesiology
and Reanimatology

Bimonthly scientific and practical journal

Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Scopus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.

Media Sphaera Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe sh., Moscow,

Russian Federation, 127238

Phone: +7(495) 482 4329

Fax: +7(495) 482 4312

E-mail: info@mediasphera.ru

URL: <https://mediasphera.ru/>

Advertising department:

Phone: +7(495) 482 0604

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

Phone: +7(495) 482 5336

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the Editorial Office:

46-2, Dmitrovskoe sh., Moscow,

Russian Federation, 127238

E-mail: air@mediasphera.ru

Managing editor V.V. Charechanskaya

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website www.mediasphera.ru. Completed or partial reproduction is allowed only by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

Original layout is made by «Media Sphaera» publishing group Computer composition and layout: O.V. Nenasheva, M.V. Konovalova.

Corrector: E.M. Kulygina

Translation: G.I. Salagaev

According to Higher Attestation Commission (HAC) decision of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the journal «Anaesthesiology and Reanimatology» is included into the List of leading peer-reviewed scientific journals issued in the Russian Federation for publication of the main results of dissertational research for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

ISSN 0201-7563 (Print)

ISSN 2410-4698 (Online)

ANESTEZIOLOGIYA i REANIMATOLOGIYA

5'2021

A SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

K.M. LEBEDINSKII

Sub-editors-in-Chief

M.YU. KIROV, A.YU. LUBNIN, A.M. OVECHKIN, E.M. SHIFMAN

Editorial executive secretary

V.I. POTIEVSKAYA

Yu.S. ALEKSANDROVICH, Saint-Petersburg, Russia; A.Zh. BAYALIEVA, Kazan, Russia;
A.Yu. BULANOV, Moscow, Russia; V.A. VOLCHKOV, Saint-Petersburg, Russia;
M.A. VYZHIGINA, Moscow, Russia; Ye.V. GRIGOR'YEV, Kemerovo, Russia;
A.I. GRITSAN, Krasnoyarsk, Russia; V.I. GORBACHEV, Irkutsk, Russia;
V.A. GURYANOV, Moscow, Russia; A.A. EZHEVSKAYA, Nizhniy Novgorod, Russia;
D.V. ZABOLOTSKY, Saint-Petersburg, Russia;
I.B. ZABOLOTSKIKH, Krasnodar, Russia; A.P. ZIL'BER, Petrozavodsk, Russia;
A.A. EREMENKO, Moscow, Russia; V.A. KORIACHKIN, Saint-Petersburg, Russia;
V.V. KUZKOV, Arkhangelsk, Russia; A.V. KULIKOV, Yekaterinburg, Russia;
V.V. LIKHVANTSEV, Moscow, Russia; V.V. LOMIVOROTOV, Novosibirsk, Russia;
P.A. LYUBOSHEVSKY, Yaroslavl', Russia; V.A. MAZUROK, Saint-Petersburg, Russia;
I.V. MOLCHANOV, Moscow, Russia; V.V. MOROZ, Moscow, Russia;
A.M. OVEZOV, Moscow, Russia; I.F. OSTREIKOV, Moscow, Russia;
M.A. PIRADOV, Moscow, Russia; S.L. Plavinskiy, Saint-Petersburg, Russia;
D.N. PROTSENKO, Moscow, Russia; S.V. SVIRIDOV, Moscow, Russia;
S.I. SITKIN, Tver', Russia; S.M. STEPANENKO, Moscow, Russia;
V.V. SUBBOTIN, Moscow, Russia; S.A. SUMIN, Kursk, Russia;
G.E. ULRIKH, Saint-Petersburg, Russia; V.E. KHORONENKO, Moscow, Russia;
N.P. SHEN, Tyumen', Russia; A.V. SHCHIOGOLEV, Saint-Petersburg, Russia;
A.I. YAROSHETSKIY, Moscow, Russia; M.B. YARUSTOVSKIY, Moscow, Russia

HONORARY EDITORIAL BOARD

V.G. Vasil'kov, Penza, Russia; O.A. Dolina, Moscow, Russia;
V.I. Kartavenko, Moscow, Russia; E.V. Nedashkovsky, Arkhangelsk, Russia;
N.A. Osipova, Moscow, Russia; G.A. Ryabov, Moscow, Russia;
V.I. Strashnov, Saint-Petersburg, Russia; L.V. Novitskaya-Usenko, Dnepr, Ukraine;
N.A. Trekova, Moscow, Russia; V.B. Shumatov, Vladivostok, Russia

EDITORIAL COUNCIL

I. Vanags, Riga, Latvia; A.O. Girsh, Omsk, Russia; A.M. Dzyadz'ko, Minsk, Belarus;
P.V. Dunts, Vladivostok, Russia; A.N. Kondrat'ev, Saint-Petersburg, Russia;
V.N. Kokhno, Novosibirsk, Russia; N. Lebnidze, Tbilisi, Georgia;
A.L. Levit, Yekaterinburg, Russia; A.U. Lekmanov, Moscow, Russia;
S.S. Petrikov, Moscow, Russia; V.A. Rudnov, Yekaterinburg, Russia;
S.K. Sukhotin, Khabarovsk, Russia; S.V. Tsarenko, Moscow, Russia;
A.G. Yavorovskiy, Moscow, Russia

**Дорогие друзья и коллеги!**

В пятом номере нашего журнала вы найдете, как мне кажется, немало интересных и полезных материалов — методические рекомендации ФАР по периоперационному ведению пациентов с почечной недостаточностью, оригинальные исследования по оценке ноцицепции у пациентов без сознания и лабораторным предикторам исхода НКИ COVID-19, завершение статистической образовательной эпопеи и обзоры, посвященные пропофолу и кетамину. Очень необычна работа В.И. Горбачева и Е.С. Нетесина, посвященная анализу дефектов судебно-медицинской экспертизы по нашей специальности. Надо сказать, что редколлегия планирует начать регулярную практику перевода нескольких, наиболее интересных статей каждого номера на английский язык — надеемся, мы внесем свой посильный вклад в решение проблемы читаемости российских авторов за рубежом!

Заметная тенденция: в журнале появляется всё больше работ, вызывающих дискуссию, причем не искусственную, а самую настоящую, эмоциональную и бескомпромиссную. Таковы в этом номере две работы из Российского научного

центра хирургии им. Б.В. Петровского — клиническое наблюдение Э.Г. Усикяна и соавторов, а также статья М.А. Бабасова с коллегами, посвященная стендовым испытаниям колонки для селективной гемосорбции, вызвавшая даже два комментария взаимно-противоположного толка. Безусловно, это ново и необычно, но как редактор, я отметил для себя издержки публикации работ, посвященных очень дорогостоящим расходным материалам и по каким-то таинственным причинам делящих наше профессиональное сообщество на два лагеря...

В общем, первый номер «Анестезиологии и реаниматологии», выходящий в свет после форума ФАРР-2021, обещает разнообразное и полезное чтение. Хотелось бы, чтобы это чтение приводило в том числе и к росту доли оригинальных работ в журнале: в последних номерах они уступают по числу обзорным публикациям. Давайте вместе искать и находить баланс, — наверно, это самое сложное в жизни!

Ваш К. Лебединский

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Афончиков В.С., Баялиева А.Ж., Громова Е.Г., Левит А.Л., Лубнин А.Ю., Потиевская В.И., Синьков С.В., Хорошилов С.Е., Шадрин Р.В., Щеголев А.В. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью.	6
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Волчков В.А., Пушкин А. С., Рукавишников С.А., Титова О.Н., Ахмедов Т.А., Бояркин А.А. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19	23
Сенокосова Е.А., Крутицкий С.С., Кривкина Е.О., Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Антонова Л.В., Григорьев Е.В. Верификация нового метода интраоперационного мониторинга миокарда	29
Кондратьева Е.А., Айбазова М.И., Лестева Н.А., Кондратьев С.А., Дрягина Н.В., Кондратьев А.Н. Оценка ноцицепции у пациентов с хроническим нарушением сознания с применением индекса анальгезии-ноцицепции	34
Бабаев М.А., Дымова О.В., Матвеева Н.А., Еременко А.А. Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации (стендовый эксперимент <i>in vitro</i> на фетальной бычьей сыворотке). (С комментарием)	40
Бабаянц А.В., Игнатенко О.В., Зинина Е.П., Каледина И.В. Современные взгляды на инфузию кристаллоидов в интенсивной терапии	49

ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ

Горбачев В.И., Нетесин Е.С. О дефектах, допускаемых экспертами по анестезиологии и реаниматологии в ходе судебно-медицинской экспертизы	54
---	----

КРАТКАЯ СТАТЬЯ

Усикян Э.Г., Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А. Что может ультразвук для выявления предикторов трудных дыхательных путей? (С комментарием)	59
--	----

ОБЗОРЫ

Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н., Переходов С.Н., Лихванцев В.В. Многофакторный анализ в клинической медицине	64
Овечкин А.М., Политов М.Е., Сокологорский С.В., Евсюкова М.А. Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии?	71
Левченко О.К., Савченко В.Г. Боль в гематологии: современные принципы обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови	80
Диасамидзе К.Э., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А., Абаджян М.Ф. Кетамин. Современная история длиною в 50 лет	86

НЕКРОЛОГ

Памяти О.А. Долиной	93
Памяти А.А. Астахова	95

FAR GUIDELINES

- Zabolotskikh I.B., Lebedinskii K.M., Afonchikov V.S., Bayalieva A.Zh., Gromova E.G., Levit A.L., Lubnin A.Yu., Potievskaya V.I., Sinkov S.V., Khoroshilov S.E., Shadrin R.V., Shchegolev A.V.
 Perioperative management of patients with renal failure 6

ORIGINAL ARTICLES

- Volchkov V.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Akhmedov T.A., Boyarkin A.A.
 Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19 23
- Senokosova E.A., Krutitskii S.S., Krivkina O.E., Evtushenko V.V., Evtushenko A.V., Antonova L.V., Grigoriev E.V.
 Verification of a new method for intraoperative myocardium monitoring 29
- Kondratyeva E.A., Aybazonova M.I., Lesteva N.A., Kondratyev S.A., Dryagina N.V., Kondratyev A.N.
 Assessment of nociception in patients with chronic disorders of consciousness using the analgesia nociception index 34
- Babaev M.A., Dymova O.V., Matveeva N.A., Eremenko A.A.
 Adsorption capabilities of various extracorporeal devices for blood purification in increasing concentration of lipopolysaccharide (*in vitro* benchmark experiment on fetal bovine serum) 40
- Babayants A.V., Ignatenko O.V., Zinina E.P., Kaledina I.V.
 Modern views on infusion of crystalloids in intensive care 49

INFORMATION MATERIAL

- Gorbachev V.I., Netesin E.S.
 Defects allowed by experts in anesthesiology and intensive care during forensic expertise 54

CASE REPORT

- Usikyan E.G., Zaitsev A.Yu., Dubrovin K.V., Svetlov V.A.
 What can ultrasound do to detect predictors of difficult airways? 59

REVIEWS

- Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Kadantseva K.K., Kuzovlev A.N., Perehodov S.N., Likhvantsev V.V.
 Multivariate analysis in clinical medicine 64
- Ovechkin A.M., Politov M.E., Sokologorsky S.V., Evsyukova M.A.
 Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia? 71
- Levchenko O.K., Savchenko V.G.
 Pain in hematology: modern principles of pain relief in patients with blood disorders 80
- Diasamidze K.E., Mishin G.M., Chitorelidze M.A., Abadzhyan M.F.
 Ketamine. A 50-year modern history 86

OBITUARY

- In memory of O.A. Dolina 93
- In memory of A.A. Astakhov 95

Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью

© И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ^{3,9}, К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ^{12,13}, В.С. АФОНЧИКОВ^{1,2}, А.Ж. БАЯЛИЕВА⁴, Е.Г. ГРОМОВА⁵, А.Л. ЛЕВИТ⁶, А.Ю. ЛУБНИН⁷, В.И. ПОТИЕВСКАЯ⁸, С.В. СИНЬКОВ^{3,9}, С.Е. ХОРОШИЛОВ¹⁰, Р.В. ШАДРИН¹¹, А.В. ШЕГОЛЕВ²

¹ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе;

²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁷ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК, Краснодар, Россия;

¹⁰ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

¹¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК, Краснодар, Россия;

¹²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Почечная недостаточность — широко распространенное и опасное состояние. Она может быть хронической, на фоне хронических болезней почек (ХБП), и острой, вследствие острого повреждения почек (ОПП). ОПП, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую несвоевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов, в том числе летальных. Пациенты с патологией почек часто подвергаются оперативным вмешательствам, при этом анестезиологический риск значительно увеличивается. Наличие сложных гемодинамических, биохимических и водно-электролитных нарушений требует особых подходов к выбору анестетиков, технике анестезии, к периоперационному мониторингу. В данной статье представлены факторы риска развития ОПП, критерии диагностики ОПП, особенности коррекции доз различных препаратов при этой патологии, особенности инфузионной терапии и нутритивной поддержки и многие другие аспекты периоперационного ведения пациентов с почечной недостаточностью.

Ключевые слова: почечная недостаточность, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, анестезия, периоперационный период.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заболотских И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>

Лебединский К.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

Афончиков В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4851-0619>

Баялиева А.Ж. — <https://orcid.org/0000-0001-7577-3284>

Громова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

Левит А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Лубнин А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Потиевская В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2459-7273>

Синьков С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4483-4077>

Хорошилов С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-0427-8099>

Шадрин Р.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0249-6615>

Шеголев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Автор, ответственный за переписку: Заболотских И.Б. — e-mail: pobeda_zib@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Афончиков В.С., Баялиева А.Ж., Громова Е.Г., Левит А.Л., Лубнин А.Ю., Потиевская В.И., Синьков С.В., Хорошилов С.Е., Шадрин Р.В., Шеголев А.В. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:6–22. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210516>

Perioperative management of patients with renal failure

© I.B. ZABOLOTSKIKH^{3,9}, K.M. LEBEDINSKII^{12,13}, V.S. AFONCHIKOV^{1,2}, A.ZH. BAYALIEVA⁴, E.G. GROMOVA⁵, A.L. LEVIT⁶, A.YU. LUBNIN⁷, V.I. POTIEVSKAYA⁸, S.V. SINKOV^{3,9}, S.E. HOROSHILOV¹⁰, R.V. SHADRIN¹¹, A.V. SHCHEGOLEV²

¹Dzhanelidze Reserch institute for Emergency Care;

²FSBMEI of HPE «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

³FSBEI of HE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

⁴FSBEI of HE «Kazan State Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kazan, Russia;

⁵FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁶FSBEI of HE «Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia;

⁷FSAI «Burdenko National Scientific and Practical Center of Neurosurgery», Moscow, Russia;

⁸FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁹SBIHC «Regional Clinical Hospital No. 2» of the Ministry of Healthcare of Kuban State of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

¹⁰FSBI «Burdenko National Scientific and Practical Center of Neurosurgery» Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹¹SBIHC «Children's Regional Clinical Hospital» of the Ministry of Healthcare of Kuban State of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

¹²Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia;

¹³FSBEI of HE «North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Renal failure is a widespread and dangerous disease. It can be chronic, due to chronic kidney disease (CKD), and acute, due to acute kidney injury (AKI). AKI, despite the improvement of medical technologies, is often not diagnosed timely and is the cause of adverse outcomes, including deaths. Patients with kidney disease often undergo surgical interventions, while the anesthetic risk increases significantly. Complex hemodynamic, biochemical and water-electrolyte disorders requires special approaches to the choice of anesthetics, anesthesia technique, and perioperative monitoring. This article presents the risk factors for the development of AKI, the criteria for the diagnosis of AKI, the features of dose adjustment of various drugs for this pathology, the features of infusion therapy and nutritional support, and many other aspects of the perioperative management of patients with renal failure.

Keywords: renal failure, acute kidney injury, chronic kidney disease, renal replacement therapy, anesthesia, perioperative period.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zabolotskikh I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>

Lebedinskii K.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

Afonchikov V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4851-0619>

Bayalieva A.ZH. — <https://orcid.org/0000-0001-7577-3284>

Gromova E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

Levit A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Lubnin A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Potievskaya V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2459-7273>

Sinkov S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4483-4077>

Horoshilov S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-0427-8099>

Shadrin R.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0249-6615>

Shchegolev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Corresponding author: Zabolotskikh I.B. — e-mail: pobeda_zib@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zabolotskikh IB, Lebedinskii KM, Afonchikov VS, Bayalieva AZh, Gromova EG, Levit AL, Lubnin AYU, Potievskaya VI, Sinkov SV, Khoroshilov SE, Shadrin RV, Shchegolev AV. Perioperative management of patients with renal failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziology I Reanimatologiya*. 2021;5:6–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210516>

Список сокращений

АД — артериальное давление
АКШ — аорто-коронарное шунтирование
АМП — антимикробные препараты
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ВЧД — внутричерепное давление
ГН — гломерулонефрит
ГФ — гемофильтрация
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗПТ — заместительная почечная терапия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИГД — интермиттирующий гемодиализ
КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек
МВС — мочевыделительная система
МНО — международное нормализованное отношение
НМГ — низкомолекулярные гепарины
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НФГ — нефракционированный гепарин
ОПП — острое повреждение почек
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТН — острый тубулярный некроз
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
УД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ХБП — хроническая болезнь почек
ЦВД — центральное венозное давление

Термины и определения

Острое повреждение почек (ОПП) — клинико-лабораторный синдром, характеризующийся быстрым (в течение часов или дней) развитием дисфункции органа в результате воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов, проявляющийся накоплением азотистых метаболитов в крови, снижением темпа диуреза и нарушениями водно-электролитного и кислотно-основного баланса. ОПП — понятие, вошедшее в медицинскую практику сравнительно недавно, и повсеместно заменившее известный термин «острая почечная недостаточность» (ОПН).

Хроническая болезнь почек (ХБП) — повреждение почек, при котором его маркеры персистируют в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

1. Краткая информация

Почечная недостаточность может быть хронической, на фоне хронических болезней почек (ХБП), и острой, вследствие острого повреждения почек.

Острое повреждение почек (ОПП) — широко распространенное и опасное состояние, которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую не своевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов, в том числе летального.

Частота встречаемости периоперационного острого повреждения почек (ОПП) зависит от характера оперативного вмешательства. Наиболее высока она после протезирования аневризмы аорты — 15–46% [1] и у пациентов, перенесших трансплантацию печени, — 48–94%, и 8–17% из этих больных требуют заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2]. В кардиохирургии частота развития ОПП также высока и колеблется от 7,7 до 11,4% [3], потребность в диализной терапии составляет от 1 до 5% [4]. При этом частота ОПП зависит от вида кардиохирургического вмешательства. Для типичного аортокоронарного шунтирования (АКШ) она относительно низкая — около 2,5%, потребность в ЗПТ — около 1%; для операций на клапанах сердца эти показатели составляют 2,8 и 1,7% соответственно; при комбинированных операциях АКШ с протезированием клапанов данные показатели значительно выше — 4,6 и 3,3% соответственно [5]. При некардиохирургических вмешательствах частота развития ОПП существенно ниже — около 0,8% [6, 7], но при этом необходимо помнить, что пациенты этой категории составляют основную массу хирургических больных.

Послеоперационное ОПП является одним из самых серьезных осложнений в хирургии, увеличивая смертность и продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Многочисленные исследования показали, что ОПП ассоциируется с повышением как краткосрочного, так и долгосрочного риска летальности (7-кратное увеличение по сравнению с пациентами без ОПП), а также с риском прогрессирования почечной недостаточности [8, 9]. После кардиохирургических операций летальность у пациентов с ОПП составила 9,5% по сравнению с 0,8% у пациентов без почечной дисфункции [10]. У пациентов некардиохирургического профиля, не имевших исходно почечной дисфункции, развитие ОПП после операции увеличивало 30-дневную, 60-дневную и 1-летнюю смертность, соответственно с 2,7 до 15%, с 5,1 до 17% и с 15 до 31% [11].

Thongprayoon и соавт. [12] в метаанализе 17 когортных исследований (24 158 пациентов) оценили риск развития ОПП у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Общие показатели риска заболеть ОПП и тяжелым ОПП (требующим диализа), у этих пациентов составили 6,3 и 0,5% соответственно.

В патогенетическом плане ОПП рассматривается как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных структурных элементов почки и приводящих к дисфункции органа. Этим определяется разнообразие причин снижения клубочковой фильтрации при ОПП.

Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые являются основой патогенетической классификации этого состояния [13]:

- 1) преренальные (связанные с гипоперфузией почек);
- 2) ренальные (связанные с прямым повреждением основных структурных элементов органа — внутрипочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция);

- 3) постренальные (связанные с обструкцией путей оттока мочи).

Преренальное ОПП превалирует над другими вариантами, составляя 55–60%. Представляет функциональный ответ на почечную гипоперфузию и не ассоциируется с первоначальными структурными почечными повреждениями. В связи с этим при своевременном восстановлении нормальной почечной перфузии наблюдается быстрая нормализация почечной функции. В то же время при тяжелой пролонгированной почечной гипоперфузии может развиваться ишемический острый тубулярный некроз (ОТН).

Основные причины преренального ОПП [13]:

- уменьшение внутрисосудистого объема жидкости;
- вазодилатация, сопровождающаяся острым увеличением сосудистой емкости;
- снижение сердечного выброса.

Патологические процессы в почках, приводящие к развитию ОПП, классифицируются в соответствии с морфологическими особенностями. Классический ренальный вариант ОПП разделяют на острые гломерулярные, интерстициальные и тубулярные повреждения.

Основные морфологические варианты ренального ОПП [13]:

- интерстициальный нефрит вследствие инфекции и аллергических реакций;
- острый канальцевый некроз — влияние ишемии, экзо- и эндотоксинов;
- гломерулонефрит и васкулит как проявление иммунных реакций.

Постренальное ОПП является результатом обструкции мочевыделительной системы (МВС), которая может иметь место на уровне мочевого пузыря или уретры (обструкция нижних отделов МВС) или на уровне мочеточников и почек (обструкция верхних отделов МВС). Для развития синдрома ОПП обструкция на уровне верхних отделов МВС должна быть билатеральной; при односторонней обструкции ОПП обычно не развивается при сохранной функции контралатеральной почки [13]. Тем не менее у онкологических больных нередко развивается гиперкалиемическое уремическое ОПП при одностороннем блоке, но выраженность отклонений при этом ниже, чем в случае билатерального блока.

Пациенты с сопутствующей ХБП подвержены риску дальнейшего усугубления почечной недостаточности во время госпитализации и хирургического вмешательства, поскольку хроническая патология почек является существенным фактором риска развития острого повреждения почек (ОПП) [14–17].

Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет; у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [18].

По данным литературы, летальность пациентов с ХБП после плановых хирургических вмешательств составляет 4%, после экстренных операций — до 47%, осложнения развиваются в 12–64% случаев [19].

Palamuthusingam и соавт. [20] провели метаанализ 49 исследований (41 822 пациента) послеоперационной летальности у пациентов, находящихся на постоянном диализе после плановой операции. У этих пациентов обнаружена значительно большая вероятность послеоперационной летальности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Избыточный риск варьировал от отношения

Таблица 1. Критерии RIFLE-диагностики и классификации острого повреждения почек

Table 1. RIFLE criteria for diagnosis and classification of acute kidney injury

Стадия	Уровень креатинина или степень клубочковой фильтрации (СКФ)	Диурез
Risk (Риск)	↑ креатинина в 1,5 раза или ↓ СКФ >25%	<0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч
Injury (Повреждение)	↑ креатинина в 2 раза или ↓ СКФ >50%	<0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч
Failure (Несостоятельность)	↑ креатинина в 3 раза или ↓ СКФ >75%	<0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Loss (Потеря функции)	Персистирующая ОПН (полная потеря выделительной функции почек >4 нед)	
ESKD (Терминальная стадия ХПН)	Конечная стадия поражения почек (полная потеря выделительной функции почек >3 мес)	

Таблица 2. Стадии ОПП

Table 2. AKI stages

Стадия	Креатинин сыворотки крови	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5—1,9 раза выше исходного или повышение больше чем на 26,5 мкмоль/л	<0,5 мл/кг/ч за 6—12 ч
2	В 2,0—2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/ч за >12—24 ч
3	В 3,0 раза выше исходного, или повышение >353,6 мкмоль/л, или начало ЗПТ, или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <35 мл/мин на 1,73 м ² у больных <18 лет	<0,3 мл/кг/ч за >24 ч или анурия в течение >12 ч

Таблица 3. Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Table 3. Stratification of CKD stages by GFR level

	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	>90
	C2	Незначительно сниженная	60—89
	C3a	Умеренно сниженная	45—59
	C3b	Существенно сниженная	30—44
	C4	Резко сниженная	15—29
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

шансов 10,8 (95% ДИ 7,3—15,9) после ортопедических операций до отношения шансов 4,0 (95% ДИ 3,2—4,9) после сосудистых вмешательств.

В другом метаанализе (14 исследований у 14 427 пациентов) Palamuthusingam и соавт. [21] проанализировали послеоперационные исходы у реципиентов трансплантационной почки, перенесших плановую операцию, не связанную с трансплантацией. Как и ожидалось, у них выявлен повышенный риск послеоперационной летальности по сравнению с пациентами без трансплантации (для кардиохирургии ОР 2,2 (95% ДИ 1,9—2,5), для общей хирургии ОР 2,2 (95% ДИ 1,3—4,0)).

В 2002 г. были впервые предложены временные критерии ОПП, отображающие тяжесть острой почечной дисфункции [22]. Они получили название «критерии RIFLE» (Risk — риск, Injury — повреждение, Failure — недостаточность, Loss — потеря функции и End-stage renal disease — терминальная стадия почечной недостаточности).

Критерии RIFLE диагностики и классификации острого повреждения почек представлены в табл. 1.

Группой экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) в 2012 г. были модифицированы определение, критерии диагностики, стратификации тяжести ОПП и подготовлены подробные клинические рекомендации [23]. Согласно им, ОПП следует определять, как наличие, как минимум, одного из следующих критериев:

- нарастание креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или

- нарастание креатинина $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут, или

- объем мочи < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч.

Стадии ОПП предложено определять по следующим критериям KDIGO [23] (табл. 2).

Современные критерии ХБП включают [24]:

- выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 мес;
- наличие маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;
- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение 3 и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

СКФ — 60—89 мл/мин/1,73 м² расценивают как начальное или незначительное ее снижение. Для установления ХБП в этом случае необходимо наличие маркеров почечного повреждения. При их отсутствии ХБП не диагностируется. Для лиц 65 лет и старше это расценивают как вариант возрастной нормы. Лица моложе этого возраста относят в группу высокого риска развития ХБП и рекомендуют контроль состояния почек не реже 1 раза в год, активную профилактику ХБП.

Если СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии каких-либо маркеров

почечного повреждения. Трехмесячное ограничение в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса.

Стадии ХБП определяются в зависимости от уровня клубочковой фильтрации (СКФ) [24] (табл. 3).

2. Предоперационная подготовка

У пациентов с ХБП необходима тщательная оценка состояния водно-электролитного баланса в предоперационном периоде [25, 26]. У большинства пациентов с ХБП наблюдается умеренная задержка натрия и воды, тенденция к гиперкалиемии. Острая гиперкалиемия может возникнуть в результате приема различных лекарственных препаратов, например, калийсберегающих диуретиков (спиронолактон), ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина, нестероидных противовоспалительных препаратов и нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды, циклоспорины). Бета-адреноблокаторы существенно не влияют на уровень калия плазмы крови, но замедляют реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Снижение почечной экскреции вызывает также гипермагниемия, что сопровождается мышечной слабостью и потенцированием эффекта недеполяризующих миорелаксантов [27].

Дегидратация усугубляет поражение почек и в случае предшествующего голодания некоторым пациентам показано проведение инфузионной терапии. При расчете потребности в жидкости необходимо рассчитывать ее допустимое суточное количество. Объем инфузионной терапии должен покрывать неощутимые потери и объем мочи пациента. Следует избегать растворов, содержащих калий. Перед проведением очередного сеанса диализа у пациента нередко отмечается гипергидратация и, напротив, если диализ был только что выполнен — гиповолемия.

При подготовке к операции пациента с ХПН необходимо определить его так называемый «сухой вес» [28]. «Сухой вес» — это наименьший вес, переносимый больным без появления таких нежелательных симптомов, как гипотония, мышечные судороги, тошнота, рвота; обычно он оценивается клинически. Правильное определение «сухого веса» имеет очень большое значение для предотвращения интрадиализной гипотонии или, наоборот, перегрузки жидкостью в междиализном периоде. При проведении диализа на место выводимой из организма жидкости в сосудистое русло поступает жидкость, содержащаяся в тканях, количество которой зависит от объема межклеточного пространства. В случаях, когда вес пациента опускается ниже истинного «сухого веса», часто развиваются эпизоды гипотонии.

Инструментальные методы определения «сухого веса» [28]:

- Биоимпедансометрия. Позволяет оценить общий волемический статус, вне- и внутриклеточные водные сектора.
- Диаметр нижней полой вены. Обнаружена зависимость между диаметром нижней полой вены, давлением в правом желудочке и объемом циркулирующей крови. Определение следует проводить через 1–2 ч после сеанса диализа. У пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка данная методика недостаточно точна.

Необходимо помнить о том, что «сухой вес» обычно определяют нефрологи на этапе введения пациента в диализный этап его жизни. Это один из параметров индивидуальной программы диализа, требующий времени.

В периоперационном периоде на корректное определение «сухого веса», как правило, нет времени. Определенный ранее и известный пациенту «сухой вес» учитывается, но может нуждаться в корректировке в связи с особенностями операции (удаление большого массива тканей, например, ампутация конечности, и т.д.).

У пациентов, находящихся на программном диализе, оптимальное время для планового хирургического вмешательства — следующий день после очередного сеанса диализа [28].

Если диализ выполняется в день операции, то после его окончания необходимо выждать 4–6 ч, что необходимо для уравнивания водных секторов и устранения остаточной гепаринизации [28]. При необходимости экстренного хирургического вмешательства и, как следствие, сокращения промежутка времени между диализом и оперативным вмешательством, то возможно введение протамина сульфата в расчетной дозировке. У пациента на фоне хирургической патологии могут возникнуть показания к экстренному диализу в предоперационном периоде (т.е. выполнение оперативного вмешательства возможно только после проведения диализа) [28]:

- гиперкалиемия (K^+ $>6,0$ ммоль/л);
- перегрузка жидкостью и отек легких;
- метаболический ацидоз;
- уремическая интоксикация и кома.

Для пациентов с ХБП типична нормохромная нормоцитарная анемия. Снижение почечной продукции эритропоэтина приводит к нарушению трансформации стволовых клеток костного мозга в эритроциты. Кроме этого, уремические токсины сокращают время жизни эритроцитов. Хроническая кровопотеря из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и диализные потери еще более усугубляют эту проблему. Имеет место алиментарный дефицит железа и фолиевой кислоты [29].

При снижении концентрации гемоглобина ниже 110 г/л и гематокрита ниже 33% увеличивается частота послеоперационных осложнений. При подготовке к плановой операции следует откорректировать дозы эритропоэтина и препаратов железа, при необходимости дозу эритропоэтина можно увеличить до 150 ед/кг/нед. При предоперационной подготовке пациентов с гемоглобином ниже 90 г/л к большим операциям, или когда есть вероятность значительной кровопотери, следует провести трансфузию эритроцитов, что лучше всего выполнить во время очередного сеанса диализа.

При рассмотрении возможности регионарных методов анестезии у больных с ХБП необходимо помнить о риске кровотечения, обусловленного дисфункцией тромбоцитов. Оценить состояние системы гемостаза и, соответственно, риск периоперационного кровотечения можно с помощью метода тромбоэластографии [28, 30].

Стандартный набор тестов обычно не показывает каких-либо отклонений (протромбиновое время/МНО, АЧТВ), число тромбоцитов также находится в пределах нормы [31]. Однако активность тромбоцитов под влиянием уремических токсинов обычно нарушена и проявляется снижением их адгезивных и агрегационных свойств вследствие неадекватного высвобождения из сосудистого эндотелия комплекса фактора фон Виллебранда и фактора VIII, который в норме связывается и активирует тромбоциты. Нарушение адгезии тромбоцитов также связано с избыточной продукцией оксида азота [31]. Дисфункция тромбоцитов не может быть устранена при помощи трансфузии тромбоцитарной

Таблица 4. Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Table 4. Major risk factors and associated conditions for AKI

Факторы риска	
немодифицируемые	модифицируемые
возраст 65 лет	ятрогенная гипоперфузия почек;
мужской пол	неконтролируемая низконатриевая
черная раса	диета (гиповолемия);
	прием мочегонных
	на фоне низконатриевой диеты;
	артериальная гипотензия;
	прием ингибиторов АПФ;
	прием антагонистов АТ1-рецепторов;
	прием НПВС
Ассоциированные состояния:	
хроническая болезнь почек;	
анемия;	
сахарный диабет (диабетическая нефропатия);	
артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз);	
застойная сердечная недостаточность;	
билатеральный стеноз почечных артерий	

Таблица 6. Система предикторов развития ОПП при кардиохирургических операциях

Table 6. Predictors of AKI in cardiac surgery

Фактор риска	Баллы
Женский пол	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Инсулинозависимый сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Фракция выброса левого желудочка <35%	1
Повторные операции	1
Экстренная операция	2
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	2
Предоперационное значение креатинина:	
от 1,2 до 2,1 мг/дл	2
> 2,1 мг/дл	5
Тип операции:	
замена клапана	1
аорто- коронарное шунтирование + замена клапана	2
другие	2

Таблица 5. Ориентировочная стратификация риска развития ОПП

Table 5. Estimated stratification of AKI risk

Факторы риска и ассоциированные состояния	Нет ХБП	ХБП 1—2 стадии	ХБП 3—5 стадии
Нет факторов риска и ассоциированных состояний	Низкий риск	Средний риск	Средний—высокий риск
1—2 фактора риска или ассоциированных состояний	Средний риск	Средний— высокий риск	Высокий риск
3 и более фактора риска или ассоциированных состояний	Средний—высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск

массы, но степень ее выраженности снижается после проведения диализа. При необходимости быстрого улучшения свертывания крови может потребоваться трансфузия криопреципитата или назначение десмопрессина, который усиливает высвобождение фактора фон Виллебранда.

Рекомендация 1. Перед оперативным вмешательством рекомендуется своевременно выявить наличие факторов риска и состояний, связанных с развитием ОПП [7, 32] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарии. Для некардиохирургических пациентов определены факторы риска и ассоциированные состояния развития ОПП (табл. 4).

Исходя из комбинации обозначенных выше факторов риска и ассоциированных состояний, определяется риск развития ОПП [23] (табл. 5).

В кардиохирургии разработан ряд систем балльной оценки риска возникновения ОПП после операций с применением искусственного кровообращения [33]. Кливлендская система (табл. 6) создана в результате анализа данных 33 217 пациентов. В ней используется 13 предоперационных факторов риска и возможность их оценки от 0 до 17 баллов. В группе низкого риска (0—2 балла) потребность в ЗПТ после операции возникала в 0,4% случаев, в то время как в группе высокого риска (9—13 баллов) этот показатель составил 21,5% [32].

Для максимально ранней диагностики вероятной ОПП у лиц с факторами риска и ассоциированными состояниями необходим мониторинг как минимум следующих параметров: массы тела, темпа диуреза, креатинина, мочевины и электролитов сыворотки крови; результаты мониторирования должны быть зарегистрированы в медицинской документации и подвергаться постоянному анализу [23].

Характерные лабораторные изменения у пациентов с ХБП и ОПП:

- азотемия (норма мочевины 5,2—8,4 ммоль/л). Следует помнить о том, что повышение уровня мочевины выше референтного интервала может быть обусловлено и внепочечными причинами, например, желудочно-кишечным кровотечением;
- увеличение уровня креатинина (норма креатинина в крови: женщины 53—97 мкмоль/л, мужчины 62—115 мкмоль/л, дети до 1 года 18—35 мкмоль/л, дети от года до 14 лет 27—62 мкмоль/л);
- гиперкалиемия (норма 3,5—5,5 ммоль/л);
- гипонатриемия (норма 136—145 ммоль/л);
- гипермагниемия (1,0—1,15 ммоль/л).

Дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования у пациентов с ХБП или риском развития ОПП:

- общий анализ крови + тромбоциты;
- коагулограмма;
- анализ газов и pH крови;
- общий анализ мочи;
- фракция экскреции натрия с мочой;
- УЗИ почек, мочевого пузыря;
- ЭКГ;
- R-графия органов грудной клетки.

Рекомендация 2. У пациентов, соответствующим критериям ОПП или ХБП, до операции рекомендуется рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [34] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. СКФ (англ. — glomerular filtration rate, GFR) считается лучшей мерой оценки функции почек, ее определение необходимо для обозначения стадии ОПП

или ХБП, а также для коррекции доз препаратов, используемых в периоперационном периоде, которые элиминируются почечным механизмом. В норме СКФ ≥ 90 мл/мин. Клинические проявления уремии появляются при снижении СКФ < 15 мл/мин.

Для расчета СКФ необходимо знать уровни креатинина в сыворотке крови и в моче, а также почасовой темп диуреза (суточный диурез/24 ч). Существуют также формулы, позволяющие рассчитать «суррогатное» значение СКФ с достаточной для клинических нужд точностью: формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), формула MDRD (Modification Diet in Renal Disease) у взрослых, формула Шварца у детей [23].

Формула Кокрофта—Голта: (1.1):

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела (кг)} / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \cdot [1,23 \text{ для мужчин}],$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Формула MDRD: (1.2):

$$\text{СКФ (мл/мин)} = 186 \cdot [\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}]^{-1} - 1,154 \cdot [\text{возраст}]^{-0,393} \cdot [0,742 \text{ для женщин}],$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Формула Шварца: (1.3):

$$\text{СКФ} = 0,55 \cdot \text{рост/креатинин сыворотки (мкмоль/л)},$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рекомендация 3. У пациентов с высоким риском ОПП, но не имеющих на момент осмотра его критериев, рекомендуется определить биохимические маркеры ранней стадии ОПН [35] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарии. К ранним биомаркерам ОПП относятся Cystatin C (цистатин С) и NGAL.

Цистатин С:

- полипептид, ингибитор пептидазной протеазы;
- стабильно синтезируется клетками с ядрами;
- свободно фильтруется;
- полностью реабсорбируется;
- не подвержен влиянию таких факторов, как пол, вес, мышечная масса.

Цистатин С в сыворотке — маркер изменения СКФ — «быстрый креатинин». Цистатин С в моче — маркер повреждения канальцев.

NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов):

- небольшая белковая молекула весом 25 кД;

— синтезируется клетками, находящимися в состоянии стресса (воспаление, ишемия и т.п.) — в том числе почечным эпителием.

NGAL в моче указывает на активное повреждение почки — «тропонин почки». NGAL в плазме выявляет патофизиологическое состояние, связанное с развитием ОПП — «холестерин ЛПНП» для почек. NGAL является ранним маркером повреждения почек, предшествующим изменению традиционных биохимических показателей (креатинин), его концентрация в течение 2 ч с начала ОПП повышается в сыворотке в 7—16 раз, в моче — в 25—1000 раз [5].

Комментарий. Кроме указанных выше биомаркеров ранней стадии развития ОПП, Gosse и соавт. в одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании [36] оценили новые предикторы развития ОПП у пациентов, перенесших плановые большие некардиохирургические оперативные вмешательства. В качестве предикторов риска ОПП в моче определялись два показателя — инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста 7 (IGFBP7), и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2). У пациентов с уровнем IGFBP7 в пределах 0,3—2,0 было обнаружено значительное снижение заболеваемости ОПП (13/48, или 27,1%) в исследуемой группе по сравнению с контрольной (24/50, или 48,0%); $p=0,03$. Частота развития умеренного и тяжелого ОПП ($p=0,04$), повышение уровня креатинина более чем на 25% от исходного ($p=0,01$), продолжительность пребывания в ОАР и общее количество койко-дней ($p=0,04$) были значительно ниже в исследуемой группе. Внутрибольничная летальность и потребность в ЗПТ в группах статистически не различались.

Рекомендация 4. У пациентов с ХБП перед оперативным вмешательством рекомендуется исследование уровня альбуминурии/протеинурии [37] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарии. Данный показатель имеет важное значение для оценки прогноза течения ХБП, риска сердечно-сосудистых осложнений, а также выбора тактики лечения (табл. 7).

Рекомендация 5. У пациентов с ХБП и артериальной гипертензией в сочетании с незначительной альбуминурией (менее 30 мг/сутки) перед предстоящей операцией рекомендуется поддерживать систолическое АД менее 140 и диастолическое менее 90 мм рт.ст.; при более высоком уровне альбуминурии или наличии протеинурии — систолическое АД менее 130 и диастолическое менее 80 мм рт.ст.; и не рекомендуется снижать систолическое АД менее 120 мм рт.ст. [38] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Частота системной гипертензии у пациентов с ХБП достигает 80%. Увеличение объема циркулирующей плазмы, связанное с задержкой натрия и воды, является наиболее частой причиной гипертензии и эффективно

Таблица 7. Индексация ХБП по уровню альбуминурии (протеинурии)

Table 7. Indexing CKD by the albuminuria (proteinuria) level

Показатель, метод оценки	Индексация по степени		
	оптимальная или незначительно повышенная (A1)	высокая (A2)	очень высокая (A3)
Альбумин в моче:			
суточная экскреция альбумина (мг/сут)	< 30	30—300	> 300
отношение альбумин/ креатинин мочи (мг/ммоль)	< 3	3—30	> 30
Общий белок в моче:			
суточная экскреция белка (мг/сут)	< 150	150—500	> 500
отношение общий белок/ креатинин мочи (мг/ммоль)	< 15	15—50	> 50

поддается диализной терапии [39]. В некоторых случаях для адекватного контроля АД может потребоваться применение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, альфа-блокаторов и вазодилаторов.

У пациентов с ХБП и артериальной гипертензией, нуждающихся в фармакологической коррекции для достижения целевых уровней артериального давления, в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного лечения следует назначать ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы АТ I-рецепторов ангиотензина II (БРА), если их применение не противопоказано [39].

Пациентам с ХБП с индексами альбуминурии/протеинурии А2-А3 и отсутствием артериальной гипертензии также следует назначать иАПФ или БРА с целью достижения антипротеинурического эффекта.

3. Интраоперационное ведение

3.1. Выбор анестезиологического обеспечения

В связи с низкой частотой развития ОПП рекомендуется использовать для анестезиологического пособия ингаляционные анестетики, пропофол, нейроаксиальную анестезию [40–44].

Исторически некоторые галогенсодержащие анестетики считаются нефротоксичными, например, метоксифлуран, но он не используется в настоящее время в рутинной практике [45]. Изофлуран, десфлуран, галотан считаются безопасными для применения при ОПП и ХБП. Использование севофлурана связано с повышенными концентрациями фторида в плазме и с образованием галогеналкена, называемого соединением А, однако препарат широко изучен и считается безопасным: у людей он не проявляет нефротоксичности в связи с низкой активностью β -лиаз [46, 47].

Показано, что при кардиохирургических вмешательствах анестезия с пропофолом связана со снижением частоты и тяжести ОПП [48].

Согласно метаанализу, частота ОПП ниже после нейроаксиальной анестезии по сравнению с общей анестезией [49]. В другом метаанализе показано снижение частоты развития ОПП при сочетании эпидуральной и общей анестезии в кардиохирургии [50]. В когортном исследовании, проведенном D. Nash, R. Mustafa, E. McArthur и соавт. [51], было выявлено, что сочетание общей анестезии с нейроаксиальной сопровождается аналогичной по сравнению только с общей анестезией частотой ОПП.

У пациентов с ХБП требуется коррекция дозы анестезиологических препаратов в зависимости от уровня СКФ [52–56]. Дозы бензодиазепинов и барбитуратов должны быть снижены на 30–50% [53]. Хотя фармакодинамика пропофола при хронической почечной недостаточности не претерпевает изменений, а его метаболиты лишены седативных свойств, изменения объема распределения и исходного

психического состояния больных вынуждают снижать индукционную дозу этого анестетика [53].

Большинство жирорастворимых анальгетиков метаболизируются в печени с образованием водорастворимых метаболитов, выводящихся путем почечной экскреции. Активность некоторых из этих метаболитов может значительно превышать активность исходного соединения [54]. При метаболизме морфина образуется морфин-6-глюкуронид, который обладает более мощными анальгетическими свойствами и сильнее подавляет дыхание. В связи со снижением почечного клиренса необходимо увеличить интервал между введениями препаратов [54]. Хотя фентанил преимущественно метаболизируется в печени и, как полагают, не обладает активными метаболитами, его клиренс снижается при тяжелой уремии [54].

Элиминация и активность ингаляционных анестетиков не зависят от функции почек и скорости клубочковой фильтрации [55]. В результате печеночного метаболизма энфлурана и севофлурана теоретически могут образовываться нефротоксичные ионизированные соединения фтора. Использование этих препаратов должно быть кратковременным [55]. Изофлуран менее подвержен метаболизму с образованием ионов фтора. При гипоксии печени метаболизм галотана также ведет к образованию ионов фтора; тем не менее его использование у пациентов с заболеваниями почек не сопровождается какими-либо специфическими осложнениями. По сравнению с прочими ингаляционными анестетиками галотан отличается выраженными кардиодеспрессивными свойствами и чаще вызывает аритмии. В связи с этим использование препарата у больных с ХБП и поражением сердца требует пристального наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы [55].

Закись азота не оказывает значительного влияния на функцию почек [56].

Ни и соавт. [57] проанализировали влияние оксида азота (NO) на риск ОПП в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших искусственное кровообращение. Был проведен метаанализ 5 РКИ (579 пациентов). Оксид азота снижал риск ОПП (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,93, $I^2=0\%$). В подгрупповом анализе по времени начала введения оксида азота было установлено, что NO не уменьшал риск ОПП при его назначении в конце процедуры искусственного кровообращения (ОР 1,20, 95% ДИ 0,52–2,78, $I^2=0\%$). Однако NO значительно снижал риск ОПП при его назначении с начала процедуры искусственного кровообращения (ОР 0,71, 95% ДИ 0,54–0,94, $I^2=10\%$).

Среди миорелаксантов препаратом выбора, несомненно, является атракурия безилат [56]. Около 90% препарата метаболизируется путем эфирного гидролиза и элиминации Гофмана. Считается, что активность холинэстеразы плазмы не зависит от скорости клубочковой фильтрации, в связи с чем может также использоваться суксаметония

Таблица 8. Особенности дозирования анальгетиков при ХБП

Table 8. Features of analgesics dosing in CKD

Препарат	Изменение дозирования	СКФ >50 мл/мин/1,73 м ²	СКФ 10–50 мл/мин/1,73 м ²	СКФ <10 мл/мин/1,73 м ²
Кодеин	Снизить дозу	100%	75%	50%
Фентанил	Снизить дозу	100%	75%	50%
Кеторолак#	Снизить дозу	100%	50%	50%
Тримеперидин	Снизить дозу	100%	75%	50%
Морфин	Снизить дозу	100%	75%	50%

Примечание. # — обычно избегают назначения этой группы препаратов.

Таблица 9. Безопасность препаратов для анестезии при ХБП

Table 9. Drugs safety for anesthesia in CKD

	Безопасны при ХПН	Безопасны в небольших или сниженных дозах	Противопоказаны при ХПН
Премедикация	Мидазолам	—	—
Индукция	Тиопентал натрия Пропофол	Кетамин	—
Поддержание	Изофлюран Десфлюран Галотан Пропофол	Севофлюран	—
Миорелаксанты	Атракурия безилат	Рокурония бромид	Пипекурония бромид
Опиоиды	—	Фентанил Морфин	—
Местные анестетики	Бупивакаин	Ропивакаин Лидокаин	—
Анальгетики	Парацетамол	—	НПВП

хлорид (если нет гиперкалиемии) [56]. Приемлемой альтернативой можно считать использование пипекурония бромид и рокурония бромид в ограниченных дозах. Ацидоз удлиняет действие всех миорелаксантов. Экскреция антихолинэстеразных и антихолинэргических агентов будет замедлена, поскольку они относятся к высоко ионизированным и водорастворимым соединениям.

Местные анестетики особенно ценны как препараты для купирования послеоперационных болей у пациентов с ХБП, но продолжительность их действия снижается на фоне ацидоза. Максимальные дозы местных анестетиков должны быть снижены на 25% в связи с уменьшением связывания с белками и снижением судорожного порога ЦНС [56].

Таким образом, риски анестезии у пациентов с ХБП связаны, в основном, с потенциальной клинической передозировкой препаратов или с отрицательным действием на почки анестетиков и/или их метаболитов. Рекомендации по изменению доз некоторых анестетиков приведены в табл. 8. Данные по относительной «безопасности» препаратов для применения во время анестезии суммированы в табл. 9.

3.2. Инфузионная терапия и поддержка гемодинамики

Рекомендация 6. В интраоперационный период для профилактики развития ОПП рекомендуется поддерживать среднее АД на уровне ≥ 60 мм рт.ст. Рекомендуется не допускать снижения среднего АД ниже уровня 60 мм рт.ст. более чем на 20 мин, ниже уровня 55 мм рт.ст. — более чем на 10 мин [58, 59] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Гипоперфузия и гемодинамическая нестабильность являются основной причиной развития периоперационного ОПП. Мультицентровые рандомизированные исследования показали, что периоперационная оптимизация гемодинамики уменьшает частоту развития ОПП [58, 59]. Исследование, проведенное среди 33 300 пациентов, не страдающих сердечной недостаточностью, обнаружило, что снижение среднего артериального давления ниже 55 мм рт.ст. в течение 15 мин коррелировало с развитием ОПП в послеоперационном периоде [60]. В другом когортном исследовании, проведенном на 5127 пациентах, которым выполнялись некардиальные операции, риск ОПП увеличивался, если среднее артериальное давление было меньше 60 мм рт.ст. в течение более 20 мин или ниже 55 мм рт.ст. в течение более 10 мин. [61]. Эти данные подчеркивают, что даже короткие периоды гипотензии влияют на развитие ОПП.

Рекомендация 7. В интраоперационный период при обширных и длительных оперативных вмешательствах рекомендуется проводить динамический мониторинг доставки кислорода и сердечного выброса и поддерживать эти параметры в целевых интервалах, используя для этого инфузию и вазопрессорно-инотропную поддержку [62] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарии. Giglio и соавт. [62] проанализировали связь поддержания целевых параметров гемодинамики и риска развития послеоперационного ОПП у пациентов, перенесших абдоминальные и ортопедические операции. Был проведен метаанализ 65 РКИ (9308 пациентов). Значительное снижение риска ОПП было отмечено у пациентов, у которых поддерживались целевые параметры доставки кислорода и сердечного выброса как с помощью инфузии, так и с применением вазопрессорно-инотропной поддержки.

Рекомендация 8. В случае дегидратации рекомендуется контролируемая инфузионная терапия с целью профилактики перегрузки жидкостью [63] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарии. Своевременная коррекция гиповолемии восстанавливает перфузию почек и уменьшает тем самым нефротоксичность [64, 65]. Однако чрезмерная волемическая нагрузка также может способствовать развитию ОПП, увеличивая почечный интерстициальный отек и почечное паренхиматозное давление [66, 67].

Рекомендация 9. У пациентов с высоким риском развития ОПП не рекомендуется использовать гидроксизилкрахмалы. Применение гидроксизилкрахмалов допускается только при невозможности компенсировать острую гиповолемию при шоке сбалансированными кристаллоидными растворами [68, 69] (УДД — 1, УУР — А).

Рекомендация 10. У пациентов с высоким риском развития ОПП не рекомендуется использовать модифицированные желатины и декстраны. Применение модифицированных желатинных растворов допускается только при невозможности компенсировать острую гиповолемию при шоке сбалансированными кристаллоидными растворами [70] (УДД — 2, УУР — В).

Рекомендация 11. У пациентов с высоким риском развития ОПП при необходимости использования коллоидов рекомендуется инфузия альбумина [71] (УДД — 2, УУР — В).

Рекомендация 12. При высокообъемной инфузионной терапии рекомендуется использовать сбалансированные кристаллоидные растворы [72] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Коллоиды могут вызвать гиперонкотическое нарушение клубочковой фильтрации и осмотический

нефроз [73]. Такой эффект наиболее выражен у гидроксипропилкрахмалов и декстранов [74], в меньшей степени — у желатинатов [70].

Применение альбумина не имеет отрицательных эффектов на функцию почек, является безопасным, увеличивает ответ на диуретики у пациентов с гипоальбуминемией [75, 76].

Проведенные исследования показывают увеличение риска ОПП и необходимости в проведении ЗПТ, связанные с использованием больших объемов физиологического раствора (0,9% NaCl) по сравнению со сбалансированными кристаллоидными растворами, в которых хлорид частично заменен другим метаболизируемым анионом [77, 78].

Рекомендация 13. Для устранения гипотензии рекомендуется норэпинефрин (вместе с коррекцией гиповолемии) как вазопрессор первого ряда для защиты почечной функции [79] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Согласно результатам исследования De Backer D. и соавт. [79, 80], частота возникновения потребности в проведении ЗПТ была ниже у пациентов, у которых в качестве вазопрессора использовался норэпинефрин, а не допамин.

4. Ведение в послеоперационный период

Рекомендация 14. В послеоперационный период рекомендуется избегать перегрузки пациента жидкостью и контролировать кумулятивный водный баланс [81] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарии. Перегрузка жидкостью, как было показано в исследовании N. Wang и соавт. [81], является фактором риска повреждения почек в послеоперационном периоде. Кумулятивный баланс жидкости был значительно больше у пациентов с послеоперационным ОПП и являлся независимым фактором риска его развития. У умерших пациентов с ОПП был более высокий кумулятивный баланс жидкости в первые 3 послеоперационных дня, чем у выживших. Многофакторный анализ показал, что кумулятивный баланс жидкости в первые 3 дня после хирургического вмешательства является независимым фактором риска 28-дневной летальности.

Рекомендация 15. При наличии признаков гиперволемии и ОПП с олигурией/анурией рекомендуется применение петлевых диуретиков с целью восстановления диуреза [82, 83] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Перед применением диуретиков необходимо убедиться в том, что ОПП не связано с тромбозом почечных вен или артерий; это можно сделать с помощью ультразвуковой доплерографии сосудов почек. Введение петлевых диуретиков начинают с тестовой дозы в виде болюса фуросемида в/в 40 или 80 мг. По результатам теста далее применяют инфузию фуросемида соответственно 10 или 20 мг/час под контролем почасового диуреза. Применение фуросемида в дозах более 400 мг/сут не оправдано [23]. Отсутствие эффекта в течение 4 часов является показанием для начала ЗПТ [23].

Рекомендация 16. На ранних стадиях ОПП в качестве маркера риска прогрессирования ОПП и дальнейшей необходимости в ЗПТ рекомендуется проведение стресс-теста с фуросемидом [84] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. В метаанализе (11 исследований, 1366 пациентов) Chen и соавторы [84] оценили стресс-тест с фуросемидом в качестве прогностического маркера прогрессирования ОПП или увеличения потребности в ЗПТ; бы-

ло установлено, что прогностическая ценность данного теста приемлема, причем она выше в группе пациентов с ранним ОПП.

Методика стресс-теста. В 2013 г. Chawla и соавт. предложили стандартный протокол стресс-теста фуросемидом, при котором режим дозирования фуросемида был следующим: пациентам, ранее не получавшим терапию фуросемидом, последний назначался в дозе 1 мг/кг, а пациентам, ранее получавшим терапию диуретиками, фуросемид назначался в дозе 1,5 мг/кг. Точкой отсечения в контексте диагностики ОПП был темп диуреза, равный 200 мл в течение двух часов после введения фуросемида. [85].

Рекомендация 17. У пациентов с ОПП и ХБП при отсутствии признаков гиперволемии рекомендуется воздержаться от применения диуретиков [82, 83, 86] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Так, их использование при постренальном ОПП до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП. Учитывая механизм действия фуросемида, его введение в условиях гиповолемии усилит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка.

У пациентов с тяжелым ОПП без признаков гиперволемии и нестабильной гемодинамикой фуросемид не снижает необходимость в ЗПТ, а также внутригоспитальную летальность при его назначении с профилактической или лечебной целью [86].

Winther-Olesen и соавт. [87] проанализировали эффекты послеоперационного введения фуросемида у взрослых пациентов (метаанализ 4 исследований у 325 пациентов). Не было обнаружено значительных доказательств пользы или вреда фуросемида в плане риска ОПП, риска общей смертности, потребности в вазопрессорах и необходимости проведения ЗПТ.

Bove и соавт. [88] в метаанализе 28 РКИ (3228 пациентов) оценили влияние периодического введения фуросемида пациентам с имеющимся ОПП или с риском развития ОПП и обнаружили, что использование фуросемида не увеличивает летальность у пациентов с имеющимся ОПП (отношение шансов 0,84; 95% ДИ 0,63—1,13; $p=0,25$), но в то же время увеличивает выживаемость в подгруппе пациентов, получавших болюсное введение фуросемида в качестве профилактической меры (отношение шансов 0,62; 95% ДИ 0,41—0,94; $p=0,03$).

Рекомендация 18. Не рекомендуется использовать допамин в так называемой «почечной» дозе (менее 3 мкг/кг/мин) для профилактики и лечения ОПП [89] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Допамин не обладает нефропротективными свойствами, поэтому его применение в группах высокого риска развития ОПП не оказывает профилактического эффекта и ограничено непосредственно основными показаниями [23].

Применение «почечных» доз допамина в клинических исследованиях не подтвердило их ренопротективный эффект, описанный в эксперименте на животных. Кроме того, даже низкие дозы допамина способны провоцировать нарушения сердечного ритма, особенно в условиях дисэлектролитемии и метаболического ацидоза, часто встречающихся при ОПП [89].

Рекомендация 19. У пациентов с риском ОПП и при лечении пациентов с уже развившимся ОПП рекомендуется проводить инсулинотерапию, направленную на строгое

Таблица 10. Коррекция дозы НМГ у пациентов с почечной недостаточностью

Table 10. Dose adjustment of LMWH in patients with renal insufficiency

НМГ	Клиренс креатинина	Фармакокинетика	Рекомендации
Далтепарин натрия, Парнапарин натрия	<30 мл/мин	Нет накопительного эффекта до 1 недели терапии	Регулирование дозы для профилактики до 1 недели не требуется; при применении >1 недели рассчитывают активность анти-фХа с подбором дозы, если отмечено накопление
Эноксапарин натрия**	30–50 мл/мин	Нет накопительного эффекта	Регулирование дозы не требуется
	<30 мл/мин	40–50% накопительного эффекта	Уменьшение дозы на 40–50% (для профилактики — п/к 30 мг один раз/сутки; для лечения — п/к 1 мг/кг один раз/сутки) и последующий контроль активности анти-фХа
	30–50 мл/мин	15–20% накопительного эффекта	Уменьшение дозы на 15–20% при длительном использовании (>10–14 дней) и последующий контроль активности анти-фХа

поддержание целевого уровня гликемии в пределах 3,5–6,1 ммоль/л [90] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарии. Показано, что строгий гликемический контроль позволяет снизить частоту и тяжесть ОПП. Так, Schetz и соавт. [91] представили данные, что контроль гликемии привел к снижению частоты развития тяжелого ОПП с 7,65 до 4,5% ($p=0,0006$) в группе из 2707 больных. Потребность в ЗПТ не снизилась в общей группе, но была при этом достоверно ниже у хирургических больных (4% против 7,4%, $p=0,008$). Процент развития ОПП оказался значительно меньше у тех пациентов, у которых уровень гликемии не поднимался выше 6,1 ммоль/л.

Рекомендация 20. При планировании режима питания (нутриативной поддержки) у пациентов с ОПП следует назначать им оптимальное количество белка, не менее 0,8 г/кг массы тела в сутки [92] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарии. Развитие ОПП часто сопровождается формированием белково-энергетической недостаточности, значимо увеличивающей показатели смертности. С другой стороны, избыточное поступление белка при ОПП может способствовать усугублению метаболического ацидоза и азотемии и привести к необходимости проведения ЗПТ [92]. Таким образом, потребление белка более 2 г/кг/сут и менее 0,8 г/кг/сут нецелесообразно. Оптимальной стратегией является назначение 0,8–1,0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП без признаков гиперкатаболизма и/или не нуждающимся в ЗПТ; 1,0–1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ. Поступление энергии должно обеспечиваться за счет углеводов из расчета 3–5 (максимум 7) г/кг массы тела и жиров в количестве 0,8–1,0 г/кг массы тела. У пациентов с ОПП рекомендуется осуществлять преимущественно энтеральное питание и прибегать к парентеральному лишь по мере необходимости [23].

Рекомендация 21. У пациентов с ОПП и ХБП рекомендуется корректировать профилактические дозы НМГ в связи с их кумулятивным эффектом [93, 94] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарии. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в значительной степени элиминируются почечным механизмом, поэтому на фоне снижения клиренса креатинина увеличивается время полувыведения этих препаратов. В табл. 10 представлены рекомендации по коррекции дозировок эноксапарина и далтепарина у пациентов с почечной недостаточностью [93, 94].

Рекомендация 22. У пациентов с ХБП не рекомендуется периперационное назначение маннитола с целью профилактики ОПП [95] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Waskowski и соавт. [95] оценили использование маннитола с целью профилактики периперационного ОПП. Был проведен метаанализ 22 исследований разного дизайна. Учитывая имеющиеся данные, периперационное использование маннитола для профилактики ОПП не показало статистически значимой пользы. Возможна определенная польза при применении маннитола с целью профилактики ОПП в хирургии брюшной аорты, сопровождающейся пережатием сосудов надпочечников, однако значимых достоверных данных по этому вопросу на сегодня нет.

Рекомендация 23. Рекомендуется с целью профилактики ОПП у хирургических пациентов использовать инодилататоры (левосимендан) и вазопрессоры, при наличии показаний к ним [80] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Pathak и соавт. [80] провели анализ фармакологических вмешательств с целью профилактики ОПП у хирургических пациентов. Был проведен метаанализ 228 РКИ (56 047 пациентов).

Использование левосимендана (13 исследований; $n=2941$) снижало общую смертность (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,94) и количество случаев ОПП (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) в первичном анализе и в когортах кардиохирургических пациентов.

Использование вазопрессоров (4 исследования; $n=1047$) снижало количество случаев ОПП (ОР 0,56; 95% ДИ 0,36–0,86).

Альфа-2-агонисты и блокаторы кальциевых каналов уменьшали острое повреждение почек в первичных анализах, но не после исключения исследований с риском систематической ошибки.

5. Нефротоксические препараты в периперационном периоде

Около 20% случаев госпитального ОПП вызваны лекарственными препаратами. Среди пациентов пожилого возраста частота медикаментозной нефротоксичности достигает 66%. [96]. Наиболее распространенные патофизиологические механизмы лекарственной нефротоксичности: нарушение гемодинамики в клубочках, токсическое влияние на эпителий канальцев, воспаление, нефропатия, обусловленная выпадением кристаллов, рабдомиолиз и тромботическая микроангиопатия. Ниже представлены основные препараты группы риска в плане нефротоксичности [96]:

— противомикробные препараты: аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В (фармакологическая форма с дезоксихолевой кислотой токсичнее, чем липидная

форма), β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины), ацикловир, ганцикловир, хинолоны, рифампицин, сульфаниламиды;

- рентгеноконтрастные средства для внутрисосудистого введения;
- диуретики: петлевые диуретики, тиазиды;
- анальгетики: ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства;
- бензодиазепины;
- наркотики: кокаин, героин, кетамин, метадон, метамфетамин;
- антидепрессанты/психотропные: амитриптилин, доксепин, галоперидол, литий;
- антигистаминные препараты: дифенгидрамин, доксиламин;
- ингибиторы кальциневрина: циклоспорин, такролимус;
- сердечно-сосудистые препараты: ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов;
- антиагреганты: клопидогрел, тикагрелор;
- статины;
- пероральные гипогликемические препараты: метформин (противопоказан при КК <60 мл/мин);
- химиотерапевтические препараты: цисплатин, α -интерферон, метотрексат, митомицин;
- ингибиторы протонной помпы: омепразол, пантопразол.

У пациентов с ОПП и ХБП следует избегать использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [23]. НПВП подавляют продукцию почечных простагландинов PGE_2 и PGI_2 , отвечающих за поддержание почечного кровотока при гиповолемии и на фоне действия вазоконстрикторов. Таким образом, применение НПВП может привести к острому повреждению почек или прогрессированию ХБП (ОПП на фоне ХБП) [52]. Пациентам с нормальной функцией почек, напротив, рекомендуется назначение НПВС в послеоперационном периоде [97].

Критерии контраст-индуцированного ОПП (КИ-ОПП): нарастание концентрации креатинина в сыворотке более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 44,2 мкмоль/л в течение 48 ч после выполнения рентгеноконтрастного исследования при отсутствии других причин, которые могут привести к повышению креатинина.

Факторы риска КИ-ОПП [23]:

- возраст старше 70 лет;
- дегидратация;
- застойная сердечная недостаточность;
- подагра;
- прием нефротоксичных препаратов;
- диабетическая нефропатия;
- высокие дозы контраста (более 260 мл);
- длительные, повторные процедуры.

Рекомендация 24. У пациентов с факторами риска КИ-ОПП рекомендуется профилактика путем инфузии изотонического раствора хлорида натрия или раствора бикарбоната натрия под контролем гемодинамики [98–100] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарии. Оптимальным считается применение инфузии кристаллоидов — изотонического раствора хлорида натрия или раствора бикарбоната натрия, до и после рентгеноконтрастной процедуры [23, 64]. В частности, может быть рекомендована следующая схема инфузионной профилактики: 3 мл/кг массы тела изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры.

Saï и соавт. [100] провели метаанализ 60 РКИ (21293 пациента) по изучению стратегий гидратации для предотвращения КИ-ОПП. По сравнению с внутривенным введением 0,9% хлорида натрия внутривенное введение бикарбоната натрия (отношение шансов 0,74, 95% ДИ 0,57–0,93), гидратация с контролем гемодинамики (отношение шансов 0,41, 95% ДИ 0,18–0,93) и гидратация по системе RenalGuard (отношение шансов 0,32, 95% ДИ 0,14–0,70) значительно снижали частоту КИ-ОПП.

У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП не рекомендуется использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ) [23].

Bell и соавт. [97] провели анализ влияния периоперационного назначения НПВС на послеоперационную функцию почек у взрослых с исходно нормальной функцией почек. Применение НПВС не оказывало определенного влияния на частоту ОПП по сравнению с плацебо (7066 участников: ОР 1,79, 95% ДИ 0,40–7,96; $I^2=59\%$; низкий уровень доказательности). По сравнению с плацебо НПВС могут незначительно повышать концентрацию креатинина в сыворотке (15 исследований, 794 участника: медиана 3,23 мкмоль/л, 95% ДИ 0,80–7,26; $I^2=63\%$; низкий уровень доказательности). НПВС могут оказывать незначительное влияние на послеоперационный диурез или не оказывать никакого влияния на него по сравнению с плацебо (6 исследований, 149 участников: SMD=0,02, 95% ДИ 0,31–0,27).

Неизвестно, приводят ли НПВС к необходимости проведения ЗПТ, поскольку достоверность этих доказательств очень низкая (2 исследования, 7056 участников: ОР 1,57, 95% ДИ 0,49–5,07; $I^2=26\%$). Неясно, приводят ли НПВС к увеличению смертности (2 исследования, 312 участников: ОР 1,44, 95% ДИ 0,19–11,12; $I^2=38\%$), и увеличивают ли продолжительность пребывания в стационаре (3 исследования, 410 участников: медиана 0,12 дня, 95% ДИ –0,48–0,72; $I^2=24\%$).

Замедленное выведение антимикробных препаратов и их метаболитов при почечной недостаточности повышает риск их токсического воздействия как на отдельные системы, так и на организм в целом. Выведение АМП и метаболитов с мочой зависит от состояния клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. При почечной недостаточности период полувыведения многих АМП может удлиниться в несколько раз [101].

Рекомендация 25. Перед назначением антимикробных препаратов, которые активно выводятся с мочой (аминогликозиды, β -лактамы и др.), рекомендуется определить клиренс креатинина и при его снижении либо уменьшить суточные дозы антибиотиков, либо увеличить интервалы между отдельными введениями [28] (УДД — 3, УУР — А).

Рекомендация 26. Не рекомендуется использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты [102, 103] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарии. Риск вызванного аминогликозидами ОПП достаточно высок (в некоторых наблюдениях — до 25% случаев) [102, 103], поэтому их не следует использовать в качестве стандартной эмпирической или направленной терапии, кроме случаев, когда другой альтернативы нет. Для пациентов с нормальной функцией почек рекомендуется назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день [23].

С подробными рекомендациями по дозированию АМП у пациентов с ОПП и ХБП можно ознакомиться в соответствующей справочной литературе [101, 104].

6. Заместительная почечная терапия

При проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием временного сосудистого доступа и антикоагулянтной терапией. Оптимальное время начала ЗПТ не определено. Так как ЗПТ является симптоматическим видом лечения, основным принципом является не раннее или отсроченное, а своевременное начало, до наступления потенциально жизнеугрожающих осложнений ОПП [105]. Как правило, необходимость применения ЗПТ возникает (но не ограничивается этим) при ОПП III стадии.

Gaudry и соавт. [106] провели метаанализ 10 исследований (2143 пациента), касающихся отсроченного и раннего начала ЗПТ при тяжелом ОПП. Было установлено, что время начала ЗПТ при отсутствии неотложных показаний к ней не влияет на 28-дневную выживаемость у пациентов с тяжелым ОПП.

Абсолютными показаниями для проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) являются: мочевины крови более 36 ммоль/л, калий более 6 ммоль/л на фоне ЭКГ-изменений, магний более 4 ммоль/л, pH менее 7,15, резистентная к диуретикам гиперволемиа. Относительными

показаниями являются: мочевины крови более 27 ммоль/л, калий более 6 ммоль/л без ЭКГ-изменений, диснатриемия, олиго- или анурия [13, 23].

Рекомендуется устанавливать диализный катетер в центральную вену при помощи ультразвуковой навигации [23]. При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену рекомендуется проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера [23].

Рекомендуется завершать проведение процедур ЗПТ при достижении следующих показателей [23]:

- диурез более 0,5 мл/кг/час при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и ЦВД не выше 15 мм вод. ст.;
- концентрация калия в сыворотке крови не выше 6,0 ммоль/л;
- отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (стандартный бикарбонат более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия);
- концентрация мочевины в сыворотке крови перед началом очередного сеанса гемодиализа менее 20 ммоль/л.

Рекомендация 27. При ОПП рекомендуется любая методика ЗПТ, доступная в данном лечебном учреждении [107] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарии. Согласно рекомендациям экспертов KDIGO, продленная заместительная почечная терапия

Таблица 11. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 11. Criteria for assessing the medical care quality

№	Критерии качества	УДД	УУР
1	Перед оперативным вмешательством у пациента определено наличие факторов риска и ассоциированных состояний развития ОПП	3	A
2	У пациента, соответствующего критериям ОПП или ХБП, перед оперативным вмешательством рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	2	A
3	В интраоперационный период для профилактики развития ОПП у пациента поддерживалось среднее АД ≥ 60 мм рт.ст.	2	A
4	При наличии дегидратации проводилась контролируемая инфузионная терапия	3	A
5	У пациента с высоким риском развития ОПП не использовались гидроксипропилкрахмалы, модифицированные желатины и декстраны	1	A
6	При необходимости введения вазопрессоров для устранения гипотензии использовался норадреналин (норэпинефрин) вместе с коррекцией гиповолемии	2	A
7	В послеоперационный период у пациента с высоким риском ОПП контролировался кумулятивный водный баланс	3	A
8	При наличии у пациента признаков гиперволемии и ОПП с олигурией/анурией были применены петлевые диуретики с целью восстановления диуреза. При отсутствии признаков гиперволемии диуретики не использовались	2	A
9	У пациента с ОПП не использовался допамин в так называемой «почечной» дозе (менее 3 мкг/кг/мин) для профилактики и лечения ОПП	2	A
10	У пациента с наличием факторов риска контраст-индуцированного ОПП (КИ-ОПП) проведена профилактика путем инфузии изотонического раствора хлорида или бикарбоната натрия	2	A
11	Перед назначением антимикробных препаратов, которые активно выводятся с мочой, определен клиренс креатинина, при его снижении скорректирована доза и кратность введения антибиотика	3	A
12	При наличии гиперкалиемии средней ($K^+ = 6,0-6,4$ ммоль/л) и тяжелой ($K^+ \geq 6,5$ ммоль/л) степени, сопровождающейся нарушениями сердечного ритма (включая асистолию и фибрилляцию желудочков) и проводимости, до момента начала экстренного сеанса заместительной почечной терапии приняты меры, способствующие стабилизации проводящей системы сердца и снижающие концентрацию ионизированного калия во внеклеточном секторе, а именно: 1) внутривенное введение препаратов кальция — 10% кальция хлорид — 10,0 мл или 10% кальция глюконат — 30,0 мл; 2) внутривенное введение раствора глюкозы и инсулина из расчета 10 Ед инсулина с 25 гр. глюкозы; 3) ингаляционное применение сальбутамола в дозировке 10–20 мг в качестве средства адьювантной терапии (в дополнение к п.п. 1 и 2); 4) коррекцию метаболического ацидоза в/в инфузией раствора натрия гидрокарбоната при наличии признаков декомпенсированного метаболического ацидоза ($pH < 7,15$)	3	B

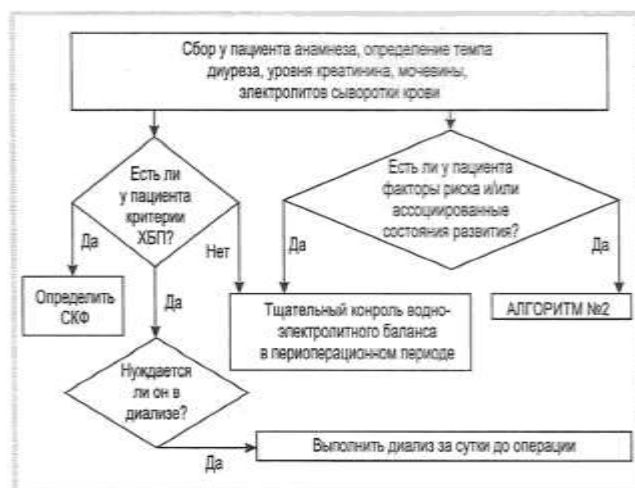


Рис. 1. Алгоритм ведения пациента.

Периоперационная диагностика у пациентов с ХБП и риском развития ОПП

Fig. 1. Patient management algorithm.

Perioperative diagnosis in patients with CKD and risk of AKI



Рис. 2. Алгоритм ведения пациента.

Периоперационная профилактика развития ОПП

Fig. 2. Patient management algorithm.

Perioperative prevention of AKI

предпочтительна у гемодинамически нестабильных пациентов, у пациентов с острым повреждением головного мозга или другими причинами повышенного ВЧД и отека мозга [23]. Перитонеальный диализ рекомендуется использовать у детей, лиц пожилого и старческого возраста, при трудностях создания сосудистого доступа, тяжелой сердечно-сосудистой патологии.

Но в то же время в литературе нет убедительных доказательств по преимуществу одного метода ЗПТ перед другим. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2017 г., сеансы продленной заместительной почечной терапии (более 12 ч) и интермиттирующего диализа (по 4–6 ч) эквивалентны по эффективности (выбор метода не влиял на госпитальную летальность и длительность разрешения ОПП) [107].

Рекомендация 28. У пациентов с низким или средним риском кровотечения без нарушений системы гемостаза, не получающих системные антикоагулянты, рекомендуется при проведении интермиттирующей ЗПТ использо-

вать нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) [108] (УДД — 1, УУР — А).

Рекомендация 29. При продленных процедурах ЗПТ, а также у пациентов с высоким риском кровотечения, имеющим коагулопатию, рекомендуется использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) [109] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарии. Режим введения НФГ — болюс 5–10 ЕД/кг, затем инфузия 3–12 ЕД/кг, мониторинг на основе активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть в 1,5–2 раза больше нормы или активированного времени свертывания (АВС), которое необходимо поддерживать на уровне 200–250 с. Режим использования НМГ (на примере надропарина) — болюс 0,1 мл/10 кг, затем 0,02 мл/кг, мониторинг на основе определения анти-Ха-активности (необходимый диапазон — 0,1–0,4 ЕД/мл).

Рекомендация 30. При наличии гиперкалиемии средней ($K^+ = 6,0–6,4$ ммоль/л) и тяжелой ($K^+ \geq 6,5$ ммоль/л) степени, сопровождающейся нарушениями сердечного ритма (включая асистолию и фибрилляцию желудочков) и проводимости, до момента начала экстренного сеанса заместительной почечной терапии рекомендуется принять меры, способствующие стабилизации проводящей системы сердца и снижающие концентрацию ионизированного калия во внеклеточном секторе, а именно:

1) внутривенное введение препаратов калиция — 10% калиция хлорид — 10,0 мл или 10% калиция глюконат — 30,0 мл;

2) внутривенное введение раствора глюкозы и инсулина из расчета 10 Ед инсулина с 25 гр. глюкозы;

3) ингаляционное применение сальбутамола в дозировке 10–20 мг в качестве средства адъювантной терапии (в дополнение к п.п. 1 и 2);

4) коррекцию метаболического ацидоза в/в инфузией раствора натрия гидрокарбоната при наличии признаков декомпенсированного метаболического ацидоза ($pH < 7,15$) [109] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарии. Ионизированный кальций по своему влиянию на функции сердечного автоматизма и проводимости является физиологическим антагонистом ионов калия. Следует обратить внимание на различное содержание ионизированного калия в растворах калия хлорида (6,8 ммоль в 10 мл 10% раствора) и калия глюконата (2,26 ммоль в 10 мл 10% раствора). Глюкозо-инсулиновая терапия ориентирована на стимуляцию перемещения ионов калия из внеклеточного сектора во внутриклеточный, что снижает токсическое влияние гиперкалиемии на сердечную деятельность. Лимитирующим фактором данной терапии является необходимость соблюдения жидкостного баланса и потребность во внутривенной инфузии значительных объемов раствора глюкозы. Ингаляции сальбутамола в режиме монотерапии неэффективны и могут быть использованы для усиления эффекта применения глюкозо-инсулиновой смеси (стимуляция перемещения ионизированного калия во внутриклеточный сектор).

Рутинное применение раствора натрия гидрокарбоната при гиперкалиемии не рекомендуется, натрия гидрокарбонат используется при наличии признаков декомпенсированного метаболического ацидоза. Введение раствора натрия гидрокарбоната в отсутствие декомпенсированного метаболического ацидоза может приводить к снижению фракции ионизированного калия (за счет увеличения фракции калия, связанного с белком) и нивелировать терапевтический эффект от введения препаратов калия.

Критерии оценки качества медицинской помощи представлены в табл. 11.

Алгоритм периоперационной диагностики у пациентов с ХБП и риском развития ОПП представлен на рис. 1.

Алгоритм периоперационной профилактики развития ОПП представлен на рис. 2.

Рекомендации разработаны в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.02.19 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрирован в Минюсте России 08.05.19 за №54588).

Участие авторов:

Дизайн, общее руководство, разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи — И.Б. Заболотских.

Разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи — Лебединский К.М., Афончиков В.С., Баялиева А.Ж., Громова Е.Г., Левит А.Л., Лубнин А.Ю., Потиевская В.И., Синьков С.В., Хорошилов С.Е., Шадрин Р.В., Щеголев А.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Darlane C, Coscas R, Boulitrop C, Javerfiat I, Vilaine E, Goeau-Brissoniere O, Coggia M, Massy ZA. Acute Kidney Injury after Open Repair of Intact Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2017;39:294-300.
- Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Incidence and Outcomes of Acute Renal Failure Following Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):2320.
- Elmistekawy E, McDonald B, Hudson C, et al. Clinical impact of mild acute kidney injury after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:815-822.
- Xie X, Wan X, Ji X, Chen X, Liu J, Chen W, Cao C. Reassessment of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Intern Med*. 2017;56:275-282.
- Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Blood Purif*. 2014;37(suppl 2):34-50.
- Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S. Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;0(0):1-8.
- Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110:505-515.
- Vaara ST, Bellomo R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):440-446.
- Wilson T, Quan S, Cheema K, Zarnke K, Quinn R, de Koning L, Dixon E, Pannu N, James MT. Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):231-240.
- Gameiro J, Neves JB, Rodrigues N, Bekerman C, Melo MJ, Pereira M, Teixeira C, Mendes I, Jorge S, Rosa R, Lopes JA. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: a cohort analysis. *Clin Kidney J*. 2016;9(2):192-200.
- Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. 2007;107:892-902.
- Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, et al. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):66. Published 2019 Jan 9. <https://doi.org/10.3390/jcm8010066>
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.И., Шиллов Е.М., Ватагин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. *Нефрология*. 2016;20:1:79-104.
- Vaara ST, Bellomo R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:000-000.
- Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017;30:60-65.
- Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury. Risk Factors and Predictive Strategies. *Crit Care Clin*. 2017;33:379-396.
- Palanta CE, Amdur RL, Hawila LS. Long-term consequences of acute kidney injury in the perioperative setting. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017;30:100-104.
- Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек. *Нефрология*. 2004;8(1):36-41.
- Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann U. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:725-736.
- Palamuthusingam D, Nadarajah A, Pascoe EM, et al. Postoperative mortality in patients on chronic dialysis following elective surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234402. Published 2020 Jun 26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234402>
- Palamuthusingam D, Kunarajah K, Pascoe EM, Johnson DW, Hawley CM, Fahim M. Postoperative outcomes of kidney transplant recipients undergoing non-transplant-related elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):365. Published 2020 Aug 25. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01978-4>
- Bouman C, Kellum JA, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002; National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(suppl 1):1-266.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;1:1-45.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2010.
- Kim Y, Shi J, Freeman CM, Jung AD, Dhar VK, Shah SA, Woodlee ES, Diwan TS. Addressing the challenges of sleeve gastrectomy in end-stage renal disease: Analysis of 100 consecutive renal failure patients. *Surgery*. 2017;162(2):358-365.
- Liang NL, Yuo TH, Al-Khoury GE, Hager ES, Makaroun MS, Singh MJ. High mortality rates after both open surgical and endovascular thoracic aortic interventions in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*. 2017;66(4):991-996.
- Fukushima S, Fujita T, Kobayashi J. Chronic Kidney Disease; Tips and Pitfall of Perioperative Management. *Kyobu Geka*. 2017;70(8):585-589.
- Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Patient with chronic renal failure undergoing surgery. *Current opinion in anaesthesiology*. 2016;29(3):413-420.
- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:348-354.
- Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями. Т. 1. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Заболотских И.Б. М.: Практическая медицина; 2016.
- Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MA. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):20.
- Thakar CV, Liangos O, Yared J-P, et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk stratification algorithm. *Hemodial Int*. 2003;7:143-147.
- Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017;30:60-65.

34. Mathew A, Devereaux PJ, O'Hare A, et al. Chronic kidney disease and postoperative mortality: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73(9):1069-1081.
35. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-1024.
36. Gocze I, Jauch D, Gotz M, et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized Big-PAK Study. *Ann Surg.* 2018;267(6):1013-1020. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002485>
37. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:65-70.
38. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong P, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244-252.
39. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1-290.
40. Gameiro J, Neves JB, Rodrigues N, Bekerman C, Melo MJ, Pereira M, et al. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: a cohort analysis. *Clinical Kidney Journal.* 2016;9(2):192-200.
41. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia — reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology.* 2004;101:1313-1324.
42. Sindivananda W, Phisaphun K, Prapongsena P. No renal protection from volatile-anesthetic preconditioning in open heart surgery. *J Anesth.* 2013;27:48-55.
43. Fukazawa K, Lee HT. Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:884-892.
44. Luo C, Yuan D, Li X, et al. Propofol attenuated acute kidney injury after orthotopic liver transplantation via inhibiting gap junction composed of connexin 32. *Anesthesiology.* 2015;122:72-86.
45. Mazze RI. Methoxyflurane revisited: tale of an anesthetic from cradle to grave. *Anesthesiology.* 2006;105:843-846.
46. Kharasch ED. Adverse drug reactions with halogenated anesthetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:158-162.
47. Mazze RI. No evidence of sevoflurane-induced renal injury in volunteers. *Anesth Analg.* 1998;87(1):230-231. <https://doi.org/10.1097/00005399-199807000-00050>
48. Yoo YC, Shim JK, Song Y, Yang S-Y, Kwak Y-L. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2014;86:414-422.
49. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J.* 2000;321:1493.
50. Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccali GG, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:586-597.
51. Nash DM, Mustafa RA, McArthur E, et al. Combined general and neuraxial anesthesia versus general anesthesia: a population-based cohort study. *Can J Anesth.* 2015;62:356-368.
52. Wagener G, Brentjens TE. Anesthetic concerns in patients presenting with renal failure. *Anesthesiol Clin.* 2010;28(1):39-54.
53. Tsubokawa T. Pharmacokinetics of anesthesia-related drugs in patients with chronic kidney disease. *Masui.* 2013;62(11):1293-303.
54. Brentjens TE, Chadha R. Anesthesia for the Patient with Concomitant Hepatic and Renal Impairment. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(4):645-658.
55. Safa R, Sadovnikoff N. Anesthesia for Patients with Concomitant Cardiac and Renal Dysfunction. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(4):697-710.
56. Karambelkar A, Kasekar R, Palevsky PM. Perioperative Pharmacologic Management of Patients with End Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2015;28(4):392-396.
57. Hu J, Spina S, Zadek F, et al. 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;9(1):129. Published 2019 Nov 21. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0605-9>
58. Schmid S, Kapfer B, Heim M, Bogdansk R, Anetsberger A, Blohner M, Jungwirth B. Algorithm-guided goal-directed haemodynamic therapy does not improve renal function after major abdominal surgery compared to good standard clinical care: a prospective randomised trial. *Critical Care.* 2016;20:50.
59. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Viellard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Herve F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P, Investigators S. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583-1593.
60. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119:507-515.
61. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:515-523.
62. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Brienza N. Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):232. Published 2019 Jun 26. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2516-4>
63. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:872-879.
64. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, Ostermann M, Oudemans van Straaten HM, Schetz M. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. Expert opinion of the Working Group on Prevention. AKI section. *European Society of Intensive Care Medicine Intensive Care Med.* 2017;43:730-749.
65. Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury. Risk Factors and Predictive Strategies. *Crit Care Clin.* 2017;33:379-396.
66. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:37-47.
67. Ostermann M, Straaten HM, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Crit Care.* 2015;19:443.
68. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2013;309:678-688.
69. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Al-tayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network metaanalysis. *Intensive Care Med.* 2015;41:1561-1571.
70. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, Gattinoni L, Reinhart K, Hartog CS. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care.* 2016;35:75-83.
71. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Choi IC. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology.* 2016;124:1001-1011.
72. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, Wang L, Byrne DW, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW, SALT Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: the SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1345OC>
73. Palanta CE, Amdur RL, Chawla LS. Long-term consequences of acute kidney injury in the perioperative setting. *Curr Opin Anesthesiol.* 2017;30:100-104.
74. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Mixed colloids and acute kidney injury: a case of selection bias? *Crit Care.* 2015;19:207.
75. Wiedermann CJ, Dunendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2010;14:R191.
76. Wiedermann CJ, Joannidis M. Nephroprotective potential of human albumin infusion: a narrative review. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;912839.
77. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkievicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care.* 2014;40:1897-1905.
78. Kellum JA, Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. *Crit Care.* 2013;17:204.

79. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. SOAP II Investigators Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.
80. Pathak S, Olivieri G, Mohamed W, et al. Pharmacological interventions for the prevention of renal injury in surgical patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):131-138. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.064>
81. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Critical Care*. 2015;319:371.
82. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006;333:420.
83. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2007;9:60-68.
84. Chen JJ, Chang CH, Huang YT, Kuo G. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):202. Published 2020 May 7. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02912-8>
85. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(5):R207.
86. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia*. 2010;65(3):283-293.
87. Winther-Olesen M, Muller MH, Johansen KK, Aasvang EK. Effects of post-operative furosemide in adult surgical patients: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(3):282-291. <https://doi.org/10.1111/aas.13513>
88. Bove T, Belletti A, Putzu A, et al. Intermittent furosemide administration in patients with or at risk for acute kidney injury: Meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196088. Published 2018 Apr 24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196088>
89. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005;142:510-524.
90. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2012;23:564-574.
91. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:571-578.
92. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-398.
93. Bazinet A, Almanic K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res*. 2005;116:41-50.
94. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy*. 2005;25:817-822.
95. Waskowski J, Pfortmueller CA, Erdoes G, et al. Mannitol for the Prevention of Peri-Operative Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.02.003>
96. Goldstein SL. Medication-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:542-545.
97. Bell S, Rennie T, Marwick CA, Davey P. Effects of peri-operative non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD011274. Published 2018 Nov 29. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011274.pub2>
98. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, Robert-Edan V, Cely C, Bell C, Lyons G, Pham T, Schein R, Geng Y, Lakhal K, Ng CS (2017) Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4700-9>
99. Valette X, Desmeulles I, Savary B, Masson R, Seguin A, Sauneuf B, Brunet J, Verrier P, Pottier V, Orabona M, Samba D, Viquesnel G, Lermuzeaux M, Hazera P, Duthell JJ, Hanouz JL, Parienti JJ, du Cheyron D (2017) Sodium bicarbonate versus sodium chloride for preventing contrast-associated acute kidney injury in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 45:637-644.
100. Cai Q, Jing R, Zhang W, Tang Y, Li X, Liu T. Hydration Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:7292675. Published 2020 Feb 11. <https://doi.org/10.1155/2020/7292675>
101. Антибактериальная терапия по Джею Санфорду. Гилберт Д., Чемберс Г., Элиопулос Дж., Саар М., Павиа Э., Блэк Д., Д. Фридман, Ким К., Шварц Б. (ред.). 3-е русское изд. Пер. с англ. Ананич В.А., Перуховой Н.В. М.: «ГРАНАТ»; 2019.
102. Falagas ME, Matthaiou DK, Karveli EA, et al. Meta-analysis: randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs. beta-lactam monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:537-556.
103. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004;328:668.
104. Страчунский Л.С. Правила дозирования антибиотиков у пациентов с нарушением функции почек. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000;2:86-92.
105. Thakar CV, Christianson A, Almenoff P, et al. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients. *Int J Nephrol*. 2013;2013:827459.
106. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020;395(10235):1506-1515. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30531-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30531-6)
107. Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2017;41:138-144.
108. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3192-3206.
109. Hetzel GR, Schmitz, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:232-239.

Поступила 26.07.2021

Received 26.07.2021

Принята к печати 15.08.2021

Accepted 15.08.2021

Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19

© В.А. ВОЛЧКОВ^{1,3}, А.С. ПУШКИН^{2,3}, С.А. РУКАВИШНИКОВА^{2,3}, О.Н. ТИТОВА², Т.А. АХМЕДОВ^{2,3}, А.А. БОЯРКИН^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Лабораторный мониторинг в период пандемии SARS-CoV-2 играет ключевую роль при оказании неотложной помощи пациентам с COVID-19.

Цель исследования. Определить критические значения лабораторных показателей у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, для оптимизации оказания медицинской помощи.

Материал и методы. В СПб ГБУЗ «ГМПБ №2», перепрофилированном для оказания помощи пациентам инфекционного профиля в период с 30.03.20 по 26.07.20, проведен ретроспективный анализ истории болезни 6151 пациента. Все пациенты ретроспективно разделены на три группы: 1-я группа — пациенты без проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($n=5646$ (92%)); 2-я группа — выжившие пациенты, которым проводилась инвазивная ИВЛ ($n=69$ (1%)); 3-я группа — умершие пациенты, которым прижизненно выполняли инвазивную ИВЛ ($n=436$ (7%)).

Результаты. На основании обзора литературы определены следующие перспективные анализы (лабораторные показатели, ГОСТ Р 53133.2—2008) для управления их критическими значениями: ферритин, количество лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, абсолютное количество лимфоцитов, количество тромбоцитов, С-реактивный белок, аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, тропонин I, креатинин, мочевина. В исследуемых группах рассчитаны медианы и перцентили в интервалах 25—75% для выбранных анализов. Проведено сравнение результатов в исследуемых группах, а также выполнена их оценка относительно референсных интервалов для окончательного выбора уровней критических значений.

Выводы. Авторами исследования предлагается использовать полученные результаты в качестве опорных критических значений анализов для оценки состояния пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: лабораторные показатели, критические значения, COVID-19, искусственная вентиляция легких, неотложные состояния.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волчков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>; e-mail: pushkindoc@mail.ru

Пушкин А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>

Рукавишникова С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8161-2425>

Титова О.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5464-4221>

Ахмедов Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3105-4322>

Бояркин А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5910-6200>

Автор, ответственный за переписку: Волчков В.А. — e-mail: pushkindoc@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Волчков В.А., Пушкин А.С., Рукавишникова С.А., Титова О.Н., Ахмедов Т.А., Бояркин А.А. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:23–28. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105123>

Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19

© V.A. VOLCHKOV^{1,3}, A.S. PUSHKIN^{2,3}, S.A. RUKAVISHNIKOVA^{2,3}, O.N. TITOVA², T.A. AKHMEDOV^{2,3}, A.A. BOYARKIN^{1,3}

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

³St. Petersburg City Multi-field Hospital No.2, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Laboratory monitoring during the SARS-CoV-2 pandemic is essential in providing emergency care to patients with COVID-19.

Objective. To determine the critical values of laboratory tests in patients with COVID-19 pneumonia for optimizing the treatment.

Material and methods. Case histories of 6151 patients were retrospectively analyzed at the St.-Petersburg City Multi-field Hospital No. 2 redesigned for providing medical care to COVID-19 patients between March 30, 2020 and July 26, 2020. All patients were retrospectively divided into 3 groups: group 1 — patients without mechanical ventilation ($n=5646$ (92%)); group 2 — invasive mechanical ventilation without lethal outcome ($n=69$ (1%)); group 3 — invasive mechanical ventilation with lethal outcome ($n=436$ (7%)).

Results. Considering literature data, we distinguished the following perspective tests: ferritin, leukocyte count, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, platelet count, C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, troponin I, creatinine, and urea. Medians and 25—75% percentiles were calculated for all laboratory tests in 3 groups. We compared the results between all groups and assessed their reference intervals for the final choice of critical values.

Conclusion. The authors propose to use their results as reference critical values of laboratory tests for assessing the condition of patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: laboratory tests, critical values, COVID-19, mechanical ventilation, emergency conditions.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Volchikov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>; e-mail: pushkindoc@mail.ru

Pushkin A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>

Rukavishnikova S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8161-2425>

Titova O.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5464-4221>

Akhmedov T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3105-4322>

Boyarkin A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5910-6200>

Corresponding author: Volchikov V.A. — e-mail: pushkindoc@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Volchikov VA, Pushkin AS, Rukavishnikova SA, Titova ON, Akhmedov TA, Boyarkin AA. Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestezjologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105123>

Введение

Лабораторный мониторинг в период пандемии SARS-CoV-2 играет ключевую роль в целевой интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Основными точками приложения такого мониторинга наряду с диагностикой этиологического фактора являются оценка степени тяжести состояния, выбор тактики ведения пациента, оперативная оценка реакции организма на проведенную терапию [1]. В инфекционные стационары направляются пациенты с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на нее, со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания, нередко это лица, относящиеся к группам риска, в том числе больные старше 65 лет, и с наличием выраженной коморбидной патологии [2]. Декомпенсация состояния пациента может послужить показанием к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии, где особенно важны четкие незамедлительные действия медицинского персонала, управление которыми невозможно в современном здравоохранении без активного взаимодействия клинических и лабораторных подразделений [3].

Среди основных востребованных групп лабораторных исследований для оказания помощи пациентам с COVID-19 необходимо выделить биохимические, гематологические и иммунохимические. Указанные группы тестов необходимы для оценки воспалительного процесса, особенно в случае наиболее сложного в оказании медицинской помощи состояния, так называемого «цитокинового шторма», а также для своевременного выявления дисфункции жизненно важных органов и систем, наиболее часто поражаемых при новой коронавирусной инфекции, — сердечные, печеночные и почечные маркеры [4].

На начальных этапах организации оказания стационарной помощи наряду с большим количеством пациентов

в тяжелом состоянии имеет значение влияние недостатка медперсонала ввиду его непосредственного контакта с источником инфекции и, как следствие, развитие аналогичного инфекционного заболевания с длительным исключением из рабочего процесса. Выявление неотложного состояния у пациентов основано в том числе на появлении критических значений результатов лабораторного мониторинга, что требует характерного комплекса мер по предотвращению развития необратимых процессов в организме пациента [5].

Неблагоприятным событием в течение COVID-19 является перевод пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [6]. Однако вопрос о показаниях к переводу пациента на ИВЛ всегда был неоднозначным и вызывал множество споров в исследовательском и практическом здравоохранении [7].

Цель исследования — определить критические значения лабораторных показателей у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, для оптимизации оказания медицинской помощи.

Материал и методы

В СПб ГБУЗ «ГМПБ №2», перепрофилированного для оказания помощи пациентам инфекционного профиля в период с 30.03.2020 по 26.07.2020, проведен ретроспективный анализ историй болезни 6151 пациента. Все пациенты разделены на три группы: 1-я группа — пациенты без проведения ИВЛ ($n=5646$, 92%); 2-я группа — выжившие пациенты, которым проводилась инвазивная ИВЛ ($n=69$, 1%); 3-я группа — умершие пациенты, которым прижизненно выполняли инвазивную ИВЛ ($n=436$, 7%).

Медикаментозная терапия в стационаре осуществлялась с учетом средств централизованного способа снабжения ле-

чебных подразделений и обеспечивала полноценные протоколы ведения пациентов в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и со степенью тяжести заболевания. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, находились в равных условиях медикаментозной терапии.

Статистический анализ выполнен с применением лабораторной информационной системы «Ариадна» и пакетов программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistica. Все исследуемые показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с применением критерия Колмогорова—Смирнова. Описательная статистика непрерывных количественных величин осуществлялась при нормальном распределении данных выборки в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (ДИ) или в виде медианы и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей при ненормальном распределении. Для определения различий между несколькими несвязанными группами применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием *H*-критерия Краскела—Уоллиса, а также попарное сравнение групп с использованием *U*-критерия Манна—Уитни. Вычисляли медианы и перцентили в интервалах 25—75% для исключения редких и выпадающих из общей массы значений. Пороговое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты

За период с 30.03.20 по 26.07.20 в стационаре оказана медицинская помощь 6451 пациенту, распределение по возрасту представлено на рис. 1.

Госпитализированные пациенты имели различные формы течения COVID-19, в том числе: пневмонию — 5339 (87%), острую респираторную вирусную инфекцию — 849 (14%), ПЦР-исследование на SARS-CoV-2 отрицательное. Общая летальность за исследуемый период составила 15% (922 пациента).

Количество выбывших из стационара пациентов, которым проводили инвазивную ИВЛ, составило 544 (8%) человека, летальность среди них достигла 80% (437 человек), включая 147 (27%) больных, умерших в течение первых суток.

На основании обзора литературы определены следующие перспективные анализы для управления их критическими значениями: ферритин (Ferr), количество лейкоцитов (WBC), абсолютное количество нейтрофилов (NEU), абсолютное количество лимфоцитов (LYM), количество тромбоцитов (PLT), С-реактивный белок (CRP), аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST), общий билирубин (TBil), тропонин I (cTnI), креатинин (Crea), мочевины (Urea).

В результате статистической оценки исследуемых групп пациентов выявлено, что по уровню ферритина все три группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений 410,9 (197,6; 821,0) нг/мл, 813,6 (220,4; 1891,9) нг/мл и 1461,0 (567,3; 2730,6) нг/мл соответственно (рис. 2). Референсный интервал у мужчин составлял 21,8—274,7 нг/мл, у женщин 4,6—204,4 нг/мл. Концентрация ферритина в крови имела тенденцию к увеличению с ухудшением состояния пациентов. С учетом референсных интервалов анализа и значения квартилей решено выбрать квартили 75% в качестве критических значений, прямо ассоциированных со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

По количеству лейкоцитов 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$)

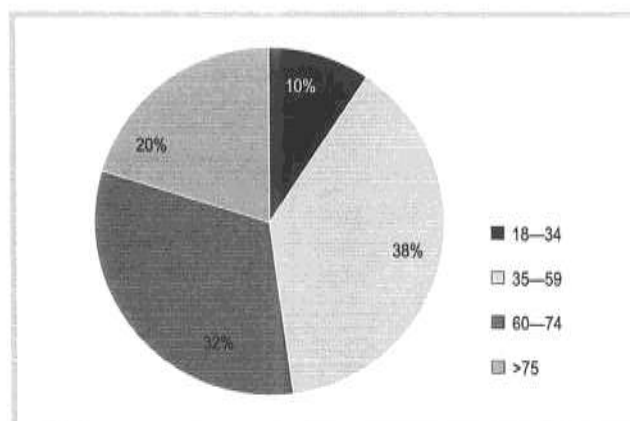


Рис. 1. Распределение по возрасту (лет) всех госпитализированных пациентов в период с 30.03.20 по 26.07.20.

Fig. 1. Distribution of all hospitalized patients depending on age for the period from March 30, 2020 and July 26, 2020.

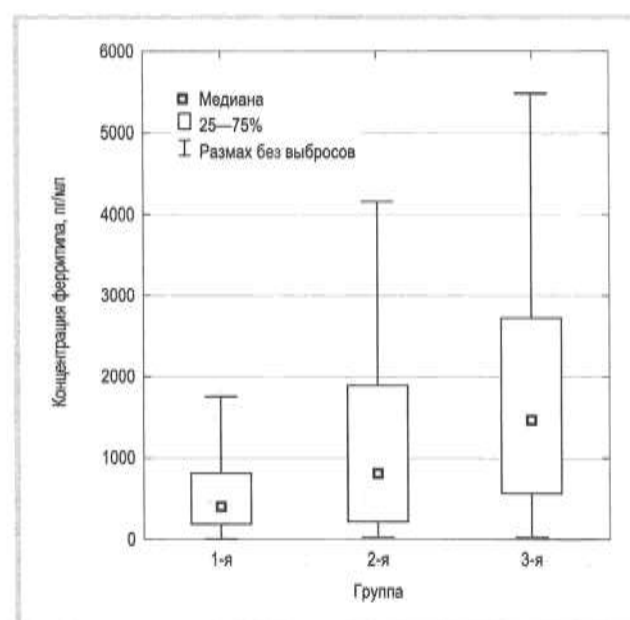


Рис. 2. Результаты статистической оценки исследуемых групп пациентов по уровню ферритина.

Fig. 2. Statistical analysis of study groups depending on ferritin level.

с медианами значений $7,5 (5,6; 10,2) \times 10^9/\text{л}$, $10,5 (7,8; 13,5) \times 10^9/\text{л}$ и $11,8 (7,9; 16,5) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Референсный интервал — $4,0—9,0 \times 10^9/\text{л}$. Количество лейкоцитов имело тенденцию к увеличению с клиническим ухудшением состояния пациентов. С учетом референсных интервалов анализа и значения квартилей решено выбрать квартили 75% в качестве критических значений, прямо ассоциированных со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

По абсолютному количеству нейтрофилов 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений $4,8 (3,2; 7,5) \times 10^9/\text{л}$, $8,3 (5,6; 11,1) \times 10^9/\text{л}$ и $10,1 (6,5; 14,7) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Референсный интервал составлял $2,0—5,5 \times 10^9/\text{л}$. Количество нейтрофилов по медианам и квартилям имело тенденцию к увеличению с клиническим ухудшением

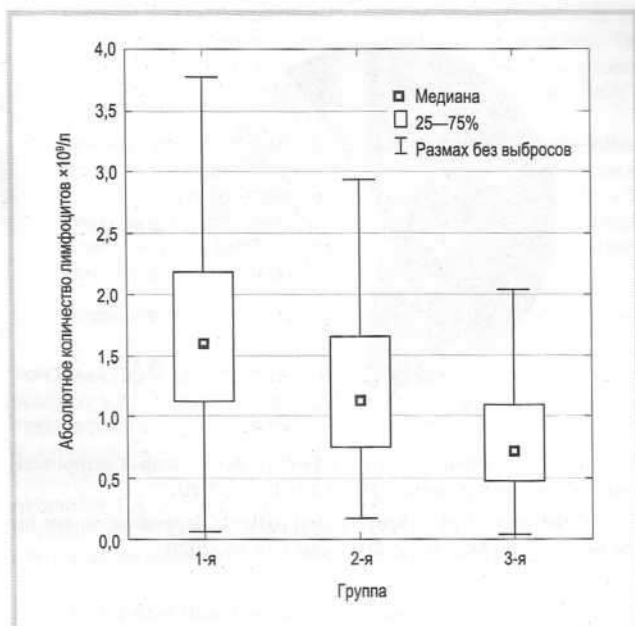


Рис. 3. Результаты статистической оценки исследуемых групп пациентов по абсолютному количеству лимфоцитов.

Fig. 3. Statistical analysis of study groups depending on absolute lymphocyte count.

состояния пациентов. С учетом референсных интервалов анализа выбрали квантили 75% в качестве критических значений, прямо ассоциированных со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

По абсолютному количеству лимфоцитов 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений $1,60 (1,12; 2,18) \times 10^9/\text{л}$, $1,13 (0,75; 1,66) \times 10^9/\text{л}$ и $0,72 (0,47; 1,10) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Референсный интервал составлял от $1,2$ до $3,0 \times 10^9/\text{л}$.

Графический вид распределения значений показателя имел противоположную картину по сравнению с графиками уровней ферритина и количества лейкоцитов ввиду обратной зависимости между количеством лейкоцитов и тяжестью состояния пациентов (рис. 3). Количество лимфоцитов имело тенденцию к снижению с увеличением степени тяжести состояния пациентов.

По количеству тромбоцитов 1-я, 2-я и 3-я группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$), хотя и не столь явные по сравнению с предыдущими анализами. Медианы значений составили $255 (195; 333) \times 10^9/\text{л}$, $242 (168; 334) \times 10^9/\text{л}$ и $184 (121; 256) \times 10^9/\text{л}$ в 1-й, 2-й, 3-й группах соответственно. Референсный диапазон — 180 — $400 \times 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов имело тенденцию к снижению с ухудшением состояния пациентов. С учетом референсного диапазона в качестве потенциального критического значения анализа подходят только значения квантили 25% пациентов 2-й и 3-й групп.

По уровню С-реактивного белка все три группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений $1,81 (0,43; 6,19) \text{ мг/дл}$, $6,54 (3,01; 14,06) \text{ мг/дл}$ и $11,17 (4,91; 20,08) \text{ мг/дл}$ соответственно. Референсный диапазон С-реактивного белка — $0,00$ — $0,05 \text{ мг/дл}$. Уровень С-реактивного белка имел тенденцию к увеличению с возрастанием степени тяжести состояния пациентов.

По уровню тропонина I не все группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). В частности, статисти-

чески значимые различия наблюдались между 1-й и 2-й, а также между 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$). Между группами 2-й и 3-й статистически значимых различий не было ($p = 0,076$). Медианы значений составили $102,5 (15,5; 988,3) \text{ нг/мл}$, $301,4 (72,3; 4372) \text{ нг/мл}$ и $198,9 (46,3; 1026,6) \text{ нг/мл}$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Референсный диапазон — $0,0$ — $26,0 \text{ нг/мл}$. Следует отметить, что уровень тропонина I ни по значениям медиан, ни по одному из квантилей не имел тенденции к увеличению или снижению с ухудшением состояния пациентов, что в совокупности с отсутствием четких статистических различий между группами не позволяет выявить критические значения, прямо ассоциированные со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

По уровню креатинина в крови пациентов все три группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений $74 (65; 95) \text{ мкмоль/л}$, $69 (56; 98) \text{ мкмоль/л}$ и $117 (74; 220) \text{ мкмоль/л}$ соответственно. Референсный диапазон для мужчин составлял 64 — 111 мкмоль/л , для женщин — 50 — 98 мкмоль/л . Результаты оценки по медианам концентраций анализа показали отсутствие тенденции к увеличению или снижению с ухудшением состояния пациентов, однако по квантилю 75% выявлена тенденция к увеличению концентрации анализа. С учетом референсных диапазонов обеих гендерных групп пациентов в качестве потенциального критического значения анализа подходит только значение квантили 75% пациентов 3-й группы.

По уровню мочевины в крови пациентов 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений $5,0 (3,7; 7,5) \text{ ммоль/л}$, $7,3 (4,7; 12,1) \text{ ммоль/л}$ и $15,3 (9,2; 28,5) \text{ ммоль/л}$ соответственно. Референсный диапазон для мужчин составлял $3,0$ — $9,2 \text{ ммоль/л}$, для женщин — $2,5$ — $7,2 \text{ ммоль/л}$. Результаты оценки по медианам и квантилям концентраций анализа показали направленность к увеличению с ухудшением состояния пациентов, однако с учетом референсных диапазонов обеих гендерных групп пациентов в качестве потенциального критического значения анализа подходят только значения квантилей 75% обследованных пациентов 2-й и 3-й групп.

По уровню общего билирубина в крови пациентов 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений $9,8 (7,1; 14,2) \text{ мкмоль/л}$, $9,3 (6,5; 13,1) \text{ мкмоль/л}$ и $12,3 (8,1; 19,9) \text{ мкмоль/л}$ соответственно. Референсный диапазон $3,4$ — $20,5 \text{ мкмоль/л}$. Результаты оценки по медианам и квантилям концентраций анализа показали отсутствие выраженной тенденции к увеличению с ухудшением состояния пациентов, к тому же квантили 75% всех трех групп укладываются в референсные диапазоны анализа, что не позволяет выявить критические значения, прямо ассоциированные со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

По уровню ALT 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). Медианы значений составили $29 (18; 53) \text{ ед/л}$, $34 (21; 68) \text{ ед/л}$ и $32 (18; 63) \text{ ед/л}$ соответственно. Референсный диапазон $0,0$ — 55 ед/л . Необходимо отметить, что уровень ALT по значениям медиан и по одному из квантилей не имел тенденции к увеличению или снижению с осложнением состояния пациентов, что не позволяет выявить критические значения, прямо ассоциированные со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

Критические значения анализов для оценки состояния исследуемых групп пациентов

Critical values of laboratory tests for assessing patient condition in all groups

Анализ	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тенденция
Ферритин (Ferr), нг/мл	821,0	1891,9	2730,6	Повышение
Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$	10,2	13,5	16,5	Повышение
Нейтрофилы (NEU), $\times 10^9/\text{л}$	7,5	11,1	14,7	Повышение
Лимфоциты (LYM), $\times 10^9/\text{л}$	1,12	0,75	0,47	Снижение
Тромбоциты (PLT), $\times 10^9/\text{л}$	—	168	121	Снижение
С-реактивный белок (CRP), мг/дл	6,19	14,06	20,08	Повышение
Аланинаминотрансфераза (ALT), ед/л	—	—	—	Отсутствует
Аспартатаминотрансфераза (AST), ед/л	44,0	61,0	73,0	Повышение
Общий билирубин (TBil), мкмоль/л	—	—	—	Отсутствует
Тропонин I (cTnI), нг/мл	—	—	—	Отсутствует
Креатинин (Creat), мкмоль/л	—	—	220,0	Повышение
Мочевина (Urea), ммоль/л	—	12,1	28,5	Повышение

По уровню AST в крови пациентов 1-я, 2-я и 3-я сравниваемые группы имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с медианами значений 28 (20; 44) ед/л, 34 (22; 61) ед/л и 39 (24; 73) ед/л соответственно. Референсный диапазон 5–34 ед/л. Концентрация AST в крови имела тенденцию к увеличению с ухудшением состояния пациентов, что позволяет, учитывая референсный интервал анализа, выбрать квартили 75% в качестве критических значений, прямо ассоциированных со степенью тяжести состояния пациентов исследуемых групп.

Обсуждение

Обращает на себя внимание значительное количество пациентов пожилого и старческого возраста — 52% (см. рис. 1), что отчасти объясняется наличием сопутствующей патологии и тяжелым течением заболевания, являющимися показаниями к госпитализации.

Итоги проведенного исследования и выбранные критические значения, соответствующие квартилю 75% в случае тенденции к повышению уровня анализа и квартилю 25% в случае снижения уровня анализа в связи с ухудшением состояния пациента, представлены в таблице.

При получении в результате обследования показателей, которые отражают изменения деятельности физиологических систем, угрожающих жизни пациента, персонал лабораторий должен немедленно информировать об этом клинический персонал для проведения необходимых лечебных мероприятий. Комплексное применение лабораторной информации при принятии клинических

решений служит одним из условий эффективной медицинской помощи пациентам [3].

Выводы

1. Авторами исследования предлагается использовать полученные результаты в качестве опорных критических значений анализов для оценки состояния пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

2. Авторы обращают внимание на то, что референсные интервалы, а следовательно, и уровень критических значений могут различаться в зависимости от типа аналитической системы, вида обследуемой популяции, а также методов лабораторного исследования, что предполагает индивидуальный подход в разработке критических значений для каждой клинической лаборатории.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Волчков В.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Титова О.Н.
Сбор и обработка материала — Пушкин А.С., Бояркин А.А.
Статистический анализ данных — Пушкин А.С., Бояркин А.А.
Написание текста — Пушкин А.С., Титова О.Н.
Редактирование — Рукавишников С.А., Волчков В.А., Ахмедов Т.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bohn M, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, Wang C, Mancini N, Steele S, Adeli K. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1037–1052. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0722>
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Ссылка активна на 20.05.21.
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 года №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Ссылка активна на 20.05.21.
- ГОСТ Р 53079.3-2008 «Технологии лабораторных клинических. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований». Ссылка активна на 20.05.21.
GOST R 53079.3-2008 «Tekhnologii laboratornykh klinicheskikh. Obespechenie kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Chast' 3. Pravila vzaimodeystviya personala klinicheskikh podrazdeleniy i kliniko-diagnosticheskikh labora-

- torij medicinskih organizacij pri vpolnenju kliničeskikh laboratornih issledovanij». Accessed May 20, 2021. (In Russ.). <https://docs.cntd.ru/document/1200069394>
4. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1021-1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
 5. Волчков В.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Волčkova Е.В., Бояркин А.А. Персонализация управления критическими значениями лабораторных показателей неотложных состояний пациентов многопрофильного стационара. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;5:69-74. Volchkov VA, Pushkin AS, Rukavishnikov SA, Volchkova EV, Boyarkin AA. Personalized management of critical values of laboratory tests in emergency patients in a multidisciplinary hospital. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2019;5:69-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905169>
 6. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(1):1-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1385ED>
 7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

Поступила 29.04.2021

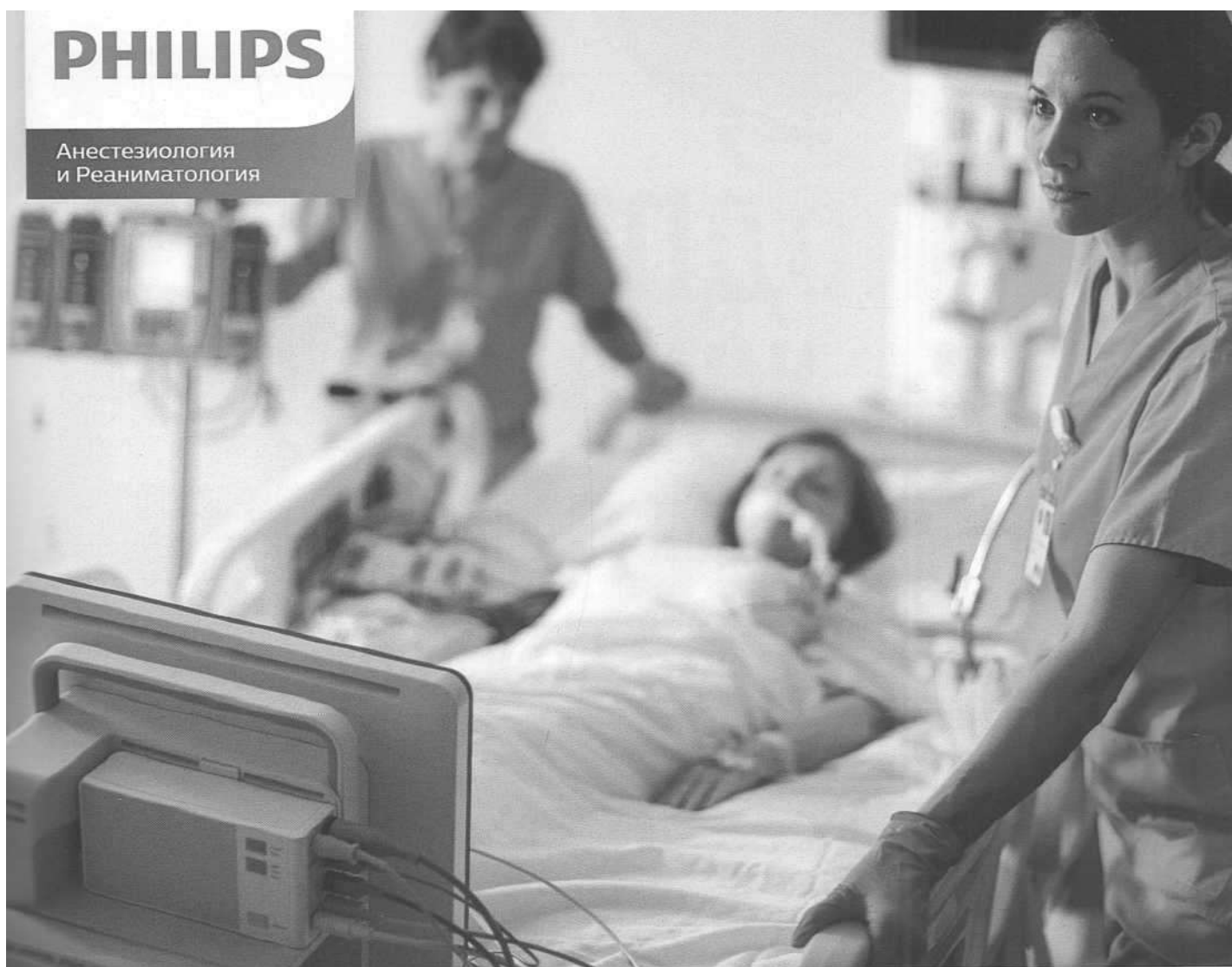
Received 29.04.2021

Принята к печати 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

PHILIPS

Анестезиология
и Реаниматология



Цифровая реанимация – будущее уже здесь

Сегодня в отделениях реанимации генерируется огромное количество информации, требующей обработки для принятия обоснованных клинических решений, что может отнимать немало времени.

Система IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) обеспечивает сбор данных, документирование и поддержку принятия клинических решений. Благодаря ей врач получает быстрый доступ к актуальной, точной и полной информации по больному.

Всегда есть способ изменить жизнь к лучшему!



Цифровой документооборот и автоматическое ведение истории назначений снижает фактор ошибки



Интеллектуальная система поддержки принятия клинических решений в реанимации и анестезиологии



Контроль эффективности и расходов ОАРИТ

РУ № РЗН 2015/2629 от 13 февраля 2017 года
На правах рекламы

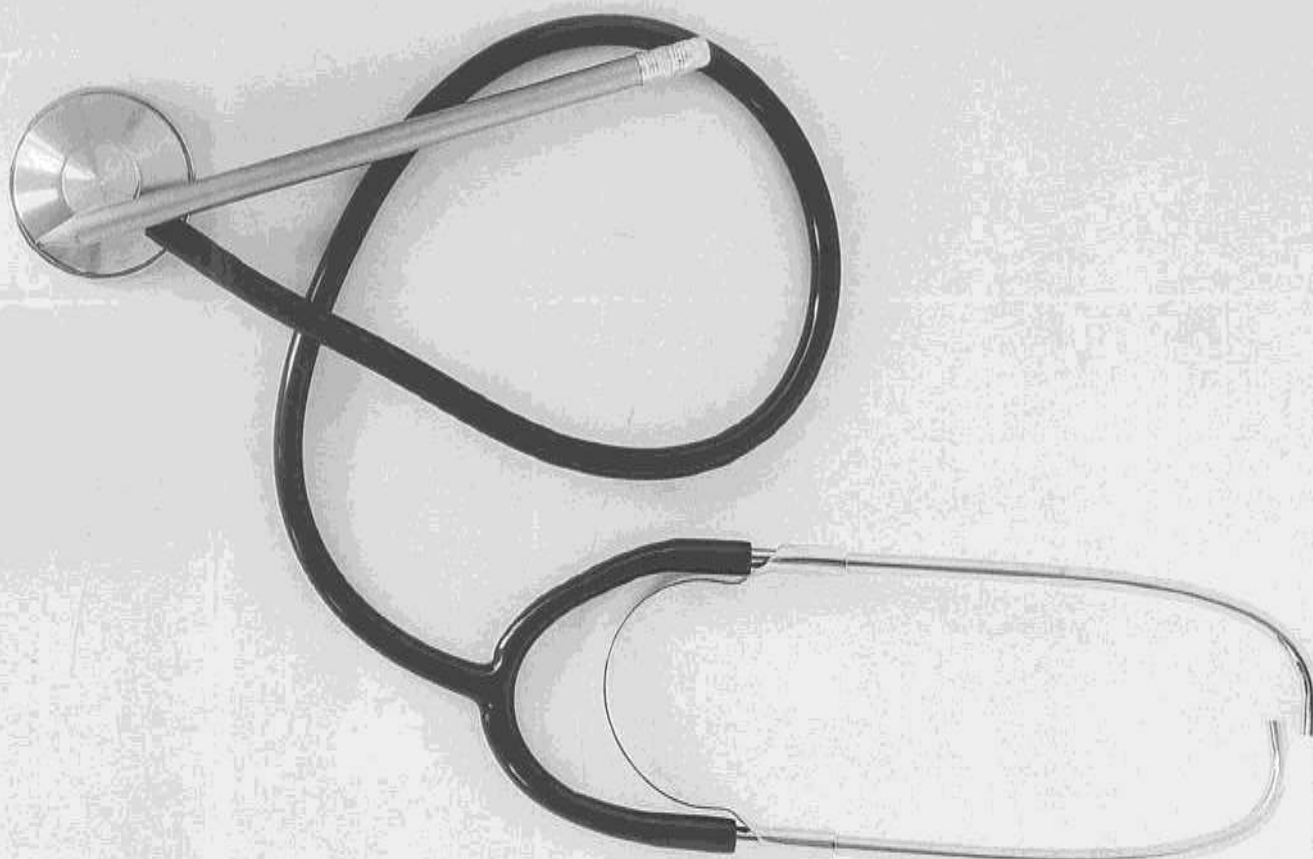
innovation  you



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: aks.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

Верификация нового метода интраоперационного мониторинга миокарда

© Е.А. СЕНОКОСОВА¹, С.С. КРУТИЦКИЙ¹, Е.О. КРИВКИНА¹, В.В. ЕВТУШЕНКО², А.В. ЕВТУШЕНКО¹, Л.В. АНТОНОВА¹, Е.В. ГРИГОРЬЕВ¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия;

²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Минобрнауки России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность оптической биопсии миокарда *in situ* методом лазерно-индуцированной флуоресценции в сравнении с результатами иммуногистохимического и гистологического исследования миокарда.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, оперированные на сердце в условиях искусственного кровообращения ($n=15$). Интраоперационный online-мониторинг функционального статуса миокарда проводили методом лазерно-индуцированной флуоресценции ($\lambda=365$ нм). Регистрировали коэффициенты флуоресценции коллагена и эластана. Интегральный показатель флуоресценции регистрировали интраоперационно в четырех временных точках: 1 — до окклюзии аорты; 2 — после окклюзии аорты и введения кардиopleгического раствора; 3 — перед снятием зажима с аорты; 4 — после отключения аппарата искусственного кровообращения. Для подтверждения результатов online-мониторинга функционального состояния миокарда проведено иммуногистохимическое окрашивание препаратов тканей миокарда ($n=42$) с целью выявления и определения локализации матриксной металлопротеиназы-3 (ММР-3) и ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1), а также гистологическое окрашивание по Ван Гизону.

Результаты. Выявлено, что интенсивность флуоресценции эластана была статистически значимо выше только в зоне интактного миокарда в начале окклюзии аорты по сравнению с предыдущим этапом операции ($p<0,05$). Статистически значимых различий по флуоресценции коллагена нет. Не обнаружено накопления в межклеточном пространстве ММР-3 и его ингибитора TIMP-1. Окрашивание по Ван Гизону подтвердило структурную сохранность ткани миокарда. Согласованность результатов настоящего исследования демонстрирует эффективность и высокую чувствительность метода лазерно-индуцированной флуоресценции.

Заключение. Интраоперационный мониторинг функции миокарда, основанный на методе лазерно-индуцированной флуоресценции, обладает высокой информативностью, простотой в применении и интерпретации результатов и способен стать перспективным универсальным кандидатом для применения в кардиохирургии.

Ключевые слова: лазерно-индуцированная флуорометрия, внеклеточный матрикс, кардиохирургия, мониторинг, искусственное кровообращение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сенокосова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9430-937X>

Крутицкий С.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5378-7466>

Кривкина Е.О. — <https://orcid.org/0000-0002-2500-2147>

Евтушенко В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5537-0864>

Евтушенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Антонова Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8874-0788>

Григорьев Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

Автор, ответственный за переписку: Сенокосова Е.А. — e-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сенокосова Е.А., Крутицкий С.С., Кривкина Е.О., Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Антонова Л.В., Григорьев Е.В.

Верификация нового метода интраоперационного мониторинга миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:29–33.

<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105129>

Verification of a new method for intraoperative myocardium monitoring

© Е.А. СЕНОКОСОВА¹, С.С. КРУТИЦКИЙ¹, Е.О. КРИВКИНА¹, В.В. ЕВТУШЕНКО², А.В. ЕВТУШЕНКО¹, Л.В. АНТОНОВА¹, Е.В. ГРИГОРЬЕВ¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To compare the efficacy of non-contact intraoperative optical myocardial biopsy *in situ* based on laser-induced fluorescence and immunohistochemical/histological examination.

Material and methods. The study included patients undergoing on-pump cardiac surgery ($n=15$). Intraoperative online heart monitoring was performed using laser-induced fluorescence ($\lambda=365$ nm). We analyzed collagen and elastin fluorescence coefficients. Integral fluorescence index was intraoperatively recorded at 4 time points: 1 — before aortic occlusion; 2 — after aortic occlu-

sion and cardioplegia; 3 — before aortic clamp removal; 4 — after weaning from heart-lung machine. We compared the results of heart monitoring, immunohistochemical staining ($n=42$) (metalloproteinase-3 (MMP-3) and inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1)) and Van Gieson staining of myocardial tissue specimens.

Results. Elastin fluorescence was significantly more intense only in the area of intact myocardium at the beginning of aortic occlusion compared to previous surgical stage ($p<0.05$). There were no significant differences in collagen fluorescence. MMP-3 and its inhibitor TIMP-1 did not accumulate in intercellular space. Van Gieson staining confirmed structural integrity of myocardial tissue. Consistency of these results demonstrates efficiency and high sensitivity of laser-induced fluorescence method.

Conclusion. Laser-induced fluorescence is highly informative, simple for use and interpretation method that can become a perspective approach in cardiac surgery.

Keyword: laser-induced fluorometry, extracellular matrix, cardiac surgery, monitoring, cardiopulmonary bypass.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Senokosova E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9430-937X>

Krutitskii S.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5378-7466>

Krivkina O.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2500-2147>

Evtushenko V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5537-0864>; e-mail: vv_evtushenko@rambler.ru

Evtushenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Antonova L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8874-0788>

Grigoriev E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

Corresponding author: Senokosova E.A. — e-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Senokosova EA, Krutitskii SS, Krivkina OE, Evtushenko VV, Evtushenko AV, Antonova LV, Grigoriev EV. Verification of a new method for intraoperative myocardium monitoring. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:29–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105129>

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) удерживают лидирующую позицию среди неинфекционных заболеваний и причин смертей в мире [1]. В Российской Федерации зафиксировано более 855 000 смертей от ССЗ за 2018 г. [2]. Для лечения тяжелых форм ишемической болезни, пороков сердца, проведения замены клапанов остаются наиболее предпочтительными операции на «открытом» сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) [3]. Применение современных протоколов кардиopleгии во время ИК призвано сбалансировать энергозатраты миокарда в период аноксии [4–6].

Однако обеспечение стойкой энергетической стабилизации сердца при ИК не всегда представляется возможным в силу сопутствующей патологии у пациента. Существующие методы мониторинга состояния пациента во время операции позволяют проводить только стандартизированную тактику по минимизации ишемических и реперфузионных повреждений. Индивидуальный и более точный подход в коррекции ишемических и реперфузионных повреждений может предоставить интраоперационный мониторинг (online-мониторинг) динамики индикаторных метаболитов сердца. Бесконтактная оценка метаболического статуса миокарда *in situ*, основанная на оптическом методе — лазерно-индуцированной флуоресценции (ЛИФ) — отличается высокой точностью и простотой в применении. Данная разработка уже прошла этап изучения эффективности как на животной модели [7–9], так и на пациентах кардиохирургического профиля. Полученные результаты флуоресцентной контрастности ткани соответствовали классическим методам мониторинга и отражали состояние миокарда в период ишемии и реперфузии [10, 11]. Волокнистая основа сердечного внеклеточного матрикса (ВКМ) — коллагеновые и эластические волокна, удерживающие все структуры ткани миокарда, обеспечивает слаженное функционирование органа, способного выдержать циклические механические нагрузки [12, 13]. Степень сохранности белков ВКМ на фоне ишемии

и реперфузии миокарда может дать оценку проведенной кардиopleгии и состоянию самого миокарда. За деградацию белков ВКМ в значительной степени ответственна группа матриксных металлопротеиназ (MMPs) [14].

В физиологических условиях в сердце неактивные формы MMPs синтезируются и локализируются в лизосомах фибробластов, кардиомиоцитов в малом количестве [15]. Однако активные формы кислорода, неизбежно образующиеся в период ишемии и реперфузии органа, запускают многие метаболические превращения, в том числе активируют синтез MMPs [16]. MMP-3 является одним из ключевых ферментов ремоделирования ВКМ, обладает протеолитической активностью в отношении коллагенов (II, III, IV, V, VII, IX, X, XI типов), эластина, фибронектина и других структур ВКМ, активирует проMMP-1, проMMP-7, проMMP-9 [17]. Естественное предупреждение протеолиза собственных тканевых структур в рассматриваемом случае — накопления активной формы MMP-3, происходит через ее связывание с тканевым ингибитором матриксных протеиназ 1-го типа (TIMP-1) в стехиометрическом соотношении 1:1 или $\alpha 2$ -макрोगлобулином [18]. Сравнительный анализ интенсивности флуоресценции белков ВКМ и иммуногистохимического окрашивания на детекцию MMP-3 и TIMP-1 в ткани миокарда позволит более углубленно изучить метод ЛИФ в отношении пригодности для кардиомониторинга в режиме реального времени [12].

Цель исследования — оценить эффективность оптической биопсии миокарда *in situ* методом ЛИФ в сравнении с результатами иммуногистохимического и гистологического исследования миокарда.

Материал и методы

Тестирование методики ЛИФ осуществлено в период с января 2017 г. по ноябрь 2018 г. на 15 пациентах кардиохирургического профиля на базе Томского НИМЦ в рамках испытаний first in men и после одобрения данного

протокола локальными этическими комитетами НИИ КПССЗ и Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил $60,0 \pm 9,4$ года.

Критерии включения пациентов: возраст старше 18 лет, наличие органического сердечного заболевания, являющегося показанием к хирургическому лечению в условиях ИК (пороки клапанов сердца), подписанное пациентом информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов: возраст до 18 лет, признаки вторичной кардиопатии, реоперации на сердце, полиорганная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 40%, декомпенсированная коморбидная патология, острый коронарный синдром, адгезивный перикардит, комбинированные вмешательства на открытом сердце, отказ пациента от участия в исследовании.

Лазерно-индуцированная флюоресценция

Тестирование нового интраоперационного мониторинга миокарда методом ЛИФ проводили наряду с рутинными методами оценки повреждения миокарда (запись ЭКГ, эхокардиография, исследование сердечных тропонинов). Метод ЛИФ основан на регистрации флюоресценции (спектра вторичного излучения) миокарда при его зондировании лазерным излучением в ультрафиолетовом спектре ($\lambda = 365$ нм). Регистрировали показатели флюоресценции таких веществ, как коллаген, эластин, восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН), пиридоксин, флавины, липофусцин. Однако для настоящего сравнительного исследования выбраны компоненты ВКМ коллаген и эластин в силу наиболее частого упоминания этих маркеров в литературе. Для регистрации показателей ЛИФ использовали световой зонд одноканального диагностического аппарата «ЛАЗМА» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия).

Коэффициент контрастности флюоресценции биотканни определяли по формуле:

$$Kf = I / (If - II) / (If - II),$$

где If — максимум (пик) интенсивности флюоресценции биологического вещества; II — максимум интенсивности возбуждения.

Учитывая небольшую глубину зондирования прибора (до 8 мм), для оценки эффективности метода ЛИФ выбрали миокард правого предсердия. Интраоперационно снимали показания с 3 областей миокарда: интактного (1), после нетрансмуральной радиочастотной абляции (2), после трансмуральной радиочастотной абляции (3). Необходимую нетрансмуральную и трансмуральную радиочастотную абляцию выполняли до и после окклюзии аорты. Регистрировали показатели в следующих точках: до окклюзии аорты (1); после кардиоплегической индукции (2); перед снятием зажима с аорты (3); после окончания искусственного кровообращения (4).

Кардиоплегию проводили раствором «Кустодиол» (Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Германия), $t = 6^\circ\text{C}$, в общей дозе 25–30 мл на 1 кг массы тела в течение 8 минут в два этапа: 50% дозы антеградно в коронарные артерии и 50% дозы ретроградно в коронарный синус.

Операции выполнены в условиях непальсирующего нормотермического ИК с перфузионным индексом $2,3$ л/мин/м² и стандартизированной методики объема первичного заполнения и кардиopleгии.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)

Для детекции MMP-3 и TIMP-1 на парафиновых срезах сердца использовали кроличьи неконъюгированные анти-

тела (Invitrogen, США) в разведении 1:100 для каждого интересующего агента. Время инкубации составило 45 мин. После инкубации с первичными антителами срезы промывали фосфатным буфером. Далее в течение 30 мин при 25°C проводили инкубацию образцов со вторичными козлиными антителами, ковалентно связанными с полимером и пероксидазой — Goat anti-rabbit HRT-conjugate (Abcam, Великобритания). Затем на срезы наносили хромоген — диаминобензидин (Abcam, Великобритания). Степень ИГХ-реакции оценена по интенсивности окрашивания интересующих агентов: «—» — ИГХ-реакция отрицательная (искомого агента нет), «+» — ИГХ-реакция слабо положительная (искомого агента мало), «++» — ИГХ-реакция умеренно положительная, «+++» — ИГХ-реакция выраженно положительная (искомого агента много).

Гистологическое исследование

Гистологические препараты миокарда окрашены по методике Ван Гизона. Оценку гистологической картины каждой исследуемой группы проводили с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) в отраженном свете при увеличении $\times 100$ и $\times 200$.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Graph Pad Prism 7. Нормальность распределения величин определяли с применением критерия Колмогорова—Смирнова. Результаты представлены графически в виде медианы и квартилей Me (25%; 75%). При множественном сравнении количественных величин применяли метод дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Tukey. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее проведены первые испытания метода ЛИФ на модели изолированного сердца крысы, подвергнутого кардиоплегической ишемии и реперфузии. Разработанный экспериментальный метод заключался в адаптации ключевых этапов операции в условиях искусственного кровообращения на животных для получения наиболее точной оценки эффективности ЛИФ. Установлены статистически значимые изменения Kf НАДН ткани миокарда в зависимости от метаболического статуса ткани [7]. Выявлена сильная корреляционная связь между Kf НАДН и сБСЖК, тропонином I, органическими перекисями [8]. Перспективные результаты, полученные на животной модели, позволили перейти к следующему этапу испытания метода ЛИФ на пациентах кардиохирургического профиля. Этот этап включил в себя не только установление эффективности метода оптической биопсии миокарда человека на разных этапах операции в условиях ИК и кардиopleгии, но и верификацию метода с позиции сопоставления показателей функциональной активности ферментов дыхательного цикла с гистологической и иммуногистохимической картиной миокарда разной степени повреждения в ходе операции и кардиopleгии [10, 11]. В данной статье представлены материалы сравнения флюоресценции белков сердечного внеклеточного матрикса с иммуногистохимической картиной миокарда с этих же зон.

Радиочастотная абляция, проведенная пациентам по показаниям, позволила выделить 3 области миокарда для изучения целевых показателей в зависимости от степени

Таблица 1. Флюоресценция коллагена в зависимости от степени повреждения миокарда и времени снятия показателей методом лазерно-индуцированной флюоресценции

Table 1. Collagen fluorescence depending on severity of myocardial damage at different time points

Степень повреждения миокарда	Этап снятия показателей лазерно-индуцированной флюоресценции		
	До окклюзии аорты	Начало окклюзии аорты	Конец окклюзии аорты
Интактный миокард, усл. ед.	1,21 (0,94; 1,82)	1,76 (1,57; 1,86)	1,62 (1,49; 1,93)
Нетрансмуральное повреждение, усл. ед.	1,60 (1,30; 1,68)	1,56 (1,50; 1,77)	1,61 (1,45; 1,82)
Трансмуральное повреждение, усл. ед.	1,72 (1,08; 1,84)	1,55 (1,26; 1,78)	1,59 (1,32; 1,63)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

Таблица 2. Флюоресценция эластина в зависимости от степени повреждения миокарда и времени снятия показателей методом лазерно-индуцированной флюоресценции

Table 2. Elastin fluorescence depending on severity of myocardial damage at different time points

Степень повреждения миокарда	Этап снятия показателей лазерно-индуцированной флюоресценции		
	До окклюзии аорты	Начало окклюзии аорты	Конец окклюзии аорты
Интактный миокард, усл. ед.	1,70 (1,27; 1,95)	1,95* (1,91; 1,98)	1,88 (1,82; 1,95)
Нетрансмуральное повреждение, усл. ед.	1,87 (1,70; 1,94)	1,87 (1,86; 1,98)	1,76 (1,70; 1,85)
Трансмуральное повреждение, усл. ед.	1,90 (1,76; 1,97)	1,92 (1,85; 1,97)	1,80 (1,72; 1,88)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактного миокарда до окклюзии.

повреждения ткани: интактный миокард, нетрансмуральное и трансмуральное повреждение миокарда. Метод ЛИФ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между К_f коллагена как внутри группы с изменением этапа операции, так и между разной степенью повреждения ткани (табл. 1).

Флюоресценция эластина также не имела особенностей в интенсивности между зависимыми и независимыми группами сравнения поврежденных аблацией тканей. Но в области зондирования интактного миокарда в начале окклюзии зарегистрировано статистически значимое повышение флюоресценции эластина (К_f (1,95 (1,91; 1,98) усл. ед.), $p < 0,05$), что может говорить о возможных конформационных изменениях белка ввиду его растяжимых свойств [19]. К концу окклюзии аорты К_f эластина снизился и не имел статистически значимых отличий от К_f эластина, зарегистрированного до окклюзии (1,70 (1,27; 1,95) усл. ед.) (табл. 2).

Иммуногистохимическое окрашивание миокарда позволило определить локализацию, степень накопления и функциональную активность ММР-3 и ТИМР-1 в интересующих зонах миокарда.

Согласно данному анализу, ММР-3-иммунопозитивные клетки располагались диффузно исключительно в строме миокарда. Структурная особенность клеток соответствовала фибробластам с характерной отростчатой формой и центрально расположенным продолговатым ядром, а также макрофагам с полигональной формой и овальным ядром в центре (рис. 1 на цв. вклейке). ММР-3 определялась в секреторных везикулах иммунопозитивных клеток и представлена в форме проматриксной (неактивной) ММР-3. Параллельно обнаружена иммунопозитивная реакция на наличие ММР-3 в межклеточном пространстве, но в значительно меньшей степени. Интенсивность ИГХ-окрашивания варьировала в узких границах и была умеренно положительная (++). В зоне интактного миокарда и нетрансмурального повреждения в 50% случаев наблюдали незначительный рост интенсивности реакции окрашивания, в остальных случаях динамика не зафиксирована. В зоне трансмурального повреждения в 50% случаев также имелся незначительный рост интенсив-

ности реакции ИГХ-окрашивания, но в 33,3% зафиксирован незначительный спад реакции. В целом можно сделать заключение о незначительном накоплении ММР-3 и наименьшем выходе и активации фермента во внеклеточном пространстве вне зависимости от изучаемой области миокарда без выраженной динамики на разных этапах операции.

Структурные особенности ТИМР-1-иммунопозитивных клеток миокарда соответствовали кардиомиоцитам и фибробластам. В ходе анализа ИГХ-снимков закономерные визуальные различия интенсивности ТИМР-1-окрашивания между сравниваемыми зонами миокарда не выявлены. Интенсивность окрашивания лежала в границах от слабopоложительной (+) до умеренной (++). Локализация ТИМР-1 была исключительно внутриклеточной и преобладала в кардиомиоцитах и не менялась в течение разных этапов операции (рис. 2 на цв. вклейке).

Отсутствие или минимальный выход ММР-3 в межклеточное пространство и одновременная сохранность внутриклеточной локализации ТИМР-1 косвенно свидетельствовали об отсутствии протеолиза белковых структур ВКМ. Адекватный режим кардиоплегии позволил стабилизировать биохимические процессы в клетках, замедлить образование активных форм кислорода и инициирование образования активного ММР-3 и его выход в межклеточное пространство.

Классическое гистологическое окрашивание срезов миокарда также подтвердило сохранность структуры ткани. Идентифицировано чередование участков сокращения (более насыщенный цвет) с участками растяжения мышечных волокон (более бледная окраска). Отсутствие обширных равномерно окрашенных областей ткани говорит о сохранности способности разных зон миокарда к сокращению. Не обнаружена фрагментация или волнообразная деформация мышечных волокон миокарда, волокна в исследуемых препаратах идут параллельно друг другу (рис. 3 на цв. вклейке).

Заключение

Метод лазерно-индуцированной флюоресценции продемонстрировал сохранность компонентов внеклеточного матрикса — коллагена и эластина, — представленную в ви-

де коэффициентов флуоресценции каждого белка. Флуоресцентная картина полностью соответствовала иммуногистохимическому окрашиванию ткани миокарда на наличие и локализацию матриксной металлопротеиназы-3 и ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа: в межклеточном матриксе матриксная металлопротеиназа-3 отсутствовала либо находилась в минимальном количестве, в основном депонируясь внутриклеточно; ингибитор протеиназ

1-го типа также идентифицировался исключительно внутриклеточно. Метод лазерно-индуцированной флуоресценции показал свою эффективность при интраоперационном мониторинге состояния миокарда пациентов в ходе кардиохирургических вмешательств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *Cardiovascular Diseases (CVDs)*. Accessed May 25, 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Бокерия Л.А., Милевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2019. Bokeriya LA, Milevskaya EB, Kudzoeva ZF, Pryanishnikov VV, Skopin AI, Yurlov IA. *Serdечно-sosudistaya hirurgiya — 2018. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoodrashcheniya*. M.: NMICSSKH im. A.N. Bakuleva MZ RF; 2019. (In Russ.).
- Шнейдер Ю.А., Исаян М.В., Антипов Г.Н., Аюбян Т.Л., Богук Р.Н., Созинова Е.С., Михеев А.А., Калашникова Ю.С. Анализ результатов шунтографии после операций аортокоронарного шунтирования. *Кардиология*. 2018;58(6):44-50. Schneider YuA, Isayan MV, Antipov GN, Ayubyan TL, Boguk RN, Sozinova ES, Mikhayev AA, Kalashnikova YuS. Angiographic results after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya*. 2018;58(6):44-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.6.10132>
- Baumgartner W, Burrows S, del Nido P, Gardner T, Goldberg S, Gorman R, Letsou G, Mascette A, Michler R. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Direction in Cardiac Surgery. *Circulation*. 2005;111(22):3007-3013. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530154>
- Buckberg G, Athanasuleas C. Cardioplegia: solutions or strategies? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(5):787-791. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw228>
- Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brenner SJ, Smith PK, Get H, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2011;305:585-591. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.99>
- Сергеева Е.А. Диагностика миокарда *in situ*: возможности оптической биопсии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(2):114-116. Sergeeva EA. *In situ* diagnostics of myocardial diseases: prospects for optical biopsy. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2016;31(2):114-116. (In Russ.).
- Сергеева Е.А., Крутицкий С.С., Великанова Е.А., Цепкина А.В., Кузмина А.А., Груздева О.В., Антонова Л.В., Григорьев Е.В. Диагностическая значимость оптической биопсии миокарда для оценки выраженности ишемического и реперфузионного повреждения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(3):10-15. Sergeeva EA, Krutitskiy SS, Velikanova EA, Tsepokina AV, Kuzmina AA, Gruzdeva OV, Antonova LV, Grigoriev EV. Diagnostic significance of optical myocardial biopsy to assess the severity of ischemic and reperfusion injury. *Kompleksnyye problemy serdечно-sosudistyykh zabolevaniy*. 2016;5(3):10-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-3-10-15>
- Сенокосова Е.А., Крутицкий С.С., Великанова Е.А., Цепкина А.В., Кузмина А.А., Третьяк В.М., Денисова С.В., Груздева О.В., Антонова Л.В., Григорьев Е.В. Применение левосимендана и фосфокреатина в целях коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда: экспериментальное исследование *ex vivo*. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;2:67-74. Senokosova EA, Krutitskiy SS, Velikanova EA, Tsepokina AV, Kuzmina AA, Tretyak VM, Denisova SV, Gruzdeva OV, Antonova LV, Grigoriev EV. Levosimendan and phosphocreatin administration for correction of myocardial ischemic-reperfusion injury: experimental research *ex vivo*. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2019;2:67-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201902167>
- Крутицкий С.С., Цапко Л.П., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Бошенко А.А., Григорьев Е.В. Оптическая биопсия для online-мониторинга функционального состояния миокарда при кардиохирургических операциях (экспериментальное исследование). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;4:48-53. Krutitskiy SS, Tsapko LP, Evtushenko AV, Evtushenko VV, Boshchenko AA, Grigoriev EV. Optical biopsy for on-line myocardial monitoring in cardiac surgery. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2020;4:48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004148>
- Крутицкий С.С., Цапко Л.П., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Бошенко А.А., Григорьев Е.В. Оценка эффективности оптической лазерной флуоресцентной диагностики для интраоперационного мониторинга функционального состояния миокарда. *Уральский медицинский журнал*. 2020;11(194):96-101. Krutitskiy SS, Tsapko LP, Evtushenko AV, Evtushenko VV, Boshchenko AA, Grigoriev EV. Optical biopsy for online monitoring of the myocardium during cardiovascular interventions: an experimental study. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*. 2020;11(194):96-101. (In Russ.).
- Sokal A, Radomski ZM, Radomski A, Kocher A, Pacholewicz J, Los J, Jedrzejczyk E, Zembala M, Radomski M. A differential release of matrix metalloproteinases 9 and 2 during coronary artery bypass grafting and off-pump coronary artery bypass surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;137(5):1218-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.11.004>
- Горбунов А.А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы. *Морфология*. 2007;1(4):6-12. Gorbunov AA. A Connective tissue component of a myocardium: a new stage of studying of an old problem. *Morphologia*. 2007;1(4):6-12. (In Russ.).
- Löffek S, Schilling O, Franzke C-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *European Respiratory Journal*. 2011;38(1):191-208. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146510>
- Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*. 2003;108(11):1395-1403. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085658.98621.49>
- Wainwright CL. Matrix metalloproteinases, oxidative stress and the acute response to acute myocardial ischemia and reperfusion. *Current Opinion in Pharmacology*. 2004;4(2):132-138. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.01.001>
- Григорьев О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(2):3-16. Grigoriev OS, Mokrov GV, Kosova LYU. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;(2):3-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Research*. 2003;92(8):827-839.
- Muiznieks LD, Weiss AS, Keeley FW. Structural disorder and dynamics of elastin. *Biochemistry Cell Biology*. 2010;88(2):239-250. <https://doi.org/10.1139/o09-161>
- Muiznieks LD, Weiss AS, Keeley FW. Structural disorder and dynamics of elastin. *Biochemistry Cell Biology*. 2010;88(2):239-250. <https://doi.org/10.1139/o09-161>

Поступила 15.03.2021

Received 15.03.2021

Принята к печати 17.04.2021

Accepted 17.04.2021

Оценка ноцицепции у пациентов с хроническим нарушением сознания с применением индекса анальгезии-ноцицепции

© Е.А. КОНДРАТЬЕВА, М.И. АЙБАЗОВА, Н.А. ЛЕСТЕВА, С.А. КОНДРАТЬЕВ, Н.В. ДРЯГИНА, А.Н. КОНДРАТЬЕВ

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить болевую перцепцию с помощью индекса анальгезии-ноцицепции (ANI) у пациентов с хроническим нарушением сознания (вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования и состояние минимального сознания «плюс») в покое и при нанесении болевого стимула.

Материал и методы. В работе проведено изучение информативной значимости системы мониторинга ANI Metro Doloris в оценке боли у пациентов с хроническим нарушением сознания. В исследование включены 9 пациентов в вегетативном состоянии/с синдромом ареактивного бодрствования и 20 пациентов в состоянии минимального сознания «плюс». В качестве болевого стимула использовали надавливание на ногтевую фалангу руки неврологическим молотком. Величину ANI регистрировали трехкратно: в состоянии покоя, после нанесения болевого стимула и через 30 минут после нанесения болевого стимула. Кроме того, проводили оценку уровня пролактина в крови до и через 10 мин после нанесения болевого стимула.

Результаты. При применении робастного двухфакторного дисперсионного анализа выявлено статистически значимое снижение индекса ANI после нанесения болевого стимула и последующее его увеличение независимо от принадлежности к группе ($p < 0,0001$). Статистически значимых различий между группами в динамике индекса ANI не было ($p = 0,7300$).

Заключение. В ответ на болевой стимул у обследованных пациентов обеих групп получен рефлекторный соматический ответ, который сопровождался снижением индекса анальгезии-ноцицепции на 30% от исходных значений. Можно сделать вывод, что данная методика обладает достаточной чувствительностью в выявлении ноцицепции у пациентов с хроническим нарушением сознания. Динамика изменений индекса анальгезии-ноцицепции в зависимости от формы хронического нарушения сознания — вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования или состояние минимального сознания «плюс» — свидетельствует о необходимости дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания, ноцицепция, боль, матрикс боли, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кондратьева Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>; e-mail: eak2003@mail.ru

Айбазова М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6280-3832>; e-mail: aybazova_mi@almazovcentre.ru

Лестева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9341-7440>; e-mail: lestevan@mail.ru

Кондратьев С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>; e-mail: 3773717@mail.ru

Дрягина Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>; e-mail: nvdryagina@mail.ru

Кондратьев А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Автор, ответственный за переписку: Кондратьева Е.А. — e-mail: eak2003@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Е.А., Айбазова М.И., Лестева Н.А., Кондратьев С.А., Дрягина Н.В., Кондратьев А.Н. Оценка ноцицепции у пациентов с хроническим нарушением сознания с применением индекса анальгезии-ноцицепции. *Анестезиология и реаниматология*.

2021;5:34–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105134>

Assessment of nociception in patients with chronic disorders of consciousness using the analgesia nociception index

© E.A. KONDRATYEVA, M.I. AYBAZOVA, N.A. LESTEVA, S.A. KONDRATYEV., N.V. DRYAGINA, A.N. KONDRATYEV

Polenov Research Neurosurgery Institute, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To study pain perception in patients with chronic disorders of consciousness (DOC) (vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and minimally conscious state «plus» (MCS «plus»)) using the analgesia-nociception index (ANI) both at rest and under pain stimulus (PS).

Material and methods. Informative significance of «ANI Metro Doloris» monitoring system in assessing pain in DOC patients was evaluated. The study included 9 VS/UWS patients and 20 MCS «plus» patients. Pressure on the fingernail applied by neurological hammer was used as a PS. ANI was recorded at rest, immediately after applying PS and 30 minutes later. Blood prolactin levels were also assessed before and in 10 minutes after PS.

Results. Robust two-factor analysis of variance revealed significant ANI decrease after PS application and its subsequent increase regardless the group ($p < 0.0001$). There were no significant between-group differences in ANI changes ($p = 0.7300$).

Conclusion. In both groups, PS resulted a reflex somatic response associated with ANI decrease by 30% compared to baseline values. It can be concluded that this technique has sufficient sensitivity in detecting nociception in DOC patients. ANI changes depending on DOC form require further research in larger samples.

Keywords: chronic disorders of consciousness, nociception, pain, pain matrix, vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kondratyeva E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>; e-mail: eak2003@mail.ru

Aybazova M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6280-3832>; e-mail: aybazova_mi@almazovcentre.ru

Lesteva N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9341-7440>; e-mail: lestevan@mail.ru

Kondratyev S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>; e-mail: 3773717@mail.ru

Driagina N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>; e-mail: nvdryagina@mail.ru

Kondratyev A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Corresponding author: Kondratyeva E.A. — e-mail: eak2003@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratyeva EA, Aybazova MI, Lesteva NA, Kondratyev SA, Dryagina NV, Kondratyev AN. Assessment of nociception in patients with chronic disorders of consciousness using the analgesia nociception index. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestezjologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105134>

Введение

В последнее время результаты лечения пациентов в остром периоде тяжелого поражения мозга существенно улучшились. Однако снижение летальности привело к возрастанию числа больных с хроническим нарушением сознания (ХНС). Согласно рекомендациям российской экспертной группы, нарушение сознания считают хроническим, если не происходит его полного восстановления в период более 4 недель от момента повреждения мозга [1]. К основным вариантам ХНС относят вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и состояние минимального сознания (СМС) [2].

ВС/САБ характеризуется сохранностью реакции бодрствования (открывания глаз) без признаков осознания себя и окружающих. Пациенты в СМС проявляют первые признаки сознания: для СМС-«минус» характерны только слежение и фиксация взора без выполнения простых заданий, а при СМС-«плюс» возможен ответ на вопросы «да/нет» (как речевой, так и невербальный), артикуляция или попытки к речевой продукции, эмоциональная или целенаправленная моторная активность [1, 2]. Особенность восприятия пациентами с ХНС афферентных сигналов, в том числе болевых, является одной из фундаментальных научных проблем.

Исследования, в которых применяли функциональный режим магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позитронно-эмиссионную томографию с Фтордезоксиглюкозой, ^{18}F (18-ФДГ ПЭТ), оценку воздействия лазерного стимула с помощью многоканальной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и другие методы, показали, что восприятие болевого стимула (БС) увеличивается по мере расширения сознания [3–5]. Паттерн активации соответствующих мозговых структур в ответ на БС у пациентов в СМС ближе к результатам, полученным у здоровых добровольцев [6]. При применении фМРТ выявлена большая функциональная взаимосвязь в структурах так называемой «матрицы боли» у пациентов в СМС по сравнению с пациентами в ВС/САБ. А. Mouraux и соавт. предложили по различиям изменений

18-ФДГ ПЭТ в ответ на БС дифференцировать ВС/САБ и СМС [7]. Применение нейрофизиологических методик в оценке ответных реакций на БС у пациентов с ХНС показало, что у пациентов в СМС сохранялась реакция ЭЭГ на лазерные, холодовые, вибротактильные стимулы, в то время как у пациентов в ВС/САБ такие изменения на ЭЭГ отсутствовали [8, 9].

В основе адекватной интерпретации результатов, полученных каким-либо методом, лежит возможность различать вегетативные реакции на неприятные раздражители и осознанное переживание боли [10, 11], что представляет значительные трудности, так как выявить степень остаточного функционирования и взаимосвязи различных отделов коры головного мозга, необходимые для соматосенсорного и когнитивного восприятия боли, непросто [12, 13]. Возможно, у пациентов с ХНС мы наблюдаем диссоциацию между ощущением боли и непосредственно ноцицепцией, так как боль считают субъективным когнитивным процессом, для реализации которого необходима активность коры головного мозга [14].

Таким образом, изучение восприятия боли у этой категории пациентов является уникальной «моделью» исследования взаимосвязи афферентного болевого сигнала и сознания. Однако для практического применения необходим надежный и удобный в применении метод оценки болезненных ощущений у пациентов с ХНС. Известно, что для этой категории пациентов характерно наличие многих патологических процессов, которые при сохранном сознании однозначно являются афферентными сигналами боли: спастичность, контрактуры, гетеротопическая оссификация, полинейромиопатия [15, 16]. В настоящее время наибольшее распространение получила шкала оценки боли у пациентов в коме — Nociception Coma Scale — Revised (NCS-R) [17], которая изначально разрабатывалась для новорожденных и пациентов с тяжелой формой деменции, а затем адаптирована для пациентов с ХНС. Шкала включает оценку двигательного, вербального и эмоционального ответов на боль. Согласно исследованиям, проведенным у пациентов с ХНС, при суммарном значении менее 2 баллов поведенческий паттерн не связан с БС,

Показатели индекса анальгезии-ноцицепции, шкалы NCR-R и уровня пролактина до и после нанесения болевого стимула
Analgesia-nociception index, NCR-R scores and prolactin level before and after pain stimulus application

Показатель	1-я группа (BC/САБ)	2-я группа (СМС «плюс»)	p*
ANI до БС	64,00 (56,00—78,00)	65,00 (60,00—74,00)	0,2665
ANI после БС	44,00 (35,25—51,50)	46,00 (40,00—54,00)	0,6038
ANI через 30 мин	64,00 (56,50—77,00)	70,00 (70,00—75,00)	0,8317
Пролактин до БС, нг/мл	9,28 (7,52—17,18)	7,33 (7,15—10,60)	0,7637
Пролактин после БС, нг/мл	11,80 (7,66—16,85)	8,95 (7,17—15,60)	0,3648
Оценка по шкале NCS-R на нанесение БС, суммарные баллы	1,44 (0,4—2,51)	3,6 (1,77—5,43)	0,2263

Примечание. * — p-значения, полученные при использовании теста Манна–Уитни; ANI — индекс анальгезии-ноцицепции; БС — болевой стимул; BC/САБ — вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования; СМС — состояние минимального сознания; референсные значения уровня пролактина: мужчины: 2,5—17,0 нг/мл; женщины: 4,5—46,0 нг/мл.

а значение 5 баллов и более подтверждает наличие коркового компонента в ответ на БС и сохранность так называемого нейронального «матрикса боли» [18]. Наблюдающиеся у большинства больных с ХНС двигательные нарушения, стереотипные примитивные негативные эмоции, возникающие спонтанно, без видимых стимулов (grimace недовольства, плач), могут привести к неправильной интерпретации ответной реакции по шкале NCS-R. Наличие трахеостомы влияет на результат, но все же позволяет использовать шкалу [19].

Из сказанного следует, что в комплексной реакции на БС у больных с ХНС всегда будет преобладать вегетативный компонент. По-видимому, комплексный анализ вегетативных реакций способен уловить и корковый компонент, если таковой присутствует. Одним из методов верификации боли является оценка вариабельности сердечного ритма. На этой основе построена методика оценки болевого синдрома в мониторе ANI Metro Doloris, который в настоящее время широко используют в анестезиологии. Прибор позволяет интерпретировать уровень боли пациента в числовом показателе. Значения индекса анальгезии-ноцицепции (ANI) от 50 до 70 соответствуют адекватному обезболиванию, ниже 50 — неадекватному обезболиванию и умеренной боли, ниже 30 — сильной боли [20]. Д.М. Пасичнюк и соавт. использовали монитор ANI для оценки болезненных ощущений у пациентов с ХНС при проведении реабилитационных мероприятий. Снижение индекса ниже 50 во время выполнения лечебной процедуры означало необходимость использования анальгетиков и коррекции объема реабилитационных мероприятий [21].

Цель исследования — изучить болевую перцепцию с помощью индекса ANI у пациентов с ХНС (BC/САБ и СМС-«плюс») в покое и при нанесении болевого стимула.

Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (выписка № 23082019 заседание № 08-19 от 12.08.2019 г).

В исследование включены 29 пациентов с ХНС. Возраст пациентов составил от 22 до 56 лет (средний возраст — $34,75 \pm 11,54$), мужчин — 22. Средняя продолжительность нарушения сознания — 21 мес. Этиология поражения головного мозга: последствия черепно-мозговой травмы — 19 пациентов (18 в СМС-«плюс», 1 в BC/САБ), последствия гипоксии — 6 пациентов (BC/САБ), другие причины нетравматического поражения мозга 4 пациентов (2 — СМС-«плюс», 2 — BC/САБ). В исследование не включали пациентов, получавших препараты, влия-

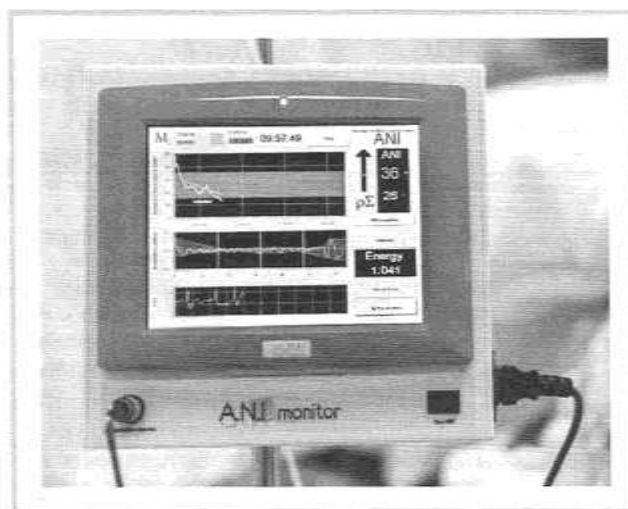


Рис. 1. Регистрация индекса анальгезии-ноцицепции у пациентки в вегетативном состоянии/с синдромом ареактивного бодрствования.

Fig. 1. ANI registration in vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome.

ющие на частоту сердечных сокращений, а также пациентов с нарушением сердечного ритма. После пятикратной оценки по шкале восстановления после комы (шкале CRS-R) [22] у 9 пациентов диагностировано BC/САБ — они отнесены в 1-ю группу (среднее количество баллов по шкале CRS-R составило $5 \pm 1,4$), у 20 пациентов уровень сознания соответствовал СМС-«плюс», они отнесены во 2-ю группу (среднее количество баллов по шкале CRS-R — $10,45 \pm 4,5$). В качестве БС использовали надавливание на ногтевую фалангу руки неврологическим молотком. Индекс ANI регистрировали трехкратно (система мониторинга «ANI Monitor» для анестезиологии, реанимации, регистрационное удостоверение от 15.09.2014 г): в состоянии покоя, после нанесения БС, а также через 30 мин после нанесения БС (рис. 1).

Проводили оценку уровня пролактина в крови до и через 10 мин после нанесения БС. В связи с тем что традиционные «гормоны стресса», в том числе кортизол, являются частью вегетативного ответа на боль, выбран пролактин, так как, возможно, динамика его секреции на стрессорные раздражители требует участия коркового компонента. Кровь отбирали в пробирки с активатором свертывания для получения сыворотки, после центрифугирования образцы замораживали до проведения анализа. Концентрацию пролактина измеряли на иммунохемилюминес-

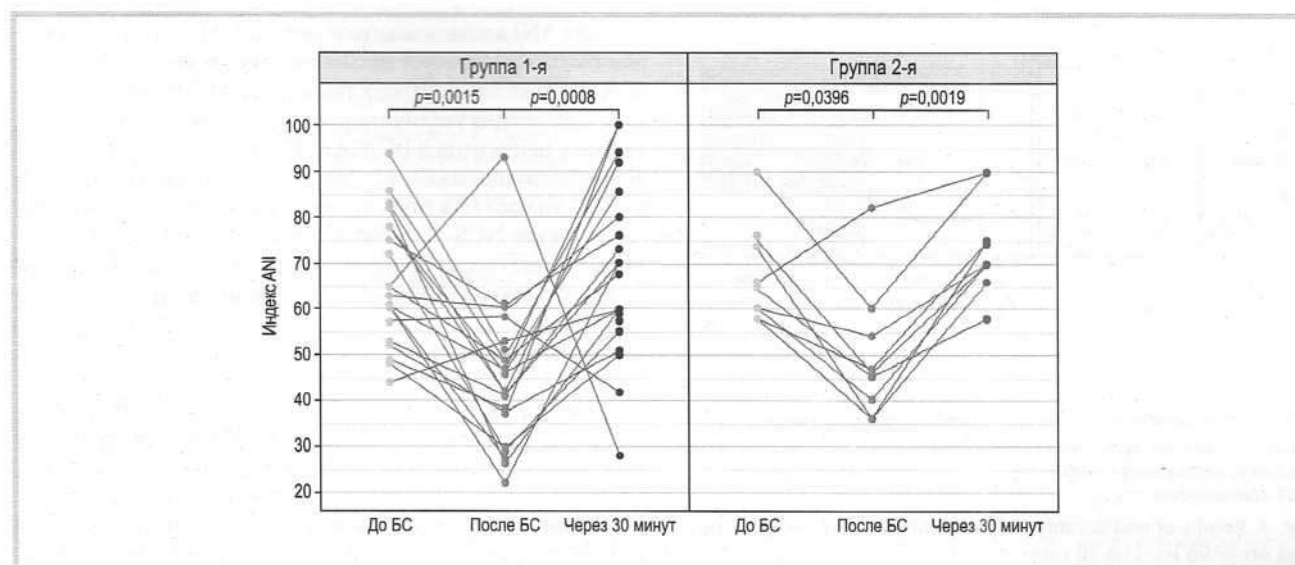


Рис. 2. Динамика изменения индекса анальгезии-ноцицепции до, в процессе и после нанесения болевого стимула пациентам исследуемых групп.

Fig. 2. ANI changes before, during and after pain stimulus application in the study groups.

центном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с помощью наборов производителя Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd (Германия).

Оценку по шкале NCS-R выполняли однократно во время нанесения БС.

Анализ полученных результатов проводили с использованием среды для статистических вычислений R 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) с использованием дополнительных пакетов сторонних разработчиков (WRS2 1.0.0, PMCMRplus 1.4.2). Описательная статистика для количественных переменных представлена в виде медианы (1-й и 3-й квартили). Для анализа ассоциации индекса ANI и уровня пролактина с вариантом ХНС использовали робастный двухфакторный дисперсионный анализ [23, 24]. Для сравнения количественных переменных в двух группах использовали тест Манна—Уитни. Для сравнения динамики количественных переменных использовали тест Фридмана (тест Коновера применяли в качестве *post hoc* [25]) и тест Уилкоксона. Для оценки корреляции между количественными переменными применяли коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена. Различия между группами и корреляции между количественными переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изменений индекса ANI до, в процессе и после нанесения БС, а также уровень оценки по шкале NCS-R (суммарные баллы) и динамика секреции пролактина представлены в таблице.

При применении робастного двухфакторного дисперсионного анализа выявлено статистически значимое снижение индекса ANI после нанесения БС и последующее его увеличение независимо от принадлежности пациента к группе ($p < 0,0001$) (рис. 2). Статистически значимых различий между группами в динамике индекса ANI не было ($p = 0,7300$). Уровни пролактина у пациентов обеих групп до и после нанесения БС оставались в пределах референсных значений ($V = 83,5$; $p = 0,433$ и $V = 7$; $p = 0,1415$ соответ-

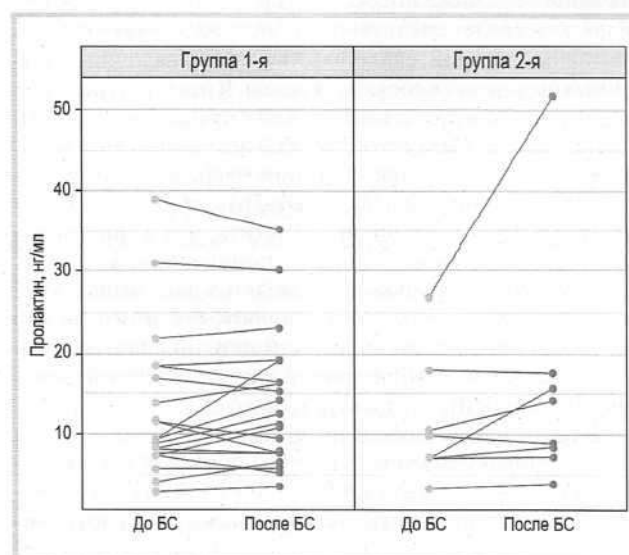


Рис. 3. Динамика уровня пролактина до и после нанесения болевого стимула (БС) пациентам исследуемых групп.

Представленные на рисунке p -значения получены с использованием теста Коновера при попарных сравнениях *post hoc* (результаты теста Фридмана для 1-й группы: $F = 13,9$, $p < 0,0001$; для 2-й группы: $F = 16,98$, $p = 0,0001$).

Fig. 3. Prolactin levels before and after pain stimulus application in the study groups.

ственно) (рисунок 2, 3). Однако у пациентов 1-й группы (ВС/КАБ) после нанесения БС наблюдали уменьшение секреции пролактина в отличие от пациентов 2-й группы (СМС-«плюс»), у которых отмечена тенденция к увеличению уровня пролактина после нанесения БС (рис. 3).

Разнонаправленный паттерн попарных корреляций между значениями индекса ANI и уровнем пролактина в крови до и после нанесения БС показан на рис. 4, демонстрирующем отрицательную корреляцию данных показателей у пациентов в СМС-«плюс» (2-я группа) и положительную корреляцию у пациентов в ВС/КАБ (1-я группа).



Рис. 4. Результаты непараметрического корреляционного анализа значений индекса анальгезии-ноцицепции и уровня пролактина (во всех случаях $p > 0,05$). БС — болевой стимул.

Fig. 4. Results of non-parametric correlation analysis of ANI values and prolactin level (in all cases $p > 0.05$).

Таким образом, получена сходная динамика индекса ANI в ответ на БС у пациентов в СМС-«плюс» и ВС/САБ. У всех пациентов независимо от уровня сознания значение исходного индекса ANI было выше 55, что, по-видимому, свидетельствует об отсутствии выраженных вегетативных реакций, свидетельствующих о наличии болезненных ощущений в состоянии покоя. В ответ на нанесение БС разница в значениях индекса ANI у пациентов в ВС/САБ и СМС-«плюс» была статистически незначима. Учитывая, что выбранный БС — надавливание неврологическим молотком на фалангу пальца — не вызывает сильных болевых ощущений, правомочно отметить, что в данной работе мы проводили исследование ноцицепции, а не боли. Возможность с помощью ANI выявлять у пациентов с ХНС не только болезненные, но и неприятные стимулы важна для определения чувствительности методики при использовании во время реабилитационных мероприятий (лечения спастичности, контрактур и прочее).

В ответ на БС у обследованных пациентов получен рефлекторный соматический ответ, который сопровождался снижением индекса ANI на 30% от исходных значений в обеих группах. Можно сделать вывод, что данная методика обладает достаточной чувствительностью в выявлении ноцицепции у пациентов с ХНС. Динамика изменений

индекса ANI в зависимости от формы ХНС — СМС-«плюс» или ВС/САБ — требует дальнейших исследований на большей выборке пациентов. У пациентов в СМС-«плюс» уровень пролактина увеличивался в ответ на БС, что не наблюдалось у пациентов в ВС/САБ. Наиболее отчетливые различия в реакции на БС у пациентов в ВС/САБ (1-я группа) и СМС-«плюс» (2-я группа) получены по результатам оценки по шкале NCS-R. Можно предположить, что эта шкала охватывает более широкий спектр нейрональных связей по сравнению с методикой определения ANI.

Заключение

В настоящее время оценка интенсивности боли у пациентов с хроническим нарушением сознания ограничена сложностью объективизации коркового компонента в структуре ответа на болевой стимул. Сохраняется масса противоречий в результатах исследований восприятия афферентных сигналов, в том числе ноцицептивных, больными в вегетативном состоянии/синдромом ареактивного бодрствования и в состоянии минимального сознания. Достаточно ли у пациента с хроническим нарушением сознания стабилизировать сопутствующие боли вегетативные показатели, полагая, что у них не может быть болевых ощущений? Получить ответы на эти вопросы, по-видимому, можно только в контексте изучения особенностей функционирования центральной нервной системы у этой весьма неоднородной категории больных. В рекомендациях Американской академии неврологии подчеркивается, что «врачи должны оценивать признаки болевого синдрома у пациентов с хроническим нарушением сознания и в случае их наличия проводить соответствующее лечение, независимо от уровня сознания» [26]. Можно предположить, что проведение дальнейших исследований, в том числе с применением системы мониторинга ANI Metro Doloris, в оценке боли у пациентов с хроническим нарушением сознания позволит выработать критерии объективной оценки ноцицептивной импульсации и выбора адекватных схем обезболивания, например, при ранней реабилитации.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01066.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5-16.
Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, Kondrat'ev AN, Shchyogolev AV, Belkin AA, Zajcev OS, Pryanikov IV, Petrova MV, Ivanova NE, Gnedovskaya EV, Ryabinkina YuV, Sergeev DV, Yazeva EG, Legostaeva LA, Fufaeva EV, Petrikov SS. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria the results of the first meeting of the russian working group for chronic disorders of consciousness. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2020;14(1):5-16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>
2. Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, Laureys S, Naccache L, Ozturk S, Rohaut B, Sitt JD, Stender J, Tiainen M, Rossetti AO, Gosseries O, Chatelle C; EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2020;27(5):741-756.
<https://doi.org/10.1111/ene.14151>
3. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, Degueldre C, Aerts J, Luxen A, Franck G, Lamy M, Moonen G, Maquet P. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*. 2002;17(2):732-741.
4. Kassubek J, Juegling FD, Els T, Spreer J, Herpers M, Krause T, Moser E, Lücking CH. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: A I50-H2O PET study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003;212(1-2):85-91.
[https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00106-0](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00106-0)

5. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, Lancellotti P, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: An observational study. *The Lancet. Neurology*. 2008;7(11):1013-1020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70219-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70219-9)
6. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, Lambermont B, Damas F, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: Differences between VS and MCS. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005;15(3-4):283-289. <https://doi.org/10.1080/09602010443000371>
7. Mouraux A. The cortical processing of pain. Chatelle C, Laureys S, eds. *Assessing Pain and Communication in Disorders of Consciousness*. Routledge. 2015;12-42. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9346-5>
8. Mulders D, de Bodt C, Lejeune N, Courtin A, Liberati G, Verleysen M, Mouraux A. Dynamics of the perception and EEG signals triggered by tonic warm and cool stimulation. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231698>
9. Lejeune N, Mouraux A. Investiguer la relation entre douleur et conscience: une approche lésionnelle au moyen de l'électroencéphalographie. *Douleur et Analgésie*. 2019;32(1):69-70. <https://doi.org/10.3166/dea-2019-0054>
10. Chatelle C, Thibaut A, Whyte J, De Val MD, Laureys S, Schnakers C. Pain issues in disorders of consciousness. *Brain Injury*. 2014;28(9):1202-1208. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.920518>
11. Yu T, Lang S, Vogel D, Markl A, Müller F, Kotchoubey B. *Neurology*. Patients with unresponsive wakefulness syndrome respond to the pain cries of other people. 2013;80(4):345-352. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182770846>
12. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Reviews. Neuroscience*. 2006;7(11):873-881. <https://doi.org/10.1038/nrn1991>
13. Hofbauer RK, Fiset P, Plourde G, Backman SB, Bushnell MC. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology*. 2004;100(2):386-394. <https://doi.org/10.1097/00000542-200402000-00031>
14. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999;79(2-3):105-111. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00184-5)
15. Ganesh S, Guernon A, Chalcraft L, Harton B, Smith B, Louise-Bender Page T. Medical comorbidities in disorders of consciousness patients and their association with functional outcomes. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;94(10):1899-1907. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.12.026>
16. Whyte J, Nordenbo AM, Kalmar K, Merges B, Bagiella E, Chang H, Yablon S, Cho S, Hammond F, Khademi A, Giacino J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;94(10):1877-1883. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.12.027>
17. Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Alito A, Galardi G. Pain assessment with the revised nociception coma scale and outcomes of patients with unresponsive wakefulness syndrome: Results from a pilot study. *Neurological Sciences*. 2018;39(6):1073-1077. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3330-5>
18. Bonin EAC, Lejeune N, Thibaut A, Cassol H, Antonopoulos G, Wannez S, Martial C, Schnakers C, Laureys S, Chatelle C. Nociception Coma Scale Revised allows to identify patients with preserved neural basis for pain experience. *The Journal of Pain*. 2019;21(5-6):742-750. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.11.004>
19. Lejeune N, Thibaut A, Martens G, Martial C, Wannez S, Laureys S, Chatelle C. Can the Nociception Coma Scale-Revised be used in patients with a tracheostomy? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2019;101(6):1064-1067. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.09.020>
20. Спасова А.П., Тихова Г.П., Базаров Р.О. Индекс анальгезии-ноцицепции: возможности и пределы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(5):64-70. Spasova AP, Tikhova GP, Bazarov RO. Index of analgesia-nociception opportunities and limits. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015;12(5):64-70. (In Russ.).
21. Пасичнюк Д.М., Умаева М.А., Соболев М.А. Способ индивидуальной коррекции терапии пациентов с длительным нарушением сознания. Патент РФ на изобретение №2715981. 4 марта 2020. Pasichnyuk DM, Umaeva MA, Sobolev MA. *Sposob individual'noj korrekcii terapii pacientov s dlitel'nym narusheniem soznaniya*. Patent RF na izobretenie №2715981. 4 marta 2020. (In Russ.).
22. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Русскоязычная версия пересмотренной Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised) — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(3-2):25-31. Mochalova EG, Legostaeva LA, Zimin AA, Yusupova DG, Sergeev DV, Ryabinkina YuV, Bodin E, Suponeva NA, Piradov MA. The russian version of coma recovery scale-revised — a standardized method for assessment of patients with disorders of consciousness. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(3-2):25-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183225-31>
23. Mair P, Wilcox R. Robust statistical methods in R using the WRS2 package. *Behavior Research Methods*. 2020;52(2):464-488. <https://doi.org/10.3758/s13428-019-01246-w>
24. Wilcox R. *Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing*. 4th ed. Elsevier; 2017.
25. Conover WJ, Iman RL. On multiple-comparisons procedures. *Rep. LA-7677-MS*. Los Alamos Scientific Laboratory; 1979.
26. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, Barbano R, Hammond FM, Laureys S, Ling GSF, Nakase-Richardson R, Seel RT, Yablon S, Getchius TSD, Gronseth GS, Armstrong MJ. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91(10):450-460. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005926>

Поступила 25.12.2020

Received 25.12.2020

Принята к печати 06.05.2021

Accepted 06.05.2021

Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации. (Стендовый эксперимент *in vitro* на фетальной бычьей сыворотке)

© М.А. БАБАЕВ, О.В. ДЫМОВА, Н.А. МАТВЕЕВА, А.А. ЕРЕМЕНКО

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить сорбционные характеристики различных экстракорпоральных устройств при пропорционально возрастающей концентрации липополисахарида (ЛПС) в бычьей фетальной сыворотке в условиях стендовой экспериментальной модели.

Материал и методы. Стендовый эксперимент проведен с использованием фетальной бычьей сыворотки, циркулирующей в замкнутом контуре при температуре 37 °С, которую с помощью перфузионного насоса насыщали ЛПС с постоянной скоростью 33 мкг/час на протяжении 4 часов. Исследовали адсорбционные устройства 6 производителей, различающиеся своей конструкцией (гранулы, волокно, пористый капилляр), активным сорбирующим лигандом (полиэтиленмин, синтетический пептид, полимиксин В и др.) и указанными сорбционными емкостями. Содержание эндотоксина определяли с помощью ЛАА-теста до начала инфузии ЛПС (точка отсчета), через 30, 60, 120 и 240 мин после начала циркуляции. Сорбционные характеристики оценивали по расчетному коэффициенту адсорбции (КАЭ).

Результаты. Все испытываемые устройства имели свойство связывать ЛПС, соответствовали модели изотермы Ленгмюра, но показатели КАЭ значительно различались у тестируемых изделий. К 240-й минуте изделие на основе иммобилизованного полимиксина В показало КАЭ 70,54%, мембрана из полых волокон акрилонитрила и металисульфоната с гепариновым покрытием и сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к ЛПС адсорбировали не более 10,2 и 10,63% соответственно. Адсорбционная емкость колонок на основе мультимодального сорбента и устройства, заполненного пористыми пластинами из полиэтилена, составила 6,77 и 8,91% соответственно.

Выводы. Для получения максимального эффекта от селективной экстракорпоральной терапии при выборе устройства необходимо ориентироваться на коэффициент адсорбции. В этом опыте максимальный коэффициент адсорбции (70,54%) показал картридж на основе иммобилизованного полимиксина В. Изделия, базирующиеся на других принципах сорбции и активных лигандах, характеризовались коэффициентами адсорбции в пределах 6,77—10,63%.

Ключевые слова: эндотоксин, адсорбция липополисахарида, гемоперфузия, oXiris, Altec LP5 Adsorber, «Токсипак», «Эксперон ЛПС», Toraymixin PMX-20R.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бабаев М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4288-3791>; e-mail: maxbabaev@mail.ru

Дымова О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2008-6350>; e-mail: dymovaolga@gmail.com

Матвеева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6884-0941>

Еременко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>; e-mail: aeremenko54@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Бабаев М.А. — e-mail: maxbabaev@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бабаев М.А., Дымова О.В., Матвеева Н.А., Еременко А.А. Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации. (Стендовый эксперимент *in vitro* на фетальной бычьей сыворотке). *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:40–48. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105140>

Adsorption capabilities of various extracorporeal devices for blood purification in increasing concentration of lipopolysaccharide. (*In vitro* benchmark experiment on fetal bovine serum)

© М.А. БАБАЕВ, О.В. ДЫМОВА, Н.А. МАТВЕЕВА, А.А. ЕРЕМЕНКО

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the sorption characteristics of various extracorporeal devices in proportionally increasing concentration of lipopolysaccharide (LPS) in benchmark experimental model on fetal bovine serum.

Material and methods. A bench experiment was carried out with fetal bovine serum circulating in a closed loop system at a temperature of 37 °C. LPS was injected in serum using a syringe pump at a constant rate of 33 µg per hour for 4 hours. We studied adsorption devices from 6 manufacturers differing in their design (granules, fiber, porous capillary), active adsorption ligand (polyeth-

yleneimine, synthetic peptide, polymyxin B, etc.) and sorption capacities. Endotoxin level was determined using the LAL test before infusion, after 30, 60, 120 and 240 minutes. Sorption characteristics were evaluated using endotoxin adsorption coefficient (EAC).

Results. All devices were able to bind LPS and corresponded to Langmuir isotherm model. However, EAC values differed significantly among the tested products. After 240 minutes, a product based on immobilized polymyxin B showed EAC 70.54%. A membrane of hollow fibers of acrylonitrile and methallyl sulfonate with heparin coating and sorbent based on polysaccharide granular matrix and chemical ligand specific to LPS adsorbed no more than 10.2% and 10.63%, respectively. Adsorption capacity of columns based on multimodal sorbent and device filled with porous polyethylene plates was 6.77 and 8.91%, respectively.

Conclusion. It is necessary to consider adsorption coefficient for maximum effect from selective extracorporeal therapy. In this experiment, a cartridge based on immobilized polymyxin B showed the maximum adsorption coefficient (70.54%). Products based on other principles of sorption and active ligands were characterized by adsorption coefficients 6.77–10.63%.

Keywords: endotoxin, lipopolysaccharide adsorption, hemoperfusion, oXiris, LPS adsorber Alteco, Toxipak, Efferon LPS, Toraymyxin PMX-20R.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Babaev M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4288-3791>; e-mail: maxbabaev@mail.ru

Dymova O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2008-6350>; e-mail: dymovaolga@gmail.com

Matveeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6884-0941>

Eremenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>; e-mail: aeremenko54@mail.ru

Corresponding author: Babaev M.A. — e-mail: maxbabaev@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Babaev MA, Dymova OV, Matveeva NA, Eremenko AA. Adsorption capabilities of various extracorporeal devices for blood purification in increasing concentration of lipopolysaccharide. (*In vitro* benchmark experiment on fetal bovine serum). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziology I Reanimatologiya*. 2021;5:40–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105140>

Роль липополисахарида (ЛПС, эндотоксин) в биологии достаточно многогранна. Эндотоксин представляет собой липополисахарид, являющийся обязательным структурным элементом клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. Для эволюции ЛПС представляется облигатным фактором филогенеза и обнаруживается у всех живых существ, начиная с сине-зеленых водорослей и заканчивая человеком [1]. ЛПС, попадая в кровоток из просвета кишечника, легких или после лизиса грамотрицательных бактерий, транспортируется в комплексе с белком-переносчиком и взаимодействует со специфическим Toll-рецептором (TLR4), в конечном итоге образует сигнальный комплекс, действуя в организме как экзогормон адаптации и как универсальный фактор патогенеза хронических и острых патологических состояний организма [2]. В физиологических условиях уровень эндотоксемии регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой [3].

Не всякое повышение уровня эндотоксина в крови требует коррекции. Мишенью для терапии являются пациенты с выраженной эндотоксемией, которая сопровождается клинической картиной генерализованного воспаления, органными дисфункциями и шоком, что, в свою очередь, приводит к риску развития неблагоприятных исходов. У пациентов с почечно-печеночной и кишечной дисфункциями лизис бактерий на фоне активного применения антибиотикотерапии и нарушения элиминации ЛПС приводят к прогрессированию эндотоксемии [4] (рис. 1).

На настоящий момент нет эффективной терапевтической стратегии по коррекции эндотоксемии. Попытка использования фармакологических препаратов моно- и поликлональных антител, конкурентных ингибиторов и средств, направленных на нейтрализацию эндотоксина, пока не привели к ожидаемым результатам [5].

Экстракорпоральные устройства позволяют быстро снизить концентрацию ЛПС лишь в сосудистом русле, но уровень эндотоксина может поддерживаться за счет поступления его из тканевого пространства по механизму уравнивания концентраций [6]. В связи с этим при-

меняемые адсорбционные устройства должны обладать высокими емкостными возможностями и надежно связывать эндотоксин на протяжении времени, достаточного для вовлечения в процесс всего системного эндотоксина. Раннее начало такой экстракорпоральной терапии может позволить значительно улучшить результаты лечения у пациентов с явлениями выраженной эндотоксемии [4].

Цель исследования — оценить сорбционные характеристики различных экстракорпоральных устройств при пропорционально возрастающей концентрации ЛПС в бычьей фетальной сыворотке в условиях стеновой экспериментальной модели.

В этой работе планируется проверить гипотезу о том, что все предлагаемые к использованию устройства способны адсорбировать ЛПС, но их емкостные характеристики различаются.

Материал и методы

В эксперименте использованы реактивы, оборудование и методические приемы, которые наиболее часто встречаются при описании тестирования емкостных возможностей



Рис. 1. Патогенез развития эндотоксемии и место экстракорпоральной терапии в коррекции гиперпродукции липополисахарида.

Fig. 1. Pathogenesis of endotoxemia and the role of extracorporeal therapy in correction of LPS overproduction.

Характеристика исследуемых устройств [13–15]

Characteristics of study devices [13–15]

Изделие, производитель, регистрационное удостоверение	Активный ингредиент	Показания	Сорбционная емкость
«Токсипак» («НПФ Покард», Россия). РЗН 2015/3100 от 18.09.15	Сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к ЛПС грамотрицательных бактерий	Селективная гемосорбция ЛПС при лечении сепсиса и септического шока	Не менее 20 000 Ед ЛПС (данные получены в опыте с кровью человека)
«Эфферон ЛПС» («АО Эфферон», Россия). РЗН 2019/8886	Мультимодальный сорбент: сополимер стирола и дивинилбензола, на поверхность которого ковалентно привиты специфичные по отношению к ЛПС синтетические лиганды	Экстракорпоральное очищение крови	Снижение концентрации эндотоксина в растворе NaCl 0,9% за 2 ч перфузии — в 18,5 раза с сохранением остаточной сорбционной емкости колонки [13]
Alteco LPS Adsorber (Alteco, Швеция). РУ ФЗН 2011/09685 от 28.04.11.	Устройство заполнено пористыми пластинами из полиэтилена, на поверхности которых зафиксирован пептид с высокой способностью к связыванию ЛПС	Для экстракорпоральной очистки крови; связывание ЛПС при сепсисе и септическом шоке, улучшение гемодинамики и выживаемости	7500 Ед ЛПС по данным производителя
oXiris set 3-a-1 для почечной заместительной терапии у пациентов с сепсисом (Baxter, США). РУ ФЗН 2016/4169 26.05.17.	Мембрана из полых волокон акрилонитрила и метилсульфоната (AN69) с гепариновым покрытием, позволяющая удалять молекулы с высокой молекулярной массой за счет их связывания с мембраной	Удаление эндотоксина, цитокинов, коррекция волеми	Более 13 000 ЕЗ для бычьей крови
Колонка экстракорпоральная для удаления эндотоксина Toraymixin PMX-20R (Toray Medical, Япония). РУ 2017/5534 от 21.03.17	Полимиксин В ковалентно иммобилизован на нитях полистирола, селективно удаляет эндотоксин и при этом не происходит вымывания лиганда, иммобилизация осуществляется по электростатическому взаимодействию и силе Ван-дер-Ваальса	Удаление эндотоксина, экстракорпоральное очищение крови	640 000 ЕЗ для бычьей крови

Примечание. ЛПС — липополисахарид; ЕЗ — единицы эндотоксина.

картриджей, оценке контроля качества, а также в лабораторных и клинических исследованиях [7–12].

Оборудование, использованное в опыте, включало коническую стеклянную колбу объемом 2000 мл, насос перфузионный для крови BMM-10 (Gambro, Швеция), насос перфузионный для крови и растворов JHBP-2000 (Ji-Hua, КНР), насос инфузионный Infuzomat Space (B. Braun, Германия), водяную баню-термостат TW-2.03 (ELMI, Латвия), мешалку магнитную MM-135 (ООО «Таглер», Россия), одноразовые артериовенозные кровопроводящие магистрали A316R-V814R (Nipro, Япония), одноразовые шприцы 50 мл (VOGT Medical, Германия), линии для инфузии (B. Braun, Германия).

В качестве адсорбционных устройств оценены универсальная колонка oXiris (Baxter, США), Alteco LPS Adsorber (Alteco, Швеция), Токсипак (ООО НПФ «Покард», Россия), Эфферон ЛПС (АО «Эфферон», Россия), Toraymixin PMX-20R (Toray Industries, Япония). Характеристики исследуемых колонок представлены в таблице [13–15].

В качестве среды использована фекальная бычья сыворотка FBS, F7524-500ML (Sigma Aldrich, США). Источником эндотоксина служил лиофилизированный липополисахарид LPS *Escherichia coli* O111:B4, L4391-1MG (Sigma Aldrich, США). Для оценки содержания эндотоксина турбидиметрическим методом использовали ЛАЛ-тест Pyrogstar ES-F Multi Test, 0.03 EU/mL (Fujifilm Wako, Япония).

Измерение проводилось на аппарате для ЛАЛ-теста Toxinometer ET6000 с прилагаемым программным обеспечением Toximaster QC (Fujifilm Wako, Япония).

Сыворотка и реагенты готовились и разводились с использованием воды для анализов LRW-2030 (Fujifilm Wako, Япония). Для подготовки образцов и проведения анализа применялись апиогенные и стерильные пробирки Пиротест (ООО «НПО «ЛАЛ-Центр», Россия) и Limulus Test Tube-S (Fujifilm Wako, Япония).

Для оценки адсорбции эндотоксина испытуемыми колонками использовали метод замкнутой циркуляции, ранее описанный в публикациях [5]. ЛПС *E. coli* вводили со скоростью 33 мкг/час в 1,5 л фекальной бычьей сыворотки при 37 °C на протяжении 4 часов. Раствор осторожно перемешивали с использованием магнитной мешалки, и он циркулировал в замкнутом контуре, включающем кровопроводящую магистраль и исследуемую колонку, как показано на рис. 2, 3. Каждую колонку предварительно промывали и заполняли стерильным апиогенным раствором 0,9% NaCl с помощью роликового насоса в соответствии с инструкциями производителя. Скорость циркуляции задавалась согласно инструкции производителя каждой колонки — 100 мл/мин для Toraymixin PMX-20R и «Токсипак», 150 мл/мин для Alteco LPS Adsorber, oXiris и «Эфферон ЛПС». Температуру сыворотки в колбе поддерживали при 37 °C с использованием водяной бани в течение всего периода циркуляции.

Исследование проводилось в течение 11 дней. В 1-й день оценивали возможное влияние кровопроводящей магистрали на изменение концентрации ЛПС при проведении перфузии. Оценку емкостных возможностей устройства Toraymixin проводили на 4-й и 7-й день, «Токсипак» — на 9-й

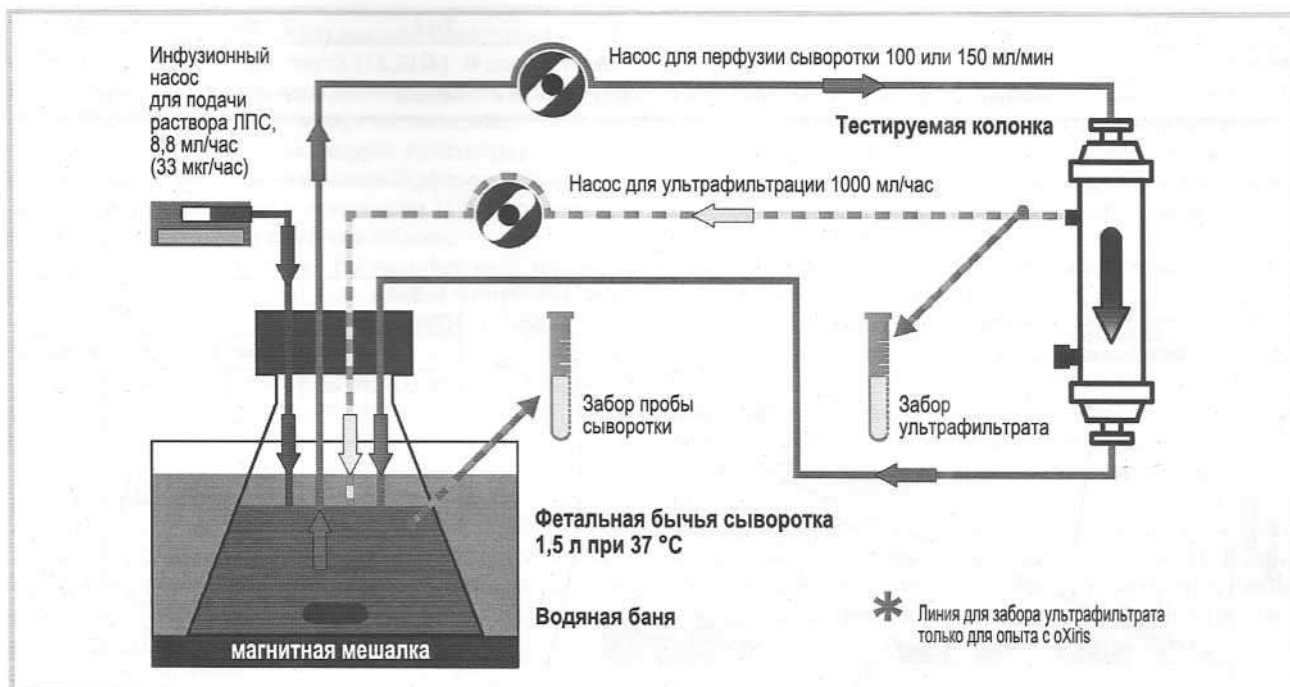


Рис. 2. Схема экспериментальной установки для исследования емкостных возможностей различных сорбционных устройств (система закрытого контура с постоянной подачей эндотоксина).

* — линия для забора ультрафильтрата только для опыта с oXiris.

Fig. 2. Scheme of experimental setup for in vitro studies of sorption capabilities of various adsorption devices (closed loop system with constant supply of endotoxin).

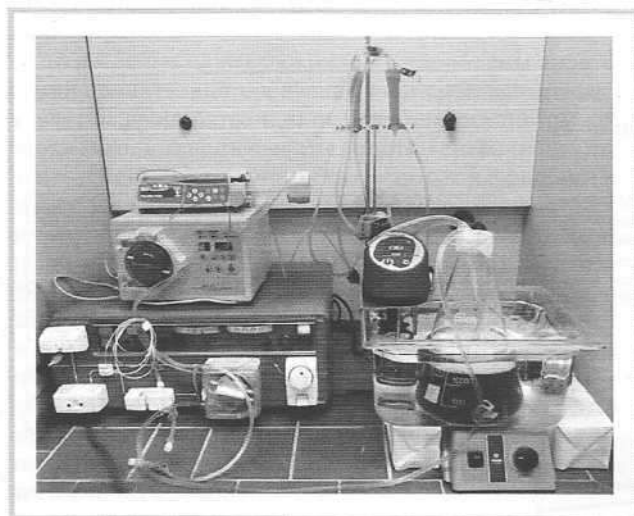


Рис. 3. Фотография экспериментальной установки для исследования емкостных возможностей различных сорбционных устройств (система закрытого контура с постоянной подачей эндотоксина).

Fig. 3. Image of experimental setup for in vitro studies of sorption capabilities of various adsorption devices (closed loop system with constant supply of endotoxin).

и 11-й дни, Alteco LPS Adsorber — на 8-й и 10-й дни, oXiris — на 2-й и 6-й дни и «Эфферон ЛПС» — на 3-й и 5-й дни. Для анализа результатов взяты средние значения после проведения 2 исследований на каждой колонке.

Образцы сыворотки собирали до начала инфузии ЛПС — точка отсчета, через 30, 60, 120 и 240 мин после начала циркуляции. Собранные образцы хранились при 4 °C.

Полученные образцы сыворотки в дальнейшем разбавляли водой для разведения LRW, не содержащей эндотоксинов, после чего измеряемый образец смешивали с ЛАЛ-реагентом в соотношении 1:1. Концентрация ЛПС для каждой временной точки взятия пробы получена в нг/мл.

Расчетные показатели

Расчет коэффициента адсорбции эндотоксина (КАЭ) к моменту взятия образца:

$$КАЭ_{T(минута)} = \frac{I_{T(минута)} - M_{T(минута)}}{I_{T(минута)}} \times 100\%,$$

где $I_{T(минута)}$ — общее количество ЛПС в микрограммах, введенное в контур перфузии к моменту времени T от начала перфузии; $M_{T(минута)}$ — количество ЛПС в микрограммах, измеренное в контуре перфузии в момент времени T от начала перфузии.

Результаты

На рис. 4, 5 представлены полученные результаты адсорбции ЛПС кровяной магистралью (эксперимент №1) и исследуемыми устройствами (эксперимент №2) на фоне пропорционально увеличивающейся концентрации эндотоксина в бычьей сыворотке.

Эксперимент №1. На этом этапе работы оценивали влияние кровопроводящей магистрали на изменение концентрации ЛПС при проведении перфузии (см. рис. 4). Через 240 мин в отсутствие в контуре адсорбционного устройства количество ЛПС снизилось на 0,36 мкг, что составляло 0,3% от общего количества введенного за это

мкг/время (минуты)	T	T(30)	T(60)	T(120)	T(240)
Введено ЛПС	I	16,5	33	66	132
Измерено в колбе после изделия	M	Mт(30)	Mт(60)	Mт(120)	Mт(240)

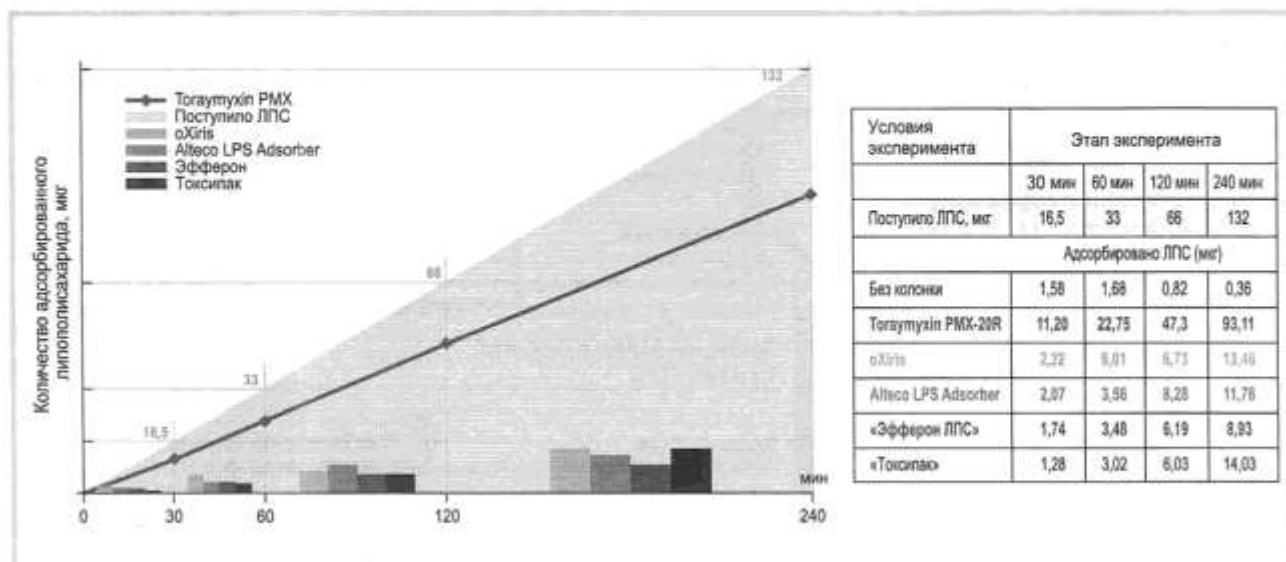


Рис. 4. Насыщение резервуара с бычьей сывороткой липополисахаридом (33 мкг/час), количество (мкг) адсорбированного липополисахарида кровяной магистралью (эксперимент №1) и различными сорбционными устройствами (эксперимент №2) в течение 240 минут.

Fig. 4. Saturation of reservoir with bovine serum with LPS (33 µg/hour), the amount (µg) of LPS adsorbed by blood line (experiment No. 1) and various sorption devices (experiment No. 2) for 240 minutes.

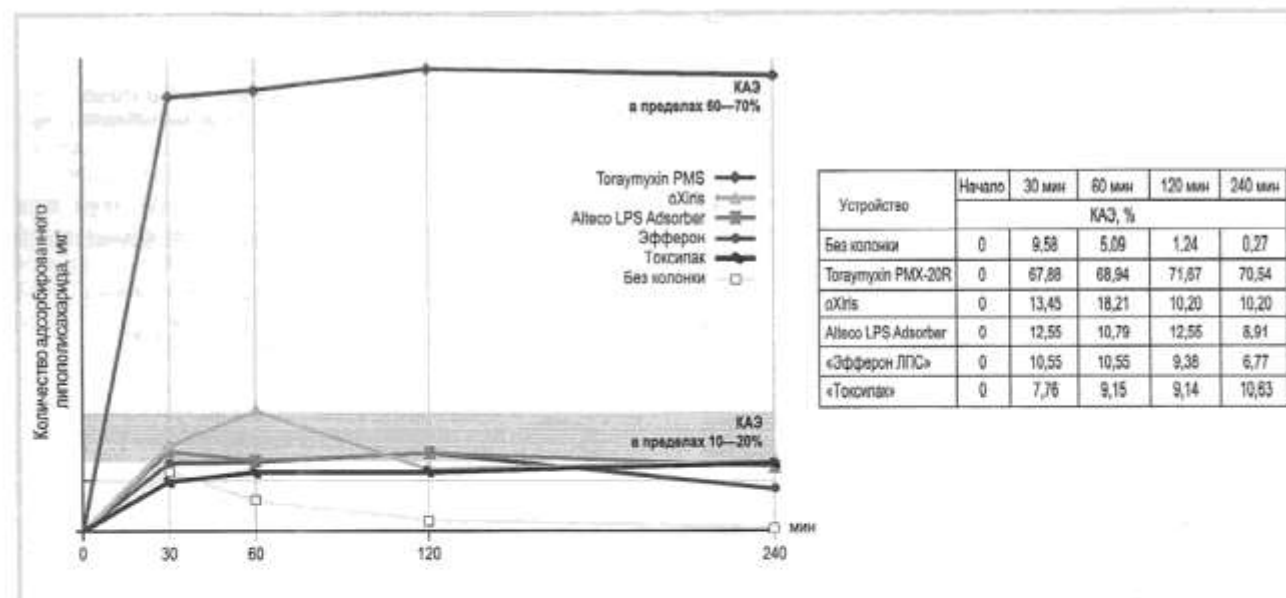


Рис. 5. Коэффициент адсорбции различных устройств в исследуемых контрольных точках.

Светлый прямоугольник — коэффициент адсорбции в пределах 60–70%; темный прямоугольник — коэффициент адсорбции в пределах от 10 до 20% (исотерма адсорбции эндотоксина I. Lalgutir) [10].

Fig. 5. Adsorption coefficient of various devices at various test points.

время эндотоксина. Влияние кровяной магистрали на содержание ЛПС (КАЭ) снижалось в течение эксперимента.

Эксперимент №2. Полученные в результате опыта данные позволили оценить емкостные возможности адсорбционных устройств в течение 240 минут перфузии

при пропорционально возрастающей концентрации ЛПС (см. рис. 5).

КАЭ при применении изделия Toraymulin PMX-20R составил от 67,88 до 71,67%, что позволило связать в среднем 70,54% от введенного ЛПС за 240 мин.

Универсальный сет oXiris показал наилучший результат по КАЭ через час от старта (18,21%). В последующем КАЭ снижался на 44%, что позволило удалить менее 10,2% от всего введенного за 240 минут эндотоксина.

Через час от начала процедуры зарегистрированы самые высокие результаты по колонке Эфферон ЛПС (КАЭ — 10,55%). КАЭ уменьшался через час на 11% и еще через 3 ч на 36% по сравнению с отметкой 60 мин.

При испытании Alteco LPS Adsorber максимальный результат по КАЭ зафиксирован к 120-й минуте (12,55%), что позволило удалить менее 8,91% ЛПС к завершению эксперимента.

Колонка «Токсипак» показала наилучшую производительность к 4 часам работы с результатом КАЭ 10,63% от введенного эндотоксина.

Обсуждение

Исследование емкостных возможностей адсорбции ЛПС экстракорпоральными устройствами в условиях *in vitro* при нарастающей в течение 240 мин концентрации эндотоксина (33 мкг/час) в фетальной бычьей сыворотке проводилось впервые.

Результаты подтвердили гипотезу, что все испытываемые устройства (универсальная колонка oXiris, Alteco LPS Adsorber, колонка для ЛПС-сорбции «Токсипак», селективный ЛПС-адсорбер «Эфферон ЛПС», колонка для экстракорпоральной гемоперфузии Тогаутухин PMX-20R) обладали свойством связывать ЛПС, соответствовали модели изотермы Ленгмюра, но показатели коэффициента адсорбции эндотоксина значительно различались у тестируемых устройств.

В реальных клинических условиях объемы эндотоксемии значительно превышают измеренные значения за счет ее распространенности во внесосудистом компартменте. Степень выраженности генерализованного ответа организма и тяжесть органных нарушений напрямую зависят от величины эндотоксина в кровотоке, которую можно лишь косвенно оценивать в сосудистом русле. В работах А. Romaschin и соавт. [5] и других авторов [16, 17] приводятся данные о соответствии уровня эндотоксемии и результатов тестов ЕАА, рассчитанные на 13 л совокупного объема внутри- и внесосудистой жидкости при массе 70–80 кг. Значение теста ЕАА 0,6 соответствует уровню эндотоксемии 12,5 мкг. Значение ЕАА более 0,9 отражает экспоненциальный рост количества эндотоксина в организме и может значительно превосходить 50 мкг.

Для пациентов с выраженной эндотоксемией, прогрессирующей на фоне бактериального лизиса (последствия антибиотикотерапии) и бактериальной транслокации (осложнение гипоперфузии) важно, чтобы максимальный эффект от применяемой экстракорпоральной терапии наступал как можно раньше и позволял смягчить «ударную волну». С целью реализации преимуществ экстракорпоральной терапии необходимо пролонгированно и эффективно снижать концентрацию ЛПС в сосудистом русле [18]. Можно примерно рассчитать, что для уменьшения содержания эндотоксина в крови с уровня 50–52 мкг (соответствует ЕАА 0,9) до 10 мкг (ЕАА 0,59) необходимо использовать устройства с КАЭ не менее 75%.

В данной работе оценивались возможности картриджей в условиях, приближенных к состоянию выраженной эндотоксемии, когда концентрация ЛПС увеличивается,

в эксперименте уже через 60 мин от начала инфузии количество введенного эндотоксина составило 33 мкг, через 120 мин — 66 мкг, а через 240 мин — 132 мкг. Проведенное стендовое испытание позволило измерить количество (мкг) адсорбированного на каждой из колонок эндотоксина за различные временные промежутки и рассчитать коэффициент адсорбции (%) по каждой временной точке (30, 60, 120, 240 мин).

Устройство Тогаутухин PMX-20R на настоящий момент может являться стандартом для выполнения высокоэффективной и пролонгированной адсорбции ЛПС, поскольку характеризуется максимальным КАЭ. Важно отметить, что, несмотря на указанную в рекомендациях к изделию длительность процедуры гемоперфузии 120 мин, в эксперименте даже к 240-й минуте емкость адсорбции не снижалась. Подобные результаты получены и другими авторами в лабораторных и клинических исследованиях, в которых максимальная продолжительность процедуры исчислялась 12 и 24 ч [19–21]. Колонку Тогаутухин целесообразно использовать при любых повышенных значениях эндотоксина в крови, принимая во внимание тяжесть состояния пациента. Кратность выполнения процедур можно определить, оценивая степень изменений значений теста ЕАА в течение 24–36 ч от момента окончания процедуры гемоперфузии.

Полученные в результате эксперимента по оценке емкостных характеристик данные позволяют предположить, что использование универсального сета oXiris, Alteco LPS Adsorber, устройства «Эфферон ЛПС» может быть целесообразно в течение 1–2 ч у пациентов с низким уровнем активности ЕАА. При высокой степени эндотоксемии (особенно при наличии острой почечной дисфункции) в литературе обсуждается вариант последовательной и/или параллельной процедуры экстракорпоральной терапии [4, 22], когда на фоне работы различных мембран для конвекционно-диффузионных методик очистки крови применяется полимиксинная гемоперфузия, или это делается последовательно в обратном порядке.

Устройство «Токсипак» на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к грамотрицательным бактериям, показало, что по времени применения для достижения максимального эффекта относится к разряду «стайеров», а по емкостным возможностям не может быть использовано для пациентов с высокой степенью эндотоксемии.

Ограничения исследования. Испытание имело некоторые ограничения. Полученные результаты не могут быть напрямую перенесены для применения в клинических условиях, так как получены в стендовом эксперименте с использованием фетальной бычьей сыворотки, а не на цельной человеческой крови, и не дают возможности полноценно моделировать ответ организма.

Длительность испытания ограничена 240 мин, что не позволило оценить возможности устройств при более длительной гемоперфузии.

Содержание эндотоксина в экспериментальной модели и темпы его нарастания многократно превышали возможные варианты эндотоксемии в условиях организма. После проверки в клинических исследованиях полученные результаты могут помочь сэкономить время и избежать неэффективного лечения при применении ранней экстракорпоральной терапии у пациентов с различной степенью эндотоксемии.

Выводы

1. Впервые оценены емкостные характеристики наиболее часто применяемых устройств для адсорбции эндотоксина при пропорционально нарастающей в течение 240 минут концентрации липополисахарида (33 мкг/час) в условиях *in vitro* в бычьей фетальной сыроворотке.

2. Экстракорпоральные устройства для очистки крови oXiris, Alteco LPS Adsorber, «Эфферон ЛПС», «Токсипак» и Toxamuxin PMX-20R характеризуются различными способностями адсорбировать эндотоксин. Для получения максимального эффекта от селективной экстракорпоральной терапии при выборе устройства необходимо ориентироваться на коэффициент адсорбции.

3. В этом опыте максимальный коэффициент адсорбции к 240-й минуте (70,54%) показал картридж Toxamuxin PMX-20R. Устройства с коэффициентом адсорбции в пределах 10–20% представлены универсальным сетом oXiris и колонкой «Токсипак» (не более 10,2 и 10,63% соответственно). Адсорбционная емкость колонок «Эфферон ЛПС» и Alteco LPS Adsorber в среднем не превышала 10% (6,77 и 8,91% соответственно).

Стендовое испытание выполнено в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б.В. Петровского» «Профилактика, ранняя диагностика и эффективное лечение критических состояний у хирургических больных».

ФНИ шифр 0510-2019-0013; №г/регистр.

AAAA-A19-119032890016-4.

Финансовую поддержку в проведении стендового испытания оказало Общество с ограниченной ответственностью «Медитор» по договору с ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б.В. Петровского» о проведении научно-исследовательских работ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Бабаев М.А., Дымова О.В., Еременко А.А.

Сбор и обработка материала — Бабаев М.А., Дымова О.В., Матвеева Н.А.

Статистический анализ данных — Дымова О.В., Бабаев М.А.

Написание текста — Бабаев М.А.

Редактирование — Еременко А.А.

Авторы заявляют об отсутствии иных конфликта интересов. The authors declare that they have no other conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет—воспаление—старение, как звенья одной цепи. *Патогенез*. 2020;18(1):82–94. Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin: immunity—inflammation—aging as links in one chain. *Patogenez*. 2020;18(1):82–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.01.82-94>
2. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvio S. Inflammaging and «Garb-aging». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2017;28(3):199–212. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.09.005>
3. Анниковская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусеева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019;17(1):4–17. Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Ivanov YuD, Kubyshev AV, Markelova MM, Pokuseeva DP, Yakovlev MYu. A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects. *Patogenez*. 2019;17(1):4–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.4-17>
4. De Rosa S, Villa G, Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artificial Organs*. 2020;44(2):184–186. <https://doi.org/10.1111/aor.13550>
5. Romaschin AD, Obiezu-Forster CV, Shoji H, Klein DJ. Novel Insights into the Direct Removal of Endotoxin by Polymyxin B Hemoperfusion. *Blood Purification*. 2017;44(3):193–197. <https://doi.org/10.1159/000475982>
6. Munford RS. Endotoxemia—menace, marker, or mistake? *Journal of Leukocyte Biology*. 2016;100(4):687–698. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-151R>
7. Harm S, Falkenhagen D, Hartmann J. Endotoxin adsorbents in extracorporeal blood purification: do they fulfill expectations? *The International Journal of Artificial Organs*. 2014;37(3):222–232. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000304>
8. Malard B, Lambert C, Kellum JA. *In vitro* comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2018;6(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0177-2>
9. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, Lentini P, Nalesso F, Ueno T, Ranieri VM, Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical Care*. 2007;11(2):R47. <https://doi.org/10.1186/cc5780>
10. Iba T, Fowler L. Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial. *Journal of Intensive Care*. 2017;5:40. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0236-x>
11. Yaroustovsky M, Abramyan M, Komardina E, Nazarova H, Popov D, Plyushev M, Soldatkina A, Rogalskaya E. Selective LPS Adsorption Using Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridges in Sepsis Patients Following Cardiac Surgery. *Shock*. 2018;49(6):658–666. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001016>
12. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(12):2205–2212. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
13. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бессонов И.В., Морозов А.С., Ярема И.В. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018;14(6):51–60. Khoroshilov SE, Nikulin AV, Bessonov IV, Morozov AS, Yarema IV. Efficacy and Safety of a Novel Adsorber for LPS-Selective Hemosorption (Experimental Study). *Obshchaya reanimatologiya*. 2018;14(6):51–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-51-60>
14. Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). *Общая реаниматология*. 2016;12(6):82–100. Morozov AS, Bessonov IV, Nuzhdina AV, Pisarev VM. Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2016;12(6):82–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-82-107>
15. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:20–30. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Anesteziology i reanimatologiya*. 2019;4:20–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904120> <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
16. Patil HE, Herald E, Hidayat Y, Firdaus M. The langmuir isotherm adsorption equation: The monolayer approach. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;107(1):012067. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/107/1/012067>

17. Vesely DL. Chapter 39. Antinatriuretic peptides. *Seldin and Giebisch's the Kidney*. Fifth ed. Elsevier Inc.; 2013;1241-1281. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381462-3.00037-9>
18. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purification*. 2019;47(suppl 3):1-14. <https://doi.org/10.1159/000499520>
19. Miyamoto K, Kawazoe Y, Kato S. Prolonged direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber cartridge provides sustained circulatory stabilization in patients with septic shock: a retrospective observational before-after study. *Journal of Intensive Care*. 2017;5:19. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0214-3>
20. Yamashita C, Moriyama K, Hasegawa D, Kato Y, Sakai T, Kawaji T, Shimomura Y, Kurimoto Y, Nagata M, Nishida O. *In Vitro* Study of Endotoxin Adsorption by a Polymyxin B-Immobilized Fiber Column. *Blood Purification*. 2018;46(4):269-273. <https://doi.org/10.1159/000489920>
21. Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M, Toyofuku T, Haraguchi G, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *Journal of Critical Care*. 2014;29(5):728-732. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.031>
22. Бабаев М.А., Шалгинских О.А., Масленникова М.А., Урбанов А.В., Комнов Р.Д., Дымова О.В., Еременко А.А. Успешное лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации и полимиксиновой сорбции эндотоксина. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2019;7(3):105-117. Babaev MA, Shalginskikh OA, Maslennikova MA, Urbanov AV, Komnov RD, Dymova OV, Eremenko AA. Successful treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using extracorporeal membrane oxygenation and polymyxin-B endotoxin sorption. *Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo*. 2019;7(3):105-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-13012>

Поступила 12.02.2021

Received 12.02.2021

Принята к печати 23.03.2021

Accepted 23.03.2021

Комментарии

В представленной статье авторы попытались воспроизвести методику экспериментальной работы С. Yamashita и соавт. (2018, [20] по списку источников обсуждаемой статьи) с постоянным введением в модельную среду раствора эндотоксина.

При этом вместо колонки PMX-1R с объемом заполнения 8 мл использована колонка PMX-20R с объемом заполнения 135 мл, объем модельной среды увеличен в 10 раз (до 1500 мл), а суммарное количество введенного в модельную среду эндотоксина — в 11 раз (до 132 мкг). Такая модель не прошла валидацию, а авторы приводят данные всего двух экспериментов. Полученные результаты не совпадают с результатами С. Yamashita и соавт. (2018), у которых коэффициент адсорбции эндотоксина (КАЭ) достигает максимума (около 75%) на втором часе перфузии (в это время в модельную среду введено всего 2 мг эндотоксина) и в последующем, в результате насыщения сорбента, снижается до 40%. В представленных авторами результатах экспериментов КАЭ практически не меняется, оставаясь в диапазоне от 67 до 72%, несмотря на увеличивающееся количество вводимого эндотоксина, достигающее 132 мг на четвертом часе перфузии, т.е. насыщения сорбента не происходит. Такой результат противоречит теории монослойной адсорбции Ленгмюра, на которую ссылаются авторы, но никак ими не комментируется. Требуется тщательная проверка полученных данных в большем количестве экспериментов.

Основным инструментом сравнения различных адсорбентов является построение изотерм адсорбции — зависимостей равновесной концентрации тестируемого вещества от его начальной концентрации. Построенные авторами кривые, однако, не являются изотермами адсорбции, исходя из методики проведения экспериментов.

Несомненным достоинством работы является сравнение различных гемосорбентов по их способности к удалению эндотоксина. Но условия экспериментов не стандар-

тизованы: прежде всего различается скорость перфузии (100 и 150 мл/мин). При объеме модельной среды 1500 мл и скорости перфузии 150 мл/мин модельная среда в течение четырех часов пройдет через сорбционную колонку 24 раза, а при скорости перфузии 100 мл/мин — 16 раз. Различия, несомненно, значимы. При интерполяции в практическую плоскость такая ситуация соответствует пропусканию через колонку различного числа объемов циркулирующей крови. Ссылка на инструкции в данном случае неправомерна, так как инструкции касаются перфузии колонки цельной кровью. Рекомендуемые в инструкциях скорости перфузии связаны не с сорбционными, а с гидродинамическими характеристиками сорбционных колонок. Не учтены авторами и различные объемы заполнения сорбционных колонок. Между тем при исходном заполнении их 0,9% раствором NaCl и перфузии по замкнутому контуру разные объемы заполнения приведут к разной степени разведения модельной среды. При ограниченном количестве экспериментов (всего по два с каждым гемосорбентом!) ошибка может быть значимой.

Все перечисленное выше существенно снижает ценность обсуждения и обоснованность выводов. В итоге полученные результаты не могут быть интерполированы в клиническую практику и использоваться в рекламных целях производителями и дистрибьюторами сорбционных колонок.

Вместе с тем, сам факт появления подобного исследования является важным событием: он свидетельствует о росте интереса клиницистов к фундаментальным аспектам экстракорпоральных технологий, и потому представляется еще одним шагом на пути к их осмысленному применению на основе точных научных знаний в интересах пациента.

А.А. Соколов, д.м.н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Главному редактору журнала «Анестезиология и реаниматология», профессору К.М. Лебединскому

Глубокоуважаемый Константин Михайлович!

Ознакомившись со статьей «Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации (стендовый эксперимент *in vitro* на фетальной бычьей сыворотке)», поступившей в редакцию журнала «Анестезиология и реаниматология», считаем возможным сообщить Вам, главному редактору этого периодического издания, что, безусловно, авторы подготовили чрезвычайно интересную публикацию, которая будет важным пособием для врачей-реаниматологов, специалистов эфферентной терапии и клинических патофизиологов. Публикация результатов данного исследования является тем редким случаем, когда клиницисты на основании проведения стендового эксперимента представили обоснованные выводы, которые будут чрезвычайно полезными для повседневной работы специалистов реанимационных отделений Российской Федерации. Результаты данного фундаментального исследования позволят докторам, основываясь также на степени тяжести клинического состояния пациентов с эндотоксемией, обоснованно использовать разнообразные сорбционные устройства, многие из которых в последнее время широко представлены на Российском медицинском рынке. На основании динамично проведенного эксперимента с постоянно возрастающей концентрацией эндотоксина авторы оценили емкостные характеристики наиболее часто применяемых в стране сорбентов и показали, что изучаемые картриджи обладают различной способностью адсорбировать ЛПС. В результате проведенного настоящего фундаментального исследования были сделаны абсолютно обоснованные выводы, что для достижения максимального эффекта селективной сорбции специалистам эфферентной терапии необходимо ориентироваться на коэффициент адсорбции той или иной сорбционной колонки. Кроме того, стендо-

вые испытания показали, что при максимальной концентрации эндотоксина к 4 часу эксперимента наивысший коэффициент адсорбции показало устройство Totamuxin-20R (Totay, Япония), при существенно более низкими значениями этого показателя у других колонок, применяемых в РФ. Эти выводы подтверждаются фактами, изложенными в статье D.Klein с соавторами Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. Intensive Care Med 44, 2205—2212 (2018), в которой было показано, что статистически значимое снижение летальности в рандомизированном исследовании EUPHRATES trial, опубликованном в 2018 г., наблюдалось именно среди пациентов с чрезвычайно высокой концентрацией эндотоксина (ЕАА>0,8) у крайне тяжелой категории больных с сепсисом и септическим шоком, у которых применяли селективную сорбцию с помощью картриджей Totamuxin-20R.

Безусловно, в статье «Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации (стендовый эксперимент *in vitro* на фетальной бычьей сыворотке)» имеются мелкие «шероховатости» (например, в табл. 1 необходимо указать ссылки на авторов публикаций, данные из которых приводятся в таблице), но они нисколько не умаляют достоинства, одного из первых в стране экспериментального исследования, проведенного в рамках выполнения фундаментальной научной темы крупнейшего в РФ клинического учреждения «РНЦХ им. академика Б.В.Петровского».

По нашему глубокому убеждению, считаем, что данная статья должна быть опубликована на страницах ведущего в стране журнала анестезиологов-реаниматологов!

**Член-корр. РАН, проф. М.Б. Ярустовский,
Главный анестезиолог-реаниматолог
Кемеровской области, проф. Д.Л. Шукевич**

Современные взгляды на инфузию кристаллоидов в интенсивной терапии

© А.В. БАБАЯНЦ^{1,2,3}, О.В. ИГНАТЕНКО^{1,3}, Е.П. ЗИНИНА⁴, И.В. КАЛЕДИНА¹

¹ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ИВ и ДПО «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия;

⁴ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на то что применение внутривенной инфузии является одним из наиболее распространенных медицинских вмешательств, идеального инфузионного раствора до сих пор не существует. Инфузионные растворы — это препараты с показаниями, противопоказаниями и побочными эффектами. Для разных состояний рекомендованы определенные типы растворов. В отличие от большинства лекарственных средств для инфузии нет стандартной терапевтической дозы. При инфузии большого объема 0,9% раствора натрия хлорида часто развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз. Использование сбалансированных растворов сопровождается минимальным влиянием на гомеостаз. Чтобы обеспечить безопасность внутривенной инфузии, необходимо оценивать пациентов индивидуально с клинической точки зрения. В последнее время, благодаря данным, полученным в результате многочисленных исследований, происходит переоценка того, как следует использовать инфузионные растворы в периоперационной интенсивной терапии.

Ключевые слова: внутривенная инфузия, инфузионная терапия, инфузионный раствор, сбалансированные кристаллоиды, кристаллоиды, содержащие ацетат, гиперхлоремический ацидоз.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бабаянц А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3072-3237>; e-mail: babayants@gmail.com

Игнатенко О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6353-2552>; e-mail: ovignatenko@gmail.com

Зинина Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3257-6034>; e-mail: epzinina@gmail.com

Каледина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0065-6726>; e-mail: kaled-inna@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Бабаянц А.В. — e-mail: babayants@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бабаянц А.В., Игнатенко О.В., Зинина Е.П., Каледина И.В. Современные взгляды на инфузию кристаллоидов в интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:49–53. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105149>

Modern views on infusion of crystalloids in intensive care

© A.V. BABAYANTS^{1,2,3}, O.V. IGNATENKO^{1,2}, E.P. ZININA⁴, I.V. KALIEDINA¹

¹Yudin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia;

⁴Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

Although intravenous infusion therapy is one of the most common medical procedures, there is still no perfect intravenous solution. Therapeutic agents for intravenous infusion should be considered as drugs with indications, contra-indications and serious side-effects. Indications for different solutions include various clinical conditions. As opposed to most therapeutic agents, there are no clear doses for intravenous infusion solutions. For example, high volumes of saline solution cause hyperchloremic acidosis. Balanced intravenous solutions have a lesser effect on homeostasis. Individualized approach to each patient is required to ensure safe intravenous infusion. Currently, there are many scientific studies reevaluating the role of infusion therapy agents in intensive care.

Keywords: intravenous infusion, infusion therapy, infusion solution, balanced crystalloids, acetate-buffered crystalloid solutions, hyperchloremic acidosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Babayants A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3072-3237>; e-mail: babayants@gmail.com

Ignatenko O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6353-2552>; e-mail: ovignatenko@gmail.com

Zinina E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3257-6034>; e-mail: epzinina@gmail.com

Kaliedina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0065-6726>; e-mail: kaled-inna@yandex.ru

Corresponding author: Babayants A.V. — e-mail: babayants@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Babayants AV, Ignatenko OV, Zinina EP, Kaliedina IV. Modern views on infusion of crystalloids in intensive care. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2021;5:49–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105149>

Введение

Инфузионные растворы являются одними из наиболее часто назначаемых терапевтических средств. Однако как любой другой препарат их следует рассматривать с учетом показаний, противопоказаний, преимуществ, рисков и возможных осложнений. Не секрет, что на практике зачастую решение о выборе раствора и начале инфузии делегируется сестринскому персоналу. Кроме того, несмотря на наличие четких рекомендаций, показания к инфузии в медицинской документации редко формулируются правильно. Обычно это связано с недостатком знаний и опыта и часто приводит к путанице, что повышает риск развития осложнений. Чтобы обеспечить безопасность внутривенной инфузии, крайне важно с клинической точки зрения оценивать пациентов индивидуально [1].

В теме проведения инфузии есть много спорных вопросов. Например, при септическом шоке введение растворов для интенсивной инфузии (во время начальной стабилизации гемодинамики) может нанести вред пациенту, и мы сталкиваемся со многими нерешенными вопросами относительно типа раствора, объема, продолжительности и скорости инфузии [2–4].

Цель обзора — обсуждение современных подходов при выборе инфузионных растворов для пациентов отделений интенсивной терапии.

Материал и методы

При подготовке к написанию краткой дискуссионной статьи найдено 929 публикаций в поисковой системе PubMed с использованием ключевых слов *balanced crystalloids*. С целью сужения поиска применены термины *balanced crystalloids versus saline*, что позволило обнаружить 88 источников. Затем проведен поиск с использованием терминов *acetate buffered crystalloid solution*, в результате обнаружены 49 публикаций. С использованием ключевых слов «ацетат-содержащие инфузионные растворы» в базе данных eLibrary найдено 48 источников. Всего проанализировано 97 научных публикаций, 42 из которых включены в предлагаемую дискуссионную статью. При анализе данных литературы исключались источники, посвященные преимущественно коллоидным растворам. Включенные статьи содержали информацию о современных принципах инфузии кристаллоидов в интенсивной терапии.

Результаты

Основные показания к инфузии

Существуют три основных показания к проведению внутривенной инфузии: реанимация, заместительная терапия и поддерживающая терапия [5, 6].

Реанимационная инфузия — коррекция острой гиповолемии. Это показание, которое на сегодняшний день привлекло наибольшее внимание исследователей, особенно в свете недавних дебатов о коллоидах и кристаллоидах. Поэтому иногда упускается из виду, что значительная часть общего объема инфузии во время пребывания пациента в больнице не попадает в эту категорию. Замещающие растворы назначаются для коррекции существующего или развивающегося дефицита, который не может быть компенсирован только приемом жидкости внутрь [7]. Например, когда жидкость теряется через дренажи, стомы, свищи, при лихорад-

ке, открытых ранах (включая испарение во время операции), полиурии, рекомендуется подбирать инфузионный раствор как можно ближе (по объему и электролитному составу) к теряемой или уже потерянной жидкости [8, 9].

В большинстве случаев подойдут изотонические сбалансированные растворы, хотя некоторые виды диареи могут иметь гипотонический характер. Исключением является потеря желудочного сока, который богат хлоридами и должен быть заменен растворами с высоким содержанием хлоридов, такими как 0,9%-й раствор натрия хлорида. В периоперационном периоде замещающие растворы часто вводятся избыточно из-за преувеличенного представления об объеме испарения во время операции. Показано, что даже при обширных лапаротомных разрезах потери жидкости составляют не более 30 мл в час [10, 11]. Кроме этого, поскольку анестезия и хирургическое вмешательство снижают скорость выведения кристаллоидов, использование темпа диуреза в качестве сигнала для ускорения инфузии может быстро привести к перегрузке жидкостью. В периоперационном периоде олигурия плохо коррелирует с гиповолемией и не должна быть триггером для проведения инфузии. Вместе с тем повышенный диурез является хорошим индикатором гиперволемии [12].

Поддерживающая инфузия показана гемодинамически стабильным пациентам, которые не могут пить воду, чтобы покрыть ежедневные потребности в воде и электролитах. При назначении поддерживающего режима основными стратегиями уменьшения излишней инфузии являются сокращение интервала предоперационного голодания и поощрение раннего послеоперационного кормления, даже после абдоминальных операций [13–16]. Это необходимо в качестве первого шага к снижению осложнений инфузионной терапии.

Несмотря на то что применение внутривенной инфузии является одним из наиболее распространенных медицинских вмешательств, идеального инфузионного раствора до сих пор не существует. В последнее время благодаря данным, полученным в результате многочисленных исследований, происходит переоценка того, как следует использовать инфузионные растворы в условиях периоперационной интенсивной терапии.

При инфузионной, как и при антибактериальной терапии, необходимо учитывать четыре аспекта: препарат (состав раствора), дозу, продолжительность и дескалацию [17].

Инфузионные растворы — это препараты с показаниями, противопоказаниями и побочными эффектами. В зависимости от показаний требуются разные типы растворов, например, растворы для быстрого восстановления циркулирующего объема; замещающие растворы по своему составу должны быть близки к потерянной жидкости; растворы для поддерживающей инфузии должны доставлять основные электролиты и глюкозу для метаболических нужд.

Дозирование

Парацельс утверждал, что лекарство от яда отличается дозой. Кроме дозы для инфузионных растворов также важно учитывать продолжительность и скорость их введения. Следует отметить, что в отличие от большинства лекарств для инфузионных растворов не существует стандартной терапевтической дозы [18].

Продолжительность

Большое значение имеет продолжительность инфузионной терапии, и по мере купирования шока ее необходимо сокращать. Наряду с тем, что «пусковые механизмы»

волемической реанимации достаточно ясны, о триггерах ее прекращения врачи, как правило, менее осведомлены [19].

Дезэскалация

Последним шагом в инфузионной терапии является отказ от инфузии, когда она больше не требуется. Это снижает риск перегрузки жидкостью и развития связанных с ней пагубных последствий [20].

Сбалансированные растворы

Сбалансированными называют внутривенные растворы, минимально влияющие на гомеостаз внеклеточного компартмента, в частности, на кислотно-основное состояние и концентрацию электролитов [21]. Кроме того, термин «сбалансированный» недавно стали применять также к растворам с низким содержанием хлоридов (Cl^-). Таким образом, существует две основные категории сбалансированных растворов: растворы, оказывающие минимальное влияние на кислотно-основное состояние, имеющие содержание электролита с разностью сильных ионов (SID) *in vivo* (уровень SID после метаболизма органического аниона — около 24–29 мэкв/л) и растворы с нормальным или субнормальным содержанием Cl^- ($\text{Cl}^- \leq 110$ мэкв/л).

Согласно количественному подходу к кислотно-основному равновесию, есть три независимые переменные, регулирующие pH биологических жидкостей: 1) парциальное давление диоксида углерода (PCO_2); 2) концентрация нелетучих слабых кислот (A_{TOT}); 3) SID, определяемая как разность между суммой всех сильных катионов и суммой всех сильных анионов [22].

Эти принципы позволяют предполагать, что растворы для внутривенного введения могут повлиять на pH из-за специфического содержания электролита, характеризующего раствор (изменяя уровень SID внеклеточного компартмента), и благодаря эффекту разведения за счет введенного объема, что снижает концентрацию A_{TOT} [23–25].

В идеале раствор должен выводиться после инфузии, не изменяя pH плазмы, и при постоянном PCO_2 эти колебания должны уравновеситься. Недавние исследования показали, что в этом отношении идеальный сбалансированный раствор должен иметь уровень SID *in vivo*, равный исходному уровню концентрации HCO_3^- [23]. Если уровень SID введенного раствора больше, чем уровень HCO_3^- плазмы, pH плазмы будет иметь тенденцию к алкалозу; если уровень SID инфузионного раствора ниже, чем уровень HCO_3^- плазмы, pH плазмы будет иметь тенденцию к ацидозу, как это всегда бывает при введении 0,9%-го раствора натрия хлорида, так называемого физиологического раствора [26, 27].

Как указано выше, определение «сбалансированного» раствора включает также категорию изо- и почти изотонических растворов с низким содержанием Cl^- (равным или ниже 110 мэкв/л) по сравнению с 0,9%-м раствором натрия хлорида. Тем не менее окончательный состав такого раствора, особенно с учетом кристаллоидов, будет зависеть от: 1) тоничности; 2) электрической нейтральности и 3) уровня SID. Действительно, изотонический сбалансированный раствор, оставляющий неизменным кислотно-основное равновесие (т.е. с SID, близким к 24 мэкв/л), обязательно будет иметь содержание $\text{Cl}^- > 110$ мэкв/л (как в Стерофундине изотоническом). Напротив, раствор с уровнем SID 24 мэкв/л и более низким содержанием Cl^- обязательно будет слегка гипотоническим (как в случае с Рингера лактатом). Наконец, изотонический раствор с низким содержанием Cl^- обязательно будет иметь более высокий уро-

вень SID (Плазма-Лит, Йоностерил) с последующим подщелачивающим эффектом [28].

Аргументы в пользу сбалансированных растворов

Сбалансированные и несбалансированные (0,9% раствор натрия хлорида) растворы могут немного по-разному влиять на увеличение объема крови в зависимости от клинического состояния. У здоровых добровольцев с нормоволемией описана различная кинетика, показывающая уменьшение волемического эффекта сбалансированных растворов примерно на 10% по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида. Вместе с тем в экспериментальной модели декомпенсированного геморрагического шока для восстановления целевого артериального давления потребовалась более низкая доза сбалансированного раствора по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида [29].

Между этими двумя типами растворов существует несколько существенных различий. Во-первых, 0,9% раствор натрия хлорида с высоким содержанием хлоридов вызывает более высокую дозозависимую степень ацидоза и гиперхлоремии, что, возможно, способствует сокращению гладкой мускулатуры сосудов [30, 31], потенциально приводя к снижению почечной перфузии.

Когда здоровые добровольцы получали 2 л «физиологического раствора» в течение 1 ч, значительно снижалась скорость кровотока в почечной артерии, уменьшалась перфузия кортикальной ткани почек, снижался диурез и увеличивалось накопление внесосудистой жидкости. Эти данные могут поддерживать идею о том, что гиперхлоремия может вызывать усиление канальцево- клубочковой обратной связи и снижение перфузии коркового слоя почек [32, 33].

Наряду с тем, что периоперационная коррекция гиповолемии способствует улучшению исходов оперативного лечения [34, 35], в настоящее время избыточная инфузия в сочетании с гипернатриемией и гиперхлоремией является одной из ведущих причин роста летальности и увеличения сроков госпитализации [36].

Одно из исследований, проведенных в Великобритании, показало, что перегрузка объемом — достаточно частое осложнение первых дней послеоперационного периода [37]. По результатам другого исследования, ежегодно в США погибают более 8000 пациентов от отека легких, вызванного объемной перегрузкой при инфузии [38]. N. Wang и соавт. показали, что у пациентов даже с первой стадией почечного повреждения периоперационная гиперинфузия приводит к увеличению летальности в 2 раза [39]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании (более 1700 пациентов) показано, что накопление жидкости в результате неправильно выбранной инфузионной тактики является независимым предиктором послеоперационной летальности [40].

По всей видимости, даже несмотря на то, что по электролитному составу и осмолярности современные сбалансированные растворы максимально приближены к плазме крови, некоторые из них (в частности, Йоностерил), из соображений безопасности имеют некоторые ограничения по скорости и объему введения. Согласно инструкции производителя, максимальная скорость инфузии Йоностерила должна составлять 3 мл на 1 кг массы тела в час (т.е. 70 капель в минуту или 210 мл/час при массе тела 70 кг), а его максимальная доза — 40 мл на 1 кг массы тела в сутки.

Таким образом, следует обратить особое внимание на опасность бесконтрольного внутривенного введения большого объема жидкости и рекомендовать минимально-до-

статочное восполнение дефицита объема, то есть руководствоваться принципами рестриктивной (сдержанной) тактики инфузии [41].

Согласно британским рекомендациям по инфузии в стационаре, пересмотренным в 2017 г. (NICE www.nice.org.uk/guidance/cg174), если пациентам проводится внутривенная инфузия растворов с концентрацией хлорида более 120 ммоль/л (для сравнения, концентрация Cl^- плазмы крови — 96–105 ммоль/л; 0,9% раствор натрия хлорида — 154 ммоль/л; Стерофундин изотонический — 127 ммоль/л; Йоностерил — 110 ммоль/л), требуется ежедневный контроль плазменной концентрации Cl^- . При развитии гиперхлоремии или ацидемии необходимо пересмотреть состав внутривенной инфузии и оценить кислотно-основное состояние.

Таким образом, используя сбалансированные растворы, мы можем избежать чрезмерной нагрузки хлоридами и метаболического ацидоза, вызванного инфузией. Появляется все больше доказательств того, что чрезмерное введение хлорида даже в низких дозах может оказывать пагубное влияние на функцию почек. Поэтому использование сбалансированных растворов, особенно у пациентов, которым потенциально необходим значительный объем инфузии, представляется разумным выбором [42]. Напротив, «физиологический раствор» может быть показан пациентам с гиповолемической гипонатриемией или гипохлоремическим метаболическим алкалозом. В любых других условиях основная причина выбора 0,9% раствора натрия хлорида вместо сбалансированных растворов, вероятнее всего, носит экономический характер. Следовательно, уровень хлора в сыворотке крови пациента является важным фактором для определения подходящего типа растворов.

Сбалансированный режим инфузионной терапии не нарушает физиологический водно-электролитный баланс и кислотно-основное состояние, способствует сохранению гомеостаза, а также приводит к уменьшению степени почечной дисфункции. Использование ацетата в качестве буферного компонента оказывает положительное влияние на почечную и печеночную микроциркуляцию, не связано с развитием метаболического алкалоза, не приводит к зна-

чительным изменениям кислотно-основного состояния и способствует сохранению содержания калия в сыворотке крови на прежнем уровне. При этом применение различных сбалансированных кристаллоидных растворов, содержащих ацетат, обладает сопоставимыми показателями клинической эффективности. Следует отметить, что в 2020 г. в перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов включено 5 растворов, 2 из которых содержат ацетат (Ацесоль, Стерофундин изотонический). В 2021 г. принято решение о включении в перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов еще одного кристаллоидного раствора, содержащего ацетат (Йоностерил), в ионном составе которого содержится меньшее количество хлоридов [28].

Заключение

Чтобы избежать осложнений инфузионной терапии, необходимо осуществлять выбор раствора и поэтапный подход к его введению с учетом клинического течения заболевания или оперативного вмешательства. Инфузионные растворы следует назначать с такой же осторожностью, как и любые другие лекарственные средства, и делать все возможное, чтобы избежать их ненужного введения.

В последнее время при проведении инфузии стало более широким применение сбалансированных растворов с носителями резервной щелочности и с пониженным содержанием хлора.

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи — Бабаянц А.В., Игнатенко О.В.
Сбор и обработка материала — Бабаянц А.В., Каледина И.В.
Анализ данных — Бабаянц А.В., Каледина И.В.

Написание текста — Бабаянц А.В., Зинина Е.П., Каледина И.В.

Редактирование — Бабаянц А.В., Зинина Е.П., Каледина И.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital*. Accessed August 02, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>
2. Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, Dunster KR, Passmore MR, Boon AC, Hoe LS, Pedersen S, Fauzi MH, Pimenta LP, Van Haren F, Anstey CM, Cullen L, Tung JP, Shekar K, Maitland K, Fraser JF. Unintended Consequences: Fluid Resuscitation Worsens Shock in an Ovine Model of Endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(8):1043–1054. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0064OC>
3. Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: time to rewrite history? *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0231-8>
4. Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML. Fluid management before, during and after elective surgery. *Current Opinion in Critical Care*. 2014;20(4):390–395. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000113>
5. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Möller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Windling R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Willis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Möller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(5):481. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204242>
6. Malbrain ML, Van Regenmortel N, Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015;47:1–5. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0070>
7. Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2013;347:f7073. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7073>
8. Langer T, Limuti R, Tommasino C, van Regenmortel N, Duval ELIM, Caironi P, Malbrain MLNG, Pesenti A. Intravenous fluid therapy for hospitalized and critically ill children: rationale, available drugs and possible side effects. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2018;50(1):49–58. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0058>
9. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, Teboul JL, Rice TW, Mythen M, Monnet X. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Annals of Intensive Care*. 2018;8(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>

10. Peeters Y, Vandervelden S, Wise R, Malbrain ML. An overview on fluid resuscitation and resuscitation endpoints in burns: past, present and future. Part 1 — historical background, resuscitation fluid and adjunctive treatment. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015;47:6-14. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0063>
11. Malbrain ML, Rice T, Mythen M, Wuyts S. It is time for improved fluid stewardship. *ICU Management and Practice*. 2018;18(3):158-162.
12. Langer T, Ferrari M, Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Effects of intravenous solutions on acid-base equilibrium: from crystalloids to colloids and blood components. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2014;46(5):350-360. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0059>
13. Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain ML, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015;47:78-88. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0079>
14. Marik PE, Malbrain MLNG. The SEP-1 quality mandate may be harmful: how to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2017;49(5):323-328. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0056>
15. Silversides JA, Perner A, Malbrain MLNG. Liberal versus restrictive fluid therapy in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2019;45(10):1440-1442. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05713-y>
16. Peeters Y, Lebeer M, Wise R, Malbrain ML. An overview on fluid resuscitation and resuscitation endpoints in burns: past, present and future. Part 2 — avoiding complications by using the right endpoints with a new personalized protocolized approach. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015;47:15-26. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0064>
17. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of Intensive Care*. 2012;2(suppl 1):Diagnosis and management of intra-abdominal hypertension:1. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S1>
18. de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;2(3):57-60. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v2.i3.57>
19. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O; Enhanced Recovery After Surgery Society. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clinical Nutrition*. 2012;31(6):783-800. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.013>
20. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus «nil by mouth» after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)*. 2001;323(7316):773-776. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7316.773>
21. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang CJ, Dong QT, Chen BC, Yu Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Digestive Surgery*. 2013;30(3):225-232. <https://doi.org/10.1159/000353136>
22. Langer T, Scotti E, Carlesso E, Protti A, Zani L, Chierichetti M, Caironi P, Gattinoni L. Electrolyte shifts across the artificial lung in patients on extracorporeal membrane oxygenation: interdependence between partial pressure of carbon dioxide and strong ion difference. *Journal of Critical Care*. 2015;30(1):2-6. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2014.09.013>
23. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during *in vitro* hemodilution. *Critical Care Medicine*. 2002;30(1):157-160. <https://doi.org/10.1097/00003246-200201000-00022>
24. *Stewart's Textbook of Acid-Base*. 2nd edition. Kellum JA, Elbers PWG, eds. Lulu Enterprises, UK Ltd; 2009.
25. Langer T, Carlesso E, Protti A, Monti M, Comini B, Zani L, Andreis DT, Iapichino GE, Dondossola D, Caironi P, Gatti S, Gattinoni L. *In vivo* conditioning of acid-base equilibrium by crystalloid solutions: an experimental study on pigs. *Intensive Care Medicine*. 2012;38(4):686-693. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2455-2>
26. Carlesso E, Maiocchi G, Tallarini F, Polli F, Valenza F, Cadringer P, Gattinoni L. The rule regulating pH changes during crystalloid infusion. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(3):461-468. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2095-y>
27. Scheingraber S, Rehm M, Schmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1265-1270. <https://doi.org/10.1097/0000542-199905000-00007>
28. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Применение ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости (обзор). *Общая реаниматология*. 2020;16(6):105-128.
29. Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. Use of Acetate-Buffered Crystalloid Solutions for Fluid Therapy in Abdominal Surgery (Review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2020;16(6):105128. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-105-128>
30. Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation*. 2012;83(6):767-773. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.11.022>
31. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension*. 1998;32(6):1066-1070. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.6.1066>
32. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *The Journal of Clinical Investigation*. 1983;71(3):726-735. <https://doi.org/10.1172/jci110820>
33. Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: current knowledge, a systematic review. *Journal of Critical Care*. 2016;35:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.05.006>
34. Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, Schwarz C, Druml W, Fleischmann E. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2015;120(1):123-129. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000419>
35. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94(6):1176-1186. <https://doi.org/10.1378/chest.94.6.1176>
36. Zikria BA, Bascom JU. Mechanisms of multiple organ failure. In: Zikria BA, Oz MC, Carlson RW, eds. *Reperfusion Injuries and Clinical Capillary Leak Syndrome*. Armonk, NY: Futura; 1994.
37. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Practice and Research. Clinical Anaesthesiology*. 2006;20(3):439-455. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.03.004>
38. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *The British Journal of Clinical Practice*. 1997;51(2):82-84.
39. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M, Lewington AJ, Pearce RM, Mythen MG, BAPEN Medical — a core group of BAPEN, Association for Clinical Biochemistry, Association of Surgeons of Great Britain Ireland, the Society of Academic and Research Surgery, Renal Association and, Intensive Care Society. *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP)*. 2011. Accessed July 25, 2021. https://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf
40. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM; Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Critical Care*. 2015;19:371. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1085-4>
41. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Critical Care*. 2015;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>
42. Лихванцев В.В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(5):66-73.
43. Likhvantsev VV. Infusion therapy in peri-operative period. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13(5):66-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73>
44. Semler MW, Kellum JA. Balanced crystalloid solutions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(8):952-960. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1677CI>

Поступила 13.07.2021

Received 13.07.2021

Принята к печати 05.08.2021

Accepted 05.08.2021

О дефектах, допускаемых экспертами по анестезиологии и реаниматологии в ходе судебно-медицинской экспертизы

© В.И. ГОРБАЧЕВ, Е.С. НЕТЕСИН

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ основных дефектов, которые допускают врачи-анестезиологи-реаниматологи при участии в производстве судебно-медицинской экспертизы. Представлены основные дефекты и неточности, которые встречаются при проведении врачами-анестезиологами-реаниматологами экспертиз по уголовным делам против врачей нашей специальности. Дана критическая оценка некоторым экспертным заключениям, на примерах показаны основные недостатки и необоснованность сделанных заключений.

Ключевые слова: врач-анестезиолог-реаниматолог, судебно-медицинская экспертиза, заключение эксперта, защита медицинских работников.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Горбачев В.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6278-9332>; e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Нетесин Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4100-5516>; e-mail: jeinnet@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Горбачев В.И. — e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачев В.И., Нетесин Е.С. О дефектах, допускаемых экспертами по анестезиологии и реаниматологии в ходе судебно-медицинской экспертизы. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:54–58. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105154>

Defects allowed by experts in anesthesiology and intensive care during forensic expertise

© V.I. GORBACHEV, E.S. NETESIN

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The authors analyze the main defects allowed by experts in anesthesiology and intensive care during forensic medical examination. The main defects and inaccuracies admitted by anesthesiologists and intensive care specialist during criminal examinations against doctors of our specialty are presented. Some expert opinions are critically evaluated. The main shortcomings and unreasonable conclusions are explained on various examples.

Keywords: anesthesiologist, intensive care specialist, forensic medical examination, expert opinion, protection of medical workers.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gorbachev V.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6278-9332>; e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Netesin E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4100-5516>; e-mail: jeinnet@mail.ru

Corresponding author: Gorbachev V.I. — e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbachev VI, Netesin ES. Defects allowed by experts in anesthesiology and intensive care during forensic expertise. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:54–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105154>

К большому сожалению, сложившаяся в настоящее время ситуация с уголовным преследованием медицинских работников имеет крайне негативные последствия и не способствует популяризации как сложных и ответственных хирургических специальностей (хирургия, акушерство и гинекология), так и анестезиологии-реаниматологии, в которых уже в настоящее время имеется существенный кадровый дефицит [1, 2].

Все это происходит на фоне широкого критического обсуждения различных случаев, связанных с оказанием населению «некачественной» медицинской помощи. В большинстве своем эти случаи связаны как с неудовлетворенностью «медицинской услугой», так и с развившимся неблагоприятным исходом заболевания. И в этом вопросе основной удар ложится на плечи врачей, являющихся

главными участниками лечебного процесса или, как принято говорить в последнее время, «медицинской услуги».

Ключевую роль во всех «врачебных делах» играет судебно-медицинская экспертиза (СМЭ). Ее заключение в большинстве случаев становится основой для судебного решения, хотя судья и должен рассматривать его наравне с другими доказательствами. Такие экспертизы носят комплексный характер и проводятся с привлечением в качестве экспертов врачей разных специальностей, в задачу которых входит выявление профильных дефектов и фактов ненадлежащего оказания медицинской помощи. Одной из наиболее важных задач СМЭ, кроме выявления дефектов оказания медицинской помощи, является установление их причинно-следственной связи с неблагоприятным исходом [3].

Однако если проводимая СМЭ направлена на выявление (или невыявление) дефектов оказания медицинской помощи, то где гарантия того, что сама проведенная СМЭ не может содержать определенные недостатки в использованных методах ее проведения и в сделанных данной экспертизой выводах? Именно этим существенным недостаткам СМЭ и посвящен очередной обзор [4].

При анализе 32 судебно-медицинских заключений по уголовным делам против врачей-анестезиологов-реаниматологов выявлено, что наиболее частыми недостатками, встречающимися в заключениях, являются *ответы экспертов на вопросы, которые не входят в круг компетенций тех или иных специалистов*, а порой становятся просто провокационными.

К таким вопросам можно отнести следующие:

- Кем конкретно из специалистов допущены дефекты оказания медицинской помощи?

Комментарий: установление виновных лиц является задачей следствия (следственных действий) и не входит в компетенцию СМЭ.

- Можно ли было рассчитывать на благополучный исход заболевания при отсутствии выявленных дефектов оказания медицинской помощи?

Комментарий: ответ на данный вопрос будет носить исключительно предположительный характер, так как методики расчета вероятного прогноза заболевания отсутствуют, и, отвечая на данный вопрос, эксперты не смогут представить использованную методику или способ оценки, как этого требует положение приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 мая 2010 г. №346н «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях РФ» [5].

- Какие стандарты оказания медицинской помощи были нарушены при лечении пациента В.?

Комментарий: стандарты медицинской помощи не являются нормативными документами, определяющими медицинские показания к использованию тех или иных лечебно-диагностических мероприятий, в связи с чем не могут быть использованы для оценки действий лечащего врача. Стандарты — это технологические карты, разработанные на основе клинических рекомендаций, представляющие собой перечень услуг, лекарств, медицинских изделий и других компонентов лечения, которые могут использоваться при конкретном заболевании, с усредненными частотой и кратностью их представления в группе больных с данным заболеванием [6].

Еще одним примером может являться вопрос следователя, заданный врачу-анестезиологу-реаниматологу:

- Имеется ли причинная связь между допущенными врачом-анестезиологом-реаниматологом дефектами оказания медицинской помощи (анестезиологического пособия) и наступившим неблагоприятным исходом лечения?

Комментарий: в данном случае сама постановка вопроса носит хоть и не явно, но провокационный характер, так как, во-первых, установление причинно-следственной связи является прерогативой судебно-медицинской экспертизы, во-вторых, неясно — какая именно причинно-следственная связь имеется в виду — прямая или косвенная.

Обоснованность и объективность ответов на поставленный следователем вопрос. Так, в одном из заключений СМЭ отмечается: «Данное суждение подтверждается описанием клинической картины дыхательной недостаточности I степени в виде изменений психики у Т. («...Больной беспокоится, возбужден...»), а также повышения артериального давления (до 190/120 мм рт.ст.) и увеличения частоты пульса (до 84 ударов в минуту). Учитывая изложенное, эксперты комиссии считают, что ненадлежащие действия лечащего врача привели к развитию у Т. дыхательной недостаточности I степени...».

Как видно из представленного примера, для оценки тяжести дыхательной недостаточности (ДН) экспертам было достаточно всего двух показателей гемодинамики, при этом полностью отсутствует ссылка на источник классификации дыхательной недостаточности. Все это вынуждает задуматься над обоснованностью (достоверностью) сделанных экспертами заключений, поскольку ДН определяется как неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови ($\text{SaO}_2 \geq 95\%$, $\text{paO}_2 \geq 80$ мм рт.ст., $\text{paCO}_2 = 40 \pm 4$ мм рт.ст.), которые, как мы видим, не исследовались [7].

Следующей группой недостатков СМЭ является *отказ от интерпретации имеющихся в распоряжении экспертов объективных данных* (результатов патологоанатомического исследования, заключений гистологического исследования, данных лабораторных исследований из медицинской карты стационарного больного).

Клинический пример 1

21 ноября в 19 ч в приемное отделение районной больницы в порядке самообращения за медицинской помощью обратился пациент Т., 1958 года рождения. При поступлении ему установлен диагноз: «Аллергическая реакция неуточненная». С 19 ч 21 ноября по 01 ч 30 мин 23 ноября Т. находился на лечении в терапевтическом отделении с диагнозом: «Аллергическая реакция по типу отека Квинке». 23 ноября в связи с обнаружением подкожной эмфиземы Т. выполнена рентгенография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены перелом VIII—IX ребер справа, пневмоторакс. В этой связи 23 ноября в 03 ч 30 мин Т. переведен в хирургическое отделение. После осмотра заведующим хирургическим отделением Т. поставлен диагноз: «Закрытый перелом VIII—IX ребер справа по задней лопаточной линии, пневмогемоторакс, подкожная эмфизема». 23 ноября в 03 ч 50 мин проведена операция: «Дренажирование правой плевральной полости по Бюлау», после которой пациент в связи с общим тяжелым состоянием для дальнейшего наблюдения и лечения переведен в отделение анестезиологии и реанимации. В дальнейшем состояние пациента оставалось тяжелым с отрицательной динамикой (при осмотре установлено общее крайне тяжелое состояние, диффузный цианоз верхней половины тела, лица,

шеи, отмечалось выбухание яремных вен), с 17 ч 23 ноября в связи с нарастанием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности пациент переведен на ИВЛ. В динамике состояния пациента крайне тяжелело, несмотря на проводимую терапию, в том числе отмечено отсутствие реакции на возрастающие дозы кардиотоников. На фоне прогрессирующей гипотонии произошла остановка кровообращения в 19 ч 29 мин, диагностирована клиническая смерть. Начаты реанимационные мероприятия, которые проводились на протяжении 30 мин, однако положительного результата не дали, в результате чего в 19 ч 59 мин констатирована биологическая смерть.

Судебно-медицинский диагноз. Основной: «Закрытая травма груди: перелом седьмого ребра справа с повреждением пристеночной плевры и правого легкого, переломы VIII—X ребер справа, кровоподтек на боковой поверхности грудной клетки справа. Осложнения. Правосторонний травматический гемоторакс (150 мл крови в правой плевральной полости). Правосторонний пневмоторакс: выделение воздуха при дренировании правой плевральной полости по Бюлау, **смещение органов средостения вправо**, спавшееся правое легкое, правосторонняя подкожная эмфизема мягких тканей груди...».

В этом случае фактом, который ни коим образом не укладывается в описываемую клиническую картину правостороннего пневмоторакса, является смещение органов средостения вправо. Однако СМЭ даже не попыталась разобраться в наличии такого важного объективного признака, а попросту отмахнулась от него: «Участники экспертной комиссии относятся к записи об отрицательном результате пробы на пневмоторакс критически, поскольку и в акте судебно-медицинского исследования трупа, и в представленной медицинской документации описано достаточное количество признаков, позволяющих утверждать о наличии у Т. пневмоторакса (как при двукратно выполненной рентгенографии, так и при исследовании трупа выявлено спадение правого легкого, а также смещение средостения (прим. авторов — здесь и далее в заключении СМЭ эксперты тщательно обходят вопрос: в какую именно сторону смещено средостение?), что могло произойти лишь при условии нарушения герметичности плевральной полости и нагнетания в нее значительного объема воздуха)».

Клинический пример 2

«25.10 около 08.30 в хирургическое отделение бригадой СМП доставлен пациент С. в связи с жалобами на боли в животе, многократную рвоту, повышенную температуру тела. Больной осмотрен дежурным врачом, установлен предварительный диагноз: «Острый аппендицит?». После повторного осмотра С. назначено дополнительное обследование, предоперационная подготовка в объеме 1000 мл (физиологический раствор 600,0 мл+глюкоза 5% 400 мл), антибактериальная терапия (цефтриаксон 0,7×2 раза внутривенно. Оперативное лечение по экстренным показаниям.

В период с 12.00 до 14.00 часов С. проведена операция, по результатам которой установлен послеоперационный диагноз: «Частичная спаечная кишечная непроходимость. Дивертикул Меккеля. Катаральный аппендицит. Серозный перитонит».

Вместе с тем по окончании операции пациенту С. около 14.30 тех же суток с целью проведения инфузионной терапии произведена попытка пункции и катетеризации правой подключичной вены, что привело к повреждению правого легкого, которое осложнилось тотальным правосторонним

пневмотораксом с коллабированием легкого, смещением органов средостения и подкожной эмфиземой. Эти осложнения купированы дренированием правой плевральной полости. Однако течение основного заболевания, несмотря на проводимую интенсивную терапию, осложнилось острым респираторным дистресс-синдромом с прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью.

27 октября сохранялось крайне тяжелое состояние пациента с прогрессирующим ухудшением за счет интоксикации, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности — температура 38,5 °С, оксигенация периферических тканей на фоне ИВЛ неудовлетворительная (SpO_2 70%), гемодинамика нестабильная, поддерживается введением вазопрессоров (частота сердечных сокращений до 160 в минуту, артериальное давление 60/30 мм рт.ст., лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, гипопротеинемия, электролитные нарушения, уремия, увеличение уровня трансаминаз). В 05.00 часов констатирована смерть пациента С. Заключительный клинический диагноз. Основной: «Частичная спаечная непроходимость. Дивертикул Меккеля».

Осложнение: «Серозный перитонит. ДН III степени. Правосторонний пневмоторакс. Инфекционно-токсический шок. Сопутствующий катаральный аппендицит. Внебольничная двусторонняя пневмония. Миокардиодистрофия смешанного генеза».

По результатам патологоанатомического исследования установлено:

«Органы грудной и брюшной полостей располагаются анатомически правильно. В плевральных полостях повышенное количество прозрачной светло-желтой жидкости, в правой плевральной полости определяются концы дренажа. В брюшной полости прозрачная светло-желтая жидкость в большом количестве, концы перчаточной резины от дренажей. Брюшина серая, гладкая, блестящая. Петли тонкого и толстого кишечника дилатированы... В просветах трахеи и бронхов слизи буровато-серо-коричневого цвета, преимущественного в левом главном бронхе, слизистая сероватро-розовая, с расширенными кровеносными сосудами и мелкоточечными с расплывчатыми контурами кровоизлияниями, местами с участками отслойки. Легкие массой: левое 342, правое 454 г, с поверхности в передневерхних отделах бледного фиолетово-коричневого цвета, в задненижних — синюшно-фиолетовые, баллонного вида, на ощупь плотностластической консистенции, напоминает плотность печеночной паренхимы, при их ощупывании остаются следы от вдавливаний, на разрезах мясистые, безвоздушные, с выделением жидкой крови в небольшом количестве, в области верхушек — непенящейся, окрашенной кровью жидкости. При погружении в формалин кусочки легких тонут...».

Судебно-медицинский диагноз. «Правосторонний пневмоторакс. Острый респираторный дистресс-синдром взрослого. Легочно-сердечная недостаточность: одышка, жесткое дыхание, проводные хрипы, снижение сатурации кислорода до 70%, инфильтрация легких по типу «матового стекла» по данным рентген-исследования — клинически; резкий периваскулярный и перилелюлярный отек головного мозга, тяжелые, «баллонного» вида легкие, ателектазы паренхимы, очаги дистелектазов, наличие в просветах альвеол мононуклеарных лейкоцитов, розовой жидкости, местами полностью закрывающих просветы последних, стазы и сладжи эритроцитов, сепарация крови на плазму, межмышечный отек миокарда с диссоциацией кардиомиоцитов. Спаечная болезнь. Частичная тонкокишечная непроходимость. Дивертикул Меккеля. Состояние

после медицинских манипуляций: лапаротомии, аппендэктомии, резекции дивертикула Меккеля, рассечения спаек, дренирования брюшной полости; пункции и катетеризации правой и левой подключичных вен, внутривенных и внутривенных инъекций».

Выводы СМЭ. Ответ на вопрос №1: «Какова причина смерти С.?». После изучения всех представленных на исследование материалов дела комиссия экспертов считает, что смерть С. наступила в результате развития острой тяжелой дыхательной недостаточности как следствия респираторного дистресс-синдрома, развившегося, в свою очередь, из-за тотального правостороннего пневмоторакса, с коллапсированием легкого и смещением органов средостения, подкожной эмфиземой, подтвержденных рентгенологическим методом исследования, как следствия повреждения легкого при попытке проведения пункции и катетеризации правой подключичной вены».

Как видно из заключения экспертов, основной причиной ОРДС явился тотальный правосторонний пневмоторакс, при этом обоснование данного заключения и ссылки на научную и методическую литературу отсутствуют. Вместе с тем в клинических рекомендациях ФАР «Протокол ведения больных: диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома» (2006, 2009, 2013) пневмоторакс как этиологический фактор ОРДС не значится [8]. Аналогичная картина отмечается и при ознакомлении с монографией В.Л. Кассиля и соавт. «Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия» (2016). С учетом представленной информации возникает закономерный вопрос об обоснованности и достоверности выводов, сделанных экспертами [9].

Кроме того, в заключительном диагнозе отмечается наличие инфекционно-токсического (септического) шока как причины острой сердечно-сосудистой недостаточности, который, кроме четкой клинической картины, подтвержден исследованием уровня прокальцитонина — 24,8 мкг/л. Однако данные факты экспертами не рассматривались и не интерпретировались, что полностью не соответствует требованиям ст. 29 приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 мая 2010 г. №346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации».

В отличие от приведенных примеров в некоторых заключениях СМЭ можно встретить и полностью противоположное — попытку объективизации субъективных показателей. Безусловно, такие показатели, как тяжесть состояния пациента, цвет кожного покрова, характеристики пульса и дыхания могут быть использованы для обоснования тяжести пациента (патологического процесса), но их использование требует обязательного инструментального и лабораторного подтверждения. Только в совокупной оценке всех этих данных можно достоверно обосновать тяжесть состояния пациента (патологического процесса) и оценить клиническую ситуацию.

Клинический пример 3

«Протокол течения интубационной анестезии. 08.00 в операционной. Интраоперационный мониторинг, артериальное давление — 100/64 мм рт.ст., пульс — 74 уд. в минуту слабого наполнения, с трудом пальпируется. SatO₂ 99%. С целью проведения длительной инфузионно-трансфузионной терапии, переливания концентрированных растворов в асептических условиях под местной анестезией

0,5%-м раствором новокаина под контролем УЗИ выполнены пункция и катетеризация внутренней яремной вены слева по Сельдингеру. Катетер диаметром 1,4 мм фиксирован к коже лигатурой. Ток крови хороший в обоих направлениях, технических трудностей не было. Асептическая повязка. Центральное венозное давление отрицательное. Попытки пункции подключичной вены справа и внутренней яремной вены справа безуспешны... С целью инвазивного измерения (прямого измерения) артериального давления были попытки пунктировать лучевую артерию справа и слева. Пульс нитевидный, попытки неудачные».

На первый взгляд, ситуация достаточно банальная и каких-либо последствий содержать не может, поскольку с трудностями катетеризации центральных вен может столкнуться каждый. Однако по мнению экспертов, уже на данном этапе врачом-анестезиологом-реаниматологом допущены дефекты оказания медицинской помощи, повлиявшие на неблагоприятный исход лечения.

Из заключения экспертов:

«5. Медицинские мероприятия, проводимые при подготовке К. к анестезии и в ходе нее осуществлялись с дефектами:

— непосредственно перед операцией у пациентки выявлены изменения в гемодинамике (снижение артериального давления, «нитевидный пульс», обусловившие невозможность катетеризации лучевой артерии и многократные неудачные попытки установки центрального венозного катетера, отрицательное центральное венозное давление), которые указывали на необходимость отмены проведения плановой операции...».

Таким образом, простое обоснование неудачи пункции и катетеризации лучевой артерии — «нитевидный пульс» (являющийся сугубо субъективным клиническим признаком) становится чуть ли не ведущим фактором отмены планового оперативного вмешательства.

Безусловно, это далеко не полный список допускаемых экспертами неточностей при проведении СМЭ, но эти неточности, к большому сожалению, имеют далеко идущие последствия, от которых зависят судьбы людей.

Как указывалось, ведущим фактором обвинения медицинских работников в «совершении преступлений» является заключение СМЭ, которая, как видно из представленных примеров, далека от совершенства, а иногда и полностью необъективна.

В настоящее время в нашем законодательстве отсутствуют действенные и эффективные способы контроля качества выполняемых экспертиз, а «оценка заключения эксперта может быть оспорена только вместе с приговором или иным итоговым судебным решением при его обжаловании в установленном законом порядке» [10]. Все это способствует формированию безответственного подхода к проведению экспертиз, участию в них лиц, не обладающих достаточной компетенцией, подменой обоснованных выводов предположениями и догадками. Такая практика приводит к тому, что «СМЭ обслуживает потребности правовой процедуры. Задача судебно-медицинской экспертной комиссии — не выявить истину по делу (!) для себя, а дать возможность суду квалифицировать правонарушение» [11, 12]. К чему приводят такие подходы при проведении СМЭ, наглядно продемонстрировало нашумевшее дело калининградских коллег, а также показало количество уголовных дел против врачей хирургических специальностей [1, 2].

Сложившаяся ненормальная тенденция, когда врач является заложником уголовной системы, требует незамедлительного решения, и основным регулятором в данной ситуации, по нашему мнению, должны выступить государственные органы, которые путем принятия целого ряда законодательных актов имеют возможность стабилизировать и упорядочить данную ситуацию. Вариантами таких решений представляются:

- декриминализация законной медицинской деятельности;
- законодательное закрепление используемых СМЭ-терминов — дефект медицинской помощи, врачебная ошибка, осложнение манипуляции или оперативного вмешательства;
- формирование высококвалифицированных групп экспертов;

- четкое разграничение полномочий страховых и судебно-медицинских организаций;
- создание действенной и эффективной системы контроля выполненных судебно-медицинских экспертиз.

Заключение

Внедрение данных изменений позволит не только повысить качество проводимых судебно-медицинских экспертиз, существенно снизить их количество и оградить суды от принятия ошибочных решений, но и остановить деструктивное влияние сложившейся ситуации на развитие отечественного здравоохранения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Козлов А.И., Сумин С.А., Горбачева С.М. Аналитический обзор по уголовным делам против врачей-анестезиологов-реаниматологов за последние пять лет. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;1:19-24. Gorbachev VI, Netesin ES, Kozlov AI, Sumin SA, Gorbacheva SM. Analytical review on criminal cases against doctors-anesthesiologists-reanimatologists for the last five years. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020;1:19-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-1-19-24>
2. Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачева С.М., Сумин С.А., Хамидулин М.В., Уткин Н.Н. Анализ уголовных дел против врачей хирургических специальностей по статье «Причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;4:134-142. Gorbachev VI, Netesin ES, Gorbacheva SM, Sumin SA, Khamidulin MV, Utkin NN. Analysis of criminal cases against doctors of surgical specialties on the article «Causing death by negligence due to improper performance of the person's professional duties». *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020;4:134-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-134-142>
3. Сумин С.А., Ярославкин Р.А. Участие врача-анестезиолога-реаниматолога в комплексных судебных медицинских экспертизах по делам, связанным с неблагоприятными исходами медицинской помощи. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;1:27-34. Sumin SA, Yaroslavkin RA. Participation of an intensivist in the complex forensic medical expert examination of the medical cases with adverse outcome. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2019;1:27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201901127>
4. Сумин С.А., Горбачев В.И., Ярославкин Р.А., Нетесин Е.С. Юридическое преследование врача. *Этапы и защита*. М.: МИА; 2021. Sumin SA, Gorbachev VI, Yaroslavkin RA, Netesin ES. *Yuridicheskoe presledovanie vracha. Etapy i zashchita*. M.: MIA; 2021. (In Russ.).
5. Приказ Минздрава России от 12.05.10 №346н «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». Ссылка активна на 20.02.21. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 12.05.10 №346n «Ob utverzhdenii porjadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskih ekspertiz v gosudarstvennykh sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniyah Rossijskoy Federatsii». Accessed February 20, 2021. (In Russ.). <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rf-ot-12052010-n-346n/>
6. Пояснительная записка МЗ РФ. Электронный ресурс. Ссылка активна на 20.02.21. *Poyasnitel'naya zapiska MZ RF*. Elektronnyi resurs. Accessed February 20, 2021. (In Russ.). <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/09/05/6045-soobschenie-press-sluzhby-minzdrava-rossii>
7. Маркин А.В., Цеймах И.Я. *Диагностика, лечение дыхательной недостаточности и расстройств дыхания в клинике внутренних болезней. Учебное пособие*. Барнаул: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 2015. Markin AV, Tselimakh IYa. *Diagnostika, lechenie dyhatel'noj nedostatochnosti i rasstrojstv dyhaniya v klinike vnutrennih boleznej. Uchebnoe posobie*. Barnaul: FGBOU VO «Altajskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet» Minzdrava Rossii; 2015. (In Russ.).
8. *Протокол ведения больных: диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР*. 2006. С изменениями и дополнениями. 2009, 2013. Ссылка активна на 20.07.21. *Protokol vedeniya bol'nyh: diagnostika i intensivnaya terapiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. Klinicheskie rekomendacii FAR*. 2006. S izmeneniyami i dopolneniyami. 2009, 2013. Accessed July 20, 2021. (In Russ.). <https://www.far.org.ru/newsfar/479-recards>
9. Кассиль В.Л., Сапичева Ю.Ю. *Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2016. Kassil' VL, Sapicheva YuYu. *Ostryj respiratornyj distress-sindrom i gipoksemiya*. 2-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
10. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации №28 от 21 декабря 2010 г. «О судебной экспертизе по уголовным делам». Ссылка активна на 20.02.21. Postanovlenie Plenuma Verkhovnogo Suda Rossijskoi Federatsii №28 ot 21 dekabrya 2010 g. «O sudebnoj ekspertize po ugolovnym delam». Accessed February 20, 2021. (In Russ.). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12081630/>
11. Баринев Е.Х., Тихомиров А.В. Судебно-медицинская экспертиза при решении вопросов, связанных с «медицинскими» спорами. *Медицинская экспертиза и право*. 2010;6:5-8. Barinov EK, Tikhomirov AV. Forensic examination in solving issues related to «medical» disputes. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. 2010;6:5-8. (In Russ.).
12. Унжаков В.В., Горбачев В.И. Особенности защиты прав врачей-анестезиологов-реаниматологов на этапе предварительного следствия. Информация правового комитета федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;3:42-45. Unzhakov VV, Gorbachev VI. Features of the protection of the rights of doctors — anesthesiologist-reanimatologists at the stage of a preliminary consequence. FAR legal committee information. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2019;3:42-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-42-45>

Поступила 24.02.2021

Received 24.02.2021

Принята к печати 16.03.2021

Accepted 16.03.2021

Что может ультразвук для выявления предикторов трудных дыхательных путей?

© Э.Г. УСИКЯН¹, А.Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, К.В. ДУБРОВИН^{1,2}, В.А. СВЕТЛОВ¹

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена рассмотрению клинического случая диагностики трудных дыхательных путей (ТДП) с помощью ультразвукового (УЗ) сканирования и последующей интубации трахеи видеоларингоскопом. Представлен пациент с ожирением I степени, у которого в анамнезе отмечено несколько трудных ларингоскопий и интубаций трахеи, одна из них сопровождалась клинической смертью. При УЗ-сканировании определили избыточную толщину языка — 7,12 мм (при ТДП более 6,10 мм) и вертикальное расстояние от высшей точки подъязычной кости до нижней челюсти — 20,13 мм (при ТДП более 20,0 мм). Кроме того, выявлены деформация правой пластины щитовидного хряща и отклонение голосовой щели вправо и вверх. Ультрасонографической картине соответствовала клиническая оценка ТДП по шкале LEMON 3 балла (наличие бороды, большой язык и храп). Впоследствии выполнены ларингоскопия и интубация трахеи гиперангулированным клинком (C-MAC D-BLADE (Karl Storz, Германия)). Незначительные технические сложности возникли при проведении интубационной трубки через голосовые связки, что могло быть связано с деформацией голосовой щели или из-за использования проводника интубационной трубки в виде «хоккейной клюшки». Последняя ситуация является характерной особенностью использования гиперангулированного клинка.

Ключевые слова: трудные дыхательные пути, предикторы, интубация, визуализация, ультразвук, ультразвуковое обследование верхних дыхательных путей, прогнозирование трудных дыхательных путей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Усикян Э.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2158-1284>; e-mail: eminhus@mail.ru

Зайцев А.Ю. — e-mail: rabotaz1@yandex.ru

Дубровин К.В. — e-mail: cyril81@gmail.com

Светлов В.А. — e-mail: vsevolod.svetlov@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Усикян Э.Г. — e-mail: eminhus@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Усикян Э.Г., Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А. Что может ультразвук для выявления предикторов трудных дыхательных путей? *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:59–63. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105159>

What can ultrasound do to detect predictors of difficult airways?

© E.G. USIKYAN¹, A.YU. ZAITSEV^{1,2}, K.V. DUBROVIN^{1,2}, V.A. SVETLOV¹

¹Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The manuscript is devoted to ultrasound-assisted diagnosis of difficult airways and subsequent tracheal intubation with a video laryngoscope. The authors describe a patient with grade I obesity, previous several difficult laryngoscopies and tracheal intubations. Clinical death occurred during one of these procedures. Ultrasound confirmed an excessive thickness of the tongue (7.12 mm, difficult airways >6.10 mm) and large vertical distance from the highest point of hyoid bone to the lower jaw (20.13 mm, difficult airways >20.0 mm). In addition, deformation of the right plate of thyroid cartilage and glottis deviation to the right and upward were revealed. Ultrasound data correlated with clinical assessment LEMON score 3 of difficult airways (beard, large tongue and snoring). Subsequently, laryngoscopy and tracheal intubation were performed using a hyperangulated laryngoscope (C-MAC D-BLADE «Karl Storz», Germany). Minor technical difficulties arose during passing the endotracheal tube through the vocal cords that could be associated with glottis deformation or use of hockey stick-type endotracheal tube guidewire. The last situation is typical for a hyperangulated laryngoscope.

Keywords: difficult airways, predictors, intubation, imaging, ultrasound, ultrasound examination of the upper airways, prediction of difficult airways.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Usikyan E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2158-1284>; e-mail: eminhus@mail.ru

Zaitsev A.Yu. — e-mail: rabotaz1@yandex.ru

Dubrovkin K.V. — e-mail: cyril81@gmail.com

Svetlov V.A. — e-mail: vsevolod.svetlov@yandex.ru

Corresponding author: Usikyan E.G. — e-mail: eminus@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Usikyan EG, Zaitsev AY, Dubrovkin KV, Svetlov VA. What can ultrasound do to detect predictors of difficult airways? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:59–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105159>

Введение

Трудные дыхательные пути (ТДП) на сегодняшний день остаются основной причиной анестезиологической летальности, несмотря на то что внедрение современных национальных протоколов и методов ларингоскопии и поддержания проходимости дыхательных путей значительно снизили частоту возникновения ситуации «не могу интубировать/не могу вентилировать» и связанных с ней фатальных осложнений. Однако диагностика трудных дыхательных путей в большинстве случаев складывается из использования различных общеизвестных тестов и симптомов, ценность которых не подтверждается рядом исследований. Исключение составляет тест «на прикус верхней губы», который позволяет выявить нарушения подвижности нижней челюсти и связанную с этим трудную ларингоскопию. Детальный осмотр анестезиологом перед оперативным вмешательством не всегда возможен, и в спешке специалисты могут упустить различные предикторы ТДП [1–4].

Альтернативой или дополнением к визуальному осмотру могут стать методы инструментальной диагностики, в частности, методы ультразвукового сканирования, которые можно применять у постели больного, непосредственно в операционной или палате реанимации [5, 6]. Несмотря на появление ряда работ, посвященных УЗ-диагностике ТДП, эти методы с трудом внедряются в клиническую практику, так как недостаточно хорошо разработаны, и от анестезиологов требуется овладение дополнительными навыками [7]. Поэтому целью представления данного клинического наблюдения стала демонстрация возможности клинической и инструментальной диагностики ТДП.

Клинический случай

Пациент А., 68 лет, рост 185 см, масса тела 106 кг, индекс массы тела — 30,6 кг/м². Клинический диагноз: грыжа диска L_{III}–L_{IV} (рецидив) с компрессией L_{IV} корешка слева. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 2, сахарный диабет 2-го типа, компенсированный.

Предшествующие операции и анестезии: в 2009 г. — микродискэктомия, в 2014 г. — аппендэктомия. Все операции выполнены под комбинированной общей анестезией. В 2016 г. — стентирование коронарных артерий. Во всех случаях общей анестезии отмечена трудная ларингоскопия и интубация трахеи. Визуализация голосовой щели при прямой ларингоскопии по шкале Cormack–Lehane 4 балла (при первой анестезии в 2009 г.). При аппендэктомии попытки ларингоскопии и интубации пациента (в другой клинике) сопровождалась клинической смертью.

Больному планировалось выполнение оперативного вмешательства — микродискэктомия L_{III}–L_{IV} с межпозвонковой фиксацией.

При осмотре: риск выполнения интубации по шкале LEMON — 3 балла, что свидетельствовало о высокой вероятности трудной интубации трахеи и включало в себя такие симптомы, как наличие бороды, большой язык, храп. Открытие рта и разгибание головы не затруднены. Деформаций лицевого черепа и съемных конструкций в ротовой полости нет. Открывание рта — 40 мм, хиоментальное расстояние — 71 мм, тироментальное расстояние — 42 мм, протрузия нижней челюсти — 16 мм, тест Маллам-пати — 2. Отдельно следует отметить ожирение I степени, которое не учитывается в шкале LEMON [8].

УЗ-сканирование линейным датчиком 9–14 Гц: толщина языка — 70,12 мм (при ТДП более 61,0 мм), вертикальное расстояние от высшей точки подъязычной кости к нижней челюсти — 20,13 мм (при ТДП более 20,0 мм) (рисунки на цв. вклейке). Выявлена деформация правой пластины щитовидного хряща. Отмечается изменение расположения голосовых складок, голосовая щель отклонена вправо и вверх.

Учитывая клиническую картину и данные сонографии, решено расценить сложившуюся клиническую ситуацию как плановую «трудную интубацию трахеи». Сопроводительные протоколы различных национальных обществ по ТДП, в том числе в России, в такой ситуации рекомендуют выполнять интубацию в сознании с помощью гибкого фибробронхоскопа, что является «золотым стандартом». Однако наш многолетний опыт ведения таких пациентов и отсутствие данных о трудной вентиляции лицевой маской в нашей клинике позволили принять решение при первой анестезии (микродискэктомия) о проведении интубации больного с помощью видеоларингоскопии гиперангулированным клинком после индукции общей анестезии. В случае неудачи решено осуществить интубацию с помощью гибкого фибробронхоскопа, для чего заранее приглашена эндоскопическая бригада.

После вводной анестезии (пропофол 140 мг, фентанил 200 мкг, рокурония бромид 100 мг) произведена оротрахеальная интубация трубкой Portex 8.0 мм с первой попытки. Визуализация голосовых связок с помощью гиперангулированного видеоклинка по шкале Cormack–Lehane 1 балл, по шкале Endoscore — I степень. Отмечается отклонение голосовой щели вправо и вверх. Технические сложности возникли при проведении интубационной трубки через голосовые связки с помощью стилета, загнутого по типу «клюшки для хоккея на траве» (рыболовного крючка), вероятно, из-за деформации щитовидного хряща, который и служил основной причиной смещения голосовой щели.

Обсуждение

Обследование пациента с помощью общепринятых тестов и шкал выявило высокую вероятность возникновения ТДП, что должно было насторожить анестезиологов при

К статье *Е.А. Сенокосовой и соавт.* «Верификация нового метода интраоперационного online-мониторинга миокарда»

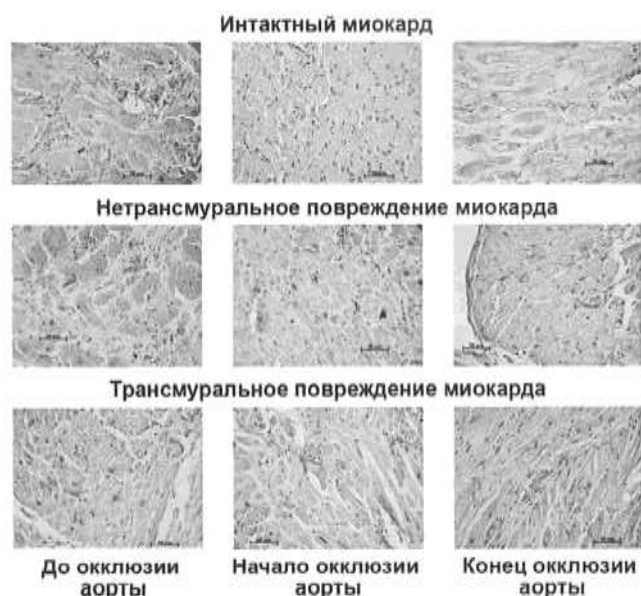


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание среза миокарда человека для выявления в ткани матричной металлопротеиназы-3 (ув. 200).

Fig. 1. Immunohistochemical staining of human myocardium for detection of matrix metalloproteinase-3 ($\times 200$).



Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание среза миокарда человека для выявления в ткани ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (ув. 200).

Fig. 2. Immunohistochemical staining of human myocardium for detection of inhibitor of matrix metalloproteinases-1 ($\times 200$).

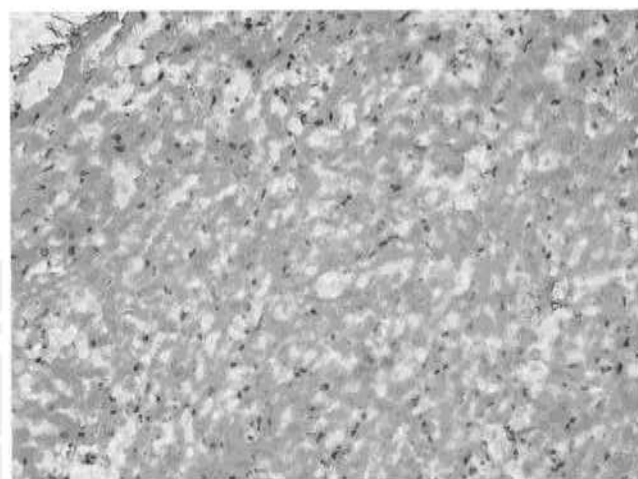
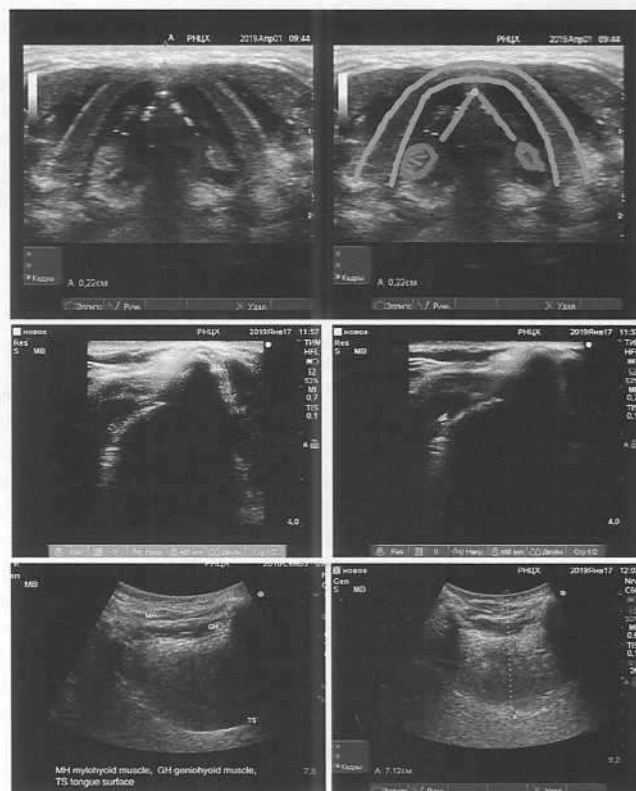


Рис. 3. Типичное гистологическое изображение среза миокарда. Окраска по Ван Гизону (ув. 100).

Fig. 3. Typical histological pattern of myocardium. Van Gieson staining ($\times 100$).

К статье Э.Г. Усикяна и соавт. «Что может ультразвук для выявления предикторов трудных дыхательных путей?»



Ультразвуковые предикторы трудных дыхательных путей у пациента А.

а — сонографическая картина дыхательных путей на уровне голосовых складок в поперечном положении в норме, сканирование линейным датчиком; б — сонографическая картина дыхательных путей на уровне голосовых складок в поперечном положении в норме, сканирование линейным датчиком. Обозначено: красным цветом — щитовидный хрящ, зеленым — голосовые связки, синим — черпаловидные хрящи, оранжевым — передняя комиссура; в, г — сонографическая картина дыхательных путей на уровне голосовых складок в поперечном положении у пациента А. Выявлена деформация правой пластины щитовидного хряща; д — сонографическая картина языка. Конвексный датчик помещали под подбородок в срединной сагиттальной плоскости. МН — челюстно-подъязычная мышца, ГН — подбородочно-подъязычная мышца, ТS — поверхность языка; е — толщина языка измерена как максимальный вертикальный размер от поверхности языка до кожи. Толщина языка у данного пациента составила 7,12 см.

Ultrasound predictors of difficult airways in the patient A.

а — US scan of normal airways at the level of vocal folds in transverse position, scanning with a linear transducer; б — US scan of normal airways at the level of vocal folds in transverse position, scanning with a linear transducer (red — thyroid cartilage, green — vocal cords, blue — arytenoid cartilage, orange — anterior commissure); в, г — US scan of airways at the level of vocal folds in transverse position in the patient A. Deformation of the right plate of the thyroid cartilage; д — sonographic picture of the tongue. The convex transducer was placed under the chin in median sagittal plane. MH — mylohyoid muscle, GH — geniohyoid muscle, TS — tongue surface; е — tongue thickness is measured as the maximum vertical distance from tongue surface and skin. Tongue thickness in this patient was 7.12 cm.

предыдущих попытках ларингоскопии и интубации трахеи. Основными предикторами ТДП стали ожирение и, скорее всего, связанный с ним большой язык, что в состоянии естественного сна приводило к храпу, как отражению обструкции верхних дыхательных путей. Другие тесты, такие как «правило 3-3-2-1» и шкала Маллампа, не имели существенного значения в данном клиническом случае, что, вероятно, и сыграло не в пользу пациента.

Следует отметить, что возникновение трудности визуализации голосовой щели при первых двух попытках прямой ларингоскопии непосредственно связано с недостаточно внимательным предоперационным осмотром, что, вероятно, ранее привело к ситуации «не могу вентилировать/не могу интубировать» с развитием тяжелой гипоксемии и клинической смерти при аппендэктомии.

УЗ-сканирование позволило выявить основную причину ТДП. В настоящее время, по данным некоторых, пока еще не очень многочисленных исследований, к ним относят толстый язык, вертикальное расстояние от высшей точки подъязычной кости до нижней челюсти более 20 мм, большой надгортанник и некоторые другие. Например, по данным S. Falcetta и соавт. (2018), расстояние по срединной линии от кожи до голосовых складок и до надгортанника позволяет верно классифицировать условия интубации трахеи в 96,1% случаев, а по данным индийских коллег P. Reddy и соавт. (2016), толщина ткани над голосовыми складками более 23 мм представляет собой показатель с более высокой чувствительностью в определении визуализации голосовых складок по Cormack—Lehane, нежели оценка по шкале Маллампа, определение тироментального и стерноментального расстояния [9—14].

В нашем клиническом наблюдении при ультразвукографии выявлена толщина языка, превышающая нормальные значения на 9 мм. Это совпадало с данными визуального предоперационного осмотра. Вертикальное расстояние от высшей точки подъязычной кости до нижней челюсти было на верхней границе признанного на сегодняшний день нормального значения для этого показателя, если в настоящий момент можно говорить о четко выработанных УЗ-размерах образований гортани, глотки, ротовой полости при диагностике ТДП.

Таким образом, именно большой язык послужил причиной трудности визуализации голосовой щели при прямой ларингоскопии. В то же время использование современных методов видеоларингоскопии нивелировало отрицательные свойства прямой ларингоскопии, которая, как известно, ха-

рактеризуется незначительным углом обзора голосовой щели (около 15°), и позволило безопасно выполнить проведение интубационной трубки через голосовую щель в нашем клиническом наблюдении. Затруднение проведения интубационной трубки через голосовую щель могло быть связано как с деформацией голосовой щели, так и с использованием проводника в виде «хоккейной клюшки» при интубации трахеи гиперангулированным клинком. Последняя ситуация является характерной особенностью клинического использования клинков повышенной изогнутости, когда конец трубки упирается в структуры передней части голосовой щели или трахеи. Избежать подобных затруднений проведения интубационной трубки можно путем предварительного заведения в трахею бужа Эшмана и отказа от применения жесткого проводника. В дальнейшем интубационная трубка проводится по бужу обычно без сопротивления.

Заключение

Применение инструментальных методов позволяет значительно упростить диагностику трудных дыхательных путей, объективизируя данные, которые можно и не получить при визуальном осмотре пациента. По мере накопления данных ультразвукографии верхних дыхательных путей можно будет четко определить моменты, на которые практикующему врачу следует обратить внимание, например, при ультразвуковом сканировании структур рта, гортаноглотки и трахеи. В данное время только ультразвуковая оценка толщины языка может служить предиктором трудных дыхательных путей.

Предвосхищая вопросы, связанные с выбором метода ларингоскопии и интубации трахеи в представленном клиническом наблюдении, следует особо подчеркнуть, что рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России определяют интубацию в сознании как метод выбора при наличии трудных дыхательных путей, но не исключают применения многих других методов и приемов, в том числе видеоларингоскопии в качестве техники первого выбора [15]. Однако использование любого из этих методов требует наработки достаточного опыта на манекенах и в различных клинических ситуациях. Отсутствие такого опыта ставит под сомнение успешное и безопасное применение любой технологии, включая интубацию в сознании.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cook TM, Woodall N, Harper J, Benger J; Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society, part 2: intensive care and emergency departments. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(5):632-642. <https://doi.org/10.1093/bja/aer059>
2. Cook TM, MacDougall-Davis SR. Complications and failure of airway management. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(suppl 1):68-85. <https://doi.org/10.1093/bja/aes393>
3. Nagaro T, Yoroziya T, Sotani M, Adachi N, Tabo E, Arai T, Dote K. Survey of patients whose lungs could not be ventilated and whose trachea could not be intubated in university hospitals in Japan. *Journal of Anesthesia*. 2003;17(4):232-240. <https://doi.org/10.1007/s00540-003-0187-3>
4. Cook TM, Woodall N, Frerk C; Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society, part 1: Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(5):617-631. <https://doi.org/10.1093/bja/aer058>
5. Lee JH, Cho SA, Ji SH, Jang YE, Kim EH, Kim HS, Kim JT. Use of Airway Ultrasound in Infants with Unexpected Subglottic Stenosis during Anesthesia Induction: A Case Report. *A&A Practice*. 2021;15(2):e01369. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001369>
6. Okano H, Uzawa K, Watanabe K, Motoyasu A, Tokumine J, Lefor AK, Yorozi T. Ultrasound-guided identification of the cricothyroid membrane in a patient with a difficult airway: a case report. *BMC Emergency Medicine*. 2018;18(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12873-018-0156-7>
7. You-Ten KE, Siddiqui N, Teoh WH, Kristensen MS. Point-of-care ultrasound (POCUS) of the upper airway. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2018;65(4):473-484. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1064-8>

8. Reed MJ, Dunn MJ, McKeown DW. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? *Emergency Medicine Journal: EMJ*. 2005;22(2):99-102. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.008771>
9. Münster T, Hoffmann M, Schlaffer S, Ihmsen H, Schmitt H, Tzabazis A. Anatomical location of the vocal cords in relation to cervical vertebrae: A new predictor of difficult laryngoscopy? *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2016;33(4):257-262. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000430>
10. Yao W, Wang B. Can tongue thickness measured by ultrasonography predict difficult tracheal intubation? *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(4):601-609. <https://doi.org/10.1093/bja/aex051>
11. Reddy PB, Punetha P, Chalam KS. Ultrasonography — a viable tool for airway assessment. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016;60(11):807. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.193660>
12. Ezri T, Gewürtz G, Sessler DI, Medalion B, Szmuk P, Hagberg C, Susmalian S. Prediction of difficult laryngoscopy in obese patients by ultrasound quantification of anterior neck soft tissue. *Anaesthesia*. 2003;58(11):1111-1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.03412.x>
13. Adhikari S, Zeger W, Schmier C, Crum T, Craven A, Frokaj I, Pang H, Shostrom V. Pilot study to determine the utility of point-of-care ultrasound in the assessment of difficult laryngoscopy. *Academic Emergency Medicine*. 2011;18(7):754-758. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01099.x>
14. Falcetta S, Cavallo S, Gabbanelli V, Pelaia P, Sorbello M, Zdravkovic I, Donati A. Evaluation of two neck ultrasound measurements as predictors of difficult direct laryngoscopy: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2018;35(8):605-612. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000832>
15. Андреев А.А., Долбнева Е.Л., Мизиков В.М., Стамов В.И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации (второй пересмотр). Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». 2018. Andreev AA, Dolbnova EL, Mizikov VM, Stamov VI. *Obespechenie prohodimosti verkhnih dyhatel'nykh putej v stacionare. Klinicheskie rekomendacii (vtoroj peresmotr)*. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Federatsiya anesteziologov i reanimatologov». 2018. (In Russ.).

Поступила 03.02.2021

Received 03.02.2021

Принята к печати 07.03.2021

Accepted 07.03.2021

Комментарий редакции

Новые методы объективной оценки трудных дыхательных путей: повышение безопасности или новые риски?

Авторы сообщения ставили своей целью продемонстрировать пример применения ультразвукового контроля (УЗК) для статической оценки трудных дыхательных путей (ТДП) с последующей успешной плановой интубацией пациента с помощью видеоларингоскопии в состоянии анестезии и миорелаксации. Примечательной особенностью представленного клинического случая было достоверное указание на ранее возникавшие сложности с интубацией и вентиляцией пациента, что, согласно текущему определению, описывается как ситуация «не могу интубировать, не могу обеспечить оксигенацию» (cannot intubate, cannot oxygenate; CICO).

Давайте проанализируем клинический случай и тактику действий специалистов на каждом этапе с учетом требований современных рекомендаций [1–5] по решению проблемы ТДП. Исходя из данных анамнеза, имелись заслуживающие доверия указания, что пациент ранее перенес два оперативных вмешательства в условиях общей анестезии (микродиссектомия в 2009 г., экстренная аппендэктомия в 2014 г.). Визуализация голосовой щели при прямой ларингоскопии оценивалась как класс 4 по шкале Cormack—Lehane (по данным, представленным в стационарной карте от 2009 г.). Весьма примечательно, что при аппендэктомии в 2014 г. попытки ларингоскопии и интубации пациента в условиях общей анестезии сопровождались остановкой кровообращения и сердечно-легочной реанимацией. Таким образом, данные анамнеза убедительно указывали не только на высокий риск трудной ларингоскопии и интубации трахеи. Остановка кровообращения в период индукции общей анестезии в 2014 г., вероятно, развилась в результате критических нарушений газообмена, а следовательно, возникли безуспешные или малоэффективные вентилиция и оксигенация.

В представленном случае при предоперационном осмотре был установлен высокий риск трудной интубации по шкале LEMON (3 балла — наличие бороды, большой язык, храп, тироментальное расстояние 42 мм). Риск трудной масочной вентиляции и трудной установки надгортанных воздухопроводов не оценивался, хотя представленные признаки в сочетании с избыточным весом указывали, что он высок. По данным статического УЗК было определено, что толщина языка составила около 70 мм (риск трудных дыхательных путей повышен при толщине более 61 мм), выявлена деформация правой пластины щитовидного хряща, отмечалось изменение расположения голосовых складок, отклонение голосовой щели вправо и вверх.

Учитывая клиническую картину и данные УЗК, авторы обоснованно расценили клиническую ситуацию как прогнозируемую «трудную интубацию трахеи». Современные алгоритмы действий в ситуациях ТДП, в том числе в России, в такой ситуации настоятельно рекомендуют выполнять интубацию в сознании с помощью гибкого фиброноскопа [2, 3, 5]. Вместе с тем авторы сочли, что у пациента не ожидается трудная масочная вентиляция (хотя ее риск не оценивали!) с учетом отсутствия проблем во время анестезии в 2009 г., проигнорировав очевидный и документированный факт безуспешной вентиляции и критической гипоксии в 2014 г. В результате было принято решение выполнить интубацию пациента с применением видеоларингоскопии гиперангулированным клинком после индукции общей анестезии и миорелаксации. В случае неудачи (план Б) было заранее решено осуществить интубацию с помощью гибкого фиброоптического бронхоскопа, для чего в операционную были заранее приглашены эндоскописты.

При описании индукции анестезии авторы не указали, как осуществлялась преоксигенация и был ли достигнут ее

результат. Не указано положение пациента на операционном столе, которое влияет на успех преоксигенации и ларингоскопии. С учетом высокого риска десатурации создание резерва кислорода является обязательным этапом у пациентов с ожирением. Кроме того, не указано, была ли эффективна масочная вентиляция у пациента после введения препаратов для индукции, требовалось ли применение дополнительных маневров и воздухопроводов.

После вводной анестезии была с первой попытки произведена оротрахеальная интубация трубкой Portex 8.0 мм. Визуализация голосовых складок с помощью гиперангулированного видеоклинка по шкале Cormack-Lehane 1 балл, по шкале Endoscore 1 ст. Было выявлено отклонение голосовой щели вправо и вверх, что подтвердило данные, полученные при предоперационном УЗК. Технические сложности возникли при проведении эндотрахеальной трубки через голосовые связки с помощью стилета, загнутого по типу «клюшки для хоккея на траве» (рыболовного крючка), вероятно, вследствие деформации щитовидного хряща. Столкнувшись с такими ожидаемыми сложностями с заведением трубки в трахею на фоне адекватной визуализации, авторы, тем не менее, продолжили попытки интубации и не применили интубационный буж или гибкий эндоскоп для облегчения заведения трубки в трахею и снижения риска травматизации структур гортани и трахеи.

Анализируя действия специалистов в представленном весьма интересном наблюдении, хочется не только поздравить авторов с успешным разрешением сложной клинической ситуации, но и сделать ряд комментариев. Первое: предоперационный осмотр не включал оценку на предмет трудной масочной вентиляции/оксигенации, в результате чего было сделано необоснованное заключение об отсутствии риска трудной вентиляции и выбран вариант индукции в анестезию. Второе: применение УЗК, несомненно, добавило информацию для анестезиологов, подтвердило риск трудной интубации (и вентиляции, с учетом толщины языка), установило наличие анатомических особенностей ВДП в виде смещения гортани. Третье: анестезиоло-

ги выбрали не самую безопасную тактику в виде внутривенной индукции анестезии и миорелаксации длительно действующим миорелаксантом с применением видеоларингоскопии во время первой попытки и обеспечения готовности к фиброоптической интубации. Данный подход, особенно у пациентов с риском трудной масочной вентиляции и ожирением, должен предполагать эффективную преоксигенацию, проведение апнейстической оксигенации во время попыток интубации. Кроме того, смещение гортани, выявленное до операции, является показанием к применению гибких интубационных бужей или гибких интубационных эндоскопов для облегчения заведения эндотрахеальной трубки при адекватной визуализации.

Резюмируя, следует отметить, что существующие методы клинической оценки и инструментального обследования дыхательных путей, в том числе с помощью статического УЗК, позволяют анестезиологу получить объективное представление о риске развития различных вариантов ситуаций ТДП. Однако полученная информация должна правильно трактоваться, а формулирование тактики действий специалистов на каждом этапе должно быть обосновано подходами наилучшей клинической практики и опираться на существующие рекомендации. Несомненно, они не являются застывшей догмой, могут и должны эволюционировать на основе расширения наших познаний и технических возможностей. Но все же отступление от выработанных осмыслением многолетнего опыта требований там, где к их исполнению нет непреодолимых препятствий, представляется нам опасным и для пациента, и для врача.

А.А. Андреев, к.м.н., доцент, председатель
Комитета ФАР по трудным дыхательным путям,
Санкт-Петербург

В.В. Кузьков, д.м.н., член публикационного
комитета Всемирной федерации обществ
анестезиологов (WFSA), Архангельск

К.М. Лебединский, д.м.н., проф., главный редактор
журнала, Президент ФАР, Санкт-Петербург

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анестезиология*. Национальное руководство. Под ред. Бунятяна А.А., Мизикова В.М. Серия «Национальные руководства». Мизиков В.М., Долбнева Е.Л. Глава 11. Поддержание проходимости дыхательных путей и проблема «трудной интубации трахеи». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Андреев А.А., Долбнева Е.Л., Стамов В.И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов (второй пересмотр, 2018 г.). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;2:7-31. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-7-31>
3. Updated by the Committee on Standards and Practice Parameters, Jeffrey L. Apfelbaum, Carin A. Hagberg, Robert A. Caplan, Casey D. Blitt, Richard T. Connis, David G. Nickinovich. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118:251-270. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31827773b2>
4. Frerk C, Mitchell VSS, McNarry AFF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115:827-848.
5. Ahmad I, El-Boghdady K, Bhargava R, Hodzovic I, McNarry AF, Mir F, O'Sullivan EP, Patel A, Stacey M, Vaughan D. Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATTI) in adults. *Anaesthesia*. 2020;75(4):509-528. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31729018; PMCID: PMC7078877. <https://doi.org/10.1111/anae.14904>

Многофакторный анализ в клинической медицине

© М.Я. ЯДГАРОВ¹, Л.Б. БЕРИКАШВИЛИ¹, К.К. КАДАНЦЕВА¹, А.Н. КУЗОВЛЕВ¹, С.Н. ПЕРЕХОДОВ²,
В.В. ЛИХВАНЦЕВ¹

¹Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Чтобы оценить влияние множества взаимодействующих факторов на изучаемый исход, правильно выделить независимые предикторы и интерпретировать полученные результаты, необходимо использовать методы многофакторного статистического анализа. Настоящая работа посвящена обоснованию важности проведения многофакторного анализа и описанию основных параметров, используемых для оценки влияния предикторов в многофакторном анализе. Статья предназначена врачам и научным сотрудникам, делающим первые шаги на научном поприще.

Ключевые слова: многофакторный анализ, отношение шансов, относительный риск, отношение рисков, регрессионный анализ, номограмма.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ядгаров М.Я. — <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>; e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru
Берикашвили Л.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>; e-mail: levan.berikashvili@mail.ru
Каданцева К.К. — <https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>; e-mail: kristina161093@gmail.com
Кузовлев А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru
Переходов С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>; e-mail: s.perekhodov@bk.ru
Лихванцев В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>; e-mail: vlihvancev@fnkcr.ru
Автор, ответственный за переписку: Ядгаров М.Я. — e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н., Переходов С.Н., Лихванцев В.В. Многофакторный анализ в клинической медицине. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:64–70. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105164>

Multivariate analysis in clinical medicine

© M.YA. YADGAROV¹, L.B. BERIKASHVILI¹, K.K. KADANTSEVA¹, A.N. KUZOVLEV¹, S.N. PEREHODOV²,
V.V. LIKHVANTSEV¹

¹Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimova Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

Multivariate analysis is used to assess the influence of multiple factors on certain outcome, correctly identify independent predictors and interpret scientific results. In this manuscript, the authors emphasize an importance of multivariate analysis and describe the main parameters of this statistical approach. The article is intended for physicians and young researchers.

Keywords: multivariate analysis, odds ratio, relative risk, hazard ratio, regression analysis, nomogram.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yadgarov M.Ya. — <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>; e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru
Berikashvili L.B. — <https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>; e-mail: levan.berikashvili@mail.ru
Kadantseva K.K. — <https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>; e-mail: kristina161093@gmail.com
Kuzovlev A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru
Perekhodov S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>; e-mail: s.perekhodov@bk.ru
Likhvantsev V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>; e-mail: vlihvancev@fnkcr.ru
Corresponding author: Yadgarov M.Ya. — e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Yadgarov MYa, Berikashvili LB, Kadantseva KK, Kuzovlev AN, Perekhodov SN, Likhvantsev VV. Multivariate analysis in clinical medicine. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestezjologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105164>

Введение

Методы одномерного анализа позволяют оценить влияние определенного фактора на риск развития некоторого события у пациентов. Тем не менее, для любого заболевания или патологического состояния характерно наличие множества влияющих на риск переменных и сложной сети причинно-следственных взаимосвязей. Лишь с появлением методов многофакторного анализа исследователям удалось более объективно оценивать не только влияние каждого прогностического фактора на риск, но и учитывать степень взаимодействия между предикторами. Все это имеет огромное значение для клинической практики. Разработка новых инструментов прикладного статистического анализа позволила проводить многофакторный анализ врачам, не обладающим специальными навыками программирования. Однако требуется четкое понимание сути регрессионного анализа и необходима правильная интерпретация рассчитанных откорректированных параметров оценки рисков.

Цель данной статьи — адаптация логики использования и интерпретации методов многофакторного анализа к потребностям начинающего клинициста-исследователя.

Анализ влияния немодифицируемых (возраст, пол и т.д.) и модифицируемых (используемый препарат, метод анестезии, операция и т.д.) факторов на исход лечения (летальность, частота развития осложнений, время пребывания в палате интенсивной терапии и т.д.)

Для количественной оценки степени влияния определенного фактора (предиктора) на изучаемый исход (событие) существует несколько параметров, отличающихся как областью применения, так и особенностями интерпретации. В медицинской статистике широко используется термин «относительный риск», являющийся отношением частоты исходов среди исследуемых, подвергшихся воздействию определенного фактора риска (exposed), к частоте исходов у пациентов контрольной группы (non-exposed). Однако внимательные читатели не могли не заметить, что в зарубежной литературе при оценке результатов одномерного и многофакторного анализа встречаются несколько очень похожих, на первый взгляд, понятий: отношение шансов (OR: odds ratio), относительный риск (RR: relative risk) и отношение рисков (HR: hazard ratio). К сожалению, некоторыми исследователями эти показатели отождествляются как по причине схожести аббревиатур, так и вследствие недостаточных знаний медицинской статистики. Так, W. Holcomb Jr. и соавт. (2001) обнаружили, что примерно 25% всех исследователей неверно интерпретируют отношение шансов как отношение рисков [1], и даже спустя 11 лет ситуация не изменилась: по свидетельству G. Tajeu и соавт. (2012), похожую ошибку все еще допускают 23,2% авторов [2].

Необходимо отдавать себе отчет в том, что отношение рисков, отношение шансов и относительный риск — это разные показатели, и, несмотря на то, что все они являются мерой эффекта факторов риска (воздействия) на вероятность (шансы или относительную частоту) наступления события, они различаются условиями применения, методиками расчета и особенностями в интерпретации (не всегда существенными для клинической практики).

Относительный риск. Относительный риск является удобным параметром, часто используемым в статистическом анализе бинарных исходов для сравнения риска развития события у пациентов, получающих лечение (или под-

вергшихся влиянию определенного фактора), и у пациентов контрольной группы. Главная особенность относительно-го риска состоит в простоте его интерпретации: если параметр равен 1, это говорит об отсутствии разницы в риске между группами, при наличии значений менее 1 считается, что в основной (экспериментальной) группе событие (исход) развивается реже (пациенты основной группы имеют меньший риск развития определенного исхода), в то время как значения более 1 говорят о большем риске возникновения события в основной группе. Относительный риск хорош именно для выявления различия между группами, когда частота события мала. Он позволяет при малой частоте события выявить существенное влияние фактора риска (или воздействия) на риск развития события, когда абсолютный прирост частоты события статистические методы не идентифицируют как значимый.

Предположим, у пациенток после радикальной операции по поводу рака молочной железы в условиях метода анестезии 1 риск рецидива составляет 25%, тогда как при использовании метода анестезии 2 аналогичный показатель составляет 15%. Для расчета относительного риска требуется провести несложное математическое действие: относительный риск (RR) = $0,25/0,15 = 1,667$. Это означает, что пациенты, оперированные в условиях анестезии 1, имеют в 1,667 раза больший риск развития рецидива опухоли, чем пациенты, оперированные в условиях анестезии 2. Этот расчет и есть то, что подразумевается под относительным риском.

Чтобы проиллюстрировать интерпретацию этого параметра, приведем следующий пример. Предположим, что относительный риск развития делирия у оперированных и неоперированных пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оказался равным 2,7; 95% доверительный интервал (95% ДИ: 1,2—3,7), точный тест Фишера: $p = 0,013$. Это означает, что операция сама по себе в среднем повышает риск развития делирия в ОРИТ в 2,7 раза. Наличие доверительного интервала между 1,2 и 3,7 указывает на то, что у 95% оперированных пациентов диапазон риска развития делирия находится между 1,2—3,7. Точный критерий Фишера свидетельствует о наличии статистически значимого увеличения риска.

Параметр RR имеет и некоторые ограничения [3]. Во-первых, выборка должна быть репрезентативной. Во-вторых, RR является мерой относительного риска, а это значит, что две группы пациентов с вероятностью исхода 0,9 и 1,8% будут иметь тот же RR, что и две группы с вероятностью исхода 30 и 60% (RR=2). Таким образом, рассчитанный RR на уровне восприятия как бы несколько преувеличивает величину эффекта в первом случае и преуменьшает во втором. Однако нужно быть крайне внимательными в интерпретации полученных результатов. Так, если 0,9% прирост перевести на популяцию в несколько миллионов или десятков миллионов человек и посчитать абсолютный прирост в абсолютном числе пациентов, получится достаточно существенное количество. И в данной ситуации именно относительный риск заставит обратить на это внимание. В-третьих, существуют важные ограничения по дизайну исследования для возможности оценки относительного риска. Так, в исследованиях типа случай—контроль (case—control), в ретроспективных исследованиях или исследованиях с историческим контролем объективная оценка параметра RR является неинформативной [3].

Отношение шансов. Показатель OR характеризует величину эффекта, описывающего силу связи или зависимости между двумя величинами. И RR, и OR отражают эффект

Таблица 1. Данные (гипотетические) рандомизированного исследования: сравнение стратегий «On-pump» и «Off-pump» при операции аортокоронарного шунтирования

Table 1. Hypothetic data from a randomized trial: comparison of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting

Методика операции аортокоронарного шунтирования	Исход		Всего
	Умершие	Выжившие	
Off-pump	36	92	128
On-pump	58	72	130
Всего	94	164	258

фактора воздействия на событие, но в разных терминах: RR в терминах рисков (относительных частот/вероятностей), OR в терминах шансов (отношение числа пациентов, у которых развилось событие, к числу пациентов, у которых его не было, внутри одной группы). RR демонстрирует, во сколько раз больше риск (вероятность) развития события в основной группе по сравнению с контролем, а OR показывает, во сколько раз больше шансы развития события в основной группе по сравнению с контролем.

Следует отметить, что для большинства читателей провести различия между RR и OR достаточно сложно. Однако ряд важных ограничений в использовании RR не позволяет использовать этот показатель повсеместно, в то время как OR может быть рассчитан при любом дизайне исследования. Но в случае малой частоты исхода параметр RR может давать более важную информацию для исследователя.

Так как OR является симметричным относительно обоих событий и не отражает причинно-следственных связей, в случае исследований случай—контроль возможно использовать только этот параметр. По аналогии с RR, OR более 1 указывает на увеличение шансов среди пациентов основной группы в сравнении с больными контрольной группы, тогда как OR менее 1 указывает на уменьшение шансов.

Чтобы наглядно продемонстрировать разницу параметров ОР и OR, предлагаем следующий пример. Сравнивается госпитальная летальность пациентов, аортокоронарное шунтирование которым выполнялось в условиях Off-pump и On-pump. Частота летального исхода в группе Off-pump составила 36/128 (28,1%) по сравнению с 58/130 (44,6%) в группе On-pump (табл. 1, в данном примере эти цифры не являются результатами какого-либо реального исследования).

Показатель RR рассчитан как $0,28/0,45=0,62$. Это означает, что риск летального исхода после операции аортокоронарного шунтирования в условиях Off-pump составляет 62% от риска после операции аортокоронарного шунтирования в условиях On-pump. Иными словами, методика Off-pump снижает относительный риск на 38% (relative risk reduction, рассчитывается как $100\%-62\%$).

Рассчитанный OR составит: $(36 \times 72)/(92 \times 58)=0,48$, и это означает, что шанс летального исхода при использовании методики Off-pump составляет 48% от шансов летального исхода при применении альтернативной методики. Иными словами, методика Off-pump снижает шанс летального исхода на 52% по сравнению с методикой On-pump. Таким образом, в приведенном примере использование RR как бы «занижает» степень уменьшения риска на $52\%-38\%=14\%$, что довольно существенно.

В каких ситуациях предпочтительно использование RR, а в каких OR?

В случае, когда изучаемый исход является достаточно редким (как правило, частота менее 10%), значение OR

практически не отличается от значения RR, и эти два параметра могут быть взаимозаменяемыми [3]. По мере увеличения частоты исходов значения этих параметров все более расходятся. В ретроспективных исследованиях случай—контроль, где нет данных об общем количестве субъектов, подвергшихся действию определенного фактора, расчет RR может дать ложный результат, а потому рассчитывать данный показатель не рекомендуется. Напротив, в проспективных исследованиях, где известно общее число подверженных риску (количество пациентов, подвергшихся воздействию), можно использовать либо RR, либо OR. Важно отметить тот факт, что множественная логистическая регрессия, зачастую используемая в многофакторном анализе, рассчитывает именно скорректированные OR, а не RR.

Отношение рисков. Относительный риск и отношение шансов оценивают риски/шансы для исследуемых групп за весь период исследования. Параметр отношения рисков (HR) отличен от других тем, что он непосредственно связан не только с вероятностью, но и со временем наступления события. Параметр HR рассматривается, как правило, в тандеме с кривыми выживаемости. Например, в работе В. Brueske и соавт. (2019) авторы оценивают риск отдаленных летальных исходов у пациентов с гипо-, нормо- и гиперкалиемией (рис. 1) [4]. На рис. 1 вертикальная ось соответствует вероятности выживания, а горизонтальная ось

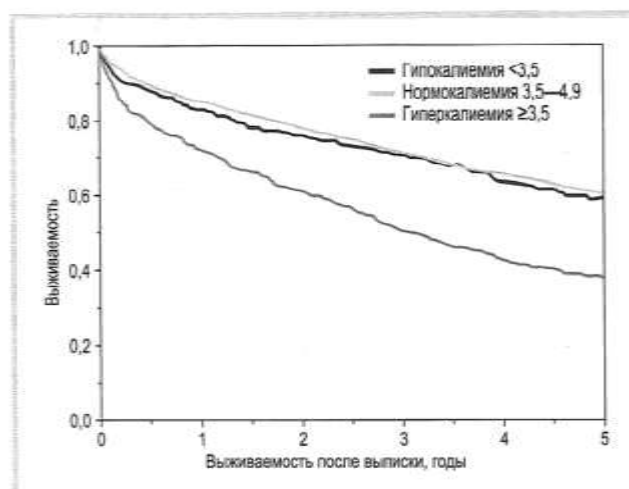


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов после выписки из стационара в зависимости от уровня калия в крови при поступлении. $p<0,001$ для сравнения показателей у пациентов с гиперкалиемией и пациентов других групп; $p>0,1$ для сравнения показателей у пациентов с гипокалиемией и нормокалиемией (В. Brueske и соавт., 2019) [4].

Fig. 1. Survival curves for patients after discharge depending on blood potassium level at admission.

$p<0,001$ for comparison between patients with hyperkalemia and other groups; $p>0,1$ for comparison between patients with hypokalemia and normal blood potassium (В. Brueske et al., 2019) [4].

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров оценки влияния факторов на изучаемый исход

Table 2. Parameters for assessing the influence of factors on the studied outcome

Параметр	Интерпретация	Ограничения	Временная шкала
RR	Эффект фактора воздействия на событие в терминах рисков	Исследование является репрезентативным для генеральной совокупности. Нельзя использовать в ретроспективных исследованиях и в исследованиях случай—контроль	Не учитывается динамика риска во времени
OR	Эффект фактора воздействия на событие в терминах шансов	Исследование является репрезентативным для генеральной совокупности. Обычно может применяться везде. В случае, когда изучаемый исход встречается достаточно часто (например, высокая летальность), может как бы «преувеличивать» вероятность в сравнении с RR	Не учитывается динамика риска во времени
HR	Эффект влияния вмешательства на риск более раннего наступления изучаемого исхода	Исследование является репрезентативным для генеральной совокупности. Скорость изменений — время убывания кривых выживаемости в двух группах — должна быть относительно сопоставимой	Привязка ко времени. Отражает динамику риска исследуемого события с течением времени

Примечание. OR — odds ratio (ОШ, отношение шансов); RR — relative risk (ОР, относительный риск); HR — hazard ratio (ОР*, отношение рисков).

отражает время (годы после выписки из стационара). Вероятность изучаемого события можно оценить, взяв ординату относительно той единицы времени, которая интересует читателя, или оценив количество событий за единицу времени.

Параметр отношения рисков (HR), рассчитанный в результате использования регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (регрессии Кокса) при сравнении пациентов с гиперкалиемией с другими пациентами составил 1,20 (95% ДИ: 1,08; 1,34), $p < 0,001$. HR равный 1 указывает на отсутствие различий — для всех кривых выживаемости вероятность события является одинаковой в любой момент времени. В нашем случае результат интерпретируется следующим образом: риск пятилетнего летального исхода в 1,2 раза выше у пациентов, поступивших в ОРИТ с гиперкалиемией.

При оценке параметра HR делается допущение о том, что пропорция рисков сохраняется во времени. Сравнительная характеристика RR, OR и HR представлена в табл. 2.

При наличии данных о времени возникновения изучаемого исхода оценка параметра HR может быть предпочтительна, так как HR дает дополнительную информацию о времени возникновения исхода и о том, как изменяется риск во времени.

Необходимо отметить, что параметры RR и OR в одномерном анализе могут быть оценены как с использованием калькуляторов, так и в логистическом регрессионном анализе, в то время как многофакторный анализ и оценка отношения рисков могут быть проведены только с использованием методов мультифакторного анализа (propensity score matching, регрессионный анализ, а для оценки HR — только регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса).

Регрессионный анализ и метод propensity score matching.

Методы многофакторного, или мультифакторного, анализа (от англ. — multivariate analysis) — те же методы одномерного анализа, но расширенные для возможности оценки взаимосвязи одной зависимой переменной отклика и n независимых переменных (влияющих факторов). Эти методы используются для оценки влияния двух и более факторов на изучаемый результат. В то время как одномерная статистика позволяет определить, как каждая из переменных связана с исходом, а оценка частной корреляции (рассмотренная в прошлой статье нашего цикла) лишь устраняет влияние одного или нескольких факторов, многофакторный статистический анализ дает важную информацию не только о влиянии на исход каждой из нескольких переменных, но и о степени взаимодействия всех переменных между собой [5].

Преимущество многофакторного анализа может быть наглядно продемонстрировано в следующем примере: исследователем выдвигается предположение о том, что пациенты с диагнозом COVID-19, у которых развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в ОРИТ, имеют больший шанс наступления летального исхода.

Действительно, в одномерном анализе, проведенном в группе 425 пациентов с COVID-19, OR наступления неблагоприятного исхода для пациентов с ОНМК оказался равным 6,2 (95% ДИ: 3,4; 10,8, точный тест Фишера: $p < 0,001$). Иными словами, пациенты с ОНМК в ОРИТ имеют в 6,2 раза больший шанс летального исхода.

В многофакторном анализе должны быть учтены и другие факторы; в нашем случае, как предполагается: пол, возраст, индекс коморбидности (Чарлсона) и проводимая терапия. В результате совместного включения всех параметров в регрессионную модель оказалось, что наличие ОНМК в ОРИТ исключено из набора факторов, влияющих на развитие летального исхода, а реальными независимыми предикторами являются только индекс коморбидности — откорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio): 1,5 (95% ДИ: 1,2; 1,9, $p = 0,002$), и назначение блокаторов интерлейкина (ИЛ)-6 — adjusted odds ratio: 0,4 (95% ДИ: 0,2; 0,5, $p = 0,001$). Эти результаты можно интерпретировать следующим образом: при увеличении индекса коморбидности на 1 шанс летального исхода в ОРИТ увеличивается в полтора раза, а использование блокаторов ИЛ-6 оказывает протективное действие — шансы летального исхода снижаются на 60%. Причина, по которой развитие ОНМК в ОРИТ не является независимым предиктором летального исхода, кроется в следующем: пациенты с ОНМК были старше (медиана возраста при госпитализации 65-летних по сравнению с 44-летними, U -Манна—Уитни: $p = 0,021$) и имели больший индекс коморбидности (медиана 3,2 по сравнению с 2,0, U -Манна—Уитни: $p = 0,004$). Кроме того, пациенты с ОНМК чаще имели хроническую болезнь почек (ХБП) в анамнезе (61% по сравнению с 19%, точный тест Фишера: $p < 0,001$), что являлось противопоказанием к назначению блокаторов ИЛ-6, оказывающих протективное действие. Таким образом, только в случае использования многофакторного анализа исследователь, располагая полной информацией о взаимосвязи факторов, может сделать объективный вывод о причинах, влияющих на изучаемый исход, и оценить степень одновременного влияния включаемых в анализ предикторов.

В рассмотренном примере на связь между ОНМК и летальным исходом повлияли так называемые вмешивающиеся факторы — конфаундеры (*от англ. confounders*). Основным преимуществом многофакторного статистического анализа является возможность учесть влияние подобных факторов и провести поправку рассчитанных показателей RR, OR и HR (поправка, корректировка; *от англ. adjustment*), и рассчитать в регрессионном анализе, соответственно, adjusted RR, adjusted OR и adjusted HR [6].

Помимо регрессионного анализа существует и другой способ устранения конфаундинг-эффекта — метод propensity score matching (PSM). Русского варианта перевода названия этого метода, разработанного еще в 1983 г., нет; А.М. Гржибовский и соавт. в 2016 г. предложили термин «псевдорандомизация» [7]. Метод PSM позволяет рассчитать коэффициент соответствия (propensity score) — вероятность попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу на основании его характеристик. Главная отличительная особенность метода заключается в том, что он позволяет свести широкий набор характеристик каждого наблюдения к единому вариационному ряду значений коэффициентов соответствия. Метод PSM, не уступая по эффективности регрессионному анализу, не требует при этом большого размера выборки [7, 8]. Основным недостатком метода PSM является тот факт, что процесс отбора конфаундеров не стандартизован и до сих пор является предметом обсуждения в литературе [7, 9]. Таким образом, использование этого метода автоматически несет в себе элемент систематической ошибки (bias), поскольку автор и только автор выбирает, включить или не включить в анализ тот или иной конфаундер.

Следует отметить, что проблема в определении независимых предикторов и конфаундеров актуальна не только для PSM — даже в регрессионном анализе зачастую невозможно выделить независимые предикторы, так как один и тот же фактор может как оказывать независимый эффект на исход, так и быть вмешивающимся фактором, влияющим на другую переменную. Возвращаясь к нашему примеру, применение блокаторов ИЛ-6, исходя из результатов анализа, обладает независимым протективным действием. С другой стороны, генно-инженерная биологическая терапия назначается более молодым пациентам с меньшим числом коморбидных состояний в анамнезе и отсутствием противопоказаний. Все выделенные курсивом переменные сами по себе снижают риск летального исхода в ОРИТ.

Следующей проблемой при проведении многофакторного анализа является необходимость учета взаимодействия между переменными. Иными словами, необходимо предварительное проведение одномерного анализа, в том числе корреляционного анализа, межгрупповых сравнений с последующим включением в регрессионную модель нескольких значимых предикторов, так как для внесения параметра в модель необходимо изначально иметь предположение о том, какие переменные могут взаимодействовать [10]. В противном случае, при включении всего массива предикторов в многофакторный анализ начинается системный поиск взаимодействий путем деления групп на подгруппы, и, таким образом, чем больше включено взаимодействующих переменных, тем больше образуется подгрупп данных. Эта ситуация чревата тем, что в одной или нескольких из них взаимодействие будет обнаружено в силу случайного совпадения (ошибка 1-го рода) [5]. Кроме того, реальные анализируемые базы данных, как правило, имеют незаполненные поля (*lost for follow up*, что неиз-

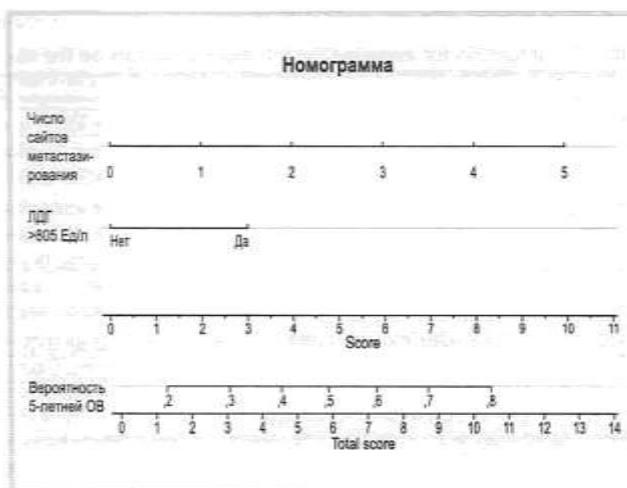


Рис. 2. Номограмма для прогноза пятилетней общей выживаемости у пациентов с меланомой (гипотетические данные).

LDH — лактатдегидрогеназа. Пояснение в тексте.

Fig. 2. Nomogram for predicting 5-year overall survival in patients with melanoma (hypothetical data).

бежно в реальных условиях), и при внесении значительно-го числа предикторов в регрессионную модель образуемые подгруппы будут значительно уменьшаться в объеме, что не только может привести к ошибке 1-го рода, но и стать причиной увеличения доверительных интервалов. Однако существует возможность пошагового включения предикторов в регрессионную модель (с использованием статистики Вальда или коэффициента правдоподобия), в ходе которого информативные предикторы отбираются, а зашумленные исключаются автоматически в соответствии с заданным критерием, который не связан с клинической ситуацией. В таком случае возможно внесение всего массива предикторов в регрессионную модель.

Представление результатов многофакторного анализа. Как правило, результаты, полученные в ходе регрессионного анализа, представляются в виде таблиц, содержащих информацию о рассчитанных параметрах (RR, OR и HR), их доверительных интервалах и рассчитанном p -уровне значимости. По результатам анализа выживаемости и регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса также можно представить кривые выживаемости, а полученные регрессионные уравнения могут быть использованы для разработки, например, онлайн-калькуляторов [11, 12].

В последние годы значительно выросла популярность графического метода представления результатов регрессионного анализа в виде прогностических номограмм [13, 14]. Основным преимуществом номограмм являются простота и наглядность их интерпретации: каждая независимая переменная указана отдельно, с соответствующим количеством баллов, присвоенных каждой величине. Далее полученные совокупные баллы сопоставляются со шкалой результатов (рис. 2).

В случае, представленном на рис. 2, методом многофакторной статистики исследователи проанализировали несколько предикторов пятилетней выживаемости с расчетом ОБ при меланоме (возраст, пол, число сайтов метастазирования и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). В регрессионном анализе Кокса определены два независимых предиктора неблагоприятного исхода: уровень ЛДГ более 805 Ед/л (HR: 2,458 [95% ДИ: 1,091; 5,536], $p=0,030$) и число сай-

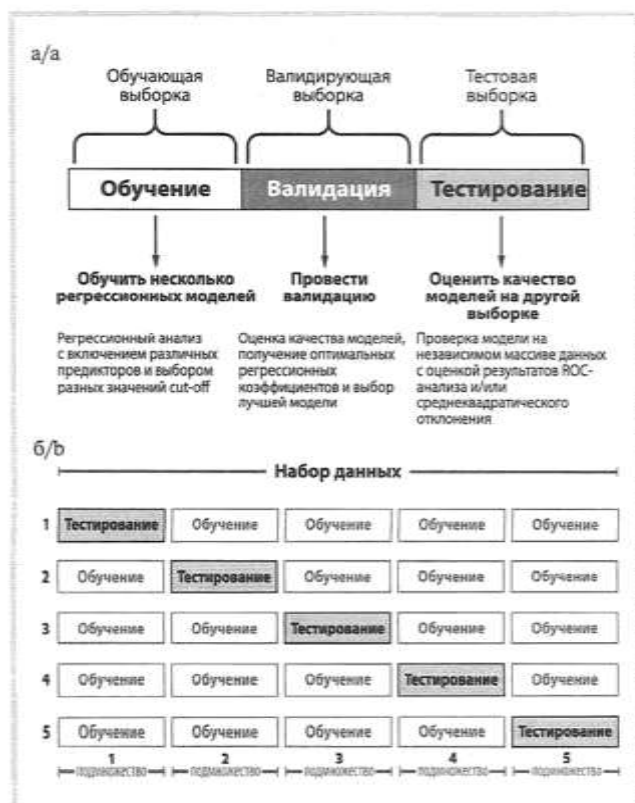


Рис. 3. Оценка качества регрессионных моделей в многофакторном анализе.

а — обучение, валидация и тестирование моделей на независимом наборе данных; б — схема пятикратной перекрестной проверки модели (cross-validation) на одной выборке.

Fig. 3. Quality assessment of regression models in multivariate analysis.

а — training, validation and testing of models on an independent dataset; б — scheme of 5-fold cross-validation of the model on one sample.

тов метастазирования (HR: 1,818 [95% ДИ: 1,240; 1,666], $p=0,002$). В результате построена настоящая номограмма. Предлагается вариант расчета вероятности наступления летального исхода у пациента с метастазами в легких, костях и печени (Score 6) и уровнем ЛДГ, равным 504 Ед/л (меньше 807 Ед/л, Score 0). Совокупная оценка для него составила 6 баллов, а значит вероятность летального исхода составляет 50% в течение 5 лет от момента установления диагноза, иначе говоря, пятилетняя ОВ составляет 50%. Особенно часто прогностические номограммы используются в течение последнего года для прогнозирования наступления летального исхода и тяжелого течения инфекции у пациентов с COVID-19 [15–18].

Анализ качества моделей. Для оценки качества моделей на основе логистической регрессии предложено несколько статистических критериев согласия, но наиболее часто используется тест Хосмера—Лемешоу (Hosmer—Lemeshow test) [19]. Главным параметром, оценивающим качество как отдельных предикторов, так и всей регрессионной модели, является площадь под ROC-кривой (AUC, area under curve), рассчитываемая путем интегрирования ROC-кривой (функция чувствительности от переменной «1-специфичность») по переменной «1-специфичность». Чем ближе рассчитанный параметр AUC к единице, тем выше прогностическая значимость предиктора. Если параметр $AUC < 0,75$, то модель считается низкого качества.

Значение $AUC=0,5$ рассматривается как нижний порог качества, при котором модель аналогична методу случайного выбора.

Важной задачей, стоящей перед исследователем, является не только оценка качества модели на использованной выборке (обучение модели), но и проверка надежности (тестирование) прогностической модели на независимых массивах данных. Для этого должны быть выполнены следующие этапы (рис. 3, а):

1. Обучение модели (training). На этапе обучения исследователи включают в регрессионную модель предикторы и указывают изучаемый исход, все данные берутся из имеющейся выборки (обучающей выборки). Результатом является регрессионная модель с набором характеристик, оценкой коэффициентов регрессионного уравнения и их доверительных интервалов (матрицей ковариации дисперсии). Может быть построено несколько различных регрессионных моделей, отличающихся набором предикторов и/или выбранными точками отсечения для параметров.

2. Валидация модели (validation). На этом этапе необходимо определить, насколько хорошо построенная модель работает на обучающей выборке (например, как выглядит распределение ошибок), а также выбрать наилучшую из моделей (как правило, по результатам ROC-анализа).

3. Третий, последний этап — тестирование модели (testing). Модель должна быть протестирована на другом наборе данных (в лучшем случае, независимом), и здесь исследователи должны понять, насколько хорошо построенная и обученная на первоначальной выборке модель работает для предсказания исхода с новыми данными (удобнее всего сравнить результаты ROC-анализа при обучении/валидации и тестировании).

К сожалению, в реальной клинической практике нечасто появляется возможность получить сопоставимые данные независимых исследователей из других центров. Но и из этой ситуации можно найти выход — использовать методы кросс-валидации, получившие широкое распространение в связи с развитием методов машинного обучения [20]. Суть метода k -кратной перекрестной проверки (k -cross-validation) состоит в следующем: поочередно каждое из k подмножеств набора данных исследователей выступает в роли тестовой выборки, а оставшиеся $k-1$ выступают в роли обучающей выборки (рис. 3, б). Далее значение k увеличивается на единицу, и всего получается k итераций, значение k выбирается в интервале от 3 до 10 [20].

Разновидностью метода кросс-валидации является метод скользящего экзамена (leave-one-out) [21]. При его реализации на каждой итерации поочередно удаляются из обучающей выборки или одно наблюдение, или набор наблюдений (данных о пациентах), а на оставшейся части строится регрессионная модель, с помощью которой затем выполняется прогноз вероятности развития исхода. После сравнения прогнозируемого исхода с реальным исходом удаленные данные пациента или группы пациентов возвращаются в исходную выборку. Эта процедура впоследствии многократно повторяется, что может занимать достаточно длительное время.

Таким образом, в случае невозможности получения внешних данных для тестирования регрессионной модели можно использовать исключительно собственные данные. Недостатком методов перекрестной проверки является уменьшение размеров обучающей и тестовой выборок, что может негативным образом сказаться на качестве моделей.

Заключение

Наличие множества перекрестных взаимосвязей между изучаемыми факторами (демографическими данными, сопутствующими заболеваниями, несколькими медицинскими препаратами, используемыми одновременно или последовательно и т.д.) существенно затрудняет интерпретацию результатов, полученных в результате применения методов простого сравнения (одномерный анализ). Более того, полученные подобным образом результаты могут ввести в заблуждение даже опытного клинициста-исследователя и подтолкнуть к ложным выводам или заключению. По сути дела, одномерный анализ используется в настоя-

щее время в серьезных исследованиях только для предварительной оценки результатов и создания условий для проведения регрессионного анализа. Без использования методов многофакторной статистики трудно рассчитывать на точность конечного результата.

Ведущие научные журналы к этому заключению пришли достаточно давно и не принимают к публикации статьи, если статистические методы, использованные для обоснования заключений и выводов, вызывают хотя бы малейшие сомнения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holcomb WL Jr, Chaiworapongsa T, Luke DA, Burgdorf KD. An odd measure of risk: use and misuse of the odds ratio. *Obstetrics and Gynecology*. 2001;98(4):685-688. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01488-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01488-0)
- Tajou GS, Sen B, Allison DB, Menachemi N. Misuse of odds ratios in obesity literature: an empirical analysis of published studies. *Obesity*. 2012;20(8):1726-1731. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.71>
- George A, Stead TS, Ganti L. What's the Risk: Differentiating Risk Ratios, Odds Ratios, and Hazard Ratios? *Cureus*. 2020;12(8):e10047. <https://doi.org/10.7759/cureus.10047>
- Brueske B, Sidhu MS, Schulman-Marcus J, Kashani KB, Barsness GW, Jentzer JC. Hyperkalemia is associated with increased mortality among unselected cardiac intensive care unit patients. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(7):e011814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011814>
- Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцев У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):48-56. Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problemy endokrinologii*. 2009;55(6):48-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
- Holmberg MJ, Andersen LW. Estimating risk ratios and risk differences: alternatives to odds ratios. *JAMA*. 2020;324(11):1098-1099. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12698>
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях. *Экология человека*. 2016;5:50-64. Grzhibovskij AM, Ivanov SV, Gorbato MA, Dyusupov AA. Pseudo-randomization (propensity score matching) as a modern statistical method for eliminating systematic differences between compared groups in the analysis of quantitative outcomes in observational studies. *Ekologiya cheloveka*. 2016;5:50-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-5-50-64>
- Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS. *arXiv Preprint arXiv*. 2012;1201.6385. Accessed July 25, 2021. <https://arxiv.org/abs/1201.6385>
- Garrido MM, Kelley AS, Paris J, Roza K, Meier DE, Morrison RS, Aldridge MD. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Services Research*. 2014;49(5):1701-1720. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12182>
- Barton B, Peat J. Medical statistics: A guide to SPSS, data analysis and critical appraisal. *John Wiley & Sons*. 2014. Accessed May 25, 2021. https://www.researchgate.net/publication/263735286_Medical_Statistics_-_A_Guide_to_SPSS_Data_Analysis_and_Critical_Appraisal
- Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, Morrow LE. Development and validation of a risk calculator for predicting post-operative pneumonia. *In Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(11):1241-1249. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.027>
- Cuadrado-Godia E, Jamthikar AD, Gupta D, Khanna NN, Araki T, Maniruzzaman M, Suri JS. Ranking of stroke and cardiovascular risk factors for an optimal risk calculator design: Logistic regression approach. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;108:182-195. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.03.020>
- Zhang J, Xiao L, Pu S, Liu Y, He J, Wang K. Can we reliably identify the pathological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? Development and validation of a logistic regression nomogram based on preoperative factors. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(5):2632-2645. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09214-x>
- Genre L, Roché H, Varela L, Kanoun D, Ouali M, Filleron T, Dalenc F. External validation of a published nomogram for prediction of brain metastasis in patients with extra-cerebral metastatic breast cancer and risk regression analysis. *European Journal of Cancer*. 2017;72:200-209. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.019>
- Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Burtz CP, Galy A. A nomogram to predict the risk of unfavourable outcome in COVID-19: a retrospective cohort of 279 hospitalized patients in Paris area. *Annals of medicine*. 2020;52(7):367-375. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1803499>
- Dong YM, Sun J, Li YX, Chen Q, Liu QQ, Sun Z, Ye DW. Development and validation of a nomogram for assessing survival in patients with COVID-19 pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(4):652-660. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa963>
- Zhou Y, He Y, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z, Liang Z. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: A multi-center study in Sichuan, China. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233328>
- Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, Hu B. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):833-840. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443>
- Paul P, Pennell ML, Lemeshow S. Standardizing the power of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test in large data sets. *Statistics in Medicine*. 2013;32(1):67-80. <https://doi.org/10.1002/sim.5525>
- Berrar D. Cross-validation. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. 2019;542-545. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20349-X>
- Meijer RJ, Goeman JJ. Efficient approximate k-fold and leave-one-out cross-validation for ridge regression. *Biometrical Journal*. 2013;55(2):141-155. <https://doi.org/10.1002/bimj.201200088>

Поступила 22.03.2021
Received 22.03.2021
Принята к печати 16.05.2021
Accepted 16.05.2021

Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии?

© А.М. ОВЕЧКИН¹, М.Е. ПОЛИТОВ¹, С.В. СОКОЛОГОРСКИЙ¹, М.А. ЕВСЮКОВА²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

В течение последних 10–15 лет в анестезиологии накоплены данные, свидетельствующие о том, что тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола характеризуется положительным влиянием на течение послеоперационного периода по сравнению с ингаляционной анестезией. В этом обзоре представлены данные о снижении интенсивности послеоперационной боли у пациентов, оперированных в условиях ТВА, рассматриваются органопротективные свойства пропофола. Отдельное внимание уделено способности пропофола оказывать иммунопротективное действие, клиническим проявлениям которого является снижение частоты инфекции операционной раны, а также снижение частоты образования метастазов и рецидивов рака у пациентов, перенесших онкологические операции в условиях ТВА.

Ключевые слова: пропофол, тотальная внутривенная анестезия, ингаляционная анестезия, исходы хирургического лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Овечкин А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>; e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Политов М.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-0623-4927>

Сокологорский С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6805-9744>

Евсюкова М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3799-5884>

Автор, ответственный за переписку: Овечкин А.М. — e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Овечкин А.М., Политов М.Е., Сокологорский С.В., Евсюкова М.А. Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии? *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:71–79. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105171>

Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia?

© А.М. ОВЕЧКИН¹, М.Е. ПОЛИТОВ¹, С.В. СОКОЛОГОРСКИЙ¹, М.А. ЕВСЮКОВА²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Over the past 10–15 years, various data indicating more favorable postoperative period following propofol-based total intravenous anesthesia (TIVA) compared to inhalation anesthesia have been accumulated. In this manuscript, the authors discuss postoperative pain relief after TIVA and analyze protective features of propofol. Immunoprotective effects of propofol are under special attention. Clinical manifestations of this effect are less incidence of wound infection, as well as incidence of metastases and cancer recurrence in patients who underwent resections under TIVA.

Keywords: propofol, total intravenous anesthesia, inhalation anesthesia, postoperative outcomes.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ovechkin A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>; e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Politov M.E. — <https://orcid.org/0000-0003-0623-4927>

Sokologorsky S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6805-9744>

Evsyukova M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3799-5884>

Corresponding author: Ovechkin A.M. — e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ovechkin AM, Politov ME, Sokologorsky SV, Evsyukova MA. Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:71–79. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105171>

Введение

С 1986 г. пропофол является одним из наиболее широко используемых в клинической практике внутривенных анестетиков. Внедрение методики инфузии пропофола по целевой концентрации (ИЦК) сделало его использование в качестве внутривенного анестетика столь же простым и удобным, как подача ингаляционного анестетика через испаритель наркозного аппарата. Известные преимущества тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе пропофола включают снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), оптимальный профиль пробуждения, отсутствие загрязнения окружающей среды. Тем не менее на сегодняшний день большинство анестезиологов в повседневной практике отдает предпочтение ингаляционной анестезии перед ТВА [1, 2]. При опросе анестезиологов Австралии установлено, что сторонниками указанного метода анестезии являются более 80% врачей [2]. В Великобритании частота применения инфузии пропофола в качестве метода поддержания анестезии по состоянию на 2014 г. не превышала 20% [1]. Не так давно мы провели миниопрос в группе Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов (МНОАР) в Фейсбуке. Участникам группы был задан вопрос: «Каким препаратом вы отдаете предпочтение для поддержания общей анестезии?». Всего ответили 292 человека. Из них 177 (60,6%) указали, что отдают предпочтение ингаляционным анестетикам, 14 (4,8%) — пропофолу (то есть ТВА), а 101 (34,6%) дипломатично ответили, что используют обе методики.

В чем причина предпочтения ингаляционной анестезии? Очевидно, в легкости управления глубиной анестезии, в стабильности поддержания необходимого уровня медикаментозного сна. По мнению J. Pandit и соавт., одна из причин заключается в том, что традиционно овладение методикой ингаляционной анестезии считается базовым навыком первичной подготовки анестезиологов, а освоение методики ТВА — уже продвинутой компетенцией [1].

Между тем за последние годы в анестезиологии накопилось достаточное количество информации, свидетельствующей о позитивном влиянии ТВА на течение периоперационного периода по сравнению с ингаляционной анестезией, а в ряде ситуаций — и на результаты хирургического лечения.

В этом обзоре мы обобщили и проанализировали данные литературы, посвященные влиянию ТВА (на основе пропофола) на частоту ПОТР, интенсивность послеоперационного болевого синдрома, органопroteкцию в целом и иммунный статус в частности, а также аспекты применения ТВА в отдельных областях хирургии.

Поиск источников осуществляли в базе данных PubMed по ключевым словам: propofol, total intravenous anesthesia, inhalational anesthesia, surgical outcomes. Для обзора отобраны 53 рандомизированных контролируемых исследования, 5 метаанализов, 9 систематизированных обзоров и два гайдлайна, опубликованные в период 2000–2020 гг.

Тотальная внутривенная анестезия и послеоперационная тошнота и рвота

Метаанализ 229 контролируемых рандомизированных исследований (КРИ), включивших 20 991 пациента, выявил, что частота ПОТР была на 39% ниже у пациентов, оперированных в условиях анестезии ТВА на основе пропофола (относительный риск (ОР) 0,61 (0,53; 0,69), $p < 0,00001$) [3]. Антиэметический эффект пропофола хорошо известен,

однако установленное в данном метаанализе снижение частоты ПОТР (39%) в 2 раза превышает аналогичный показатель (18,9%) из исследования C. Apfel и соавт. 2004 г. [4]. Для достижения антиэметического эффекта пропофола достаточно плазменной концентрации 343 нг/мл, что существенно ниже концентрации требуемой для достижения медикаментозного сна (более 1 мкг/мл). Авторы метаанализа с сожалением констатируют, что использование ТВА в качестве базового метода анестезии мало распространено, несмотря на то, что эффективность пропофола в качестве основного средства профилактики ПОТР имеет уровень доказательности A1.

Ингаляционные анестетики, тотальная внутривенная анестезия и послеоперационная боль

В целом ряде исследований показано, что использование пропофола во время анестезии ассоциируется с повышением качества послеоперационного обезболивания [5–7]. Отмечено, что ТВА пропофолом при лапароскопических гинекологических операциях сопровождалась меньшей интенсивностью боли в покое спустя 30 мин и 1 час после хирургического вмешательства по сравнению с анестезией севофлураном [5].

В исследовании S. Wong и соавт. 95 пациентов оперированы на толстом кишечнике в условиях ингаляционной анестезии севофлураном, такое же количество пациентов перенесло аналогичные операции в условиях ТВА пропофолом (ИЦК) [6]. Средняя потребность в интраоперационном введении ремифентанила была существенно выше в группе ТВА по сравнению с группой севофлурана (2369,4 и 1735,9 мкг соответственно, $p < 0,001$). В послеоперационном периоде отсутствовали различия между пациентами обеих групп в отношении интенсивности боли в покое и при кашле. Однако имелись статистически значимые различия в отношении потребности пациентов в опиоидной анальгетике (всем проводилась контролируемая пациентом внутривенная анальгезия морфином). В группе ТВА средняя доза морфина в 1-е сутки составила 11,02 мг, во 2-е — 8,3 мг, в 3-ю — 4,2 мг. В группе севофлурана аналогичный показатель равнялся 14,1 мг, 13,4 мг и 5,9 мг соответственно. Суммарная доза морфина в группе ТВА была ниже примерно на 45% [6].

В исследовании W.-L. Lin и соавт. пациенты, оперированные на позвоночнике (длительность операции более 180 мин), разделены на 2 группы в зависимости от методики анестезии: ТВА на основе пропофола или ингаляционная анестезия десфлураном [7]. В группе пропофола интенсивность боли при кашле (оценка по цифровой рейтинговой шкале) была ниже в 1-е сутки ($p = 0,002$), различия на 2–3-и сутки отсутствовали. Потребность в опиоидных анальгетиках (контролируемая пациентом внутривенная анальгезия фентанилом) была примерно на 18% ниже в группе пропофола (375 и 485 мкг соответственно, $p = 0,032$) в 1-е и 2-е (414 и 572 мкг соответственно) сутки, различий на протяжении 3-х суток не было.

Метаанализ 14 КРИ показал, что применение пропофола характеризовалось более низкими оценками интенсивности боли в течение 24 часов после операции [8]. Еще один метаанализ, включивший данные уже 39 КРИ (всего 4520 пациентов), продемонстрировал преимущество анестезии на основе пропофола над ингаляционной анестезией в отношении послеоперационного анальгетического эффекта, особенно в раннем послеоперационном периоде [9]. В качестве ингаляционных анестетиков ис-

пользовались севофлуран, изофлуран, десфлуран. Пациенты, у которых анестезия проводилась на основе инфузии пропофола, характеризовались снижением интенсивности послеоперационной боли (оценка в покое) на этапах 30 мин, 1 ч и 12 ч после операции. У них же отмечено снижение потребности в опиоидных анальгетиках на протяжении 24 ч после операции ($-2,68$ условных морфиновых единиц, $p=0,05$). Кроме того, у пациентов, которым проводилась ТВА на основе пропофола, отмечалось удлинение времени первого требования анальгетика после операции по сравнению с пациентами, оперированными в условиях ингаляционной анестезии.

S. Schraag и соавт. сделали вывод, что интенсивность боли была статистически значимо ниже у пациентов, получавших пропофол (среднее различие $-0,51$ ($-0,81$, $-0,20$), $p=0,001$) [3].

Известно, что ингаляционные анестетики, даже в концентрации $0,1$ МАК, способствуют развитию гипералгезии, которая вызывает повышение интенсивности восприятия боли на этапе выхода из анестезии [10]. Повышенная чувствительность к ноцицептивной стимуляции формируется за счет модуляции центральной и холинэргической передачи ноцицептивной информации, а также изменения функции серотониновых $5HT_2$ -рецепторов [11].

Пропофол, напротив, характеризуется кратковременными анальгетическими свойствами. В экспериментах с участием здоровых добровольцев показана его способность снижать интенсивность боли примерно на 40% , а также уменьшать площади зон гипералгезии и аллодинии [12]. В ряде исследований показано, что пропофол в анестетических концентрациях подавляет ответы нейронов задних рогов спинного мозга на ноцицептивную стимуляцию, а также (в экспериментальных моделях боли) снижает экспрессию белка *c-fos*, маркера нейрональной активности [13, 14].

В экспериментальных исследованиях на животных выявлено, что пропофол подавляет ответы нейронов задних рогов спинного мозга на ноцицептивную стимуляцию [14], препятствуя фосфорилированию NR1-субъединиц NMDA-рецепторов [15], а также оказывая воздействие на каннабиоидные рецепторы CB1 и CB2 [16].

Как известно, опиоидные анальгетики короткого действия индуцируют гипералгезию посредством стойкой гиперактивации NMDA-рецепторов [17]. Пропофол оказывает прямое активирующее действие на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторы) типа A, что способствует подавлению активности NMDA-рецепторов и ограничивает поток ионов Ca^{2+} через медленные кальциевые каналы [18]. Таким образом, общая анестезия на основе инфузии пропофола предотвращает развитие опиоид-индуцированной гипералгезии [19].

Есть данные о том, что ТВА пропофолом снижает частоту формирования хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС). В частности, по данным J.-G. Song и соавт., среди пациентов, перенесших торакальные операции в условиях ТВА, частота хронического пост-торакомиического болевого синдрома была ниже через 3 мес ($38,2$ и $56,5\%$ соответственно) и 6 мес ($33,5$ и $50,6\%$) по сравнению с теми, кто прооперирован с использованием ингаляционной анестезии [20]. В другой работе через 3 мес после гистерэктомии ХПБС отмечен у 7 из 40 пациентов в группе ТВА и у 21 из 40 пациенток в группе ингаляционной анестезии [21].

Хроническая боль после повреждения периферических нервов связана с афферентной гипервозбудимостью

и активацией циклических нуклеотид-регулируемых (HCN) ионных каналов пейсмейкерных сенсорных нейронов. Известны 4 типа HCN-каналов. Пропофол избирательно подавляет активность клеток, содержащих большое количество HCN1-каналов, и не оказывает влияния на кардиальные пейсмейкеры, имеющие в основном HCN2 и HCN4-каналы [22].

В то же время некоторые исследователи отрицают позитивное влияние пропофола на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома [23]. Известно, что интенсивность боли и механизмы формирования болевого синдрома различны при разных типах хирургических вмешательств. Отсюда, вероятно, и следует вариабельность влияния пропофола на качество обезболивания. Еще один аргумент в отношении целесообразности разработки процедур-специфических схем анальгезии для различных типов операций.

В современной хирургии мультимодальная анальгезия, позволяющая сократить до минимума потребность в опиоидных анальгетиках, является важным компонентом программы ускоренной послеоперационной реабилитации пациентов ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Основными препаратами схем мультимодальной анальгезии являются: парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства, лиганды альфа-2-дельта субъединиц (габапентиноиды), лидокаин (внутривенная инфузия) и агонисты альфа-2-адренорецепторов (клонидин, дексмедетомидин). Анальгетические свойства пропофола позволяют рассматривать его как перспективный компонент вышеуказанных схем.

Ингаляционные анестетики, тотальная внутривенная анестезия и острое повреждение почек

Частота острого повреждения почек (ОПП) после обширных операций на органах брюшной полости варьирует от $3,5$ до $13,4\%$ и представляет собой важную проблему послеоперационного периода [24]. Механизмы ОПП являются мультифакторными, однако важную роль играет токсическое влияние периоперационного воспалительного ответа [25].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что и пропофол, и севофлуран способны модулировать индуцированный хирургическим вмешательством системный воспалительный ответ [26]. Есть данные о том, что пропофол подавляет индуцированный липополисахаридами провоспалительный цитокиновый ответ и повышает выживаемость клеток в экспериментальной модели нейровоспаления [27]. В целом влияние анестетиков на ОПП мало изучено. На экспериментальной модели ишемического реперфузионного повреждения почек показана способность пропофола подавлять окислительный стресс-ответ [28].

В клиническом исследовании, выполненном на 112 пациентах, перенесших операции протезирования клапанов сердца, показано, что общая анестезия на основе пропофола снижала частоту ОПП более чем на треть в сравнении с ингаляционной анестезией севофлураном [29]. Тяжесть ОПП в группе пропофола (если оно все-таки возникало) была существенно ниже. Есть исследования, в которых не выявлено влияние методики анестезии на функции почек [22]. Очевидно, определяющими факторами являются дозы пропофола, исходное функциональное состояние почек, выбор критериев ОПП.

J.-Y. Bang и соавт. выполнен ретроспективный анализ медицинских карт 4320 пациентов, перенесших операции

на толстом кишечнике в период 2008—2011 гг. с использованием различных вариантов общей анестезии [26]. В целом частота ОПП составляла 9,6% по критериям AKIN (Acute Kidney Injury Network) и 5,8% по критериям RIFLE (Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease). Частота ОПП была выше у пациентов, оперированных с применением севофлурана, по сравнению с пациентами, получавшими пропофол, — 11,2 и 8,9% соответственно ($p=0,02$) по критериям AKIN; 7,4 и 5,1% ($p=0,004$) по критериям RIFLE.

Ретроспективное исследование, выполненное у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, показало, что седация пропофолом сопровождалась снижением потребности в заместительной почечной терапии по сравнению с седацией мидазоламом, что свидетельствует о его нефропротективном действии [30]. В исследовании G. Nieuwenhuijs-Moeke и соавт. выявлен более высокий уровень биомаркеров повреждения почек в моче (вторые сутки после операции) у пациентов, перенесших родственную трансплантацию почки в условиях ингаляционной анестезии севофлураном, по сравнению с теми, кто оперирован с использованием ТВА пропофолом [31].

Потенциальным механизмом позитивного влияния пропофола на частоту ОПП является модуляция им воспалительного ответа, индуцированного ишемическим реперфузионным повреждением. Об этом свидетельствует снижение плазменной концентрации маркеров воспаления, таких как почечная миелопероксидаза и С-реактивный белок, а также провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6) [28, 29].

Ингаляционные анестетики, тотальная внутривенная анестезия и послеоперационная когнитивная дисфункция

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) диагностируется у 15—25% пациентов, преимущественно пожилого и старческого возраста. Развитие ПОКД связано с хирургической травмой и перенесенной общей анестезией. Хирургическое вмешательство способно активировать ядерный фактор (NF)- κ B и вызвать массивный выброс цитокинов, которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера. Общие анестетики могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции через холинэргическую систему, в частности, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы M1 и M3, играющие важную роль в функциях запоминания, распознавания и т.п. [32]. Есть данные о том, что ингаляционные анестетики усиливают выраженность ПОКД по сравнению с пропофолом у пациентов пожилого возраста, оперированных по поводу рака пищевода [33].

В работе Y.-J. Geng и соавт. 150 пациентам старше 60 лет выполнена лапароскопическая холецистэктомия в условиях ТВА пропофолом или ингаляционной анестезии (севофлураном, изофлураном) [34]. Когнитивную функцию оценивали при помощи нейропсихологических тестов накануне операции, а также к концу первых суток и на третьи сутки после операции. Измеряли плазменную концентрацию протеинов S-100 β и A β_{1-40} , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α перед индукцией анестезии, после экстубации, через 1 и 24 ч после операции. Частота ПОКД была статистически значимо ниже в группе ТВА пропофолом по сравнению с группой ингаляционной анестезии ($p<0,001$) в 1-е и 3-и сутки после операции. В частности, в 1-е сутки она составляла 50% у пациентов группы изофлурана и 30% — группы севофлурана. В группе пропофола данный показатель равнял-

ся 10%. На 3-и сутки частота ПОКД в группах изофлурана и севофлурана соответствовала 30 и 20% соответственно, в группе пропофола — 4%. Послеоперационная плазменная концентрация биомаркеров была существенно ниже в группе пропофола по сравнению с группой изофлурана.

Присутствие протеинов A β_{1-40} в плазме рассматривается как индикатор повреждения центральной нервной системы. Показано, что ингаляционные анестетики способствуют олигомеризации протеина A β , и этот эффект может длиться до 60 часов [35]. Протеины S-100 β считаются маркерами острого повреждения головного мозга, особенно у пациентов пожилого возраста. Известно, что изофлуран и севофлуран не только усиливают олигомеризацию протеинов A β , но и повышают плазменную концентрацию этих протеинов, а также потенцируют индуцированную ими цитотоксичность [35]. Пропофол препятствует повышению концентрации протеинов A β и ослабляет индуцированную изофлураном активацию каспазы-3. Механизмы угнетения пропофолом синтеза протеинов A β , вероятно, связаны с его воздействием на рецепторы ГАМК [34].

Несмотря на очевидные теоретические предпосылки, клинические исследования не дают однозначного ответа о влиянии пропофола на частоту развития ПОКД.

Ингаляционные анестетики, тотальная внутривенная анестезия и раневая инфекция

B.-W. Коо и соавт. оценивали частоту развития инфекции операционной раны (ИОР) у 1934 пациентов, перенесших плановые операции на толстом кишечнике в условиях общей анестезии [36]. Из них 1519 оперированы с использованием ингаляционной анестезии, 415 — в условиях ТВА на основе пропофола. Ретроспективный анализ выявил большую частоту ИОР у пациентов, оперированных в условиях ингаляционной анестезии, по сравнению с группой ТВА (2,6 и 0,5% соответственно, OR=5,0 (95% ДИ=1,1—22,9)). У пациентов группы ингаляционной анестезии также отмечена более высокая концентрация С-реактивного белка: $8,4\pm 5,6$ и $7,1\pm 5,3$ мг/дл соответственно ($p=0,001$). Кроме того, у пациентов группы ингаляционной анестезии отметили более высокий уровень лейкоцитов: $9,2\pm 3,2\times 10^3$ и $8,6\pm 3,4\times 10^3$ соответственно ($p=0,041$). Все это свидетельствовало о модуляции пропофолом системного воспалительного ответа.

Риск ИОР определяется несколькими фактами: показателями температуры тела в периоперационном периоде, объемом инфузионной терапии, наличием или отсутствием трансфузии компонентов крови, выбором тех или иных препаратов и методов проведения анестезии и послеоперационной аналгезии. Имеются веские основания полагать, что регионарная анестезия имеет преимущества перед общей в отношении снижения риска ИОР [37].

Препараты общей анестезии также могут оказывать влияние на риск ИОР. В частности, доказано иммуносупрессивное действие опиоидных анальгетиков [38]. Пропофол в анестетических концентрациях оказывает системный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [39]. Установлено, что альвеолярные макрофаги вырабатывают меньшее количество провоспалительных цитокинов в условиях анестезии пропофолом, чем анестезии изофлураном [40].

Пропофол подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [41], ограничивает образование активных форм кислорода, снижает выраженность окислительного стресса [42].

Ингаляционные анестетики усиливают экспрессию генов провоспалительных цитокинов, а также увеличивают агрегацию макрофагов [43].

В отдельных исследованиях авторы пришли к прямо противоположным результатам. В частности, K. Shimizu и соавт. выявили меньшую частоту ИОР у пациентов, перенесших открытые операции на органах брюшной полости в условиях анестезии севофлураном, по сравнению с ТВА [44]. Однако данное исследование имеет существенный недостаток: пациентам проведена сочетанная анестезия, включающая эпидуральное введение ропивакаина и внутривенную инфузию ремифентанила, что не позволяет судить о непосредственном влиянии пропофола или севофлурана на частоту ИОР.

Ингаляционные анестетики, тотальная внутривенная анестезия и кардиопротекция

Известно, что ингаляционные анестетики способны защищать миокард от ишемических реперфузионных повреждений. Этот факт подтвержден клиническими исследованиями, показавшими снижение уровня тропонина при операциях аортокоронарного шунтирования, выполненных в условиях общей анестезии севофлураном, сокращение сроков пребывания в клинике и, вероятно, снижение одногодичной летальности в сравнении с пациентами, которые оперированы с использованием ТВА [45]. Позитивное влияние ингаляционных анестетиков экстраполировано на пациентов с заболеваниями сердца, которым выполняются некардиохирургические операции. Это отражено в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов (АНА) 2007 г., отмечавших возможность проведения общей анестезии на основе ингаляционных анестетиков пациентам указанного профиля [46].

Однако с 2007 г. выполнен ряд исследований, не показавших влияния той или иной методики анестезии на послеоперационный уровень тропонина. Скандинавский регистр, включивший 10 535 пациентов, не выявил влияния методики анестезии на летальность пациентов, страдавших нестабильной стенокардией и/или перенесших ранее инфаркт миокарда [47].

В то же время появились данные о целесообразности применения ТВА на основе пропофола у пациентов с предоперационной ишемией миокарда, вероятно, обусловленной его антиоксидантными свойствами. Искусственное кровообращение само по себе вызывает реперфузионные повреждения, крайняя степень выраженности которых проявляется в виде синдрома системного воспалительного ответа. Использование при этом пропофола характеризуется менее выраженным профилем воспаления по сравнению с применением изофлурана, отмечаются более низкие плазменные концентрации цитокинов и биомаркеров воспаления в течение 24 ч после операции [48]. Эти данные привели к изменениям в рекомендациях АНА 2014 г., в которых более не отдается предпочтения какой-то определенной методике анестезии у пациентов с заболеваниями сердца [49]. Крупное исследование, сравнивавшее ингаляционную анестезию и ТВА у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование по поводу одностороннего повреждения, не выявило влияния той или иной методики анестезии на одногодичную летальность [50]. Аналогичные результаты получены по результатам метаанализа данных о пациентах, оперированных по поводу клапанных пороков сердца [51].

Ингаляционные анестетики, тотальная внутривенная анестезия и результаты хирургического лечения в онкологии

В настоящее время сформировалась достаточно убедительная база данных, свидетельствующих о позитивном влиянии ТВА на отдаленные результаты онкологических операций по сравнению с ингаляционной анестезией.

В большом исследовании Z.-F. Wu и соавт. пациенты, оперированные по поводу злокачественных опухолей толстого кишечника (стадия I—IV) в плановом порядке, разделены на две группы, по 579 пациентов в каждой [52]. В первой группе анестезия проводилась на основе инфузии пропофола по целевой концентрации (ИЦК) 3—4 мкг/мл, во второй — на основе ингаляции десфлурана (8—12%). Частота образования метастазов в послеоперационный период оказалась существенно выше в группе десфлурана, чем в группе пропофола: 42,5 и 16,7% соответственно. В период наблюдения летальность в группе десфлурана составила 43,5%, в группе пропофола — 13,4% вне зависимости от стадии онкологического процесса, а также исходного наличия или отсутствия метастазов. Среднее время наблюдения составляло 3,2—3,7 года. Лучшие результаты наблюдали у пациентов старшей возрастной категории.

В аналогичном исследовании показана лучшая выживаемость пациентов (снижение количества летальных исходов на 25%), оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях ТВА пропофолом, по сравнению с ингаляционной анестезией севофлураном [53]. J. Lee и соавт. обнаружили, что ТВА пропофолом, а не ингаляционная анестезия, снижала частоту рецидивов рака молочной железы в течение 5 лет после мастэктомии [54].

В ретроспективном исследовании пациентов, оперированных по поводу рака желудка в условиях ТВА ($n=897$), отмечена лучшая выживаемость по сравнению с оперированными ($n=897$) с применением ингаляционной анестезии [55]. Относительный риск смерти составлял 0,67 (95% ДИ: 0,58—0,77) при одновариантном анализе и 0,65 (95% ДИ: 0,56—0,75) при мультивариантном анализе. Среднее время выживаемости в группе пропофола составляло 47,4 мес, в группе ингаляционной анестезии — 43,5 мес.

Авторы метаанализа 10 исследований, оценивавших влияние метода анестезии на частоту рецидивов рака молочной железы, пищевода и немелкоклеточного рака легких ($n=7866$), пришли к заключению, что использование ТВА характеризовалось улучшением выживаемости пациентов и снижением частоты рецидивов (общий коэффициент рисков 0,78; 95% ДИ, 0,65—0,94, $p<0,01$) по сравнению с ингаляционной анестезией [56].

Масштабный ретроспективный анализ (7000 пациентов) выявил снижение летальности на 30% при использовании ТВА пропофолом по сравнению с ингаляционной анестезией при хирургическом удалении солидных опухолей [57]. В этом же исследовании отметили меньшую частоту как местных рецидивов рака, так и отдаленных метастазов у пациентов, оперированных в условиях анестезии пропофолом.

S. Soltanizadeh и соавт. выполнен систематизированный обзор, включивший данные 8 исследований (всего 10 696 пациентов) [58]. В четырех исследованиях оценивалось влияние методики анестезии на летальность, еще в четырех анализировалось ее влияние на количество послеоперационных осложнений. В одном исследовании выявлено увеличение общей летальности после ингаляционной анестезии в сравнении с ТВА [57], ОР 1,47 (95%

Потенциальные преимущества тотальной внутривенной анестезии на основе инфузии пропофола Potential advantages of propofol-based total intravenous anesthesia

Система	Позитивный эффект
Центральная нервная система	Снижение уровня внутричерепного давления и интенсивности метаболизма, снижение риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции
Иммунная система	Антиоксидантное действие, антиапоптоз, противовоспалительное действие, сохранение цитотоксического действия натуральных клеток-киллеров
Сердечно-сосудистая система	Снижение интенсивности системного воспалительного ответа после операций с искусственным кровообращением
Ноцицептивная	Снижение интенсивности боли в первые 24 ч после операции, снижение риска хронизации послеоперационной боли
Мочевыделительная	Снижение частоты ишемически-реперфузионных повреждений почек, снижение риска острого почечного повреждения в кардиохирургии
Желудочно-кишечный тракт	Снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты

ДИ, 1,31—1,64, $p < 0,001$). В другом исследовании отмечена тенденция снижения летальности после ТВА [53], ОР 0,85 (95% ДИ, 0,72—1,0, $p = 0,051$). В третьем исследовании не было различий в суммарной летальности, но отмечен более длительный безрецидивный период у пациентов, оперированных с использованием ТВА [54], ОР 0,48 (95% ДИ, 0,27—0,86, $p = 0,014$).

Факторы, влияющие на риск рецидивов первичной опухоли и вероятность образования метастазов, различны. К ним относят: 1) диссеминацию опухолевых клеток во время хирургического вмешательства; 2) особенности препаратов, используемых во время анестезии и послеоперационной аналгезии; 3) деструкцию внеклеточного матрикса; 4) высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста; 5) послеоперационную иммуносупрессию.

Как известно, хирургическое удаление опухоли сопровождается попаданием определенного количества клеток в системную циркуляцию, стимуляцией ангиогенеза и выраженным системным воспалительным ответом [57, 59]. Ингаляционные анестетики способствуют опухолевой прогрессии, в то время как внутривенные (пропофол), напротив, ее подавляют [53, 54, 57].

В экспериментальных исследованиях с культурой клеток опухоли толстого кишечника показана способность пропофола ограничивать инвазивную активность раковых клеток [60]. Кроме того, установлено, что пропофол препятствует миграции клеток карциномы толстого кишечника за счет воздействия на их ГАМК-рецепторы [60], а также подавляет активацию нейтрофилов за счет селективной и конкурентной блокады формил-пептидного рецептора 1-го типа, что улучшает прогноз выживаемости пациентов с раком толстого кишечника [61].

Ранее показано, что ингаляционные анестетики оказывают пагубное влияние на активацию фактора, индуцируемого гипоксией, а также стимулируют ангиогенез [62]. Активация фактора, индуцируемого гипоксией, ассоциируется с ухудшением прогноза выживаемости при раке толстого кишечника. Пропофол ограничивает экспрессию индуцируемого гипоксией фактора-1 α и в клетках опухоли предстательной железы [62].

Ингаляционные анестетики повышают экспрессию инсулиноподобного фактора роста. Избыточная выработка этого фактора способствует прогрессированию клеточного цикла раковых клеток и подавляет клеточный апоптоз [57].

На основании анализа выполненных исследований сделано заключение о том, что ингаляционные анестетики способствуют пролиферации раковых клеток, в то вре-

мя как пропофол подавляет рост этих клеток после всех онкологических операций [63]. Полагают, что подавление опухолевого роста и снижение риска образования метастазов, во многом объясняется наличием у пропофола противовоспалительных и антиоксидантных свойств [53, 54].

Т-лимфоциты и натуральные клетки-киллеры (НК) являются основными эффекторными клетками, оказывающими цитотоксический эффект, и ключевыми компонентами клеточного звена иммунитета. Обширные вмешательства на органах брюшной полости сопровождаются снижением активности (ограничением циркуляции) НК-клеток. Пропофол ограничивает синтез простагландина E_2 , известного медиатора воспаления и боли, который в избыточных концентрациях угнетает цитотоксический эффект НК-клеток [64]. На фоне инфузии пропофола отмечено повышение уровня лимфоцитов Т1 [65]. Севофлуран, напротив, индуцирует апоптоз лимфоцитов, что является фактором риска рецидивов рака и метастазирования [66]. Кроме того, севофлуран угнетает цитотоксическую активность НК-клеток [67].

Основываясь на всех приведенных данных, можно сделать вывод, что ТВА на основе пропофола характеризуется «консервацией» периоперационного иммунного статуса и является предпочтительным методом анестезиологического обеспечения в онкологической хирургии.

Заключение

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что столь популярная в современной анестезиологии ингаляционная анестезия не лишена недостатков. Если отбросить в сторону такое редкое, но фатальное осложнение ингаляционной анестезии, как злокачественная гипертермия, если пренебречь экологическими проблемами, связанными с использованием галогенсодержащих анестетиков, то в качестве основного недостатка ингаляционной анестезии, вероятно, надо рассматривать ее иммуносупрессивный эффект. Как известно, само по себе хирургическое вмешательство является мощным фактором иммуносупрессии. Периоперационное использование препаратов с иммуносупрессивным эффектом, таких, как ингаляционные анестетики и опиоидные анальгетики, усугубляет угнетение иммунитета, особенно, его клеточного звена. Этот факт имеет значение во всех областях хирургии, но особенно в онкологии, где иммуносупрессия ухудшает отдаленные результаты хирургического

лечения. Разумной альтернативой представляется тотальная внутривенная анестезия на основе инфузии пропофола. Потенциальные преимущества ТВА на основе пропофола суммированы в таблице. Помимо иммунопротективного действия пропофола, бонусами являются антиэметический

эффект и, вероятно, более благоприятная динамика послеоперационного болевого синдрома.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JHMG, Platt F, Radcliffe JJ, Sury MRJ, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM, Royal College of Anaesthetists, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(4):549-559. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu313>
- Lim A, Braat S, Hiller J, Riedel B. Inhalational versus propofol-based total intravenous anaesthesia: practice patterns and perspectives among Australasian anaesthetists. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2018;46(5):480-487. <https://doi.org/10.1177/0310057x1804600509>
- Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, Bellone M, Ghetti G, Chung TL, Westphal M, Rehberg S. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anaesthesiology*. 2018;18(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>
- Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kenger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N, IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(24):2441-2451. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032196>
- Li M, Mei W, Wang P, Yu Y, Qian W, Zhang ZG, Tian YK. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy: General anesthetics and post-operative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2012;56(3):368-375. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x>
- Wong SSC, Choi SW, Lee Y, Irwin MG, Cheung CW. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11615. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011615>
- Lin W-L, Lee M-S, Wong C-S, Chan S-M, Lai H-C, Wu Z-F, Lu C-H. Effects of intraoperative propofol-based total intravenous anesthesia on postoperative pain in spine surgery: Comparison with desflurane anesthesia — a randomised trial: Comparison with desflurane anesthesia — a randomised trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(13):e15074. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015074>
- Qiu Q, Choi SW, Wong SSC, Irwin MG, Cheung CW. Effects of intraoperative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes — a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2016;71(10):1222-1233. <https://doi.org/10.1111/anae.13578>
- Peng K, Liu H-Y, Wu S-R, Liu H, Zhang Z-C, Ji F-H. Does propofol anesthesia lead to less postoperative pain compared with inhalational anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2016;123(4):846-858. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001504>
- Zhang Y, Eger EI II, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesthesia and Analgesia*. 2000;91(2):462-466. <https://doi.org/10.1213/0000539-200008000-00044>
- Rowley TJ, Daniel D, Flood P. The role of adrenergic and cholinergic transmission in volatile anesthetic-induced pain enhancement. *Anesthesia and Analgesia*. 2005;100(4):991-995. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000147708.73945.b3>
- Bandschapp O, Filiz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology*. 2010;113(2):421-428. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e33ac8>
- Uchida H, Kishikawa K, Collins JG. Effect of propofol on spinal dorsal horn neurons. Comparison with lack of ketamine effects. *Anesthesiology*. 1995;83(6):1312-1322. <https://doi.org/10.1097/00005542-199512000-00022>
- Antognini JF, Wang XW, Piercy M, Carstens E. Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2000;47(3):273-279. <https://doi.org/10.1007/bf03018926>
- Kingston S, Mao L, Yang L, Arora A, Fibuch EE, Wang JQ. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons. *Anesthesiology*. 2006;104(4):763-769. <https://doi.org/10.1097/00005542-200604000-00021>
- Guindon J, LoVerne J, Piomelli D, Beaulieu P. The antinociceptive effects of local injections of propofol in rats are mediated in part by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Anesthesia and Analgesia*. 2007;104(6):1563-1569, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000263278.05423.a3>
- Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008;109(2):308-317. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4c5d>
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2008;14(2):95-106. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x>
- Singler B, Tröster A, Manering N, Schüttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesthesia and Analgesia*. 2007;104(6):1397-1403, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000261305.22324.f3>
- Song J-G, Shin JW, Lee EH, Choi DK, Bang JY, Chin JH, Choi IC. Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(5):1078-1082. <https://doi.org/10.1093/ejcts/eaz133>
- Ogurlu M, Sari S, Kucuk M, Bakis M, Ugur B, Eshraghi YE, Galimberti F, Turan A. Comparison of the effect of propofol and sevoflurane anaesthesia on acute and chronic postoperative pain after hysterectomy. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2014;42(3):365-370. <https://doi.org/10.1177/0310057x1404200314>
- Irwin MG, Chung CKE, Ip KY, Wiles MD. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(suppl 1)(S1):90-100. <https://doi.org/10.1111/anae.14905>
- Fassoulaki A, Melemani A, Paraskeva A, Sifaki I, Sarantopoulos C. Post-operative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;107(5):1715-1719. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318182d84e>
- O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(4):521-530. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4157-7>
- Yoo Y-C, Yoo K-J, Lim BJ, Jun J-H, Shim J-K, Kwak Y-L. Propofol attenuates renal ischemia-reperfusion injury aggravated by hyperglycemia. *The Journal of Surgical Research*. 2013;183(2):783-791. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.02.017>
- Bang J-Y, Lee J, Oh J, Song J-G, Hwang G-S. The influence of propofol and sevoflurane on acute kidney injury after colorectal surgery: A retrospective cohort study. *Anesthesia and Analgesia*. 2016;123(2):363-370. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001274>
- Ye X, Lian Q, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Pan JZ. Differential general anesthetic effects on microglial cytokine expression. *PLoS One*. 2013;8(1):e52887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052887>
- Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, Lozano FS, García-Criado FJ, Cascajo C, González-Sarmiento R, Muriel C. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and

- oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;106(2):371-378, table of contents. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318160580b>
29. Yoo Y-C, Shim J-K, Song Y, Yang S-Y, Kwak Y-L. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney International*. 2014;86(2):414-422. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.532>
 30. Leite TT, Macedo E, Martins I da S, Neves FM de O, Libório AB. Renal outcomes in critically ill patients receiving propofol or midazolam. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2015;10(11):1937-1945. <https://doi.org/10.2215/cjn.02330315>
 31. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Nieuwenhuijs VB, Seelen MAJ, Berger SP, van den Heuvel MC, Burgerhof JGM, Ottens PJ, Ploeg RJ, Leuvenink HGD, Struys MMRF. Propofol-based anaesthesia versus sevoflurane-based anaesthesia for living donor kidney transplantation: results of the VAPOR-1 randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(5):720-732. <https://doi.org/10.1093/bja/aex057>
 32. Fodale V, Quattrone D, Trecroci C, Caminiti V, Santamaria LB. Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(4):445-452. <https://doi.org/10.1093/bja/ael233>
 33. Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiology*. 2015;15(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0130-9>
 34. Geng Y-J, Wu Q-H, Zhang R-Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;38:165-171. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.02.007>
 35. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, Kang B, Wei W, Pidikiti R, Keller JM, Eckenhoff MF. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology*. 2004;101(3):703-709. <https://doi.org/10.1097/0000542-200409000-00019>
 36. Koo B-W, Sim J-B, Shin H-J, Kim D-W, Kang S-B, Do S-H, Na H-S. Surgical site infection after colorectal surgery according to the main anesthetic agent: a retrospective comparison between volatile anesthetics and propofol. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2016;69(4):332-340. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.4.332>
 37. Liu J, Ma C, Elkassabany N, Fleisher L, Neuman MD. Neuraxial anesthesia decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty. *Survey of Anesthesiology*. 2014;58(3):147-148. <https://doi.org/10.1097/01.SA.0000446363.59891.8a>
 38. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2008;2(1):14-18. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e318282f272e>
 39. Chen R-M, Chen T-G, Chen T-L, Lin L-L, Chang C-C, Chang H-C, Wu C-H. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1042(1):262-271. <https://doi.org/10.1196/annals.1338.030>
 40. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yasuda T, Ebina T, Muraoka M, Matsuki A. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1999;89(5):1250-1256.
 41. Takemoto Y. Dose effects of propofol on hemodynamic and cytokine responses to endotoxemia in rats. *Journal of Anesthesia*. 2005;19(1):40-44. <https://doi.org/10.1007/s00540-004-0267-z>
 42. Hsu H-T, Tseng Y-T, Hsu Y-Y, Cheng K-I, Chou S-H, Lo Y-C. Propofol attenuates lipopolysaccharide-induced reactive oxygen species production through activation of Nrf2/GSH and suppression of NADPH oxidase in human alveolar epithelial cells. *Inflammation*. 2015;38(1):415-423. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0046-4>
 43. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T, Hashimoto H, Matsuki A. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1999;91(1):187-197. <https://doi.org/10.1097/0000542-199907000-00027>
 44. Shimizu K, Hirose M, Mikami S, Takamura K, Goi T, Yamaguchi A, Morioka K, Ichikawa T, Shigemori K. Effect of anaesthesia maintained with sevoflurane and propofol on surgical site infection after elective open gastrointestinal surgery. *The Journal of Hospital Infection*. 2010;74(2):129-136. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.10.011>
 45. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(5):1221-1227. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.030>
 46. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yan-ey CW. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary. *Circulation*. 2007;116(17):1971-1996. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185700>
 47. Jakobsen C-J, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2007;21(5):664-671. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2007.03.002>
 48. Sayed S, Idriss NK, Sayyid HG, Ashry AA, Rafat DM, Mohamed AO, Blann AD. Effects of propofol and isoflurane on haemodynamics and the inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *British Journal of Biomedical Science*. 2015;72(3):93-101. <https://doi.org/10.1080/09674845.2015.11666803>
 49. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijesundera DN. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2014;130(24):278-333. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000106>
 50. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, Lembo R, Gazivoda G, Likhvantsev VV, Lei C, Lozovskiy A, Di Tomasso N, Bukamal NAR, Silva FS, Bautin AE, Ma J, Crivellari M, Farag AMGA, Uvaliev NS, Carollo C, Pieri M, Kunstýř J, Wang CY, Belletti A, Hajjar LA, Grigoryev EV, Agrò FE, Riha H, El-Tahan MR, Scandroglio AM, Elnakera AM, Baiocchi M, Navalesi P, Shmyrev VA, Severi L, Hegazy MA, Crescenzi G, Ponomarev DN, Brazzi L, Arnoni R, Tarasov DG, Jovic M, Calabrò MG, Bove T, Bellomo R, Zangrillo A, MYRIAD Study Group. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1214-1225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816476>
 51. Ren S-F, Yu H, Guo Y-Q, Yu H. Inhalation versus intravenous anesthesia for adults undergoing heart valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiologica*. 2019;85(6):665-675. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13377-9>
 52. Wu Z-F, Lee M-S, Wong C-S, Lu C-H, Huang Y-S, Lin K-T, Lou Y-S, Lin C, Chang Y-C, Lai H-C. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(5):932-941. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002357>
 53. Enlund M, Berglund A, Andreasson K, Cicek C, Enlund A, Bergkvist L. The choice of anaesthetic-sevoflurane or propofol and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2014;119(3):251-261. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.922649>
 54. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2016;69(2):126-132. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.2.126>
 55. Zheng X, Wang Y, Dong L, Zhao S, Wang L, Chen H, Xu Y, Wang G. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on gastric cancer: a retrospective study. *OncoTargets and Therapy*. 2018;11:1141-1148. <https://doi.org/10.2147/OTT.S156792>
 56. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B, Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2019;66(5):546-561. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01330-x>
 57. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: A retrospective analysis. *Anesthesiology*. 2016;124(1):69-79. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000936>

58. Soltanizadeh S, Degeet TH, Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: A systematic review. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;42:19-25.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.08.001>
59. Vogelaar FJ, Abegg R, van der Linden JC, Cornelisse HGJM, van Dorsten FRC, Lemmens VE, Bosscha K. Epidural analgesia associated with better survival in colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(8):1103-1107.
<https://doi.org/10.1007/s00384-015-2224-8>
60. Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2010;64(9):583-588.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2010.03.006>
61. Yang S-C, Chung P-J, Ho C-M, Kuo C-Y, Hung M-F, Huang Y-T, Chang W-Y, Chang Y-W, Chan K-H, Hwang T-L. Propofol inhibits superoxide production, elastase release, and chemotaxis in formyl peptide-activated human neutrophils by blocking formyl peptide receptor 1. *Journal of Immunology*. 2013;190(12):6511-6519.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202215>
62. Huang H, Benzonana LL, Zhao H, Watts HR, Perry NJS, Bevan C, Brown R, Ma D. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *British Journal of Cancer*. 2014;111(7):1338-1349.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.426>
63. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Reviews*. 2017;36(1):159-177.
<https://doi.org/10.1007/s10555-016-9647-8>
64. Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol. *Journal of Anesthesia*. 2011;25(4):569-575.
<https://doi.org/10.1007/s00540-011-1163-y>
65. He F-Y, Feng W-Z, Zhong J, Xu W, Shao H-Y, Zhang Y-R. Effects of propofol and dexmedetomidine anesthesia on Th1/Th2 of rat spinal cord injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21(6):1355-1361.
66. Yuki K, Astrof NS, Bracken C, Soriano SG, Shimaoka M. Sevoflurane binds and allosterically blocks integrin lymphocyte function-associated antigen-1. *Anesthesiology*. 2010;113(3):600-609.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e89a77>
67. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113:56-62.
<https://doi.org/10.1093/bja/aeu200>

Поступила 25.03.2021

Received 25.03.2021

Принята к печати 18.05.2021

Accepted 18.05.2021

Боль в гематологии: современные принципы обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови

© О.К. ЛЕВЧЕНКО, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Боль в гематологии распространена, многолика и зачастую трудно купируемая. Лечение боли у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) остается сложным вопросом, решение которого требует комплексного подхода, совершенствования уже имеющихся знаний и возможностей, а также развития новых путей преодоления боли. В работе представлен опыт изучения боли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за последнее десятилетие. Представлены основные принципы лечения боли у пациентов с ЗСК. Разработан дифференцированный и индивидуальный подход к терапии с учетом коагуляционного статуса пациента и особенностей патогенеза гематологического заболевания.

Ключевые слова: боль, гематология, гипокоагуляция, тромбоцитопения, гиперкоагуляционный синдром.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Левченко О.К. — <https://orcid.org/0000-0003-1425-4370>; e-mail: levchenkokp@rambler.ru

Савченко В.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Автор, ответственный за переписку: Левченко О.К. — e-mail: levchenkokp@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Левченко О.К., Савченко В.Г. Боль в гематологии: современные принципы обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:80–85. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105180>

Pain in hematology: modern principles of pain relief in patients with blood disorders

© О.К. LEVCHENKO, V.G. SAVCHENKO

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Pain in hematology is common, multifaceted and often difficult for relief. Pain management in patients with blood disorders is still a complex issue requiring an integrated approach, improvement of available knowledge and treatment options and development of new techniques for pain relief. The authors report their own experience in study of pain at the National Medical Research Center of Hematology over the past decade. The basic principles of pain management in patients with blood disorders are presented. The authors developed a differentiated and individualized approach to therapy considering patient coagulation status and features of blood disease pathogenesis.

Keywords: pain, hematology, hypocoagulation, thrombocytopenia, hypercoagulable syndrome.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Levchenko O.K. — <https://orcid.org/0000-0003-1425-4370>; e-mail: levchenkokp@rambler.ru

Savchenko V.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Corresponding author: Levchenko O.K. — e-mail: levchenkokp@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Levchenko OK, Savchenko VG. Pain in hematology: modern principles of pain relief in patients with blood disorders. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestezjologiya i Reanimatologiya*. 2021;5:80–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105180>

Обеспечение адекватного обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) — актуальная проблема, однако недостаточно освещенная в медицинской литературе. Отсутствие налаженной противоболевой службы в гематологии можно объяснить тем, что эта специальность основана сравнительно недавно: самые известные гемато-

логические центры созданы в центральных городах России в 1960–1970 гг. [1]. В то же время и в других областях медицины наблюдается неадекватное обезболивание [2]. Весьма обнадеживающим и перспективным представляется тот факт, что область знаний о боли постоянно расширяется, возникает более глубокое понимание патофизиологии боли,

появляются достижения в области фармакологических и нефармакологических методов анальгезии [3]. Тщательная оценка и надлежащим образом организованное лечение боли являются неотъемлемой частью высококачественной медицинской помощи [4]. Трудности купирования боли у пациентов с ЗСК связаны с ограничениями в выборе препаратов и методов обезболивания, тяжестью этих заболеваний и высоким риском развития осложнений [5].

Боль у пациентов с ЗСК может являться как проявлением самого недуга (деструкция кости, сдавление опухоли, инфекция, тромбоз, асептический некроз и другие) и/или паранеопластического синдрома (артралгии, нейропатии, миопатии), так и осложнением химиотерапевтического лечения (мукозит, полинейропатия, миалгия, асептический некроз и т.д.). Кроме того, боль в гематологической клинике встречается при иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы) и/или при проведении хирургического лечения (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отеки) и/или воздействию лучевой терапии (дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.) [6].

Основные принципы оказания противоболевой помощи пациентам с ЗСК основаны на использовании классической «трехступенчатой» схемы, рекомендованной ВОЗ (назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли и опиоидов при сильной боли) [7], однако многочисленные особенности гематологических заболеваний обуславливают определенные ограничения и противопоказания, которые представлены ниже. Важные принципы терапии боли в гематологии — превентивное обезболивание и использование мультимодальной анальгезии: одновременный прием нескольких препаратов с разными механизмами действия, коанальгетиков для достижения максимального обезболивающего эффекта с учетом патофизиологической основы боли [5]. При разработке схем обезболивания пациентов с ЗСК следует учитывать предпочтительные пути доставки лекарств. Принимая во внимание особенности гематологических заболеваний, внутримышечное введение анальгетиков и использование регионарной анальгезии противопоказано большинству пациентов из-за высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертываемости крови и глубокой нейтропении. Предпочтительно использовать неинвазивные формы препаратов, при необходимости парентерального введения — возможно подкожное или внутривенное введение [6].

Помимо знания особенностей течения заболевания, чрезвычайно важно при назначении обезболивания у пациентов с ЗСК учитывать коагуляционный статус пациента. Выбор анестетиков и анальгетиков у пациентов с гипо- и гиперкоагуляцией будет различным. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание представляют сложную проблему, так как многие препараты, применяемые для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов. Среди ингаляционных анестетиков это, в первую очередь, галотан (вызывает необратимую дезагрегацию тромбоцитов), а также азота закись и современные ингаляционные анестетики, из препаратов для внутривенной анестезии — тиопентал натрия и пропофол. Миорелаксанты и наркотические анальгетики не оказывают существенного влияния на систему гемостаза [8]. Значительно осложняет проведение анестезии и анальгезии тот факт, что применение регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) и использование нестероидных

противовоспалительных препаратов (НПВП) противопоказаны у пациентов с нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, гипокоагуляция), а также с нейтропенией в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений [9].

Далее представлены особенности противоболевой помощи пациентам с различными заболеваниями/состояниями системы крови.

Обезболивание пациентов с дефицитом факторов свертывания крови

Гемофилия — это врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное дефицитом фактора свертывания крови VIII или фактора IX [6]. Текущий «золотой стандарт» профилактики геморрагических осложнений, в частности, гемартрозов — внутривенная инфузия недостающего фактора свертывания крови с раннего детства. У пациентов с гемофилией наиболее интенсивно поражаются коленные, голеностопные, локтевые суставы [9]. К сожалению, первичная профилактика недостаточно эффективна, и все еще возникают костно-мышечные осложнения. Более того, в мире 25—30% больных гемофилией не имеют доступа к первичной профилактике из-за ее высокой стоимости [10]. В настоящее время появилась возможность эндопротезирования крупных суставов, что существенно улучшило качество жизни больных гемофилией. Лечение таких пациентов должна заниматься хорошо скоординированная многопрофильная команда, в которую входят гематологи, хирурги, травматологи-ортопеды, реабилитологи и специалисты по лечению боли [11]. У больных гемофилией проблема обезболивания стоит особенно остро в связи с ограничениями использования регионарных методов анестезии и НПВП. Основой лечения острой боли у пациентов с гемофилией является незамедлительное введение препарата фактора VIII или IX и остановка кровотечения [6]. Всемирная федерация гемофилии рекомендует использовать ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [9]. Существенным достоинством этих препаратов является отсутствие у них антитромбоцитарного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только ЦОГ-1. Ингибиторы ЦОГ-2 не превосходят традиционные неселективные НПВП по своей противовоспалительной активности, но обеспечивают большую безопасность применения у пациентов с гипокоагуляцией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [12]. Всемирная федерация гемофилии также допускает применение парацетамола [9]. По данным проводимых в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России исследований показателей гемостаза, парацетамол не оказывает влияния на состояние гемостаза и может безопасно применяться у пациентов с гемофилией и гипокоагуляционными состояниями другого генеза [13]. Одним из тяжелых побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность [14]. Учитывая высокий процент гепатита (вследствие частых гемотрансфузий) среди больных гемофилией, при использовании парацетамола следует не только соблюдать дозы и сроки применения, но и контролировать функцию печени. Необходимо учитывать нефротоксичность описанных выше препаратов, особенно при их сочетании и длительном использовании [15].

По опыту ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, перспективным у больных гемофилией представляется метод раневой анальгезии, заключающийся в установке специального многоперфорированного катетера для продленного введения местного анестетика в хирургическую рану [16].

Обезболивание пациентов с тромбоцитопенией

Одним из этапов лечения гематологических заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, различные виды лимфом и лейкозов, хронические миелопролиферативные заболевания и другие), зачастую является спленэктомия [6]. Хирургические вмешательства у гематологических пациентов сопряжены с высоким риском развития геморрагических осложнений. В периоперационном периоде показаны анальгетики, не влияющие на систему гемостаза: парацетамол, нефопам, опиоиды [5]. При применении парацетамола особое внимание уделяется уровню тромбоцитов, поскольку описаны случаи индуцированной им тромбоцитопении [17].

Противопоказано применение у пациентов с тромбоцитопенией неселективных НПВП. Ацетилсалициловая кислота индуцирует необратимое воздействие на ЦОГ-1: дезагрегация тромбоцитов наблюдается в течение всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней) [18]. Несмотря на то что остальные неселективные НПВП подавляют ЦОГ тромбоцитов временно, возможно развитие тяжелых геморрагических осложнений у пациентов с исходной гипокоагуляцией [19].

Многие гематологические пациенты с тромбоцитопенией на различных этапах лечения получают терапию глюкокортикостероидами (ГКС), в некоторых случаях с развитием осложнений в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии [6]. Таким пациентам нежелательно назначение и селективных НПВП, учитывая вызываемые ими кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) [20]. Не рекомендуется резко прерывать введение ГКС в интра- и послеоперационном периоде у пациентов, длительно получающих терапию последними. Как показал опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, использование ГКС в схеме периоперационной анальгезии с парацетамолом и наркотическим анальгетиком существенно уменьшает интенсивность боли и снижает расход опиоидов [21]. Тем не менее назначение ГКС должно быть обоснованным, так как повышает риск развития инфекционных осложнений, вызывая иммуносупрессию [22].

Неопиоидный анальгетик нефопам можно рассматривать как компонент мультимодальной анальгезии у пациентов с гипокоагуляцией [5]. Негативное воздействие на гемостаз и слизистую желудка, как и у НПВП, у данного препарата не описано, в то же время нет описания применения нефопам у гематологических больных, его возможного влияния на гемостаз [23]. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, нефопам не влияет на плазменный и тромбоцитарный гемостаз, по анальгетическому эффекту примерно равен парацетамолу, однако способен вызывать такие побочные эффекты, как тахикардия и жажда [21].

Особенности болевого синдрома при гиперкоагуляционном синдроме

Гиперкоагуляционный синдром — состояние повышенной предрасположенности к тромбообразованию, с клиническими и лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией свертывающей системы крови, угнетением фибринолиза, но без острого тромбоза [24]. Возможными причинами развития гиперкоагуляционного синдрома могут являться мутации в генах тромбофилии, гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия, недостаток протеина C/S, дефицит антитромбина III, антифосфо-

липидный синдром, воспалительные процессы (хронические и острые длительные), травмы, заболевания печени, онкогематологические заболевания, ожирение, гиподинамия, обезвоживание, гипоксия и другие. Гиперкоагуляционный синдром протекает без специфической клинической картины, однако симптомы могут включать преходящее головокружение, головную боль (обычно напоминающую мигрень, боль в икроножных мышцах, парестезии в конечностях) [25]. Многие пациенты с подобными жалобами безуспешно наблюдаются у разных специалистов, необоснованно принимают различные анальгетики, притом что единственно верным назначением в данном случае является терапия антикоагулянтами [26].

Особенности анальгезии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — гетерогенная группа (три центральных нозологии: истинная полицитемия, первичный миелофиброз и эссенциальная тромбоцитемия) нарушений системы крови клонального происхождения с избыточной пролиферацией миелоидных клеток костного мозга, несущих специфические мутации [27]. Картина боли при МПЗ весьма разнообразна: цефалгии, абдоминалгии, артралгии, эритромелалгии (состояние, вызванное повышенной вязкостью крови, внутрисосудистой гиперагрегацией тромбоцитов и воспалением артериол), почечные колики [6]. Особенностью клинической картины МПЗ являются тяжелые нарушения гемостаза, которые могут проявляться тромбозами, объясняющимися болевой синдромом, и кровотечениями [28]. Как правило, столь разнообразная клиническая форма и редкость заболевания приводят к трудностям диагностики, подвергают пациента длительным скитаниям по лечебным заведениям, полипрагмазии, бесконтрольному и безуспешному, порой опасному, применению анальгетиков. Использование неселективных НПВП может спровоцировать у этой категории пациентов желудочно-кишечные кровотечения [19]. Не показано также использование группы НПВП ингибиторов ЦОГ-2, принимая во внимание высокий риск тромботических осложнений, высокую частоту артериальной гипертензии у пациентов с МПЗ [20]. Все инвазивные методики обезболивания также противопоказаны в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений [6]. Назначение гепатотропных анальгетиков (парацетамол, флупиртин, метамизол) противопоказано в связи с наличием у пациентов с такой патологией печеночной недостаточности, развивающейся на фоне тромбоза сосудов брюшной полости (особенно при синдроме Бадда—Киари) [14]. Таким образом, у пациентов с МПЗ назначение анальгетической терапии должно быть тщательно обоснованным и кратковременным во избежание дальнейших осложнений. При обнаружении тромбозов вен брюшной полости необходимо обследование на наличие точечной мутации V612F в гене *JAK2* (в случае отрицательного результата — мутации в генах *CALR* и *MPL*) и скрининг на тромбофилию [6]. С учетом патогенеза развития болевого синдрома единственным адекватным, в том числе с точки зрения обезболивания, будет патогенетическое лечение (антикоагулянты, антиагреганты, циторедуктивная терапия) [29].

Особенности анальгезии при порфирии

Порфирия — группа наследственных заболеваний, вызванных нарушением активности различных ферментов

биосинтетической цепи гема [6]. В дебюте характерны абдоминалгии, боль в конечностях и поясничном отделе позвоночника. Интенсивная боль в животе имитирует «острый живот», что может привести к операциям, резко ухудшающим состояние пациента [30]. По мере того как заболевание прогрессирует, появляется поражение черепных нервов, присоединяются острая сенсомоторная полинейропатия: гипо- и гиперестезии, парезы и параличи, которые приводят к иммобилизации, развитию пролежней. Острая стадия характеризуется психической неустойчивостью, неадекватностью, галлюцинациями и судорогами [31]. При порфирии необходимо лечение болевого синдрома с учетом существующих ограничений по применению анальгетиков. Основным механизмом действия порфириногенных факторов связан с повышенной потребностью в синтезе цитохрома P 450 или других гемопротеинов и, как следствие, интенсификацией синтеза гема, что в условиях недостаточной активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема проявляется накоплением токсичных концентраций порфиринов и развитием острого приступа порфирии [32]. В соответствии с Российским регистром лекарственных средств среди обезболивающих, применяемых у пациентов с измененным метаболизмом порфиринов, есть препараты, которые при порфирии:

- разрешены: парацетамол, габапентин, тримеперидин;
- неоднозначны для применения (препараты следует применять с осторожностью и по возможности не применять): дулоксетин, венлафаксин, мелоксикам, трамадол;
- запрещены: метамизол натрия, напроксен, кетопрофен, ибупрофен, морфин, кодеин (кодеин+парацетамол), лидокаин, карбамазепин, amitriptilin [33].

Особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией плазматических клеток костного мозга, присутствием моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке и/или моче и остеолитическими поражениями костей [6]. Боль у пациентов с ММ обусловлена специфическим остеодеструктивным процессом, спонтанными патологическими переломами, вызванными инфильтрацией костного мозга и костей плазматическими клетками опухоли. Боль у этой категории пациентов настолько интенсивна, что приводит к неподвижности и инвалидизации. Тяжелые полинейропатии возможны вследствие специфической химиотерапии, особенно бортезомибом, талидомидом и винкристином [34]. При отсутствии каких-либо противопоказаний терапия невропатической боли (НБ) у гематологического пациента проводится согласно утвержденным рекомендациям по лечению НБ [35]. В качестве адъювантных анальгетиков можно рассматривать бисфосфонаты (золедроновая кислота, памидроновая кислота, клодроновая кислота) и моноклональные антитела (деносумаб) [36].

Особенности боли при болезни Гоше

Болезнь Гоше — наследственное заболевание, характеризующееся дефектом фермента глюкоцереброзидазы, обуславливающим накопление глюкоцереброзида в различных органах (селезенка, печень, почки, легкие, костный мозг) [37]. Лечение заключается в назначении пожиз-

ненной заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой. Боль — один из наиболее ярких симптомов при этой патологии, она обусловлена повреждением трубчатых костей, появлением костных кризов (боль в костях), ограниченной подвижностью суставов, вызванной асептическим некрозом, и патологическими переломами [38]. Подход к назначению анальгетической терапии основан на том, что боль чаще всего имеет смешанный характер: ноцицептивная и периферическая нейропатическая [39].

Особенности болевого синдрома при серповидно-клеточной анемии

Серповидно-клеточная болезнь (СКБ) — группа состояний (включая серповидноклеточную анемию, талассемию), обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина [40]. Видоизмененные (серповидные) эритроциты окклюдуют микроциркуляторное русло, вызывают острую и хроническую ишемию тканей, что проявляется острой болью различной локализации (болевого криз): оссалгии, напоминающие боль при остеомиелите, и артралгии, сопровождающиеся повышением температуры, в раннем возрасте могут случаться головные боли с неврологическими проявлениями, дактилит, приапизм и другие. Анальгезия проводится с учетом патогенеза заболевания и общепринятых принципов обезболивания [41].

Боль, обусловленная применением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) — один из основных препаратов в гематологии, применяемых для увеличения количества нейтрофилов и макрофагов при фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии, нормализующий противомикробный ответ [42]. При применении Г-КСФ может возникать боль в костях, вызванная ускоренной мобилизацией клеток крови из костного мозга. При рутинном применении Г-КСФ во время химиотерапии болевой синдром, как правило, неинтенсивный, в основном купируется НПВП [43]. При применении Г-КСФ в процессе мобилизации клеток при проведении аутологичной трансплантации костного мозга/стволовых клеток зачастую требуется обезболивание наркотическими анальгетиками [44].

Контролируемая пациентом анальгезия с применением опиоидных анальгетиков при заболеваниях системы крови

Контролируемая пациентом анальгезия (КПА) в настоящее время широко применяется во многих странах мира и ассоциируется с лучшими показателями лечения боли [45]. КПА проводят с использованием программируемого шприцевого насоса с настраиваемыми врачом параметрами безопасности: болюс — одномоментное введение анальгетика и локаут — интервал (время блокировки насоса между введениями). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2015 г. успешно применяется метод КПА морфином у пациентов в послеоперационном периоде и у больных с тяжелыми болевыми синдромами, а также при других состояниях, сопровождающихся интенсивной болью (в частности, у пациентов с мукозитами ротовой полости, при оказании паллиативной помощи). Основное преимущество заключается в том, что данный вид обезболивания

повышает качество оказания противоболевой помощи, позволяет пациенту самому проводить анальгезию, не дожидаясь прихода медперсонала. Своевременное введение анальгетика предотвращает развитие интенсивной, трудно купируемой боли.

Таким образом, боль у пациентов с ЗСК распространена, многолика и зачастую трудно излечима. Причиной

этому является многогранность патогенеза возникновения боли. Основной задачей специалиста по боли в гематологии является дифференцированный подход и назначение индивидуальных схем обезболивания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Воробьев А.И., Лорие Ю.И. *Новое в гематологии*. М.: Медицина; 1974. Vorob'ev AI, Lorie JuI. *Novoe v gematologii*. M.: Medicina; 1974. (In Russ.).
- Patrick PA, Rosenthal BM, Iezzi CA, Brand DA. Timely pain management in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2015;48(3):267-273. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.09.009>
- Организация противоболевой помощи в Российской Федерации. Методические материалы Российского общества по изучению боли. М.: Медиа Сфера; 2020. *Organizatsiya protivobolevoj pomoshchi v Rossijskoj Federacii. Metodicheskie materialy Rossijskogo obshchestva po izucheniju boli*. M.: Media Sfera; 2020. (In Russ.).
- Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.11 №323-ФЗ (статья 10). Federal'nyj zakon «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii» ot 21.11.11. №323-FZ (stat'ya 10). (In Russ.).
- Левченко О.К., Шулуто Е.М. *Гемофилия и боль*. М.: Гематологический научный центр РАМН; 2015. Levchenko OK, Shulutko EM. *Gemofiliya i bol'*. M.: Gematologicheskij nauchnyj centr RAMN; 2015. (In Russ.).
- Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. М.: Практика; 2018. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanij sistemy krovi*. Pod red. Savchenko V.G. M.: Praktika; 2018. (In Russ.).
- Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2019;9(3-2):685-703. Kogoniya LM, Voloshin AG, Novikov GA, Sidorov AV. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO*. 2019;9(3-2):685-703. (In Russ.).
- Бутров А.В., Городецкий В.М. *Общая анестезия при заболеваниях системы крови*. М.: Издательство Университета дружбы народов; 1986. Butrov AV, Gorodetskij VM. *Obshchaya anesteziya pri zabolevaniyah sistemy krovi*. M.: Izdatel'stvo Universiteta druzhby narodov; 1986. (In Russ.).
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):1-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
- Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2011;18(3):115-119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02709.x>
- Rodriguez-Merchan EC. What's New in Orthopedic Surgery for People with Hemophilia. *The Archives of Bone and Joint Surgery*. 2018;6(3):157-160. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2018.31570.1825>
- Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(6):1592-1601. <https://doi.org/10.1002/art.27412>
- Шулуто Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М., Гемджян Э.Г., Коняшина Н.И., Кречетова А.В. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):56-61. Shulutko EM, Levchenko OK, Gorodetskij VM, Gemdzhjan JeG, Konjashina NI, Krechetova AV. Anesthesia of patients with hemophilia during orthopedic operations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):56-61. (In Russ.).
- O'Grady JG. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2005;42(6):1252-1254. <https://doi.org/10.1002/hep.20988>
- Шилов Е.М. *Нефрология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Shilov EM. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii*. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
- Левченко О.К., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Раневая анальгезия у больного гемофилией при высокотравматичной операции. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):82-85. Levchenko OK, Polyanskaya TU, Zorenko VY, Galstian GM. Wound analgesia in a patient with hemophilia in a highly traumatic operation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(7):82-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890782-85>
- Bougie DW, Benito AI, Sanchez-Abarca LI, Torres R, Birenbaum J, Aster RH. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood*. 2007;15(8):3608-3609. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-063941>
- Lee J, Kim JK, Kim JH, Dunuu T, Park SH, Park SJ, Kang JY, Choi RK, Hyon MS. Recovery Time of Platelet Function after Aspirin Withdrawal. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2014;76:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.02.002>
- Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01453.x>
- Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, Schneeweiss S, Setoguchi S, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Analyses to Determine Cardiovascular Risk Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Coxibs in Specific Patient Groups. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59(8):1097-1104. <https://doi.org/10.1002/art.23911>
- Левченко О.К., Шулуто Е.М., Гемджян Э.Г., Городецкий В.М. Тромбоцитопения и послеоперационное обезболивание. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(5):27-32. Levchenko OK, Shulutko EM, Gemjan EG, Gorodetsky VM. Thrombocytopenia and postoperative analgesia. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;59(5):27-32. (In Russ.).
- Виноградова М.А., Клясова Г.А., Трушина Е.Е., Устинова Е.Н., Михайлова Е.А. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(4):16-21. Vinogradova MA, Klyasova GA, Trushina EE, Ustinova EN, Mikhailova EA. Infectious complications at the debut of aplastic anemia. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2007;52(4):16-21. (In Russ.).
- Moon JY, Choi SS, Lee SY, Lee MK, Kim JE, Lee JE, Lee SH. The effect of nefopam on postoperative fentanyl consumption: A randomized, double-blind study. *Korean Journal of Pain*. 2016;29(2):110-118. <https://doi.org/10.3344/kjp.2016.29.2.110>
- Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116-122. Vorobiev AI, Vasiliev SA, Gorodetskiy VM, Shevelev AA, Gorgidze LA, Kremenetskaya OC, Shklovskiy-Kordi NE. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;61(3):116-122. (In Russ.).
- Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36-48. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2015;2(1):36-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>

26. Левченко О.К., Кумскова М.А., Зозуля Н.И. Боль как изолированный симптом при гиперкоагуляционном синдроме. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(6):33-37. Levchenko OK, Kumskova MA, Zozulya NI. Pain as isolated symptom in the hypercoagulation syndrome. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2019;12(6):33-37. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(6\).33-37](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(6).33-37)
27. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Голенков А.К., Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Капланов К.Д., Ломаиа Е.Г., Мартынкевич И.С., Морозова Е.В., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Сударинов А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, первичный миелофиброз) (редакция 2018). *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(3):275-315. Melikjan AL, Kovrigina AM, Suborceva IN, Shuvaev VA, Afanas'ev BV, Ageeva TA, Bajkov VV, Vinogradova OYu., Golenkov AK, Gricev SV, Zarickij AYU, Kaplanov KD, Lomaia EG, Martynkevich IS, Morozova EV, Pospelova TI, Sokolova MA, Sudarikov AB, Turkina AG, Shatohin YuV, Savchenko VG, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(3):275-315. (In Russ.). <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.51.88.001>
28. Kalala F, Mamara A, Ioannou M, Speletas M. Transient ischemic attacks as the first presentation of JAK2-V617F positive chronic myeloproliferative neoplasm. *Hematology Reports*. 2012;4(2):e12. <https://doi.org/10.4081/hr.2012.e12>
29. Левченко О.К., Соколова М.А., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г. Абдоминальный болевой синдром как манифестация миелолипролиферативного заболевания. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):20-24. Levchenko OK, Sokolova MA, Gemdzhyan EG, Savchenko VG. Abdominal pain syndrome as a manifestation of myeloproliferative disease. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2020;18(2):20-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201802120>
30. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(3):35-39. Pustovoyt YaS, Galstyan GM, Savchenko VG. Diagnostic role of some syndromes and symptoms in the semeiotics of acute porphyrias. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(3):35-39. (In Russ.).
31. Яцков К.В., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Глухова Т.Е., Пустовойт Я.С. Интенсивная терапия осложнений острой порфирии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(4):37-42. Yatskov KV, Gorodetskiy VM, Shulutko EM, Glukhova TE, Pustovoyt YaS. Intensive care of complicated acute porphyria. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015;60(4):37-42. (In Russ.).
32. Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. *Национальные клинические рекомендации*. М. 2018. Pustovoyt YaS, Kravchenko SK, Shmakov RG, Savchenko VG. *Diagnostika i lechenie ostryykh porfirii. Nacional'nye klinicheskie rekomendatsii*. М. 2018. (In Russ.).
33. Пустовойт Я.С., Суринов В.Л., Зингерман Б.В., Гордидзе Л.А., Гемджян Э.Г., Галстян Г.М. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(3):38-43. Pustovoyt YaS, Surin VL, Zingerman BV, Gordidze LA, Gemdzhyan EG, Galstyan GM. The Russian register of drugs used in patients with porphyrin metabolism disorders. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60(3):38-43. (In Russ.).
34. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В., Капланов К.Д., Моторин Д.В., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Скворцова Н.В., Соловьев М.В., Урнова Е.С., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1, suppl 2). Mendeleva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, Rekhtina IG, Darskaya EI, Gal'tseva IV, Kaplanov KD, Motorin DV, Samojlova OS, Semochkin SV, Skvortsova NV, Solov'ev MV, Urnova ES, Savchenko VG. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1, suppl 2). (In Russ.).
35. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Бальязин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древал О.Н., Евсеев М.А., Загоруйко О.И., Исагулян Э.Д., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российской ассоциации по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;58(4):5-41. Davydov OS, Yahnno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Abuzarova GR, Amelin AV, Balyazin VA, Barancevich ER, Barinov AN, Barulin AE, Bel'skaya GN, Bykov YuN, Danilov AB, Doronina OB, Dreval' ON, Evseev MA, Zagoruk'ko OI, Isagulyan ED, Kalinskij PP, Karakulova YuV, Karateev AE, Kopenkin SS, Kurushina OV, Medvedeva LA, Parfenov VA, Sergienko DA, Stokov IA, Habiroy FA, Shirokov VA. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2018;58(4):5-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
36. Манзюк Л.В., Баргова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3):512-520. Manzjuk LV, Bagrova SG, Kopp MV, Kutukova SI, Semiglazova TJU. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennyye opuholi*. 2018;8(3):512-520. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-512-20>
37. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(2):196-199. Lukina EA. Gaucher disease: up-to-date diagnostics and treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009;2(2):196-199. (In Russ.).
38. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015;12(2):157-164. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.157>
39. Devigili G, De Filippo M, Ciana G, Dardis A, Lettieri C, Rinaldo S, Macor D, Moro A, Eleopra R, Bembi B. Chronic pain in Gaucher disease: skeletal or neuropathic origin? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0700-7>
40. Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Цветаева Н.В. Серповидно-клеточная болезнь. *Клинические рекомендации*. 2016. Smetanina NS, Spiridonova EA, Cvetaeva NV. *Serpovidno-kletchnaya bolezni. Klinicheskie rekomendatsii*. 2016. (In Russ.).
41. Gupta K, Jahagirdar O, Gupta K. Targeting pain at its source in sickle cell disease. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018;315(1):104-112. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00021.2018>
42. Bittencourt H, Rocha V, Filion A, Ionescu I, Herr AL, Garnier F, Ades L, Esperou H, Devergie A, Ribaud P, Socie G, Gluckman E. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;36(5):431-435. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705072>
43. Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2006;28;174(7):927-933. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051322>
44. Carvalho TT, Mizokami SS, Ferraz CR, Manchope MF, Borghi SM, Fattori V, Calixto-Campos C, Camilios-Neto D, Casagrande R, Verri WA Jr. The granulopoietic cytokine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces pain: analgesia by rutin. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1285-1296. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00591-8>
45. Abrolat M, Eberhart LJ, Kalmus G, Koch T, Nardi-Hiebl S. Patient-controlled Analgesia (PCA): an Overview About Methods, Handling and New Modalities. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 2018;53(4):270-280. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104665>

Поступила 20.04.2021

Received 20.04.2021

Принята к печати 24.05.2021

Accepted 24.05.2021

Кетамин. Современная история длиной в 50 лет

© К.Э. ДИАСАМИДЗЕ, Г.М. МИШИН, М.А. ЧИТОРЕЛИДЗЕ, М.Ф. АБАДЖЯН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кетамин был создан в 1962 г. и получил широкое международное признание благодаря отличным свойствам быстродействующего анестетика. Через несколько десятилетий появление новых внутривенных и ингаляционных анестетиков, а также мощных синтетических опиоидных анальгетиков короткого действия привело к заметному снижению его потребления в развитых странах. Активные исследования в области блокады NMDA-рецептора (глутамат N-метил D-аспартат кальциевого канала) в конце XX века установили, что кетамин является его неконкурентным антагонистом прямого действия. Это привело к изменению парадигмы в лечении периоперационной и других категорий боли и возвращению кетамина в качестве «антигиперальгезирующего» препарата. Сегодня интерес к кетамину продолжается. Спустя более чем 50 лет кетамин возвращается в клиническую практику экономически развитых стран. В статье обобщен международный и отечественный опыт применения кетамина в хронологическом аспекте, представлены современные рекомендации по применению кетамина для лечения острой боли.

Ключевые слова: диссоциативная анестезия, NMDA-рецептор, опиоид-индуцированная гиперальгезия, современная мультимодальная анальгезия, консенсус.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Диасамидзе К.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-0691-3498>; e-mail: kakhberdiasamidze@yahoo.com

Мишин Г.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2604-2762>

Читорелидзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0848-6899>

Абаджян М.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-1047-3787>

Автор, ответственный за переписку: Диасамидзе К.Э. — e-mail: kakhberdiasamidze@yahoo.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Диасамидзе К.Э., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А., Абаджян М.Ф. Кетамин. Современная история длиной в 50 лет. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;5:86–92. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105186>

Ketamine. A 50-year modern history

© K.E. DIASAMIDZE, G.M. MISHIN, M.A. CHITORELIDZE, M.F. ABADZHYAN

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Ketamine was developed in 1962 and has received wide international recognition for its excellent properties as a fast-acting anesthetic. Several decades later, emergence of new intravenous and inhalation anesthetics, as well as powerful short-acting synthetic opioid analgesics led to a noticeable decrease in consumption in ketamine in the developed countries. Active research of NMDA receptor blockade (glutamate N-methyl D-aspartate calcium channel) in the late 20th century years established that ketamine is its non-competitive direct-acting antagonist. These data changed a paradigm in the treatment of perioperative and other categories of pain and returned ketamine as «antihyperalgesic» drug. Today, ketamine is still interesting. After more than 50 years, ketamine is returning to clinical practice in the economically developed countries. In this manuscript, the authors summarize international and domestic experience of the use of ketamine in chronological aspect and present modern indications for ketamine in acute pain management.

Keywords: dissociative anesthesia, NMDA-receptor, opioid-induced hyperalgesia, modern multimodal analgesia, consensus.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Diasamidze K.E. — <https://orcid.org/0000-0002-0691-3498>; e-mail: kakhberdiasamidze@yahoo.com

Mishin G.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2604-2762>

Chitorelidze M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0848-6899>

Abadzhyan M.F. — <https://orcid.org/0000-0003-1047-3787>

Corresponding author: Diasamidze K.E. — e-mail: kakhberdiasamidze@yahoo.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Diasamidze KE, Mishin GM, Chitorelidze MA, Abadzhyan MF. Ketamine. A 50-year modern history. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2021;5:86–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105186>

История кетамина началась с работ двух ученых из крупнейшей фармацевтической компании Parke-Davis в середине XX века (в настоящее время дочерняя компания Pfizer (Детройт, Мичиган, США)), искавших среди циклогексанинов «идеальный» анестетик с обезболивающими свойствами.

Медицинский химик V. Maddox в 1956 г. синтезировал фенциклидин [1], а фармаколог G. Chen и соавт. в 1958 г. исследовали его на животных. Во время лапаротомии у обезьян фенциклидин показал сильный анальгезирующий эффект, однако животные находились в каталепсии с открытыми глазами, а нейромышечный блок был выражен слабо. G. Chen определял каталепсию как акинетическое состояние с потерей ортостатических рефлексов, но без потери сознания, при котором конечности парализованы из-за недостаточности моторной и сенсорной функций [2].

Клинические исследования признаны успешными, и фенциклидин зарегистрировали для использования у человека под названием «Сернил». В 1958 г. первые результаты применения фенциклидина у людей опубликованы F. Greifenstein и соавт. в журнале *Anesthesia and Analgesia*. [3]. Препарат вызывал повышение уровня артериального давления, частоты дыхания и минутного объема дыхания с сохранением роговичных и гортанных рефлексов. Отмечалось наличие нистагма и повышенное слюноотделение. Из 64 пациентов, перенесших оперативное вмешательство, у 30 человек достигнуты адекватная анестезия и амнезия в течение всего периоперационного периода, но с каталептическим состоянием. Однако в 13 случаях введение «Сернила» сопровождалось развитием тяжелого и продолжительного делирия: 10 пациентов были неуправляемыми в послеоперационном периоде, а некоторые имели длительное послеоперационное восстановление (от 3 до 18 ч). При этом данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) отличались от результатов ЭЭГ после введения барбитуратов и не соответствовали записи сна [3].

В 1959 г. M. Johnstone и соавт. опубликовали свои данные в *British Journal of Anaesthesia*, обобщив, что «Сернил, несомненно, является самым мощным обезболивающим средством в современной клинической медицине». Авторы также подчеркнули, что преимуществом фенциклидина перед другими седативными и анальгетическими средствами является отсутствие угнетения сердечно-сосудистой и дыхательной функции, а также глоточного и гортанного рефлексов, возможность использования у пожилых пациентов. Однако «полезность» препарата ограничивается послеоперационным делирием, который в ряде случаев сохраняется более 12 ч после однократного введения. Авторы также описали психотические реакции у пациентов, получавших «Сернил» [4].

Таким образом, по мере накопления клинических данных становилось ясно, что фенциклидин не подходит для анестезии человека. Это способствовало поиску родственных соединений в надежде уменьшить побочные эффекты фенциклидина [5].

Один из препаратов, синтезированный в 1962 г. C. Stevens, продемонстрировал отличные свойства быстродействующего анестетика. Он выбран для испытаний на людях как CI-581 [2-(О-хлорофенил)-2-метил-амино циклогексанон] и поскольку являлся кетоном вместе с амином, назван кетамином [5].

В 1964 г. компания Parke-Davis под руководством E. Domino и профессора анестезиологии Мичиганского университета G. Corssen провела серию исследований на 20 добровольцах, заключенных в тюрьме Джексона в штате

Мичиган. Результаты показали, что кетамин являлся быстрым, эффективным и безопасным анальгетиком и анестетиком в дозах от 1,0 до 2,0 мг на 1 кг массы тела; при внутривенном введении начало действия наступало в течение 1 мин, а эффект длился от 5 до 10 мин в зависимости от использованной дозы и индивидуальных особенностей. При повторном введении не наблюдалось тахифилаксии. Угнетение дыхания было незначительным и кратковременным, также отсутствовали данные о нефро- и гепатотоксичности; вместе с тем отмечалось развитие гипертензии, тахикардии и психических реакций. Сознание восстанавливалось в течение 10 мин, хотя по данным ЭЭГ полное восстановление ритма бодрствования фиксировалось через 1–2 ч. Учитывая, что большинство добровольцев описывали свои переживания как «ощущение парения в открытом космосе» наряду с потерей чувствительности в конечностях, «разъединение сознания с телом», исследователи охарактеризовали кетамин как «диссоциативный анестетик». Позднее «диссоциативная анестезия» описана как электрофизиологическая и функциональная диссоциация между таламокортикальной и лимбической системами [6].

Фармацевтическая компания Parke-Davis запатентовала кетамин в 1966 г. для применения у человека и животных, он стал доступен по рецепту.

В 1970 г. кетамин официально одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США. После этого он получил широкое распространение и применялся повсеместно по всему миру.

Наряду с работами G. Corssen и E. Domino [7] клинические данные о применении кетамина у людей вскоре опубликовали немецкие [8], итальянские [9], японские [10], французские [11] и датские [12] исследователи.

В большинстве работ подтверждался выраженный анальгетический эффект препарата, хотя и более краткосрочный по сравнению с фенциклидином. Однако ряд исследований, в частности, применение кетамина в Британии в конце 1969 г., описан как «катастрофа», от которой препарат так и «не оправился» — галлюцинации при его использовании были выражены настолько сильно и так тяжело переносились, что пациенты отказывались от его приема, отдавая предпочтение барбитуратам [13].

В нашей стране первая статья об этом препарате «Кетамин: наркотический наркоз» опубликована в 1971 г. в журнале «Экспериментальная хирургия и анестезиология». Автор статьи заведующий лабораторией анестезиологии и реанимации института хирургии им. А.Н. Вишневского проф. Тигран Моисеевич Дарбинян представил данные литературы о «новом препарате, заслуживающем пристального внимания» [14].

Через два года, в 1973 г., группой авторов во главе с Т.М. Дарбиняном опубликованы собственные результаты применения кетамина у 150 больных, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, митрального стеноза, опухолей легких и средостения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, верхних и нижних конечностей, ожогов. Возраст больных составил от одного года до 65 лет. Авторы рекомендовали внутримышечное применение кетамина у детей для вводного наркоза, а также при операциях, не требующих релаксации; внутривенное обезболивание кетамином с сохранением спонтанной вентиляции — при кратковременных хирургических манипуляциях (10–15 мин), а в сочетании с мышечными релаксантами — взрослым больным при более длительных оперативных

вмешательствах. Оптимальной дозой кетамина для внутривенного вводного наркоза авторы считали 2 мг на 1 кг массы тела, для внутримышечного — 6 мг на 1 кг массы тела. Особо отмечено, что предварительное введение Пентамина (0,5—1,0 мг на 1 кг массы тела внутривенно) нивелирует отрицательные эффекты кетамина, уменьшая степень стимуляции гемодинамики [15].

У 98 из 150 описанных больных Р.А. Зубаревой проводилась оценка влияния кетамина на активность головного мозга и сердца по данным ЭЭГ и электрокардиограммы (ЭКГ). Картина ЭЭГ соответствовала стадии смешанных волн (преобладание θ -активности на ЭЭГ) и при внутривенном введении препарата в дозе 1—2 мг на 1 кг массы тела никогда не была более глубокой. По клинической картине эта стадия соответствовала стадии анальгезии. При внутримышечном введении у некоторых больных наблюдалась стадия глубокого наркоза (преобладание θ -активности на ЭЭГ). На ЭКГ отмечено учащение ритма, при этом изменения зубцов и интервалов ЭКГ не зарегистрированы [16].

В 1974 г. заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Московского центрального института усовершенствования врачей проф. Е.А. Дамир в соавторстве с В.С. Шароновой представили статью «Действие кетамина на гемодинамику», в которой описано использование кетамина в качестве анестетика для вводного наркоза у 53 больных гинекологического профиля в возрасте от 20 до 50 лет. Кетамин вводили внутривенно в дозе 2—2,5 мг на 1 кг массы тела. После вводного наркоза вводили Листенон, интубировали трахею и начинали ингаляцию основных анестетиков (азота закиси и эфира). Авторы изучали влияние препарата на сократительную способность миокарда (использовали методику поликардиографии по В.Л. Карпман — записывали поликардиограмму и рассчитывали фазы сердечного цикла и фазовые показатели, периферический кровоток (по данным реовазографии), объем циркулирующей крови (измеряли методом меченых Cr^{51} эритроцитов. У большинства больных длительность периода изгнания, механической систолы, общей систолы и диастолы соответствовали должным величинам. Уровень тахикардии был выше, чем после введения атропина. Введение кетамина вызывало «увеличение объема циркулирующей плазмы и объема циркулирующей крови». Авторы пришли к выводу, что подобные изменения в фазовой структуре сокращения левого желудочка подтверждали повышение сократимости миокарда и гипердинамический тип работы сердца [17].

В 1977 г. в статье «Актуальные вопросы кардиохирургии» В.И. Бураковский и Ф.Ф. Белоярцев представили опыт Института сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева АМН СССР. Авторы рекомендовали применение кетамина у больных с врожденными пороками сердца, в частности, у детей до 3 лет с тяжелыми формами тетрады Фалло, с резкой выраженной гипоксемией, артериальной гипотензией, у больных с атрезией легочной артерии, транспозицией магистральных сосудов, при которых резко обеднена периферическая циркуляция, «так как кетамин увеличивает сердечный выброс, артериальное давление и тканевой кровоток» [18].

В статье «Этапы развития хирургического обезболивания и концепции в анестезиологии» в этом же году Ф.Ф. Белоярцев обобщил опыт лаборатории анестезиологии Института сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева АМН СССР, в котором к этому времени рутинно применялись «сбалансированные варианты» центральных аналь-

гетиков: комбинации кетамина с фентанилом или морфином, фетанила с морфином и др., «не обладающие цитотоксическими эффектами и легко управляемые». Эти методы успешно применялись у больных с высоким операционным риском, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью, низким сердечным выбросом, острыми и хроническими нарушениями коронарного кровообращения, при пороках сердца, сопровождающихся тяжелой гипоксемией, миокардиальной недостаточностью [19].

В конце 70-х и начале 80-х годов прошлого века кетамин был очень популярным в Советском Союзе и, соответственно, являлся основным компонентом комбинированной анестезии. В архиве номеров флагманских журналов «Вестник академии медицинских наук СССР» и «Анестезиология и реаниматология» этого периода найдены работы по применению кетамина в хирургии легких и средостения [20, 21], в брюшной хирургии [22, 23], травматологии [24], онкологии [25] и, конечно же, в кардиохирургии [26—29].

В статьях обсуждали влияние кетамина на функции систем организма человека [25, 26, 28], показания к применению — геморрагический шок [30], болевой шок при травме [24], способы введения препарата — внутривенное капельное введение [22, 23], внутримышечное [21], эпидуральное [31].

Появление новых внутривенных (пропофол) и ингаляционных анестетиков (изофлуран, севофлуран, десфлуран), а также мощных синтетических опиоидных анальгетиков короткого действия (суфентанил, ремифентанил) и опасения по поводу так называемых «психоделических» эффектов кетамина привели к заметному снижению его потребления в развитых странах. Кроме этого, злоупотребление кетамином, появившееся во время войны во Вьетнаме и на восточном побережье США и распространившееся на фоне активного использования как в психиатрии, так и в частной практике, регистрация смертельных случаев на фоне передозировки препарата побудили включить препарат в число веществ класса III Закона США о контролируемых веществах в 1999 г. [32, 33].

В конце XX века открыт глутамат N-метил D-аспартат кальциевый канал (NMDA-рецептор) и установлено, что кетамин являлся его неконкурентным антагонистом прямого действия [34]. И это оказалось очень своевременно: появление ремифентанила неожиданно показало, что высокие концентрации опиоидов в плазме крови с коротким периодом полураспада вызывают опиоид-индуцированную гиперальгезию [35]. Вначале боль в ближайшем послеоперационном периоде расценили как результат быстрого снижения концентрации опиоида в крови. Активные исследования в области блокады NMDA-рецепторов привели к пониманию этого феномена [35]. Показано, что опиоиды наряду с вызыванием мощной анальгезии через μ -рецепторы способны открывать NMDA-рецепторы дозозависимым образом и вызывать опиоид-индуцированную гиперальгезию. Это привело к изменению парадигмы в лечении периоперационной и других категорий боли [36] и возвращению кетамина в качестве «антигиперальгезирующего» препарата [37].

Совместные усилия Американского общества регионарной анестезии и лечения боли, Американской академии лечения боли, а также Американского общества анестезиологов привели к созданию в конце 2017 г. консенсуса по применению кетамина для лечения хронической боли [38], а в 2018 г. — консенсуса по его применению для лечения острой боли [39].

Приведенные доказательные исследования в обоих консенсусах подтверждают использование кетамина как в виде монотерапии, так и в сочетании с опиоидами. Противопоказания к применению при острой и хронической боли аналогичны, этот вывод частично основан на наблюдении, что диапазоны доз одинаковы.

Наибольший интерес авторов статьи связан с современными представлениями о возможности применения кетамина в кардиохирургии, в связи с чем остановимся на основных положениях консенсуса о лечении острой боли.

Применение кетамина показано больным:

- получающим оперативное лечение, связанное с развитием выраженной послеоперационной боли в условиях желательной минимизации применения наркотических анальгетиков для ускоренного восстановления дыхательной функции — это в первую очередь верхняя абдоминальная и грудная хирургия, а также нижние брюшные, внутрибрюшные и ортопедические (конечности и позвоночник) вмешательства [40];
- толерантным или зависимым от наркотических анальгетиков. Кетамин широко используется у такой категории пациентов, однако доказательства его пользы ограничены несколькими исследованиями. В самом большом из них на сегодняшний день R. Loftus и соавт. описали снижение как 48-часовой потребности, так и потребления наркотических анальгетиков в течение 6 недель у 102 опиоидзависимых пациентов, перенесших операцию на позвоночнике и получавших в качестве интраоперационной анальгезии только кетамин [41];
- больным с синдромом обструктивного апноэ сна, имеющим высокий риск остановки дыхания на фоне периоперационного применения наркотических анальгетиков [42].

Анальгетические свойства кетамина в небольших, так называемых субанестетических, дозах признаны на протяжении десятилетий [43]. В инструкции по применению кетамина FDA (США) индукционная доза анестетика определена в диапазоне от 1 до 4,5 мг на 1 кг массы тела, в среднем 2 мг на 1 кг массы тела. Отмечается также, что он показан в качестве моноанестетика для хирургических процедур, не требующих миорелаксации [44]. Известно, что кетамин обеспечивает анальгезию при концентрациях в плазме от 100 до 200 нг/мл, что соответствует небольшой доле его содержания в плазме после доз общей анестезии (9000—5000 нг/мл) [45, 46].

Общепринятой «субанестетической» дозой кетамина, используемой в клинической практике, является доза 0,3—0,5 мг на 1 кг массы тела, введение внутривенное болюсно [47] с последующей инфузией или без нее (обычно начинают с 0,1—0,2 мг на 1 кг массы тела в час) в зависимости от продолжительности анальгезии, необходимой пациенту [41]. В исследованиях показано, что применение «субанестетической» дозы кетамина способствует снижению доз наркотических анальгетиков как в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах, включая пациентов с искусственной вентиляцией легких, так и в течение нескольких недель после вмешательства [41, 48].

В метаанализе 14 рандомизированных исследований, включившем 649 пациентов, A. Pendi и соавт. показали, что применение «субанестетических» доз кетамина ассоциировалось с более низкими показателями боли и меньшим послеоперационным потреблением морфина в течение 24 часов после операции на позвоночнике. При этом болюсные

дозы кетамина варьировали от 0,15 до 10 мг на 1 кг массы тела, а скорость инфузии — от 0,06 до 5,0 мг на 1 кг массы тела в час [49].

В Кохрейновском обзоре E. Brinck и соавт. (2018), включившем 8341 пациента (кетамин получали 4588 человек) из 130 исследований получены сопоставимые данные: периоперационное внутривенное введение кетамина болюсно от 0,25 мг до 1 мг и инфузией от 2 до 5 мкг на 1 кг массы тела в минуту снижало послеоперационное потребление анальгетиков и интенсивность боли [50].

Авторы консенсуса рекомендуют, чтобы болюсные дозы кетамина не превышали 0,35 мг на 1 кг массы тела, а инфузии при острой боли не превышали 1 мг на 1 кг массы тела в час в условиях без интенсивного мониторинга, хотя и признают, что индивидуальные фармакокинетические и фармакодинамические различия, а также другие факторы (например, предшествующее воздействие кетамина) могут обуславливать дозирование вне этого диапазона. Побочные эффекты кетамина могут помешать некоторым пациентам переносить более высокие дозы в условиях острой боли, и, в отличие от терапии хронической боли, могут потребоваться более низкие дозы (0,1—0,5 мг на 1 кг массы тела в час) для достижения адекватного баланса обезболивания и уменьшения побочных эффектов [38, 44].

Описанные противопоказания к применению кетамина основаны на его анестезирующем применении в высоких дозах и включают плохо контролируемые сердечно-сосудистые заболевания, беременность и печеночную недостаточность. Следует отметить, что имеющиеся клинические исследования по применению кетамина в субанестетических дозах практически не содержат данных относительно противопоказаний, и ни в одном из них не сообщено о развитии тяжелых неблагоприятных событий, в связи с чем клиническое значение этих противопоказаний неясно [41].

Тем не менее консенсус рекомендует исключить или ограничить применение кетамина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (например, при циррозе печени), ишемической болезнью сердца высокого риска, плохо контролируемыми психическими состояниями, связанными с психозом, такими как шизофрения [51], повышенным уровнем внутричерепного и внутриглазного давления, а также при беременности.

Авторы подчеркивают, что все лекарственные средства, включая кетамин, должны постоянно контролироваться по профилям безопасности и эффективности с оценкой соотношения риска и пользы на протяжении всего лечения, а также применяться при условии необходимой квалификации персонала, осуществляющего лечение. При тщательном наблюдении за пациентом кетамин может быть использован безопасно для лечения острой боли, несмотря на некоторые традиционные противопоказания. Наконец, лечение побочных эффектов кетамина, используемого в условиях острой боли, может быть осуществлено с помощью бензодиазепинов или клонидина.

Говоря о формах введения, следует отметить, что в настоящее время кетамин одобрен FDA в качестве анестетика только для парентерального введения — внутривенного и внутримышечного.

Существующие работы о применении кетамина для приема внутрь, отличающегося низкой биодоступностью, ограничены малым количеством участников (до 107 пациентов), но демонстрируют положительный клинический эффект [52, 53].

Несколько небольших рандомизированных исследований демонстрируют хорошую переносимость и эффективное обезболивание в течение 30–60 мин при применении кетамина интраназально, но эти данные должны быть проверены в большей выборке пациентов [54–56]. Единственная интраназальная форма, одобренная в 2019 г. FDA, — назальный спрей эскетамин (Spravato (Johnson & Johnson, США)) — применяется для лечения депрессии.

Говоря о преимуществах монотерапии кетамином (вводимом внутривенно) острых состояний по сравнению с анальгезией, включающей наркотические анальгетики, следует отметить ограниченность имеющихся данных результатами нескольких исследований лечения педиатрической нейропатической боли, травматической боли у пожилых, боли от ожогов [57–59].

Результаты сравнительного изучения эффективности терапии послеоперационной боли при **сочетанном** применении кетамина (в дозах от 1 до 5 мг на 1 кг массы тела на болюс внутривенно) и наркотического анальгетика (морфин, фентанил, гидроморфон или трамадол), представленные в 2 недавних метаанализах, показали преимущество добавления кетамина к опиоидам как в купировании 24-часовой боли и послеоперационной диспепсии без увеличения риска развития галлюцинаций, так и в уменьшении потребности в опиоидах как минимум до 96 часов без повышения частоты развития задержки мочи, зуда и тошноты [60, 61].

Заключение

Таким образом, спустя более чем 50 лет после создания кетамина, интерес к нему сохраняется. Его ценность и безопасность в анестезиологии и лечении боли продемонстрированы на тысячах пациентов. Сегодня кетамин возвращается в клиническую практику в экономически развитых странах. Занявший достойное место в современном мультимодальном анальгетическом арсенале, кетамин успешно сочетается с другими анестетиками в субанестетических дозах для лечения периоперационной боли. В развивающихся странах он остается важнейшим и, порой, единственным анестетиком, позволяющим проводить операции там, где без него это было бы невозможно.

Исследование выполнено в рамках НИР «Ранняя активизация больных кардиохирургического профиля: персонализированный подход к диагностике и лечению». Регистрационный номер АААА-А20-120032390084-4.

The study was carried out within the framework of research: «Early activation of patients with cardiac surgery: a personalized approach to diagnosis and treatment». Registration number АААА-А20-120032390084-4.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maddox VH, Godefroi EF, Parcell RF. The synthesis of phencyclidine and other 1-aryl cyclohexylamines. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1965;8:230–235. <https://doi.org/10.1021/jm00326a019>
- Chen G, Ensor CR, Russell D, Bohner B. The pharmacology of 1-(1-phenyl-cyclohexyl) piperidine HCl. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1959;127:241–250.
- Greifenstein FE, DeVault M, Yoshitake J, Gajewski JE. A study of a 1-aryl cyclohexyl amine for anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1958;37(5):283–294.
- Johnstone M, Evans V, Baigel S, Sernyl (CI-395) in Clinical Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1959;31:433–439. <https://doi.org/10.1093/bja/31.10.433>
- Domino EF, Warner DS. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*. 2010;113(3):678–684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1965;6:279–291. <https://doi.org/10.1002/cpt.196563279>
- Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia and Analgesia*. 1966;45(1):29–40.
- Langrehr D, Alai P, Andjelković J, Kluge I. Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen [On anesthesia using ketamine (CI-581): Report of 1st experience in 500 cases]. *Der Anaesthesist*. 1967;16(10):308–318.
- Maritano M, Vergano F, Zaccagna CA, Orecchia C, Marchisio O. La nostra esperienza con il CI-581 [Our experience with CI-581]. *Minerva Anestesiologica*. 1969;35(9):937–946.
- Shibuya T, Horibe M, Sasaki Y, Matsumiya T, Matsuda H. Pharmacological study on 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanone HCl (CI-581), especially the effect on the central nervous system. *Zasshi Tokyo Ika Daigaku*. 1969;27(2):249–256.
- Mangeney F, Muhlmann-Weill M, Gauthier-Lafaye JP. Anesthésie au kétalar; expérience personnelle sur 400 cas [Ketalar anesthesia; personal experience in 400 cases]. *Anesthésie, Analgésie, Réanimation*. 1971;28(5):903–944.
- Holten Jensen AM, Egebo K, Hansen A, Jorgensen CC, Stürup AG. Ketalar (CI-581): et nyt kortvirkende anaestetikum [Ketalar (CI-581): a new short-acting anesthetic]. *Nordisk Medicin*. 1970;84(34):1074–1077.
- Knox JW, Bovill JG, Clarke RS, Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XXXVI: Ketamine. *British Journal of Anaesthesia*. 1970;42(10):875–885. <https://doi.org/10.1093/bja/42.10.875>
- Дарбинян Т.М. Кетаминовый наркоз. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1971;5:88–94.
- Дарбинян Т.М. Ketamine anesthesia. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1971;5:88–94. (In Russ.).
- Дарбинян Т.М., Звягин А.А., Тверской А.Л., Натансон М.Г., Зубарева Р.А., Мягичкая Л.Г., Васильева Р.М. Общая анестезия кетамином: клиника, гемодинамика, дыхание. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1973;4:38–48.
- Дарбинян Т.М., Звягин А.А., Тверской А.Л., Натансон М.Г., Зубарева Р.А., Мягичкая Л.Г., Васильева Р.М. Ketamine general anesthesia clinical features, haemodynamics, respiration. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1973;4:38–48. (In Russ.).
- Зубарева Р.А. Изменения электроэнцефалограммы и электрокардиограммы при наркозе кетамином. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1974;1:63–67.
- Зубарева Р.А. Electroencephalogram and electrocardiogram changes under ketamine anaesthesia. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1974;1:63–67. (In Russ.).
- Дамир Е.А., Шаронова В.С. Действие кетамина на гемодинамику. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1974;1:59–63.
- Дамир Е.А., Шаронова В.С. The influence of ketamine on haemodynamics. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1974;1:59–63. (In Russ.).
- Бурakovский В.И., Белоярцев Ф.Ф. Актуальные вопросы кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 1977;5:16–25.
- Бурakovskiy VI, Beloyartsev FF. Topical issues of cardiac surgery *Anesthesiology i reanimatologia*. 1977;5:16–25. (In Russ.).
- Белоярцев Ф.Ф. Этапы развития хирургического обезболивания и концепции в анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 1977;2:3–10.
- Beloyartsev FF. Evolution stages in surgical anaesthesia and changes in conceptions. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1977;2:3–10. (In Russ.).

20. Бунятян А.А., Выжигина М.А., Флеров Е.В., Пилыева И.Е., Стекольников В.В. Многокомпонентная внутривенная анестезия на основе инфузии кетамина в хирургии легких и средостения. *Анестезиология и реаниматология*. 1982;5:16-20.
Bunyatyanyan AA, Vyzhigina MA, Flerov EV, Pilyaeva IE, Stekolnikov VV. Multicomponent intravenous anaesthesia with ketamine infusion in surgery of the lungs and mediastinum. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1982;5:16-20. (In Russ.).
21. Станчев С., Илиева Е., Йорданов Е. Внутримышечное обезболивание кетамин в раннем послеоперационном периоде после операции на легких. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;5:53-58.
Stanchev S, Ilieva E, Yordanov E. Intramuscular ketamine anesthesia in early postoperative period after lung surgery. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1987;5:53-58. (In Russ.).
22. Бунятян А.А., Пилыева И.Е., Флеров Е.В., Шмирин М.М., Ростунова Н.В. Многокомпонентная внутривенная анестезия на основе капельной инфузии кетамина. *Анестезиология и реаниматология*. 1981;5:3-6.
Bunyatyanyan AA, Pilyaeva IE, Flerov EV, Shmyrin M, Rostunova NV. Multicomponent intravenous anaesthesia based on the drop infusion of ketamine. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1981;5:3-6. (In Russ.).
23. Гологорский В.А., Гриненко Т.Ф., Аскеров Н.М. Насосная и сократительная функции сердца при брюшнополостных операциях в условиях комбинированной анестезии на основе капельной инфузии кетамина. *Анестезиология и реаниматология*. 1985;3:3-5.
Gologorsky VA, Grinenko TF, Askerov NM. The pumping and contractile functions of the heart during abdominal surgery under combined anaesthesia based on ketamine drip infusion. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1985;3:3-5. (In Russ.).
24. Данилевич Е.Я., Костюченко А.Л., Кузнецова О.Ю., Михайлович В.А. Комбинированная анестезия на основе применения кетамина на догоспитальном этапе у пострадавших с тяжелой травмой и шоком. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;5:46-50.
Danilevich EYa, Kostyuchenko AL, Kuznetsova OYu, Mikhailovich VA. Combined anesthesia employing ketamine at a prehospital stage in patients with severe trauma and shock. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1987;5:46-50. (In Russ.).
25. Салтанов А.И., Громова Н.В., Смирнова К.Д., Ягубов Р.С., Коломийский А.Ю. Изменения гипоталамико-надпочечниковой системы и глюкокортикоидного гомеостаза при анестезии кетамин у детей со злокачественными опухолями. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;1:28-30.
Saltanov AI, Gromova NV, Smirnova KD, Yagubov PS, Kolomyisky AYU. Changes in hypothalamic-adrenal system and glucose-insulin homeostasis during ketamine anesthesia in children with malignant tumors. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1987;1:28-30. (In Russ.).
26. Гриненко Т.Ф., Гологорский В.А., Макарова Л.Д., Аскеров Н.М. Состояние симпатико-адренальной и гипоталамико-надпочечниковой систем при операциях на сердце с искусственным кровообращением в условиях комбинированной анестезии кетамин. *Анестезиология и реаниматология*. 1986;2:6-8.
Grinenko TF, Gologorsky VA, Makarova LD, Askerov NM. Sympatheticoadrenal and hypophyseal-adrenal systems in heart surgery with cardiopulmonary bypass under combined ketamine anaesthesia. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1986;2:6-8. (In Russ.).
27. Трекова Н.А., Флеров Е.В., Мьербеков Е.М., Кожеников В.А. Количественная оценка биоэлектрической активности головного мозга при комбинированной внутривенной анестезии с применением кетамина у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 1986;4:3-7.
Trekova NA, Flerov EV, Mierbekov EM, Kozhevnikov VA. Quantitative assessment of bioelectrical brain activity during combined intravenous ketamine anesthesia in cardiosurgical patients. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1986;4:3-7. (In Russ.).
28. Циганый А.А., Гуменюк Б.Н. Влияние фторотана, оксифурилата натрия, кетамина, виадрила и алызидина на инсулинпродуцирующую функцию поджелудочной железы, транспорт и утилизацию инсулина у детей с врожденными пороками сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;1:7-10.
Tsyganly AA, Gumenyuk BN. The effect of halothane, sodium hydroxybutyrate, ketamine, viadril and althesin on the insulin-producing pancreatic function, insulin transport and utilization. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1987;1:7-10. (In Russ.).
29. Бредикис Ю.Ю., Маркертене И.А., Шилейкис В.Р., Дулявичюс З.П., Лякас Р.И. Влияние калипсола, тиопентал натрия и фентанила на функциональное состояние синусоватриального узла и проводящей системы сердца у больных пароксизмальными нарушениями сердечного ритма. *Анестезиология и реаниматология*. 1989;5:24-26.
Bredikis YuYu, Markhertene IA, Shileikis VR, Dulyavichyus ZP, Lukas RI. The effect of kalipsol, thiopental sodium and fentanyl on the state of the sinoatrial node and the heart conduction system in patients with paroxysmal arrhythmias. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1989;5:24-26. (In Russ.).
30. Уваров Б.С., Шанин В.Ю., Скворцова Г.П. Влияние кетамина на потребление кислорода при массивной кровопотере. *Анестезиология и реаниматология*. 1982;5:15-16.
Uvarov BS, Shanin VYu, Skvortsova GP. The influence of ketamine on oxygen consumption during massive haemorrhage. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1982;5:15-16. (In Russ.).
31. Сачков В.И., Сухонощенко Л.М., Коган Е.А., Абрамов Ю.Б., Ленковский Ф.М. Эпидуральная анестезия кетамин в эксперименте. *Анестезиология и реаниматология*. 1986;4:7-11.
Sachkov VI, Sukhonoshchenko LM, Kogan EA, Abramov YB, Lenkovsky FM. Experimental epidural analgesia with ketamine. *Anesthesiology i reanimatologia*. 1986;4:7-11. (In Russ.).
32. Jansen K. Near death experience and the NMDA receptor. *BMJ*. 1989;298(6689):1708.
<https://doi.org/10.1136/bmj.298.6689.1708-b>
33. Jansen KL. A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2000;32(4):419-433.
<https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400244>
34. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology*. 1983;79(2):565-575.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>
35. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesthesia and Analgesia*. 1998;86(6):1307-1311.
<https://doi.org/10.1097/0000539-199806000-00033>
36. Kristensen JD, Gordh T. Modulation of NMDA Receptor Function for Pain treatment. In: *Anesthesia: Biologic Foundations*. Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ, eds. Lippincott-Raven Publisher: Philadelphia; 1997: 943-952.
37. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesthesia and Analgesia*. 2000;91(6):1483-1488.
<https://doi.org/10.1097/0000539-200012000-00035>
38. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvaendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):456-466.
<https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000806>
39. Cohen SP, Bhatia A, Buvaendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):521-546.
<https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808>
40. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2011;58(10):911-923.
<https://doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0>
41. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639-646.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e90914>
42. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2016;29(1):129-133.
<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000281>
43. Stogoff S, Allen GW, Wessels JV, Cheney DH. Clinical experience with subanesthetic ketamine. *Anesthesia and Analgesia*. 1974;53(3):354-358.
44. US Food and Drug Administration. *Ketalar (ketamine hydrochloride) injection*. Accessed May 25, 2021.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/016812s043bl.pdf
45. Domino EF, Zsigmond EK, Domino LE, Domino KE, Kothary SP, Domino SE. Plasma levels of ketamine and two of its metabolites in surgical patients using a gas chromatographic mass fragmentographic assay. *Anesthesia and Analgesia*. 1982;61(2):87-92.

46. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1982;71(5):539-542. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710516>
47. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2016;32(3):298-306. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.168149>
48. Buchheit JL, Yeh DD, Eikermann M, Lin H. Impact of Low-Dose Ketamine on the Usage of Continuous Opioid Infusion for the Treatment of Pain in Adult Mechanically Ventilated Patients in Surgical Intensive Care Units. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019;34(8):646-651. <https://doi.org/10.1177/0885066617706907>
49. Pendi A, Field R, Farhan SD, Eichler M, Bederman SS. Perioperative Ketamine for Analgesia in Spine Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Spine*. 2018;43(5):299-307. <https://doi.org/10.1177/0885066617706907>
50. Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;12(12):CD012033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012033.pub4>
51. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, Summergrad P, Nemeroff CB; American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(4):399-405. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080>
52. Rigo FK, Trevisan G, Godoy MC, Rossato MF, Dalmolin GD, Silva MA, Menezes MS, Caumo W, Ferreira J. Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial. *Pain Physician*. 2017;20(3):207-215.
53. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley LA, Norrie J, Laird BJA. Oral Ketamine vs Placebo in Patients With Cancer-Related Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2018;4(6):870-872. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0131>
54. Shimonovich S, Gigi R, Shapira A, Sarig-Meth T, Nadav D, Rozenek M, West D, Halpern P. Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the Emergency Department: a prospective, randomized clinical trial of efficacy and safety. *BMC Emergency Medicine*. 2016;16(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12873-016-0107-0>
55. Farnia MR, Jalali A, Vahidi E, Momeni M, Seyedhosseini J, Saeedi M. Comparison of intranasal ketamine versus IV morphine in reducing pain in patients with renal colic. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(3):434-437. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.043>
56. Poonai N, Canton K, Ali S, Hendriks S, Shah A, Miller M, Joubert G, Rieder M, Hartling L. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173253>
57. Taylor M, Jakacki R, May C, Howrie D, Maurer S. Ketamine PCA for treatment of end-of-life neuropathic pain in pediatrics. *The American Journal of Hospice and Palliative Care*. 2015;32(8):841-848. <https://doi.org/10.1177/1049909114543640>
58. MacPherson RD, Woods D, Penfold J. Ketamine and midazolam delivered by patient-controlled analgesia in relieving pain associated with burns dressings. *The Clinical Journal of Pain*. 2008;24(7):568-571. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816c0db20>
59. Motov S, Mann S, Drapkin J, Butt M, Likourezos A, Yetter E, Brady J, Rothberger N, Gohel A, Flom P, Mai M, Fromm C, Marshall J. Intravenous subdissociative-dose ketamine versus morphine for acute geriatric pain in the Emergency Department: A randomized controlled trial. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019;37(2):220-227. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.030>
60. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2016;63(3):311-325. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0551-4>
61. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain*. 2016;157(12):2854-2864. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000705>

Поступила 14.03.2021

Received 14.03.2021

Принята к печати 06.05.2021

Accepted 06.05.2021

Памяти О.А. Долиной

In memory of O.A. Dolina



13 сентября 2021 года перестало биться сердце Ольги Анатольевны Долиной, представителя яркой плеяды ученых, стоявших у истоков становления и развития новой специальности анестезиологии-реаниматологии в нашей стране.

Ольга Анатольевна родилась 8 марта 1928 года на Украине. После окончания в 1951 г. Харьковского медицинского института работала хирургом в медсанчасти завода «Красный Октябрь» (Волгоград). Первым ее учителем был заведующий кафедрой хирургии, известный профессор Г.С. Топровер.

Затем Ольга Анатольевна переехала в Москву и в 1954 г. поступила в клиническую ординатуру по хирургии на базе больницы №23 имени «Медсантруд», хирургическую службу которой возглавлял заведующий кафедрой общей хирургии Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова профессор В.И. Стручков. Он по достоинству оценил ранее приобретенные Ольгой Анатольевной знания и практические навыки в области хирургии.

Будучи главным внештатным хирургом Минздрава СССР, В.И. Стручков уделял особое внимание подготов-

ке анестезиологических кадров. В 1957 г. при кафедре общей хирургии появилась аспирантура по анестезиологии. В аспирантуре Ольга Анатольевна активно занималась разработкой методов анестезиологического обеспечения торакальных операций. Результатом кропотливой научной и практической работы явилась диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: «Применение нейроплегических веществ при операциях на легких».

После защиты диссертации Ольга Анатольевна возглавила созданное в ГКБ №23 отделение анестезиологии и реанимации. Параллельно она продолжала работать на кафедре общей хирургии. С 1960 г. и до самого ухода на пенсию вся жизнь и деятельность О.А. Долиной были связаны с Первым Московским государственным медицинским институтом им. И.М. Сеченова (позднее Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ныне Сеченовский Университет). По инициативе профессора В.И. Струčkova в 1960 г. на кафедре общей хирургии была выделена ставка ассистента-анестезиолога для преподавания основ анестезиологии и реаниматологии студентам 3-го курса. На эту должность была избрана О.А. Долина, таким образом, она стала первым в СССР преподавателем анестезиологии-реаниматологии. В 1964 г. она была переведена на должность доцента кафедры (1964—1970).

Наряду с научной деятельностью и преподавательской работой Ольга Анатольевна немало внимания уделяла организационным вопросам новой специальности. С 1960 по 1968 г. она являлась главным внештатным специалистом по анестезиологии-реаниматологии Мосгорздравотдела, а с 1968 по 1993 г. — главным внештатным специалистом Минздрава РСФСР. Однако дополнительные нагрузки не помешали ей продолжить научную работу, результатом которой явилась защита в 1968 г. докторской диссертации «Обезболивание и регуляция основных функций организма при оперативных вмешательствах на легких». В 1970 г. Ольга Анатольевна была переведена на должность профессора.

Основным направлением научных исследований О.А. Долиной являлось патофизиологическое обоснование и совершенствование методик анестезии и интенсивной терапии в торакальной хирургии, экстренной хирургии, при оперативных вмешательствах у пациентов групп высокого риска. Ольга Анатольевна впервые предложила применять гелиевые смеси в комплексе интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности. Результаты ее научно-практических исследований были обобщены в трех монографиях: «Анестезия и реанимация в хирургии легких» (1975), «Клиническая патофизиология хирургических заболеваний» (1976) и «Хронические нагноительные заболевания легких, осложненные кровотечением» (1985).

В 1987 г. Ольга Анатольевна была избрана на должность заведующей кафедрой анестезиологии и реанима-

тологии Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, которую занимала до 1999 г.. Коллективом кафедры под руководством О.А. Долиной велись исследования по совершенствованию методик анестезии и интенсивной терапии в специализированных разделах хирургии, при неотложных состояниях в клинике внутренних болезней, эндокринологии, акушерстве и гинекологии. Особое внимание уделялось разработке новых направлений в анестезиологии, предусматривающих применение адренопозитивных препаратов, ингибиторов протеаз, антагонистов кальция, ненаркотических анальгетиков. В 1998 г. коллективом кафедры был выпущен учебник «Анестезиология и реаниматология» под редакцией О.А. Долиной для студентов старших курсов (переиздан в 2002, 2006, 2009 гг.). С 1993 по 2006 г. Ольга Анатольевна являлась председателем Проблемной научно-методической комиссии по анестезиологии-реаниматологии Учебно-научно-методиче-

ского центра Минздрава РФ. В течение длительного времени вела большую работу в качестве члена экспертного совета и Ученого секретаря ВАК РФ.

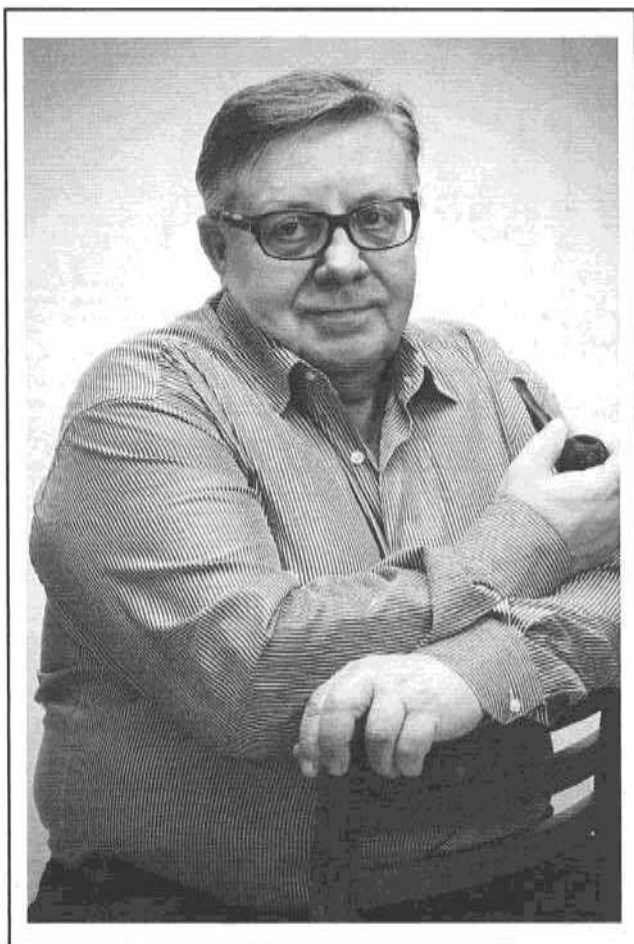
С 1999 г. и до ухода на пенсию в 2010 г. Ольга Анатольевна являлась профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии, вела активную научно-консультативную и педагогическую деятельность. Ее перу принадлежат 390 научных работ, в том числе главы в учебниках и руководствах. Под руководством О.А. Долиной подготовлены и защищены 53 кандидатских и 15 докторских диссертаций. Ученики Ольги Анатольевны возглавляют кафедры вузов, отделы научно-исследовательских центров, анестезиолого-реанимационную службу крупных лечебных учреждений.

Светлая память об Ольге Анатольевне навсегда сохранится в сердцах ее коллег.

Овечкин А.М.

Памяти А.А. Астахова

In memory of A.A. Astakhov



Невосполнимая утрата постигла врачебное сообщество России 18 сентября 2021 г.: на 81-м году жизни скончался выдающийся ученый анестезиолог-реаниматолог, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Арнольд Алексеевич Астахов. Пятьдесят три года своей жизни Арнольд Алексеевич посвятил медицине. Врач по призванию, он сочетал в себе таланты учителя, ученого и общественного деятеля.

Пройдя путь от ассистента до профессора, Арнольд Алексеевич стал высококвалифицированным специалистом, великолепным педагогом. Им основана кафедра анестезиологии-реаниматологии в Уральском государственном медицинском институте усовершенствования врачей, которой он заведовал на протяжении 37 лет.

Все эти годы он отдавал свои знания и опыт подготовке студентов, интернов, ординаторов и врачей на курсах повышения квалификации по анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии. Благодаря этому в клиниках Челябинской области и всего Уральского региона были внедрены передовые технологии мониторинга и интенсивной терапии, позволившие снизить летальность при критических состояниях. С именем Арнольда Алексеевича связано создание школы и службы анестезиологии-реаниматологии Челябинской области, Урала и России.

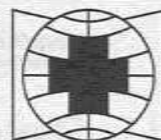
Область научных интересов Арнольда Алексеевича включала изучение и практическое применение неинвазивной методики мониторинга центральной и периферической гемодинамики и ее регуляции как фактора адаптации при анестезии и интенсивной терапии критических состояний. Он автор более 200 научных работ, 8 монографий и руководств. Под его руководством подготовлены и защищены 18 кандидатских и 4 докторских диссертации. Арнольд Алексеевич входил в редакционные коллегии ряда научных журналов и сборников.

Его научная деятельность была неразрывно связана с практическим здравоохранением. За свой многолетний труд, направленный на спасение жизни людей, А.А. Астахов удостоен звания «Заслуженный врач России», награжден орденом «Знак Почета», медалью «Ветеран труда», знаком «Отличник здравоохранения» и многими грамотами. Он являлся членом Президиума Федерации анестезиологов и реаниматологов России, в 2018 г. был избран Почетным членом ФАР.

Арнольд Алексеевич был и ярким общественным деятелем, активно занимался медико-просветительской деятельностью, являлся автором и ведущим телепередач на Челябинском телевидении: «Сумей поддержать жизнь» и «Кентавр», пользующихся неизменным интересом не только среди жителей города и области, но и врачей всех специальностей.

От имени всех анестезиологов-реаниматологов России выражаем свои искренние соболезнования его родным и близким и вместе скорбим о понесенной утрате.

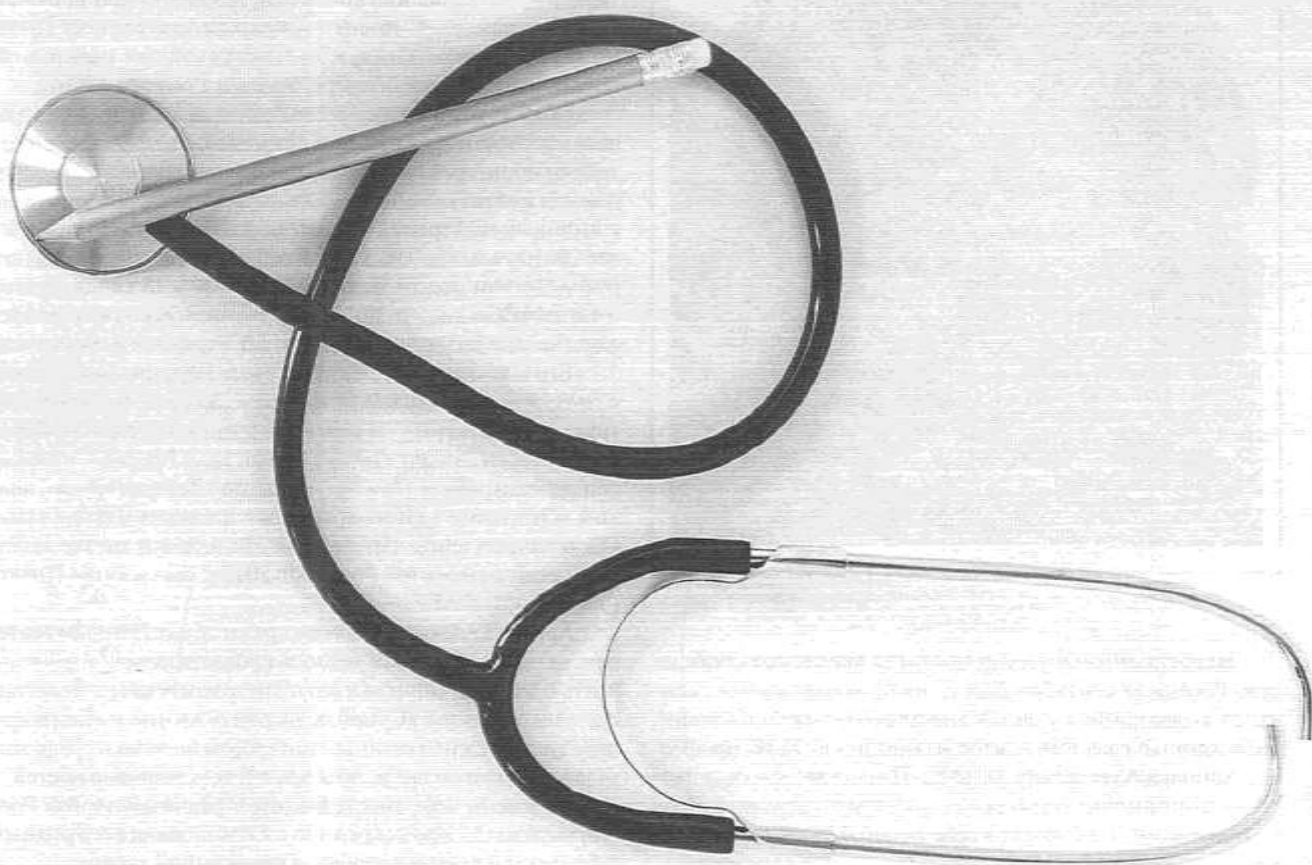
Светлая память!



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: akc.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

17-19 ноября 2021 года



ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА

МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12



XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество неонатологов
- Ассоциация анестезиологов и реаниматологов



Руководители конгресса:

Е.Н. Байбарина

Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, д.м.н.

Д.Н. Дегтярев

Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Г.Т. Сухих

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.

А.В. Пырегов

Директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

В рамках конгресса на высочайшем профессиональном уровне будут обсуждаться вопросы дальнейшего совершенствования оказания анестезиолого-реаниматологической помощи, интенсивной терапии женщинам и новорожденным. В основе научной программы лежат мультидисциплинарные аспекты медицинской помощи в критических ситуациях – те меры, которые действительно спасают жизни матерей и новорожденных.

Для участников конгресса выступят отечественные и зарубежные ученые, ведущие специалисты анестезиологии-реаниматологии, неонатологии, трансфузиологии, акушерства и гинекологии, специалисты смежных клинических дисциплин, эксперты передовых медицинских учреждений.

За годы существования конгресс стал своего рода катализатором развития перинатальной медицины.

*Заявка на аккредитацию форума по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

Контакты

Организационный комитет

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич
d_degtyarev@oparina4.ru

Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович
a_pyregov@oparina4.ru

Регистрация участников и получение тезисов

Скинбин Николай
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам участия в выставке:

Князева Анастасия
Менеджер проекта
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (926) 611-23-94

Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д билетов, экскурсии

Лазарева Елена
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (926) 095-29-02

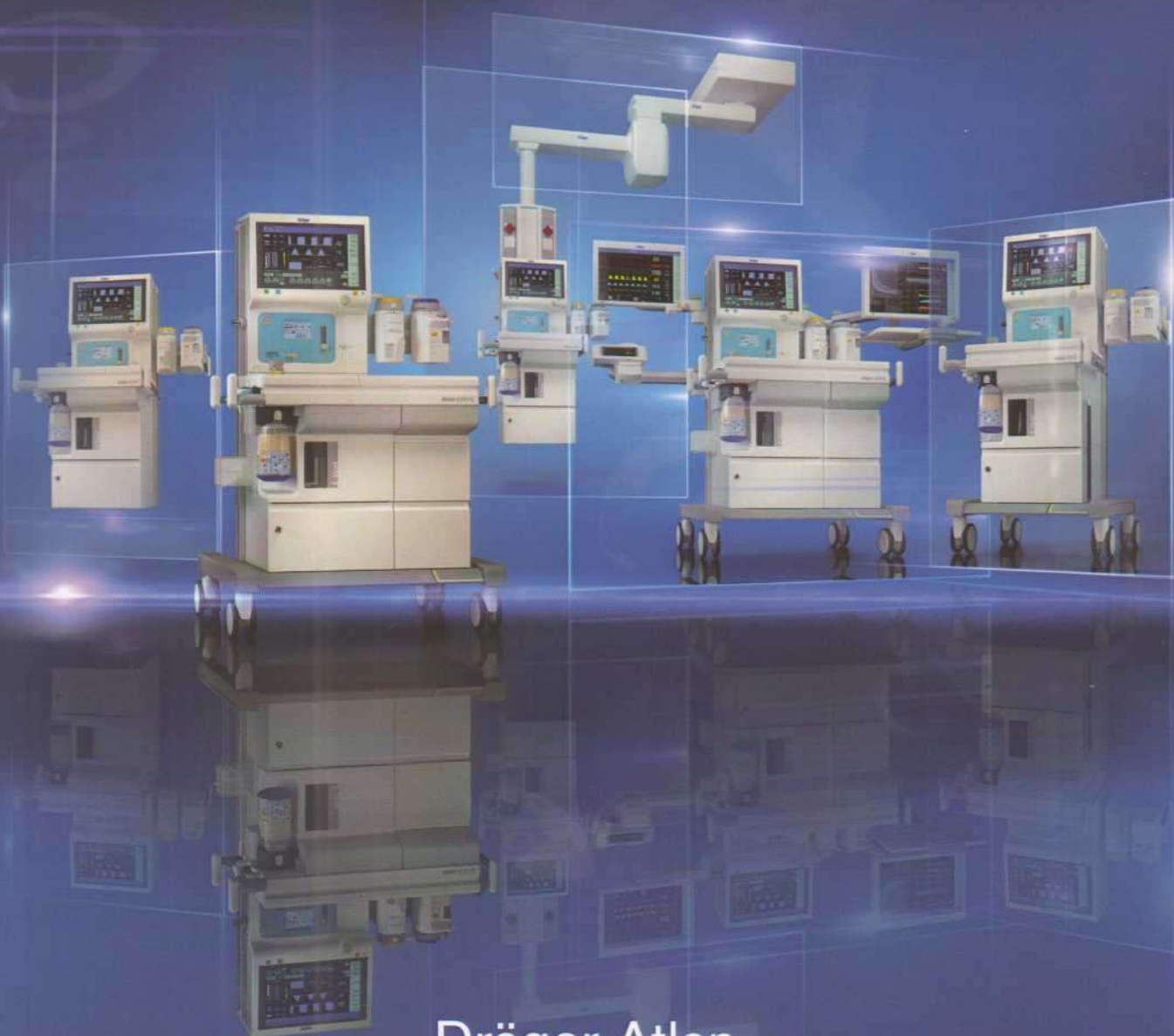
Аккредитация СМИ:

Еремеева Ольга
Менеджер по рекламе и PR
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



реклама

Гениальность в каждой детали



Dräger Atlan

новое семейство наркозно-дыхательных аппаратов

draeger.com/atlan