

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



Вестник
анестезиологии
и реаниматологии
Messenger of Anesthesiology and Resuscitation
www.vair-journal.com

6 **ТОМ 18**
2021

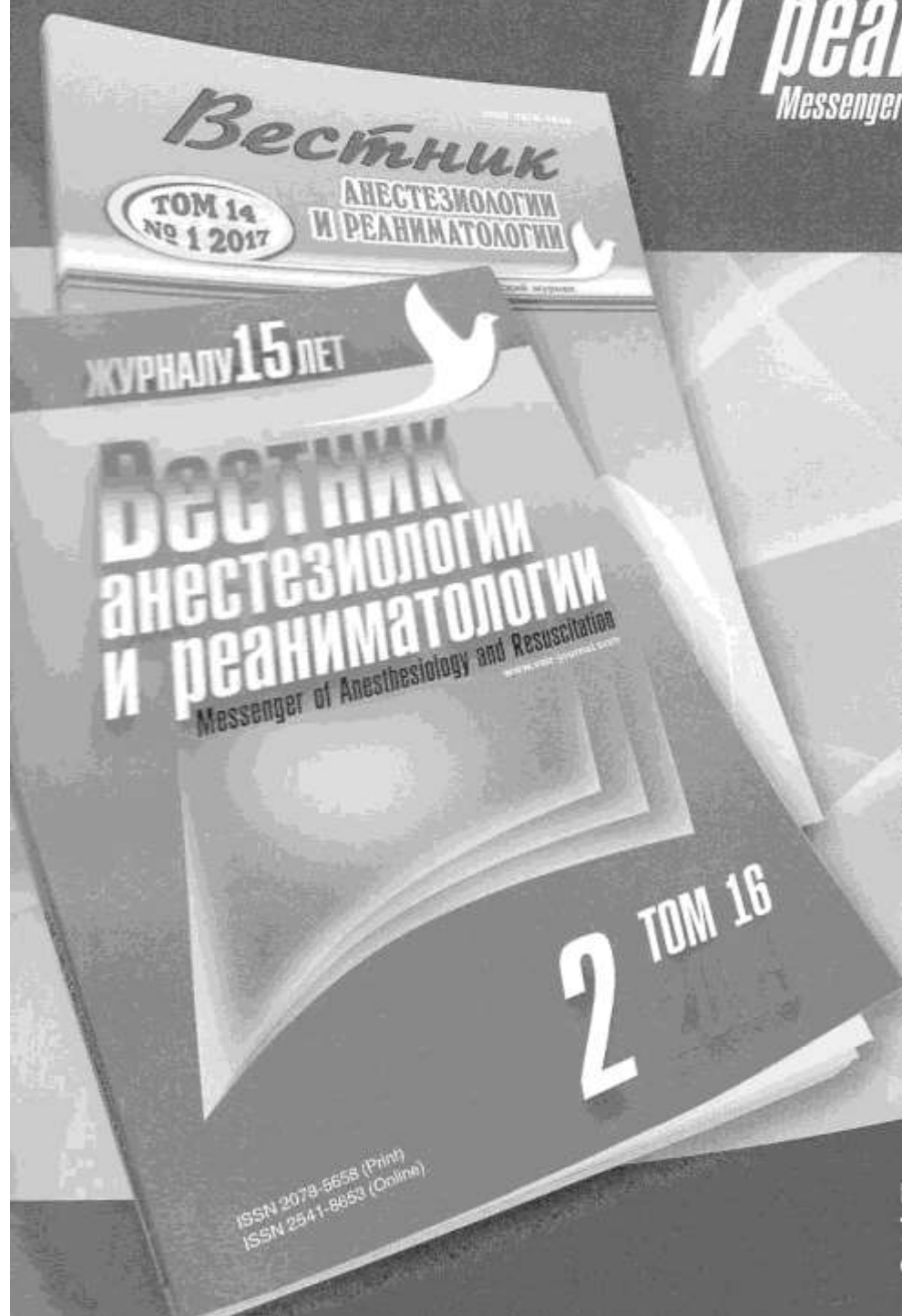
ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Научно-практический
журнал

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



Вестник **анестезиологии** **и реаниматологии** *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. Через ГК «Урал-Пресс»
индекс – 20804
2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.pressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету
для предприятий и организаций)
E-mail: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел. +7 (499) 665-28-01,
e-mail: julia@fiot.ru

Вестник анестезиологии и реаниматологии



Том 18
5 2021

**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»**

**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«НЬЮ ТЕРРА»**

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

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Александрович Юрий Станиславович

д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург, Россия

Арбух Дмитрий М.

д.м.н., профессор, президент и медицинский директор Поликлиники Индианы, Индианаполис, США

Власенко Алексей Викторович

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

Выкигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Ириков Михаил Юрьевич

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

Козлов Игорь Александрович

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

Козлов Сергей Павлович

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

Кондратьева Екатерина Анатольевна

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

Лаврентьева Афина

д.м.н., руководитель отделения интенсивной терапии онкологических заболеваний, отделения интенсивной терапии, Больница Паладиолу, Салоник, Греция

Ландони Джованни

доктор медицины Университета Святого Рафаэля (Università Vita-Salute San Raffaele), научный руководитель Отделения анестезиологии и реаниматологии Научно-исследовательского Института Святого Рафаэля, Милан, Италия

Лекманов Андрей Устинович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва, Россия

Лихванцев Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, заместитель руководителя НИИ Общей реаниматологии по научной работе: профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета, Москва, Россия

Ломиворотов Владимир Владимирович

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

Неймарк Михаил Израйлевич

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

Николаев Владимир Владимирович

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

Остерманн Марлиес

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

Проценко Денис Николаевич

к.м.н., ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия

Пырегов Алексей Викторович

д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Риммеле Томас

д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии, больницы им. Эдуарда-Эррио, профессор Университета Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаловалов Константин Геннадьевич

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

Шарилова Висолат Хамзаевна

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

Щеголев Алексей Валерианович

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

Яворский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii



Vol. 18
6 2021

RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

The journal is entered in the List of Russian
Peer-Reviewed Scientific Journals to publish the main
research results of doctoral and candidate's theses

Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Federal Agency of Health Care and Social Development, St. Petersburg, Russia

Dmitry M. Arbuck

Doctor of Medical Sciences, Professor, President and Medical Director Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA

Aleksey V. Vlasenko

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

Margarita A. Vyzhigina

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

Evgeny S. Gorobets

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

Aleksander A. Yerenenko

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

Mikhail Yu. Kirov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Ekaterina A. Kondratieva

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

Igor A. Kozlov

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

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

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

Athina Lavrentieva

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

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

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

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

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

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmel

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

Denis N. Protsenko

Candidate of Medical Sciences, S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Valery V. Subbotin

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Konstantin G. Shapovalov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Visolat Kh. Sharipova

Doctor of Medical Sciences, Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan Republic

Aleksey V. Schegolev

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

Andrey G. Yavorovskiy

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

«Вестник анестезиологии и реаниматологии»

научно-практический рецензируемый журнал

Журнал для анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей. Является инструментом популяризации различных идей и точек зрения, способствующих развитию отечественной анестезиологии и реаниматологии.

Том 18, № 6, 2021

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

Периодичность – 6 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Контакты с редакцией:

Тел.: +7 (499) 130 23 28

E-mail: vestnikanestres@gmail.com

Типография «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписка через ГК «Урал-Пресс»: индекс 20804.

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Подписано в печать: 24 декабря 2021 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestres@gmail.com

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

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

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

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

«Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»

scientific and practical peer-reviewed journal

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

Volume 18, no. 6, 2021

Founded in 2003

Registration Certificate no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 1 000 copies.

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestres@gmail.com

Printed by Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2c76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

Signed to print: december 24, 2021

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestres@gmail.com

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЗДРАВЛЕНИЕ	6
COVID-19: СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ	
<i>Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Миронов П. И., Пшениснов К. В., Анчутин П. Е., Василенок А. В., Незабудкин С. Н.</i> Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции	7
<i>Калмансон Л. М., Шлык И. В., Полушин Ю. С., Станевич О. В., Галкина А. А.</i> Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения	15
<i>Крапивина Д. А., Воеводин С. В., Черняк А. В., Григорьев Е. В.</i> Использование экзогенного фосфокреатина в процессе реанимационной реабилитации пациентов с COVID-19 (пилотное исследование)	22
<i>Дунц П. В., Военнов О. В., Мокров К. В., Турентинов А. В., Горожин П. Ю.</i> Нейрометаболическая терапия у пациентов с COVID-19-ассоциированной энцефалопатией.....	30
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ	
<i>Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С., Акмалова Р. В., Галкина О. В.</i> Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения	38
<i>Буров А. И., Абрамов Т. А., Курдюмова Н. В., Ошоров А. В., Коротков Д. С., Кострица Н. С., Данилов Г. В., Струнина Ю. В., Савин И. А.</i> Продленная заместительная почечная терапия с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком	48
<i>Долгов О. И., Герасин А. В., Щербаков А. А., Павлов В. Е., Карпищенко С. А., Моисеев И. С.</i> Геморрагические риски чрескожной дилатационной трахеотомии в условиях тромбоцитопении	57
<i>Руднов В. А., Молдованов А. В., Астафьева М. Н., Перевалова Е. Ю., Багин В. А., Розанова С. М.</i> Информационная ценность однократно измеренного при поступлении в ОРИТ проадреномедулина в крови у пациентов с септическим шоком	63
<i>Скворцова Р. Д., Анисимова К. А., Попова К. А., Павлова В. А., Куликов А. Н., Василевский Д. И., Баландов С. Г., Зарипова З. А., Казаченко А. А., Рабик Ю. Д., Разумовская Т. С.</i> STOP-BANG: инструмент для целенаправленной респираторной терапии у бариатрических пациентов	71
<i>Еременко А. А., Зюляева Т. П., Рябова Д. В., Алферова А. П.</i> Сравнительная оценка эффективности вибрационных физиотерапевтических методов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств	80
<i>Давыдов Н. В., Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Кутырева Ю. Г.</i> Гемодинамика при комбинированной спинно-эпидуральной анестезии с расширением эпидурального пространства у пациентов с ожирением.....	90
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>Молочкова Ю. В., Филипповская Ж. С., Куприянова А. Г., Митина Е. В., Карзанов О. В., Сухова Т. Е., Петрова М. С., Черняева Е. В.</i> Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОРИТ: клинические наблюдения	97

TABLE OF CONTENTS

CONGRADULATION	6
COVID-19: TREATMENT STRATEGY	
<i>Aleksandrovich Yu. S., Prometnoy D. V., Mironov P. I., Pshenishnov K. V., Anchutin P. E., Vasilenok A. V., Nezabudkin S. N.</i>	
Evaluation of intensive care measures in children with severe new coronavirus infection in pediatric intensive care units	7
<i>Kalmanson L. M., Shlyk I. V., Polushin Yu. S., Stanevich O. V., Galkina A. A.</i>	
The effect of nosocomial infection on the severity and outcome of the disease in patients with severe and extremely severe COVID-19	15
<i>Krapivina D. A., Voevodin S. V., Chernyak A. V., Grigoriev E. V.</i>	
Use of exogenic phosphocreatine in ICU rehabilitation of patients with COVID-19 (pilot study)	22
<i>Dunts P. V., Voennov O. V., Mokrov K. V., Turentinov A. V., Gorozhin P. Yu.</i>	
Neurometabolic therapy in patients with encephalopathy associated with COVID-19	30
ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN	
<i>Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Molchan N. S., Akmalova R. V., Galkina O. V.</i>	
Acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass	38
<i>Burov A. I., Abramov T. A., Kurdyumova N. V., Oshorov A. V., Korotkov D. S., Kostitsa N. S., Danilov G. V., Strunina Yu. V., Savin I. A.</i>	
Continuous renal replacement therapy using membranes with increased adsorption capacity in patients with septic shock after neurosurgical interventions	48
<i>Dolgov O. I., Gerasin A. V., Shcherbakov A. A., Pavlov V. E., Karpishchenko S. A., Moiseev I. S.</i>	
Hemorrhagic risks of percutaneous dilated tracheotomy in thrombocytopenia	57
<i>Rudnov V. A., Moldovanov A. V., Astafieva M. N., Perevalova E. Yu., Bagin V. A., Rozanova S. M.</i>	
Informational value of proadrenomedullin blood levels in patients with septic shock, once measured upon admission to ICU	63
<i>Skvortsova R. D., Anisimova K. A., Popova K. A., Pavlova V. A., Kulikov A. N., Vasilevsky D. I., Balandov S. G., Zaripova Z. A., Kazachenko A. A., Rabik Yu. D., Razumovskaya T. S.</i>	
STOP-BANG: a mandatory tool for targeted respiratory therapy in bariatric patients	71
<i>Eremenko A. A., Zyulyaeva T. P., Ryabova D. V., Alferova A. P.</i>	
Comparative evaluation of vibratory physiotherapy methods in the early period after cardiac surgery	80
<i>Davydov N. V., Trukhanova I. G., Gureev A. D., Kutyreva Yu. G.</i>	
Central noninvasive hemodynamics in combined spinal epidural anesthesia with expansion of the epidural space in obese patients	90
A CASE REPORT	
<i>Molochkova Yu. V., Philippovskaya Zh. S., Kupriyanova A. G., Mitina E. V., Karzanov O. V., Sukhova T. E., Petrova M. S., Chernyaeva E. V.</i>	
Differential diagnostics of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in ICU: case reports	97



Дорогие друзья!

В канун Нового, 2022 года прежде всего хочу поблагодарить всех членов редколлегии, экспертов, выступавших в роли рецензентов, авторов статей и, конечно же, читателей за приверженность Журналу и большой совместный труд по повышению его рейтинга и привлекательности. Мы и далее будем работать над тем, чтобы в «Вестнике...» публиковалась интересная и актуальная для практических врачей информация.

К сожалению, из-за пандемии коронавирусной инфекции уходящий год, так же как и предыдущий, для всех оказался не самым простым. Редакция и редколлегия старались максимально оперативно размещать на страницах Журнала материалы, отражающие накопленный опыт лечения таких больных, рассчитывая, что он окажется полезным для совершенствования лечебной тактики при этой весьма

неприятной болезни. В то же время мы старались не забывать и о «нековидных» вопросах, поскольку сегодня по-прежнему важно обращать внимание и на другие аспекты нашей повседневной работы. Они ведь никуда не исчезли из нашей жизни, и поле деятельности анестезиолога-реаниматолога никак не сократилось.

Дорогие друзья, от имени сотрудников редакции и членов редколлегии поздравляю вас с наступающим 2022 годом! Пусть Новый год принесет нам благополучие, стабильность, удачу, а все наши планы и мечты исполнятся!

*Главный редактор
академик РАН, профессор
Ю. С. Полушин*





Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Д. В. ПРОМЕТНОЙ², П. И. МИРОНОВ³, К. В. ПШЕНИСНОВ⁴, П. Е. АНЧУТИН⁵, А. В. ВАСИЛЕНКО⁶,
С. Н. НЕЗАБУДКИН⁷

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, РФ

³Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

⁴Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Миннауки и высшего образования России, Москва, РФ

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

В настоящее время число публикаций, посвященных особенностям клинического течения и исходам новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей, неуклонно растет, однако практически отсутствуют работы, демонстрирующие эффективность мероприятий интенсивной терапии, что и послужило основанием для настоящего анализа.

Цель исследования: оценка эффективности первичных мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента. Оценку соответствия интенсивной терапии протоколу лечения тяжелой новой коронавирусной инфекции у детей осуществляли в 1-е сут после поступления в ОРИТ.

Результаты исследования. Установлено, что кортикостероиды применялись лишь у 55 (58,5%) пациентов ($\chi^2 = 5,254$, $p = 0,022$, критерий сопряженности Пирсона = 0,130). Установлена умеренно выраженная зависимость между необоснованным назначением преднизолона и неблагоприятным исходом заболевания ($\chi^2 = 27,98$, $p < 0,001$, критерий сопряженности Пирсона = 0,296). Отмечена средняя сила связи между назначением антибактериальных препаратов и исходом заболевания ($\chi^2 = 34,01$, $p < 0,001$, критерий сопряженности Пирсона = 0,331). Во всех летальных случаях имела место перегрузка объемом, обусловленная избыточным внутривенным введением жидкости ($\chi^2 = 5,14$, $p = 0,024$).

Заключение: отдельные терапевтические стратегии не оказывают прямого существенного влияния на исход новой коронавирусной инфекции у детей, однако проведение комплексной интенсивной терапии, представленной в клинических рекомендациях, ассоциируется с выздоровлением пациента.

Ключевые слова: COVID-19, дети, тяжелое течение, интенсивная терапия, анализ

Для цитирования: Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Мионов П. И., Пшениснов К. В., Анчутин П. Е., Василенко А. В., Незабудкин С. Н. Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-7-14

Evaluation of Intensive Care Measures in Children with Severe New Coronavirus Infection in Pediatric Intensive Care Units

YU. S. ALEKSANDROVICH¹, D. V. PROMETNOY², P. I. MIRONOV³, K. V. PSHENISNOV⁴, P. E. ANCHUTIN⁵, A. V. VASILENOK⁶,
S. N. NEZABUDKIN⁷

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²Russian Children Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁴Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, the number of publications on specific features of the clinical course and outcomes of new coronavirus infection COVID-19 in children is steadily increasing, but there are practically no works demonstrating the effectiveness of intensive care interventions, which served as the basis for the present analysis.

The objective is to assess the effectiveness of primary intensive care interventions in children with a severe course of new coronavirus infection.

Subjects and Methods. 94 patients were examined. Evaluation of intensive care measures was carried out upon admission to ICU.

Results. It was found that corticosteroids were used only in 55 (58.5%) patients ($\chi^2 = 5.254$, $p = 0.022$, Pearson conjugation criterion = 0.130). A moderate correlation was established between the unjustified prescription of prednisolone and the unfavorable disease outcome ($\chi^2 = 27.98$, $p < 0.001$, Pearson conjugation criterion = 0.296). The moderate strength of the association between the prescription of antibacterial drugs and the disease outcome was noted ($\chi^2 = 34.01$, $p < 0.001$, Pearson conjugation criterion = 0.331). In all lethal cases, there was volume overload due to excessive intravenous fluid administration ($\chi^2 = 5.14$, $p = 0.024$).

Conclusion: individual therapeutic strategies do not have a direct significant impact on outcomes of new coronavirus infection in children, however, the delivery of comprehensive intensive care presented in clinical guidelines is associated with the patient's recovery.

Key words: COVID-19, children, severe course, intensive care, analysis

For citations: Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I., Pshenisnov K.V., Anchutin P.E., Vasilenok A.V., Nezabudkin S.N. Evaluation of intensive care measures in children with severe new coronavirus infection in pediatric intensive care units. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 7-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-7-14

Для корреспонденции:
Александрович Юрий Станиславович
E-mail: jalex1963@mail.ru

Correspondence:
Yury S. Aleksandrovich
Email: jalex1963@mail.ru

SARS-CoV-2, вызывающий острый респираторный дистресс тяжелой степени, – новый высокопатогенный коронавирус, который впервые был обнаружен в декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) и быстро распространился по всему миру, что привело к пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [6, 16]. Чаще всего клинические проявления SARS-CoV-2 обусловлены поражением верхних дыхательных путей, что проявляется гриппоподобными симптомами, включая лихорадку, постоянный сухой кашель, усталость и головную боль, хотя у большинства детей заболевание протекает бессимптомно [6]. В ряде случаев имеет место поражение нижних отделов респираторного тракта, что приводит к пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). В случае тяжелого течения ОРДС нередко развивается полиорганная недостаточность, которая и приводит к летальному исходу [6, 9, 11, 13].

Несмотря на возрастающее количество публикаций, отражающих особенности клинического течения COVID-19 у детей, исследований, посвященных оценке эффективности мероприятий интенсивной терапии при данном заболевании в педиатрии, крайне мало. Практически отсутствуют данные о влиянии конкретных методов лечения на исход тяжелых форм инфекции, не установлено наличия зависимостей между объемом проводимых терапевтических вмешательств и течением патологического процесса. Имеющаяся информация в основном получена на основании клинического опыта лечения взрослых пациентов, поэтому большая часть важных вопросов, касающихся лечения детей в критическом состоянии, остается без ответа [6]. В частности, имеющиеся сейчас данные об эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения COVID-19 в педиатрической практике также чрезвычайно противоречивы [9].

В настоящее время лечение COVID-19 у взрослых проводится в соответствии с критериями наилучшей поддерживающей терапии при любых респираторных заболеваниях [3, 8, 10, 15]. Подобный подход используется и в педиатрической практике, особенно если учесть, что проведение клинических испытаний, оценивающих эффективность терапевтических стратегий, может быть еще более затруднительным в связи с незначительным числом случаев тяжелого течения инфекции COVID-19 у детей [6, 11]. С учетом данных принципов были разработаны отечественные временные клинические рекомендации по лечению COVID-19 у детей, которые также отражают основные методы лечения тяжелого течения инфекции у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1].

Цель исследования: оценка эффективности первичных мероприятий интенсивной терапии у детей

с тяжелым течением COVID-19 и анализ ее соответствия имеющимся отечественным клиническим рекомендациям по лечению COVID-19 в педиатрической практике.

Материал и методы

Исследование выполнено на когорте пациентов, которая использовалась нами ранее для идентификации факторов риска летального исхода у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [2]. Дизайн исследования – ретроспективное наблюдательное многоцентровое. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 94 детей из 34 регионов Российской Федерации, поступивших в ОРИТ в возрасте от 0 до 18 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19 за период с 1 апреля 2020 г. по 10 июня 2021 г. В исследование были включены только те пациенты, лечащие врачи которых обратились за консультативной помощью в Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для детей.

Диагноз инфекции COVID-19 был подтвержден на основании результатов полимеразной цепной реакции, для проведения которой использовались мазки из носа. Исследование проводилось однократно на момент поступления пациента в стационар с использованием технологий, доступных в медицинской организации. Наличие сопутствующих вирусных инфекций у детей было исключено на основании клинических признаков и результатов комплексного вирусологического обследования.

Критерием включения в исследование было тяжелое течение заболевания (лихорадка, одышка, радиологически подтвержденная вирусная пневмония, дыхательная недостаточность, сопровождающаяся потребностью в кислороде и/или неинвазивной и инвазивной респираторной поддержке, шок и/или полиорганная недостаточность).

Критериям включения соответствовало 94 ребенка, средний возраст которых составил $61,2 \pm 12,1$ месяца (возрастной диапазон госпитализированных пациентов составил от 26 дней до 17 лет). Среди пациентов преобладали дети старше 10 лет (52,1%), значительно чаще встречались мальчики (71,3%). Более чем у половины детей какие-либо сопутствующие заболевания отсутствовали. Наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием было органическое поражение центральной нервной системы, которое имело место у 21 (22,3%) ребенка. У 78 (83,0%) пациентов первым проявлением заболевания был респираторный синдром, при этом у 93 (98,9%) развился ОРДС. Среднее число пораженных органов и систем у одного ребенка составило 2,5. У каждого пятого пациента был диагностирован шок. У 79 (84%) детей наблюдалась недостаточность двух систем органов или более. Оценка

по шкале pSOFA составляла 4 (2,0–8,0) балла, что свидетельствовало о высоком риске летального исхода. У всех детей была диагностирована двусторонняя вирусная пневмония. Крайне тяжелое состояние на момент поступления в ОРИТ имело место у 68 (72,3%) и тяжелое – у 26 (27,7%) детей. Традиционную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили 86 (91,5%) детям. Неинвазивную респираторную поддержку применяли всего лишь у 8 (8,5%) пациентов. Летальный исход имел место у 25 (26,6%) детей.

Всем пациентам проводили мониторинг показателей кардиореспираторной системы, регистрировали ЭКГ, частоту сердечных сокращений, частоту дыханий, артериальное давление, сатурацию гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке (SpO_2). Анализировали газовый состав крови, кислотно-основное состояние и концентрацию электролитов общепринятыми лабораторными методами с помощью автоматических газоанализаторов. Помимо клинического анализа крови, исследовали концентрацию креатинина, общего билирубина, альбумина, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка, прокальцитонина и интерлейкина в плазме крови. Оценивали показатели коагулограммы, включая уровень D-димера.

Инвазивную ИВЛ проводили с помощью аппаратов экспертного класса.

Оценку соответствия мероприятия интенсивной терапии протоколу лечения тяжелой новой коронавирусной инфекции у детей осуществляли в соответствии с назначениями в 1-е сут поступления в ОРИТ [1].

Основными критериями эффективности терапии являлась динамика показателей клинического течения заболевания: улучшение самочувствия, появление аппетита, регрессирование лихорадки и одышки, увеличение SpO_2 . Конечная оцениваемая точка – выживаемость.

Статистический анализ проводили с использованием Excel версии 16.16.21 (Microsoft). Проверку первичных данных на соответствие закону о нормальном распределении выполняли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. При соответствии первичных данных указанному закону результаты исследования представлены в виде средних значений и сигмального отклонения, при асимметричном характере распределения для анализа использовали медиану, 25-й и 75-й перцентили. Исследование различий между группами проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. При корреляционном анализе использовали критерий сопряженности Пирсона. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Анализ мероприятий интенсивной терапии новой коронавирусной инфекции у детей в 1-е сут лечения в ОРИТ позволил установить, что практически всем пациентам проводили инфузионную и антибакте-

риальную терапию, осуществляли респираторную и нутритивную энтеральную поддержку. У 38 (40,4%) детей использовали инотропные и вазопрессорные препараты, у 32 (84,2%) из 38 они были назначены своевременно.

Противовирусные препараты использовали лишь у 44 (46,8%) пациентов, а тоцилизумаб – только у 12 (12,8%) детей.

Кортикостероиды (дексаметазон или метилпреднизолон), несмотря на то что они являются обязательным элементом интенсивной терапии, получали только 55 (58,5%) пациентов ($\chi^2 = 5,254$, $p = 0,022$, критерий сопряженности Пирсона = 0,130), при этом у 33 (60%) детей использовали преднизолон, который в данной ситуации не является препаратом выбора ($\chi^2 = 27,98$, $p < 0,001$, критерий сопряженности Пирсона = 0,296). Таким образом, результаты анализа силы связи между отсутствием заместительной терапии кортикостероидами и особенно необоснованным назначением преднизолона свидетельствуют о наличии умеренной сопряженности с выживаемостью.

Обоснованная стартовая антибактериальная терапия имела место у 69 (73,4%) детей, получавших антибиотики ($\chi^2 = 1,352$, $p = 0,245$). Антибактериальный препарат, применение которого было оправдано с учетом результатов бактериологических исследований и имеющихся отечественных клинических рекомендаций, был назначен лишь 16 (17%) пациентам. Установлена средняя сила связи между назначением антибактериальных препаратов и исходом заболевания ($\chi^2 = 34,01$, $p < 0,001$, критерий сопряженности Пирсона = 0,331). Таким образом, хотя стартовая антибактериальная терапия не была оптимальной и не соответствовала имеющимся рекомендациям, данная терапевтическая стратегия не оказывала определенного (отрицательного или положительного) влияния на исход инфекции и выживаемость. Инфузионная терапия была обоснованной у 81 (86,2%) пациента ($\chi^2 = 3,31$, $p < 0,001$).

Всем детям потребовалась респираторная поддержка, причем своевременное начало терапии отмечено практически у всех детей (93,6%). Корректная величина фракции кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси при проведении ИВЛ и поток кислорода при проведении оксигенотерапии были выбраны у 78 (83,0%) пациентов. В 94,7% случаев проводилась своевременная нутритивная поддержка энтеральным методом. Заместительную почечную терапию (гемодиализацию) использовали у 4 (4,25%) детей, все случаи закончились летальным исходом.

Обращает на себя внимание высокая частота полипрагмазии, которая имела место у 86 (91,5%) детей, хотя ее сила связи с исходом заболевания и была слабой ($\chi^2 = 5,07$, $p = 0,025$, критерий сопряженности Пирсона = 0,130).

При анализе мероприятий интенсивной терапии в зависимости от исхода установлено, что частота применения рассматриваемых терапевтических

стратегий среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом не имела статистически значимых различий (табл.).

Тактика противовирусной, антибактериальной, респираторной, заместительной кортикостероидной терапии и энтеральной поддержки среди умерших и выживших детей была сопоставимой. Поли-

прагмазия встречалась одинаково часто независимо от исхода.

Инотропные и вазопрессорные лекарственные препараты значительно чаще назначалась пациентам с летальным исходом заболевания. Во всех летальных случаях имела место перегрузка объемом, обусловленная избыточным внутривенным

Таблица. Особенности интенсивной терапии пациентов в зависимости от исхода заболевания

Table. Specific features of intensive care in patients depending on the disease outcome

Показатели	Выжившие (n = 69)		Летальные (n = 25)		χ^2, p
	n	%	n	%	
Стартовая антибактериальная терапия					
Частота назначения ¹	66	95,6	25	100,0	0,001, p = 0,976
Обоснованное назначение ²	49	74,2	20	80,0	0,019, p = 0,891
Обоснованный выбор антибактериального препарата ²	12	18,2	4	16,0	0,016, p = 0,856
Корректная доза ²	33	50,0	13	52,0	0,005, p = 0,917
Инфузионная терапия					
Частота назначения ¹	56	84,8	25	100,0	0,0207, p = 0,649
Обоснованное назначение ²	38	67,9	14	56,0	0,085, p = 0,771
Корректный выбор качественного состава ²	13	23,2	4	16,0	0,096, p = 0,750
Корректный объем ¹	6	10,7	0	0	5,14, p = 0,024
Заместительная терапия кортикостероидами					
Частота назначения ¹	41	59,4	14	56,0	0,02, p = 0,968
Обоснованное назначение ²	41	100	14	100,0	-
Обоснованный выбор антибактериального препарата ²	15	36,6	7	50,0	0,08, p = 0,778
Корректная доза ²	7	17,1	7	50,0	2,12, p = 0,146
Респираторная терапия					
Частота назначения ¹	69	100	25	100,0	-
Своевременное начало ²	66	95,7	22	88,0	0,06, p = 0,806
Корректный метод ²	63	91,4	20	80,0	0,043, p = 0,836
Корректный выбор FiO ₂ / скорости потока кислорода ²	51	73,92	13	52,0	0,515, p = 0,474
Корректный выбор параметров ИВЛ ²	40	58,0	9	36,0	0,792, p = 0,374
Вазопрессорная / кардиотоническая терапия					
Частота назначения ¹	20	29,0	18	72,0	4,41, p = 0,036
Один препарат ²	13	65,0	15	60,0	0,06, p = 0,804
Два препарата ²	7	35,0	10	40,0	0,244, p = 0,622
Три препарата ²	0		0		
Своевременность назначения ²	17	85,0	15	60,0	0,04, p = 0,843
Корректность выбора препаратов ²	14	70,0	7	28,0	0,592, p = 0,442
Энтеральная нутритивная поддержка					
Частота назначения ¹	64	92,8	25	100,0	0,04, p = 0,952
Своевременность назначения ²	61	95,3	22	88,0	0,04, p = 0,951
Корректность выбора смеси ²	58	90,6	20	80,0	0,03, p = 0,857
Противовирусное лечение					
Частота назначений	32	46,4	12	48	0,015, p = 0,903
Полипрагмазия					
Частота выявления ¹	61	88,4	25	100,0	0,041, p = 0,928
Количество случаев назначения препаратов с сомнительной эффективностью ²	35	57,4	16	64,0	0,08, p = 0,928
Количество избыточных препаратов = 1 ²	7	11,4	6	24,0	0,841, p = 0,360
Количество избыточных препаратов = 2 ²	8	13,1	2	8,0	0,054, p = 0,817
Количество избыточных препаратов = 3 и более ²	46	75,5	8	68,0	2,99, p = 0,084

Примечание: 1 – от количества пациентов в исследуемой группе; 2 – от частоты назначения/выявления

введением жидкости ($\chi^2 = 5,14, p = 0,024$), хотя связь между объемом инфузии и исходом заболевания была достаточно слабой (критерий сопряженности Пирсона = 0,253).

Обсуждение результатов

В настоящее время медицинское сообщество стремится к лучшему пониманию клинического течения новой коронавирусной инфекции у детей, особенно тех, кто нуждается в интенсивной терапии. Однако имеются весьма скудные данные о конкретных вмешательствах, которые могут улучшить результаты лечения [4, 8, 15]. Мы все еще находимся на ранних стадиях понимания патогенеза и санатогенеза данного заболевания у детей, хотя тактические подходы к лечению COVID-19 достаточно четко регламентированы [1, 12]. Нами была предпринята попытка демонстрации особенностей тактики интенсивной терапии новой коронавирусной инфекции в педиатрии, полученных на основе клинического опыта лечения тяжелобольных детей во многих регионах Российской Федерации, что, по нашему мнению, заслуживает внимания и позволит лучше понять потенциальные возможности терапии.

Известно, что течение COVID-19 у детей более мягкое, чем у взрослых, хотя в ряде случаев имеют место и крайне тяжелые формы заболевания с летальным исходом, что особенно справедливо для детей с сопутствующими заболеваниями. Частота встречаемости COVID-19 у детей, вероятно, была недооценена из-за их склонности к бессимптомным или легким формам заболевания. Число изолированных случаев данной инфекции, требующих наблюдения и лечения в условиях ОРИТ, с летальными исходами крайне мало, что, с одной стороны, лежит в основе максимально быстрого выздоровления пациентов, а с другой – затрудняет сбор и анализ информации с целью разработки оптимальной стратегии лечения [6, 9, 11, 13].

На основании полученных результатов можно однозначно утверждать, что своевременное и корректное использование всех методов лечения, представленных в имеющихся протоколах интенсивной терапии, ассоциируется с большей частотой благоприятного исхода заболевания, однако остается серьезной проблемой возможность ранней имплементации данных рекомендаций у детей. По нашим и доступным данным других исследований, даже после манифестации заболевания подавляющее большинство детей идентифицируются как пациенты с острой респираторной инфекцией и/или вирусной пневмонией, при этом официально утвержденные рекомендации по интенсивной терапии указанных нозологических форм у детей отсутствуют.

По нашему мнению, наиболее важной задачей для рутинной клинической практики является применение ранней и адекватной терапии кортикостероидами (дексаметазоном) у всех детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, поскольку

имеется четкая, хотя и умеренная зависимость между данным методом терапии и исходом заболевания. Это подтверждается и тем, что многие исследователи отмечают несомненную обоснованность данного назначения при COVID-19 у взрослых [7, 14, 17].

Нами также выявлено, что во всех случаях летальных исходов значительно чаще имела место гипергидратация, обусловленная избыточным объемом растворов для инфузии, в то время как необходимость использования рестриктивной стратегии волеической поддержки четко отражена в российских методических рекомендациях по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей [1].

Нами, как и большинством других авторов, установлено, что стартовая антибактериальная терапия не оказывает определяющего воздействия на исход заболевания у детей с тяжелым течением COVID-19 [5, 6, 9].

Серьезным ограничением представленной работы является то, что проведенный анализ мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 носит чисто описательный характер и не подразумевает какой-либо однозначной оценки эффективности и безопасности данных методов лечения. Тем более что наблюдающееся мутирование генома вируса SARS-CoV-2 требует постоянной оптимизации лечебной тактики [8]. Таким образом, наиболее безопасные и эффективные методы лечения COVID-19 у детей с тяжелым течением заболевания еще предстоит установить в ходе мультицентровых клинических испытаний. В то же время уже сейчас можно утверждать, что четкое выполнение отечественных и международных рекомендаций по лечению COVID-19 у детей с учетом особенностей клинической ситуации и индивидуальной биологической реакции пациента на патологический процесс ассоциируется с более благоприятным исходом заболевания.

Выводы

1. Отдельно взятые терапевтические стратегии не оказывают прямого существенного влияния на исход новой коронавирусной инфекции у детей, однако проведение комплексной интенсивной терапии, эффективность которой отражена в отечественных и международных клинических рекомендациях, в большинстве случаев ассоциируется с выздоровлением пациента.

2. У детей с наличием тяжелой вирусной пневмонии и подтвержденным диагнозом COVID-19 целесообразно раннее назначение дексаметазона как препарата выбора для заместительной кортикостероидной терапии, поскольку применение преднизолона ассоциировалось с высокой вероятностью неблагоприятного исхода.

3. Перегрузка объемом на фоне избыточной инфузионной терапии чаще отмечалась у пациентов с

неблагоприятным исходом, что позволяет рассматривать ее как предиктор высокой вероятности ле-

тального исхода у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечение заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей (версия 2) // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 187–212. doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123.
2. Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Миронов П. И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 29–36. doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
3. Гудима Г. О., Хайтов Р. М., Кудлай Д. А., Хайтов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 3. – С. 198–210. DOI: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210.
4. Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. и др. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 80–89. doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89.
5. Ames S. G., Davis B. S., Marin J. R. et al. Emergency department pediatric readiness and mortality in critically ill children // Pediatrics. – 2019. – Vol. 144, № 3. – P. e20190568. doi.org: 10.1542/peds.2019-0568.
6. Castagnoli R, Votto M., Licari A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174, № 9. – P. 882–889. doi.org:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
7. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis // Intens. Care Med. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 521–537. doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2.
8. Khateeb J., Li Y., Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches // Crit. Care – 2021. – Vol. 25. – P. 244. doi.org/10.1186/s13054-021-03662-x.
9. Kompaniyets L., Agathis N. T., Nelson J. M. et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. e2111182. doi.org: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
10. Phua J., Weng L., Ling L. et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 506–517. doi.org:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
11. Shekerdemian L. S., Mahmood N. R., Wolfe K. K. et al. International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174, № 9. – P. 868–873. doi.org: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
12. Tripathi S., Gist K. M., Bjornstad E. C. et al. Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Coronavirus Disease 2019-Associated PICU Admissions: A Report from the Society of Critical Care Medicine Discovery Network Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry // Pediatr. Crit. Care – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 603–615. doi.org:10.1097/pcc.0000000000002760.
13. Tsankov B. K., Allaire J. M., Irvine M. A. et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 103. – P. 246–256. doi.org:10.1016/j.ijid.2020.11.163.
14. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J. A. C., Murthy S. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1330–1341. doi.org/10.1001/jama.2020.17023.
15. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. https://www.who.int/publications-detail/clinical-man-

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. et al. Clinical features and management of the disease caused by new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 187–212. (In Russ.) doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123.
2. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I. et al. Predictors of death in severe new coronavirus infection COVID-19 in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 29–36. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
3. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198–210. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210.
4. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziakhmedov V.A. et al. Features of current and intensive therapy of new coronavirus infection in children with comorbidities. *Journal Infektologii*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 80–89. (In Russ.) doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89.
5. Ames S.G., Davis B.S., Marin J.R. et al. Emergency department pediatric readiness and mortality in critically ill children. *Pediatrics*, 2019, vol. 144, no. 3, pp. e20190568. doi.org: 10.1542/peds.2019-0568.
6. Castagnoli R, Votto M., Licari A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review. *JAMA Pediatr.*, 2020, vol. 174, no. 9, pp. 882–889. doi.org:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
7. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intens. Care Med.*, 2021, vol. 47, no. 5, pp. 521–537. doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2.
8. Khateeb J., Li Y., Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Crit. Care*, 2021, vol. 25, pp. 244. doi.org/10.1186/s13054-021-03662-x.
9. Kompaniyets L., Agathis N.T., Nelson J.M. et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Network Open*, 2021, vol. 4, no. 6, pp. e2111182. doi.org: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
10. Phua J., Weng L., Ling L. et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 506–517. doi.org:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
11. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K. et al. International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.*, 2020, vol. 174, no. 9, pp. 868–873. doi.org: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
12. Tripathi S., Gist K.M., Bjornstad E.C. et al. Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Coronavirus Disease 2019-Associated PICU Admissions: A Report from the Society of Critical Care Medicine Discovery Network Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Pediatr. Crit. Care*, 2021, vol. 22, no. 7, pp. 603–615. doi.org:10.1097/pcc.0000000000002760.
13. Tsankov B.K., Allaire J.M., Irvine M.A. et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 103, pp. 246–256. doi.org:10.1016/j.ijid.2020.11.163.
14. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 13, pp. 1330–1341. doi.org/10.1001/jama.2020.17023.
15. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. https://www.who.int/publications-detail/clinical-man-

gement-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.

16. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239–1242. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
17. Ye Z., Wang Y., Colunga-Lozano L. E. et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // CMAJ. – 2020. – Vol. 192, № 27. – P. E756–E767. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>.

gement-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.

16. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
17. Ye Z., Wang Y., Colunga-Lozano L.E. et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ, 2020, vol. 192, no. 27, pp. E756–E767. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования.
E-mail: jalex1963@mail.ru

Пшениснгов Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования.
E-mail: P_K@mail.ru

Незабудкин Севир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В. И. Гордеева.
E-mail: Sevir18@mail.ru

Прометной Дмитрий Владимирович

Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, кандидат медицинских наук, заведующий отделом телемедицины и госпитализации.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com

Миронов Петр Иванович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
450073, г. Уфа, ул. Ленина д. 3.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Анчути Павел Евгеньевич

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ординатор.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100.

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
Email: jalex1963@mail.ru

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
Email: P_K@mail.ru

Sevir N. Nezaubkin

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department Named after V.I. Gordееv.
Email: Sevir18@mail.ru

Dmitry V. Prometnoy

Russian Children Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Candidate of Medical Sciences, Head of Telemedicine and Hospitalization Department.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.
Email: prometnoy.d.v@gmail.com

Petr I. Mironov

Bashkir State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department with Professional Development Training.
3, Lenina St., Ufa, 450073.
Email: mironovpi@mail.ru

Pavel E. Anchutin

Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation, Resident.

107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.
E-mail: nelson9857@yandex.ru

Василенок Александр Васильевич

ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский
исследовательский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии,
гематологии и лучевой терапии педиатрического
факультета.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: aleksdokk@mail.ru

25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.
Email: nelson9857@yandex.ru

Aleksandr V. Vasilenok

Pirogov Russian National Research Medical University,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Department of Oncology,
Hematology and Radiation Therapy, Pediatrics Faculty,
1, Ostrovityanova St.,
Moscow, 117997.

Email: aleksdokk@mail.ru



Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения

Л. М. КАЛМАНСОН, И. В. ШЛЫК, Ю. С. ПОЛУШИН, О. В. СТАНЕВИЧ, А. А. ГАЛКИНА

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

Механизмы развития нозокомиальных инфекционных осложнений при COVID-19 и вклад бактериальной и микотической суперинфекции в формирование крайне высокой смертности среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением этого заболевания до сих пор в полной мере не раскрыты.

Цель исследования: изучить эпидемиологию, факторы риска развития нозокомиальной суперинфекции и ее влияние на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Ретроспективно проанализировано 383 случая COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. Изучены демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний, внебольничной инфекции на момент госпитализации, данные о примененных методах лечения новой коронавирусной инфекции, тяжести течения заболевания, развившихся инфекционных осложнениях и их этиологии, исходе заболевания. Оценке подвергнуты факторы риска развития вторичных инфекционных осложнений и вклад нозокомиальной суперинфекции в тяжесть течения COVID-19 и исход заболевания.

Результаты. К факторам риска развития вторичных инфекционных осложнений можно отнести возраст более 65 лет (ОШ 1,04; 95%-ный ДИ 1,03–1,06; $p < 0,0001$), сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (ОШ 3,82; 95%-ный ДИ 2,02–7,19; $p < 0,0001$), хроническую болезнь почек, в том числе требующую заместительной почечной терапии (ОШ 2,01; 95%-ный ДИ 1,33–3,02; $p = 0,0007$), терапию глюкокортикоидами (ОШ 1,62; 95%-ный ДИ 1,02–2,69; $p = 0,04$). Развитие нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов с COVID-19 ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом (ОШ 13,44; 95%-ный ДИ 8,23–21,92; $p < 0,0001$).

Заключение. Выявление факторов риска развития вторичных инфекционных осложнений при COVID-19 позволит выработать дифференцированные подходы к патогенетическому лечению больных с тяжелым течением COVID-19, повысить настороженность в плане развития нозокомиальных инфекций, обеспечить их своевременную диагностику и лечение.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, осложнения COVID-19, нозокомиальная инфекция при COVID-19, инфекционные осложнения COVID-19

Для цитирования: Калмансон Л. М., Шлык И. В., Полушин Ю. С., Станевич О. В., Галкина А. А. Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 15–21. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-15-21

The Effect of Nosocomial Infection on the Severity and Outcome of the Disease in Patients with Severe and Extremely Severe COVID-19

L. M. KALMANSON, I. V. SHLYK, YU. S. POLUSHIN, O. V. STANEVICH, A. A. GALKINA

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

The mechanisms of development of nosocomial infectious complications in COVID-19 and the contribution of bacterial and mycotic superinfection to the formation of extremely high mortality among patients with severe and extremely severe course of this disease have not yet been fully revealed.

The objective: to study epidemiology, risk factors for the development of nosocomial superinfection, and its effect on the severity and outcome of the disease in patients with COVID-19.

Subjects and Methods. 383 cases of severe and extremely severe COVID-19 were retrospectively analyzed. Demographic data, the presence of concomitant diseases, community-acquired co-infection at the time of hospitalization, data on the methods used to treat new coronavirus infection, severity of the course of the disease, developed infectious complications and their etiology, and the disease outcome were studied. Risk factors for the development of secondary infectious complications and the contribution of nosocomial superinfection to the severity of COVID-19 and the disease outcome were evaluated.

Results. Risk factors for the development of secondary infectious complications include age over 65 years (OR 1.04; 95% CI 1.03–1.06; $p < 0.0001$), concomitant cardiovascular pathology (OR 3.82; 95% CI 2.02–7.19; $p < 0.0001$), chronic kidney disease, including requiring renal replacement therapy (OR 2.01; 95% CI 1.33–3.02; $p = 0.0007$), and glucocorticoid therapy (OR 1.62; 95% CI 1.02–2.69; $p = 0.04$). The development of nosocomial infectious complications in patients with COVID-19 is associated with a more severe course of the disease and unfavorable prognosis (OR 13.44; 95% CI 8.23–21.92; $p < 0.0001$).

Conclusion. Identification of risk factors for the development of secondary infectious complications in COVID-19 allows developing differentiated approaches to the pathogenetic treatment of patients with severe COVID-19, increasing alertness in terms of the development of nosocomial infections, ensuring their timely diagnosis and treatment.

Key words: pandemic, COVID-19, complications of COVID-19, nosocomial infection in COVID-19, infectious complications of COVID-19

For citations: Kalmanson L.M., Shlyk I.V., Polushin Yu.S., Stanevich O.V., Galkina A.A. The effect of nosocomial infection on the severity and outcome of the disease in patients with severe and extremely severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 15–21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-15-21

Для корреспонденции:
Калмансон Лев Михайлович
E-mail: Lev.Kalmanson@gmail.com

Correspondence:
Lev M. Kalmanson
Email: Lev.Kalmanson@gmail.com

К настоящему времени число жертв новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире превысило 5 млн человек и ежедневно более 300 тыс. человек пополняют ряды заболевших [6]. В декабре исполнилось два года с момента, когда первый случай заражения SARS-CoV-2 был выявлен в китайском Ухане [8], между тем по-прежнему остается множество нерешенных задач как в области изучения патогенеза, так и в области разработки эффективных методов лечения COVID-19 и его осложнений [3].

Недостаточно изученными остаются патогенез и влияние вторичных нозокомиальных инфекционных осложнений на течение заболевания и исход у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Остается до конца неясным, какова же истинная причинно-следственная связь между тяжестью течения заболевания и суперинфекцией. Нуждается в уточнении, является ли тяжелое течение COVID-19 фактором риска присоединения нозокомиальной инфекции (НИ), а SARS-CoV-2 самостоятельной независимой причиной развития иммуносупрессии, которая обуславливает столь частое развитие вторичной суперинфекции, или ответственность за это лежит на патогенетической терапии, которая априори вызывает угнетение иммунного ответа.

Ответы на эти вопросы могли бы помочь выявить факторы риска развития инфекционных осложнений, повлиять на тактику ведения пациентов с тяжелым COVID-19, тем самым снизив частоту нозокомиальных инфекционных осложнений, и, возможно, улучшить результаты лечения.

Цель исследования: изучить эпидемиологию, факторы риска развития нозокомиальной суперинфекции и ее влияние на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер.

Критерии включения: тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 (выставление диагноза и определение степени тяжести в соответствии с требованиями методических рекомендаций, утвержденных МЗ РФ) [2]. Всего проанализировано 430 историй болезни пациентов, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного стационара ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в первую и вторую волны пандемии (с 28 апреля по 3 августа 2020 г. и с 1 ноября 2020 г. по 15 марта 2021 г. соответственно) [1].

Для статистической обработки оставлено 383 истории болезни, исключено 47 случаев. Критерии исключения: наличие НИ на момент поступления в инфекционный стационар (переведенные из других стационаров), продолжительность госпитализации менее 48 ч, значимая иммуносупрессия (онкогематологическое заболевание, ВИЧ (в том числе в стадии СПИДа) или проводимая ранее иммуносупрессивная терапия: длительный прием

глюкокортикоидов, терапия цитостатиками; трансплантация костного мозга в анамнезе). Пациенты с наличием на момент поступления внебольничной бактериальной коинфекции из анализа не исключались.

Ретроспективно массив разделен на две группы: в первую группу включены пациенты без инфекционных нозокомиальных осложнений ($n = 202, 52,7\%$); во вторую – пациенты с развившимися нозокомиальными внутрибольничными инфекционными осложнениями (бактериальными, микотическими; $n = 181, 47,3\%$).

Развитие вторичной бактериальной инфекции и микозов диагностировали на основании клинической картины, динамики маркеров системной воспалительной реакции (лейкоциты, С-реактивный белок, ферритин, фибриноген) и подтверждали диагностически значимым повышением уровня прокальцитонина ($> 0,5$ мкг/л), а также данными микробиологических исследований. Инфекционные осложнения, развившиеся более чем через 48 ч от момента госпитализации, трактовались как нозокомиальные. Развитие сепсиса и септического шока констатировали в соответствии с критериями 3-го Международного консенсуса в отношении определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3).

В рамках исследования проанализированы демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний и внебольничной бактериальной коинфекции на момент госпитализации. Изучены данные о примененных методах лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [антицитокиновая терапия (АЦТ) с применением моноклональных антител (анти-ИЛ-6, анти-ИЛ-1) и ингибиторов янус-киназ, терапия системными глюкокортикоидами (ГКС)], тяжести течения заболевания, развившихся осложнениях и исходе заболевания, результаты проведенных микробиологических исследований.

В ходе работы инфекционного стационара во время первой и второй волн COVID-19 секвенирование генома SARS-CoV-2 не проводилось, в этой связи можно говорить об ограниченности исследования в отношении оценки влияния патогенности самого возбудителя на течение и исход заболевания.

Для анализа использовали данные из медицинской информационной системы qMS и первичной медицинской документации за период госпитализации.

Статистическая обработка. В работе использованы стандартные методы статистики. Количественные величины представлены средними значениями стандартных отклонений, категориальные – абсолютными значениями и процентами. Для оценки различий между подгруппами проведена серия однофакторных статистических тестов. Сравнение количественных признаков осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни – Уилкоксона, категориальных – точного теста Фишера. Для бинарных признаков произведена

оценка отношения шансов (ОШ). Статистическая значимость определялась по уровню $p = 0,05$, все доверительные интервалы – 95%.

Результаты

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице. Как видно из представленных данных, средний возраст пациентов с нозокомиальными инфекционными осложнениями оказался значимо большим. В этой группе было больше пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [гипертоническая болезнь III ст., ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность)] и хронической болезнью почек (ХБП) 1–5-й ст., в том числе требующей проведения заместительной почечной терапии. При этом все пациенты, получавшие заместительную почечную терапию на момент заболевания COVID-19, оказались в группе с вторичными инфекционными осложнениями. Различий между группами по другим сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет 1-го и 2-го типов; хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, бронхиальная астма, саркоидоз легких; онкологические заболевания) не выявлено.

Течение заболевания в группе пациентов с НИ оказалось в целом тяжелее, что подтверждается значимо более высоким уровнем баллов по шкале

SOFA, частотой использования инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (77,3% случаев против 15,8% – в группе без вторичных инфекционных осложнений) и летальностью (табл.).

В структуре выявленных нозокомиальных инфекционных осложнений доминировала респираторная инфекция ($n = 147$; 81,2%). Инфекция кровотока выявлена у 66 (36,4%) пациентов второй группы, инфекция мочевыводящих путей – у 67 (37%). У трети пациентов диагностировано два конкурирующих очага НИ и более. У 107 (59,1%) пациентов констатируется развитие сепсиса, причем у 78 (72,9%) – с септическим шоком.

При анализе результатов микробиологических исследований выявлено, что среди возбудителей НИ доминировали грамотрицательные бактерии. Доля неферментирующих микроорганизмов (*Acinetobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*) достигала 25,3%, *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumonia*) – 17,6%. Грибы рода *Candida* выявлялись в различных локациях у 29,5% больных. Микробные ассоциации встречались у 32,6% больных. Резистентность к карбапенемам среди неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов достигала 75%, среди *Klebsiella pneumoniae* – 50% (рис. 1).

Летальность среди пациентов ОРИТ составила 45,7%. Во второй группе летальность составила 75,7%, в то время как летальность в группе пациентов без инфекционных осложнений была значимо ниже (18,8%). Наибольших значений летальность достигала у пациентов с сепсисом (95,3%).

Таблица. Характеристика групп

Table. Characteristics of the group

Показатели	Первая группа ($n = 202$)	Вторая группа ($n = 181$)	p
Средний возраст	$63,1 \pm 13,7$	$70,8 \pm 12,1$	$< 0,0001$
$n > 65$ лет (% в группе)	89 (44%)	117 (64,6%)	$< 0,001$
Пол, м/ж (%)	117/85 (57,9%/42,1%)	98/83 (54,1%/45,9%)	0,46
Сопутствующая патология			
Внебольничная коинфекция	38 (18,8%)	34 (18,8%)	0,99
Сахарный диабет	61 (30,2%)	68 (37,6%)	0,13
Онкология	19 (9,4%)	27 (14,9%)	0,09
Сердечно-сосудистые заболевания	153 (75,7%)	167 (92,3%)	$< 0,0001$
Хроническая патология легких	32 (15,8%)	36 (19,9%)	0,3
ХБП	89 (44%)	111 (61,3%)	0,0007
Хронический гемодиализ	0	9 (5%)	0,0013
Патогенетическая терапия COVID-19			
АЦТ	32 (15,8%)	9 (5,0%)	$< 0,001$
ГНС	44 (21,8%)	63 (34,8%)	0,005
АЦТ+ГНС	98 (48,5%)	79 (43,6%)	0,34
Прочее	31 (15,3%)	27 (14,9%)	0,9
Тяжесть течения заболевания			
Пациенты на ИВЛ	32 (15,8%)	140 (77,3%)	$< 0,001$
SOFA (максимальное значение за период госпитализации)	$4,5 \pm 3,0$	$8,8 \pm 4,0$	$< 0,0001$
Летальность	38 (18,8%)	137 (75,7%)	$< 0,0001$

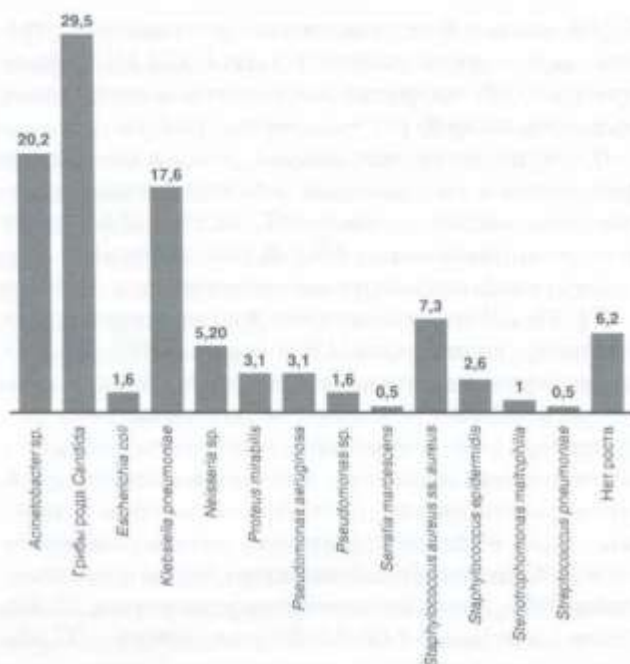


Рис. 1. Структура возбудителей нозокомиальных инфекций у больных с COVID-19 тяжелого, крайне тяжелого течения (из них устойчивы к карбапенемам неферментирующие микроорганизмы – 75%, *Klebsiella pneumoniae* – 50%)

Fig. 1. Structure of pathogens causing nosocomial infections in patients severe and extremely severe COVID-19 (among them non-fermenting microorganisms are resistant to carbapenems – 75%, *Klebsiella pneumoniae* – 50%)

Результаты регрессионного анализа показали 13-кратное увеличение риска развития неблагоприятного исхода при присоединении вторичных инфекционных осложнений (ОШ 13,44; 95%-ный ДИ 8,23–21,92; $p < 0,0001$).

При статистическом анализе продемонстрировано значимое влияние сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП, а также возраста более 65 лет ($p < 0,001$) на развитие НИ (рис. 2). В частности, среди пациентов, получавших заместительную почечную терапию, нозокомиальные осложнения развились в 100% случаев, летальность составила 77,8%.

Отдельного внимания заслуживают пациенты с внебольничной коинфекцией. В ОРИТ поступило 72 (18,8%) таких пациента. У 34 больных в дальнейшем развились нозокомиальные инфекционные осложнения. При этом внебольничная коинфекция не явилась значимым фактором риска присоединения НИ ($p = 0,995$), хотя было выявлено ее значимое влияние на исход заболевания (ОШ 7,63; 95%-ный ДИ 3,44–16,9; $p < 0,001$). Летальность среди пациентов с внебольничной коинфекцией составила 68%.

Значимым фактором в развитии НИ ожидаемо явилась иммуносупрессивная терапия, проводимая в соответствии с действующими методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции [2]. Так, риск развития НИ был значимо выше у пациентов, получавших анти-ИЛ-6-препа-

	ОШ	95% ДИ	p
Хронический гемодез	2,17	[1,94; 2,42]	0,0013
Хронические заболевания легких	1,31	[0,78; 2,23]	0,3
Хронические болезни почек	2,01	[1,33; 3,02]	0,0007
Сердечно-сосудистые заболевания	3,82	[2,02; 7,19]	<0,0001
Сахарный диабет	1,39	[0,90; 2,12]	0,12
Пол	1,16	[0,77; 1,74]	0,45
Онкология	1,68	[0,90; 3,15]	0,097
Глюкокортикостероиды	1,62	[1,02; 2,69]	0,04
Возраст	1,04	[1,03; 1,06]	<0,0001
Антицитокиновая терапия	0,59	[0,39; 0,89]	0,013

Рис. 2. Факторы риска развития нозокомиальной инфекции

Fig. 2. Risk factors of developing a nosocomial infection

раты в сочетании с системными глюкокортикоидами (ОШ 3,37; 95%-ный ДИ 1,07–10,59; $p = 0,03$), в сравнении с пациентами, которым проводили монотерапию анти-ИЛ-6-препаратами. В то же время применение в терапии глюкокортикоидов в сочетании с блокаторами янус-киназ не сопровождалось значимым ростом риска присоединения инфекционных осложнений (ОШ; 95%-ный ДИ 1,07–10,59; $p = 0,2$). Проведение АЦТ без ГКС также не явилось фактором риска развития инфекционных осложнений: в этой группе НИ развилась лишь в 22% случаев, в то время как добавление к АЦТ глюкокортикоидов сопровождалось развитием инфекционных осложнений у 44,6% пациентов ($p < 0,01$). Терапия глюкокортикоидами явилась одним из факторов риска развития вторичной суперинфекции (ОШ 1,62; 95%-ный ДИ 1,02–2,69; $p = 0,04$) (рис. 2).

Инвазивная искусственная вентиляция легких была применена у 140 (77,3%) пациентов из группы с НИ и у 32 (15,8%) у пациентов без НИ. Причем летальность среди пациентов без нозокомиальных инфекционных осложнений, которым проводили инвазивную ИВЛ, оказалась выше, чем в группе больных с НИ (96,9% против 88,6%, $p = 0,46$). Показаниями для перевода на ИВЛ и в той и в другой группе служила прогрессия острой дыхательной недостаточности как на фоне вирусной пневмонии, так и на фоне присоединения внутрибольничной инфекции (пневмония, септический шок). Осознавая сложность вычленения ИВЛ как фактора развития НИ, на данном этапе исследования мы приводим эти данные лишь для характеристики тяжести течения заболевания в обеих группах. Роль методов респираторной поддержки как самостоятельного фактора риска развития НИ будет проанализирована в дальнейшем.

Обсуждение

В нашем исследовании развитие вторичных инфекционных осложнений имело место у 47% пациентов ОРИТ инфекционного стационара, что

соответствует общемировой статистике. Так, по европейским данным, частота НИ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 достигает 46%. При тяжелом течении COVID-19 высок риск развития внутрибольничной инфекции, особенно вентилятор-ассоциированной пневмонии и инфекции кровотока, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. Развитие септического шока при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких у таких пациентов практически удваивает смертность [7, 10].

По данным метаанализа североамериканских исследователей, бактериальная коинфекция была выявлена у 3,5%, а вторичная суперинфекция – у 14,3% всех пациентов с COVID-19 [4]. При тяжелом течении заболевания, требующем проведения инвазивной респираторной поддержки, до 21% пациентов на момент интубации уже имели признаки присоединения бактериальной инфекции, а частота возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии достигала у них 44,4% [15].

Столь частая встречаемость вторичной суперинфекции среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 подтверждается и при исследовании посмертного материала. Более чем в 30% случаев гистопатологическая картина данных аутопсии у больных, умерших от новой коронавирусной инфекции, свидетельствовала о наличии легочной суперинфекции [5].

Анализ литературы, касающейся факторов риска развития инфекционных осложнений, показал, что вторичные инфекции были значительно более распространены среди тех, кто получал терапию блокаторами рецепторов к ИЛ-6 [14]. Есть данные и о том, что фактором риска присоединения бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени является применение глюкокортикоидов [12].

В недавно опубликованном исследовании испанских коллег независимыми предикторами бактериальных инфекций отмечены пожилой возраст, неврологические заболевания, предшествующая иммуносупрессия и госпитализация в отделения интенсивной терапии. Также выявлена значительно более высокая смертность среди пациентов с бактериальными инфекциями по сравнению с остальными. При этом, по данным многофакторного анализа, пожилой возраст, предшествующее неврологическое заболевание или заболевание почек, иммуносупрессия и тяжесть поражения легких были связаны с повышенной смертностью, в то время как бактериальные инфекции – нет. Использование стероидов или стероидов в сочетании с тоцилизумабом не повышало риск бактериальных инфекций и не улучшало выживаемость. Авторы исследования пришли к выводу, что бактериальные инфекции отражают тяжесть заболевания, но не способствуют повышению смертности [11].

По данным других авторов, сравнивавших течение заболевания у пациентов, получавших и не

получавших терапию глюкокортикоидами, оказалось, что частота мультифокальной пневмонии была значительно выше при приеме глюкокортикоидов. Однако выявлено, что стероиды не влияли на внутрибольничную смертность [13].

В литературе также встречаются данные о том, что бактериальная коинфекция и вторичная бактериальная инфекция являются факторами риска тяжелого течения и более высокой смертности от COVID-19. При этом бесконтрольное применение антибиотиков приводит к увеличению распространенности бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [10, 16].

По нашим данным, к факторам риска развития вторичных инфекционных осложнений можно отнести сердечно-сосудистую патологию, ХБП, в том числе требующую проведения заместительной почечной терапии, и возраст более 65 лет. Любопытно, что наличие сахарного диабета не явилось фактором, увеличивающим риск присоединения НИ. При анализе влияния различных вариантов патогенетической терапии на развитие инфекционных осложнений оказалось, что терапия антицитокиновыми препаратами (моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6, ингибиторов янус-киназ) значимого вклада в развитие суперинфекции не привнесла. Однако не вызывает сомнения, что добавление к терапии анти-ИЛ-6-препаратами глюкокортикоидов повышает риск развития инфекционных осложнений. При этом значимого негативного влияния иммуносупрессивной терапии на исход заболевания не выявлено.

Обратила на себя внимание крайне высокая летальность среди пациентов, в лечении которых применялась инвазивная респираторная поддержка. Это объясняется в большей степени избранной в центре тактикой максимально длительного отказа от ИВЛ в пользу применения различных методик неинвазивной респираторной поддержки. ИВЛ проводили в подавляющем большинстве случаев пациентам с крайне тяжелым течением заболевания, определяющим с высокой вероятностью неблагоприятный исход. Такая тактика была выбрана в том числе с целью избежать обусловленных интубацией трахеи вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений.

Собственно, главным предиктором развития неблагоприятного исхода является непосредственно присоединение нозокомиальных инфекционных осложнений. Крайне высокие цифры летальности у таких пациентов (несопоставимые с таковыми при других нозологиях, приводящих к развитию критического состояния и присоединению НИ) заставляют думать о неэффективности антибактериальной терапии в случае, когда НИ осложняет течение COVID-19. Причины такого «злокачественного» течения вторичной инфекции остаются не вполне ясны. Возможно, они кроются в особенностях воздействия SARS-CoV-2 на иммунную систему человека, сопровождающихся выраженным вторичным иммунодефицитом. Немаловажным фактором пред-

ставляется и большая доля карбапенемрезистентных штаммов среди возбудителей НИ.

Полученные данные могут послужить поводом для обсуждения и выработки дифференцированных подходов к патогенетическому лечению больных с тяжелым течением COVID-19, а также повысить настороженность в плане развития НИ, что обеспечит их своевременную диагностику и лечение.

Выводы

1. Нозокомиальные инфекционные осложнения являются фактором, многократно повышаю-

щим риск неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

2. В группе риска присоединения суперинфекции находятся пациенты старше 65 лет, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистую патологию, а также пациенты с ХБП, требующей проведения заместительной почечной терапии.

3. Терапия глюкокортикоидами, в том числе в сочетании с анти-ИЛ-6-препаратами, является фактором риска присоединения НИ.

4. Наличие внебольничной бактериальной ко-инфекции на момент госпитализации значимо ухудшает прогноз заболевания.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов С. Ф., Полушин Ю. С., Шлык И. В. и др. Опыт работы ПСПБГМУ им. И. П. Павлова по оказанию помощи больным с новой коронавирусной инфекцией: первые итоги и уроки // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 7–16. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-7-16>.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.).
3. Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. doi: 10.17513/np.438.
4. Bacterial infections in hospitalized COVID-19 patients – what we know so far. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2020.
5. Clancy C., Schwartz I., Kula B., Nguyen M. H. Bacterial superinfections among persons with coronavirus disease 2019: A comprehensive review of data from postmortem studies // Open Forum Infect. Dis. – Vol. 8, Iss. 3. – March 2021. – <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab065>.
6. Coronavirus-Monitor.info © 2021 <https://coronavirus-monitor.info>.
7. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D. et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19 // Chest. – 2021. – S0012-3692(21)00679-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369221006796?via%3Dihub>.
8. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. – 2020. – Vol. 395, Iss. 10223. – P. 497–506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
9. Maes M., Higginson E., Pereira-Dias J. et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 // Crit. Care. – 2021. – Vol. 25, Article number: 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>.
10. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 // Intern. Union Biochem. Molec. Biol. – Aug. 2020. – P. 1–15. https://www.researchgate.net/publication/343534753_Bacterial_co-infections_with_SARS-CoV-2.
11. Moreno-Torres V., Mendoza C., Fuente S. et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 // Intern. Emerg. Med. – 2021 <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02824-7>.
12. Nosheen N., Rehman F., Omair S. F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study // J. Med. Virol. – 2021. – № 93. – P. 4564–4569. <https://doi.org/10.1002/jmv.27000>.
13. Obata R., Maeda T., Rizk D., Kuno T. Increased secondary infection in COVID-19 patients treated with steroids in new york city // Japan. J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 74, Iss. 4. – P. 307–315. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.884>.
14. Pettit N. N., Nguyen C. T., Mutlu G. M. et al. Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19 // J. Med. Virol. – 2021. – № 93. – P. 1459–1464. <https://doi.org/10.1002/jmv.26429>.

REFERENCES

1. Bagnenko S.F., Polushin Yu.S., Shlyk I.V. et al. The Pavlov University experience in medical assistance for patients with the novel coronavirus infection: first results and lessons. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-7-16>.
2. *Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 11.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 11]. Approved by the Russian MoH as of May 7, 2021.
3. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
4. Bacterial infections in hospitalized COVID-19 patients – what we know so far. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario, 2020.
5. Clancy C., Schwartz I., Kula B., Nguyen M.H. Bacterial superinfections among persons with coronavirus disease 2019: A comprehensive review of data from postmortem studies. *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 8, iss. 3, March 2021. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab065>.
6. Coronavirus-Monitor.info © 2021 <https://coronavirus-monitor.info>.
7. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D. et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest*, 2021, S0012-3692(21)00679-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369221006796?via%3Dihub>.
8. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, iss. 10223, pp. 497–506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
9. Maes M., Higginson E., Pereira-Dias J. et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care*, 2021, vol. 25, Article number: 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>.
10. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *Intern. Union Biochem. Molec. Biol.*, Aug. 2020, pp. 1–15. https://www.researchgate.net/publication/343534753_Bacterial_co-infections_with_SARS-CoV-2.
11. Moreno-Torres V., Mendoza C., Fuente S. et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19. *Intern. Emerg. Med.*, 2021 <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02824-7>.
12. Nosheen N., Rehman F., Omair S.F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J. Med. Virol.*, 2021, no. 93, pp. 4564–4569. <https://doi.org/10.1002/jmv.27000>.
13. Obata R., Maeda T., Rizk D., Kuno T. Increased secondary infection in COVID-19 patients treated with steroids in new york city. *Japan. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 74, iss. 4, pp. 307–315. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.884>.
14. Pettit N.N., Nguyen C.T., Mutlu G.M. et al. Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, no. 93, pp. 1459–1464. <https://doi.org/10.1002/jmv.26429>.

15. Pickens C., Gao C., Cuttica M. et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – Vol. 204, Iss. 8. – P. 921–932. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202106-1354OC>.
16. Vaillancourt M., Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19 // *ASM Journals, mBio* – 2020. – Vol. 11, № 4. <https://doi.org/10.1128/mBio.01806-20>.
15. Pickens C., Gao C., Cuttica M. et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 204, iss. 8, pp. 921–932. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202106-1354OC>.
16. Vaillancourt M., Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *ASM Journals, mBio*, 2020, vol. 11, no. 4. <https://doi.org/10.1128/mBio.01806-20>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Калмансон Лев Михайлович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению коронавирусной инфекции.

E-mail: Lev.Kalmanson@gmail.com

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача Центра по лечению коронавирусной инфекции.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

Станевич Оксана Владимировна

врач-инфекционист отдела эпидемиологии клиники университета, врач-инфекционист Центра по лечению коронавирусной инфекции.

E-mail: oksana.stanevich@gmail.com

Галкина Анна Александровна

врач-эпидемиолог, заведующая отделом эпидемиологии клиники университета.

E-mail: egorkyna@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

Lev M. Kalmanson

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care no. 5 of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Head of Intensive Care Unit of Coronavirus Infection Treatment Center. Email: Lev.Kalmanson@gmail.com

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of Coronavirus Infection Treatment Center. Email: irina_shlyk@mail.ru

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care. Email: polushin1@gmail.com

Oksana V. Stanevich

Infectious Disease Specialist of Epidemiology Department of University Hospital, Infectious Disease Specialist of Coronavirus Infection Treatment Center. Email: oksana.stanevich@gmail.com

Anna A. Galkina

Epidemiologist, Head of Epidemiology Department of University Hospital. Email: egorkyna@mail.ru



Использование экзогенного фосфокреатина в процессе реанимационной реабилитации пациентов с COVID-19 (пилотное исследование)

Д. А. КРАПИВИНА¹, С. В. ВОЕВОДИН¹, А. В. ЧЕРНЯК⁴, Е. В. ГРИГОРЬЕВ^{2,3}

¹Городская клиническая больница № 1, г. Новокузнецк, РФ

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

³Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, РФ

⁴Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата экзогенного фосфокреатина как компонента фармакологической поддержки в составе реанимационного этапа реабилитационных мероприятий у пациентов в критическом состоянии с COVID-19.

Материал и методы. В ходе рандомизированного исследования пациенты с диагнозом COVID-19 ($n = 21$) были разделены на две группы: 1-я группа (в составе интенсивной терапии пациенты получали инфузию экзогенного фосфокреатина), 2-я группа (пациенты получали стандарт интенсивной терапии) на фоне реабилитационных мероприятий. У пациентов оценивали мышечную силу по шкале MRC, переносимость физической нагрузки по шкале Борга, параметры оксигенации, показатели рутинного клинического лабораторного исследования крови, зависимость от респираторной поддержки, исход на 10-й день терапии и госпитальный исход.

Результаты. Использование экзогенного фосфокреатина сопровождалось увеличением силы мышц (данные шкалы MRC в группе с экзогенным фосфокреатином на 10-й день на 0,5 балла выше) и повышением переносимости физической нагрузки (данные шкалы Борга в группе с экзогенным фосфокреатином на 10-й день на 1,5 балла выше), значимым нарастанием показателей оксигенации по данным сатурации артериальной крови, значимым ростом количества лимфоцитов на 25%.

Заключение. Экзогенный фосфокреатин – кандидатный препарат для фармакологической поддержки реанимационного этапа реабилитации пациента в критическом состоянии с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, пациенты в критическом состоянии, реабилитация, ОПИТ-ассоциированная мышечная слабость, экзогенный фосфокреатин

Для цитирования: Крапивина Д. А., Воеводин С. В., Черняк А. В., Григорьев Е. В. Использование экзогенного фосфокреатина в процессе реанимационной реабилитации пациентов с COVID-19 (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 22-29. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29

Use of Exogenic Phosphocreatine in ICU Rehabilitation of Patients with COVID-19 (pilot study)

D. A. KRAPIVINA¹, S. V. VOEVODIN¹, A. V. CHERNYAK⁴, E. V. GRIGORIEV^{2,3}

¹City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russia

²Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

⁴Pulmonology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to establish the possible effectiveness of exogenous phosphocreatine as a component of pharmacological support during the resuscitation stage of rehabilitation measures in critically ill patients with COVID-19.

Subjects and Methods. Within a randomized study, 21 patients diagnosed with COVID-19 were divided into two groups: Group 1 (patients received the infusion of exogenous phosphocreatine as part of intensive care) and Group 2 (patients received standard intensive care) against the background of rehabilitation measures. Patients were assessed for muscle strength using the MRC scale, exercise tolerance by Borg rating, oxygenation parameters, routine clinical laboratory blood tests, dependence on respiratory support, outcome on day 10 of therapy, and hospital outcome.

Results. The effectiveness of the use of the exogenous phosphocreatine as a component of pharmacological support during the resuscitation stage of rehabilitation measures in critical patients has been confirmed by positive dynamics: an increase in muscle strength (the MRC score in the group receiving exogenous phosphocreatine on day 10 was 0.5 points higher) and an increase in exercise tolerance (Borg rating in the group receiving exogenous phosphocreatine on day 10 was 1.5 points higher), significant increase in oxygenation based on arterial blood saturation data, and significant increase in lymphocyte count by 25% in the group receiving exogenous phosphocreatine.

Conclusion. Exogenous phosphocreatine is a candidate drug for pharmacological support during resuscitation stage of rehabilitation of critical patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, critical patients, rehabilitation, ICU-associated muscle weakness, exogenous phosphocreatine

For citations: Krapivina D.A., Voevodin S.V., Chernyak A.V., Grigoriev E.V. Use of exogenic phosphocreatine in ICU rehabilitation of patients with COVID-19 (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 22-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29

Для корреспонденции:
Григорьев Евгений Валерьевич
E-mail: grigev@kemcardio.ru

Correspondence:
Evgeny V. Grigoriev
Email: grigev@kemcardio.ru

С декабря 2019 г. миру стал известен новый тип вируса под названием коронавирус острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), вызывающий заболевание COVID-19 [27]. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2). Связываясь с АПФ2, вирус активирует S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [18]. Рецепторы АПФ2 и ТСП2 представлены на поверхности клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, гипоталамуса и гипофиза, эндотелия и макрофагов, что несет в себе разнородные клинической картины новой инфекции [5]. Повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, имеет как специфическую вирусную, так и вызванную цитокиновым штормом природу и является основой микроангиопатии при COVID-19 [13, 25, 26]. Дисфункция эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле приводит к развитию тромбовоспалительных процессов и в итоге к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения с развитием ОРДС-подобного течения, имеющего специфический фенотип [7, 23]. На фоне гипоксемии в мелких сосудах усугубляется тромбовоспалительный каскад с тромбозами даже за пределами пораженной капиллярной сети [19]. При генерализации эндотелиальной дисфункции, затрагивающей весь макроорганизм, развивается воспалительно-метаболический комплекс с блокадой митохондриальной функции [12, 15].

Учитывая развитие цитокинового шторма, мультиорганный поражение при COVID-19, более длительное проведение пациентам респираторной поддержки и вынужденную иммобилизацию, у значительной доли пациентов возникают цитокин-опосредованная кахексия и мышечная слабость, что сопровождается выраженной мышечной атрофией как дыхательной, так и скелетной мускулатуры [23].

Согласно данным литературы, изменения мышц, оцененные в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), являются предикторами развития приобретенной в ОРИТ миопатии, что значительно снижает качество жизни и отражается в том числе на дыхательной функции [1, 3, 11].

Реабилитация включает в себя четыре компонента – фармакологический, психологический, физический и физиотерапевтический. Возможности физической реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией в ОРИТ, особенно в раннем периоде нахождения пациента, ограничены, так как на фоне активизации больного нарастает нарушение соотношения доставки и потребления кислорода, усугубляется тканевая гипоксия, что диктует целесообразность применения методов, позволяющих адаптировать потребности пациента и сохранение реабилитационного потенциала [16]. В этом плане перспективным представляется использование препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим эффектом и с возможностью восполнять

энергетический дефицит. Эндотелиопатия и митохондриальный дистресс-синдром диктуют целесообразность использования препаратов, непосредственно корригирующих энергетический дефицит клетки. К подобным препаратам относится экзогенный фосфокреатин, являющийся основным переносчиком энергии в мышечном волокне, снабжая его необходимыми для сокращения молекулами АТФ [9, 15, 17].

Цель исследования: в ходе пилотного исследования оценить эффективность применения препарата экзогенного фосфокреатина как компонента фармакологической поддержки в составе реанимационного этапа реабилитационных мероприятий у пациентов в критическом состоянии с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ КО «Городская клиническая больница № 1», г. Новокузнецк. Все пациенты или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на включение в исследование. Одобрение исследования проведено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). В ходе рандомизированного проспективного исследования (рандомизация методом конвертов) все пациенты разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, которые в составе комплексной интенсивной терапии получали инфузию экзогенного фосфокреатина (Неотон, ООО «АльфаСигма Рус», Россия), 2-я группа – пациенты, которым проводили стандартную интенсивную терапию согласно временным рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции в варианте версии, актуальной на период набора.

Дозировка препарата «Неотон» составила 4,0 г/сут, препарат вводили внутривенно, курс составил 10 сут. Пациенты до момента начала реанимационного этапа реабилитации получали стандартную интенсивную терапию и не рандомизировались по группам. Терапию препаратом и исследование проводили вне красной зоны.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 75 лет включительно; 2) венозная сатурация (SvO_2) 60% и менее при уровне гемоглобина ≥ 100 г/л; 3) шкала NEWS более 7 баллов за счет «респираторных» компонентов или $p/F < 200$ на атмосферном воздухе; 4) потребность в неинвазивной вентиляции легких для обеспечения оксигенации; 5) COVID-19 как основное заболевание.

Критерии исключения: 1) масса тела менее 50 и более 120 кг; 2) наличие полиорганной недостаточности (ПОН); 3) онкопатология в анамнезе.

Характеристика пациентов в группах (общая группа и разделение по группам исследования) представлена в табл. 1 и 2.

Всем пациентам, наряду со стандартными клиническими и лабораторными исследованиями, прово-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, принявших участие в исследовании ($n = 21$)Table 1. Baseline characteristics of patients enrolled in the study ($n = 21$)

Показатель	Значения в группах	
	группа с экзогенным фосфокреатином ($n = 12$)	группа сравнения ($n = 9$)
Возраст, лет	66,5 (60,5–71,5)	67,0 (60,0–72,0)
Пол, n мужчин/женщин	5/7	4/5
Индекс коморбидности по CIRS, баллы	3,1 (2,6–3,7)	3,0 (2,7–3,8)
Тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии, КТ2 абс., %	6 (50)	4 (44)
КТ3, абс., %	6 (50)	5 (56)
Индекс массы тела	27 (26–36)	28,5 (27,0–33,6)
Среднее время с момента начала заболеваний до момента начала включения в исследование, сутки	6,5 (4,6–8,7)	6,0 (5,7–6,9)

Примечание: данные представлены как медиана (нижний квартиль – верхний квартиль) или как количество пациентов (n) для категориальных переменных, шкала CIRS – Cumulative Illness Rating Scale (кумуляционная шкала коморбидности). По всем переменным $p < 0,5$

Таблица 2. Динамика показателей в группах сравнения

Table 2. Changes in the parameters in comparison groups

Показатель	Группа с экзогенным фосфокреатином ($n = 12$)		Группа сравнения ($n = 9$)	
	исходно	на 10-й день	исходно	на 10-й день
Возраст, лет	66,5 (60,5–71,5)		67,0 (60,0–72,0)	
Пол, М/Ж	5/7		4/5	
НИВЛ с РЕЕР, л	8	1	8	6
Высокопоточный кислород, л	3	6	0	0
Спонтанное дыхание, л	0	5	0	1
Мышечная сила, шкала MRC, баллы	2,5 (2,0–3,0)	4,0 (3,5–4,5) **	3,0 (2,0–3,0)	3,0 (3,0–4,0) *
Переносимость физической нагрузки по шкале Борга, баллы	15,0 (13,0–15,0)	11,0 (9,0–13,5) *	15,0 (13,0–15,0)	11,0 (11,0–13,0)
SO ₂ артериальная, %	94,0 (93,5–94,0)	96,5 (96,0–97,0) *	94,0 (93,0–96,0)	95,0 (94,0–96,0)
SO ₂ венозная, %	51,9 (47,7–53,5)	70,0 (61,0–73,5) ***	53,0 (50,2–54,9)	70,5 (59,0–72,7) *
СРБ, мг/л	9,9 (2,8–77,0)	15,4 (3,1–61,3)	37,0 (21,0–175,0)	6,0 (2,9–41,0)
ПКТ, нг/мл	0,20 (0,10–0,30)	0,10 (0,10–0,30)	0,0 (0,0–0,50)	0,0 (0,0–0,10)
Д-димер*, нг/мл	805 (578–2 919)	618 (376–822)	–	–
Фибриноген**, г/л	2,5 (1,3–3,6)	4,3 (3,6–4,9)	6,6 (5,7–6,7)	3,1 (2,4–4,1)**
Альбумин, г/л	28,7 (26,7–33,9)	31,0 (25,2–34,0)	31,0 (26,5–32,5)	27,0 (25,0–28,0)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	11,0 (4,5–11,5)	24,0 (16,3–26,5)***	5,3 (3,4–11,1)	6,2 (4,2–15,4)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	168 (118–215)	184 (144–266)	234 (175–279)	185 (163–224)
SO ₂ /FiO ₂	162 (138–198)	244 (191–279)*	109 (93–118)	179 (112–225)*
Окружность плеча, см	28,5 (26,5–34,0)	28,0 (24,5–32,0)*	31,0 (29,0–32,0)	28,5 (28,0–30,0)*
Окружность бедра, см	46,5 (37,0–50,0)	45,5 (35,5–47,5)*	49,0 (45,0–53,0)	47,0 (44,0–50,0)*

Примечание: данные представлены как медиана (нижний квартиль – верхний квартиль) или как количество пациентов (n) для категориальных переменных. Д-димер измеряли только в группе неон ($n = 9$), фибриноген измеряли в группе сравнения и у двух человек группы неон ($n = 11$);

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$ при сравнении исходных показателей и на 10-й день исследования.

СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, РЕЕР – положительное давление в конце выдоха, SaO₂ – SO₂ артериальная и венозная – сатурация гемоглобина кислородом по данным анализа газового состава крови, FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

дили в динамике оценку мышечной силы по MRC (Medical Research Council) и оценку переносимости физической нагрузки по шкале Борга.

Стандарт терапии пациента соответствовал обеспечению следующих мероприятий [3].

1. Нутриционная поддержка энтеральная: расчетные 1,3–1,5 ккал/кг в сутки + белок 1,5 г/кг массы тела.

2. Микроэлементы: витамин С 1 000 мг/сут + цинк + полиненасыщенные жирные кислоты + витамин D до 10 000 МЕ/сут.

3. Мелатонин на ночь.

4. Препараты железа внутривенно до целевых значений сывороточного железа выше 10 мкг/л в крови с учетом противопоказаний.

Для оценки мышечной силы использована шкала MRC (табл. 2), для оценки переносимости физической нагрузки – шкала Борга (табл. 3).

Статистическую обработку результатов выполняли методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные анализировали на соответствие распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения (W-тест Шапиро – Уилка). Данные представлены как медианы (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). Количество пациентов (*n*) использовали для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивали с использованием точного критерия Фишера, непрерывные переменные – с помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых групп (группа экзогенного фосфокреатина и группа сравнения) или с помощью критерия Вилкоксона парных сравнений для зависимых выборок (динамика показателей в группе экзогенного фосфокреатина и в группе сравнения). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты оценки мышечной силы по шкале MRC представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, исходно не выявлено статистически значимых различий между двумя группами, за исключением показателя SO_2/FiO_2 ; в группе пациентов с включением экзогенного фосфокреатина этот показатель значимо выше при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,005$).

На 10-й день исследования по сравнению с начальными данными отмечалась статистически значимая динамика в 1-й группе таких показателей, как сила мышц (оцененная по шкале MRC) и переносимость физической нагрузки (оцененная по шкале Борга), сатурация кислорода (SO_2 артериальная и SO_2 венозная), SO_2/F , количество лимфоцитов и окружность плеча/бедр (табл. 3), во 2-й группе – оценка мышечной силы (по шкале MRC), сатурация кислорода (SO_2 венозная), SO_2/FiO_2 , количество фибриногена и окружности плеча/бедр (табл. 2). Динамика показателя оценки мышечной силы и переносимости физической нагрузки во время исследования в группе с экзогенным фосфокреатином и в группе сравнения представлена на рис. 1 и 2.

При сравнении разницы между исходными показателями и их значениями на 10-й день исследования выявлены статистически значимые межгрупповые различия по динамике таких показателей, как сила мышц (по шкале MRC), сатурация кислорода и количество лимфоцитов (табл. 3).

В группе с использованием экзогенного фосфокреатина умер один пациент через 10 дней после завершения исследования, 2 пациента оставались в ОРИТ на момент десятидневного follow up, у них отмечалась медленная положительная динамика, 9 пациентов переведены в терапевтические отделения.

Таблица 3. Сопоставление показателей между группами экзогенного фосфокреатина и сравнения на этапе 10-дневного follow up

Table 3. Comparison of parameters between the group receiving exogenous phosphocreatine and comparison groups during 10-day follow-up

Показатель	Группа экзогенного фосфокреатина (<i>n</i> = 12)	Группа сравнения (<i>n</i> = 9)	<i>p</i>
Δ Мышечная сила, шкала MRC, баллы	1,5 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–1,0)	< 0,04
Δ Переносимость физической нагрузки, шкала Борга, баллы	-3,5 (-4,0...-0,5)	-2,0 (-4,0...-2,0)	< 0,500
Δ SO_2 артериальная, %	2,5 (2,0–4,0)	0,0 (-1,0–1,0)	0,005
Δ SO_2 венозная, %	18,5 (11,7–23,3)	17,6 (6,7–19,7)	< 0,5
Δ СРБ, мг/л	7,1 (-28,4–29,6)	-26,0 (-173,5...-11,1)	< 0,05
Δ ПНТ, нг/мл	0,0 (-0,2–0,1)	0,0 (-0,5–0,0)	< 0,5
Δ Альбумин, г/л	-0,9 (-3,7–4,3)	-3,0 (-5,5–0,5)	< 0,5
Δ Лимфоциты, 10 ⁹ /л	12,8 (7,5–15,0)	2,1 (-1,7–5,9)	< 0,5
Δ Тромбоциты, 10 ⁹ /л	9,0 (-33,0–113,0)	-79,0 (-110,0–134,0)	< 0,5
Δ SO_2/FiO_2	74,0 (19,5–116,3)	85,0 (19,0–145,0)	< 0,5
Δ Окружность плеча, см	-1,5 (-2,0–0,0)	-1,0 (-3,0...-1,0)	< 0,5
Δ Окружность бедра, см	-1,0 (-2,0–0,0)	-2,0 (-3,0...-1,0)	< 0,5

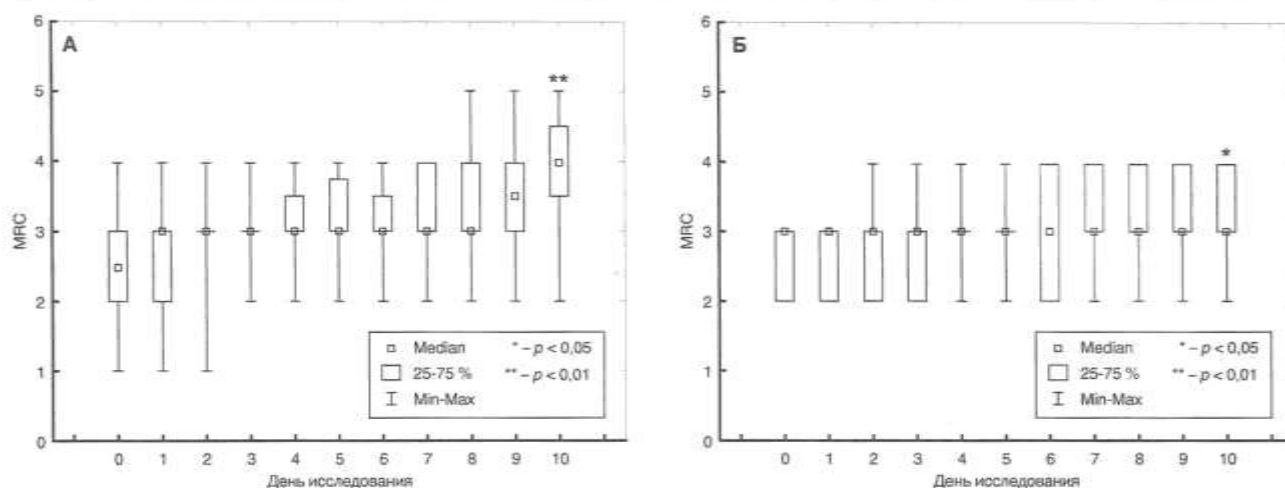


Рис. 1. Изменение силы мышц по шкале MRC во время исследования в 1-й группе (А) и 2-й группе (Б). Сила мышц в баллах

Fig. 1. Changes in muscle strength by the MCR scale during the study in Group 1 (A) and Group 2 (B). The muscle strength score

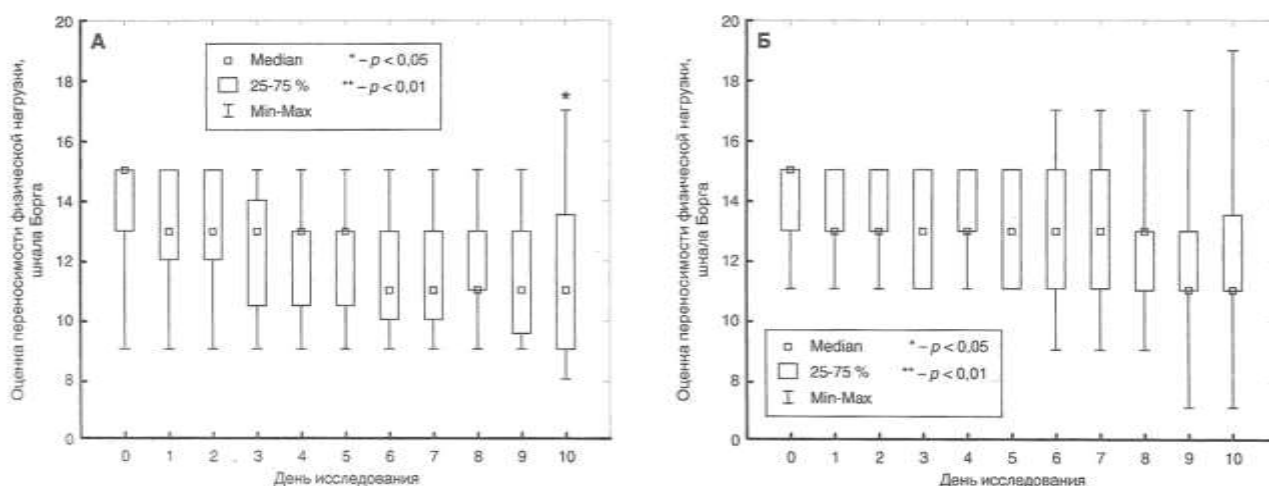


Рис. 2. Изменение субъективной оценки переносимости физической нагрузки (по шкале Борга) во время исследования в 1-й группе (А) и 2-й группе (Б). Переносимость нагрузки в баллах

Fig. 2. Changes assess exercise tolerance (Borg rating) during the study in Group 1 (A) and Group 2 (B). Exercise tolerance in scores

На спонтанное дыхание с отменой НИВЛ/СРАР переведено 5 пациентов.

В группе сравнения одна пациентка умерла в день завершения исследования (10-й день), 4 пациента оставались в ОРИТ на респираторной поддержке через 1 мес. после завершения исследования, 4 пациента переведены в терапевтическое отделение через 2–10 дней после завершения исследования. На спонтанное дыхание переведена пациентка на 9-й день исследования.

Обсуждение результатов

В наиболее тяжелых случаях развития COVID-19 требуется госпитализация в ОРИТ для интенсивной терапии ОРДС, ассоциированного с COVID-19, примерно в 5% всех случаев данного заболевания, в частности для проведения разноплановой респираторной терапии и поддержки [18]. Как непосредственное повреждение легких, так и разнообразные

технологии респираторной и иной органоподдерживающей терапии предполагают формирование патологической цепочки цитокиновая буря – повреждение легких – ОРДС – неинвазивная вентиляция легких – вероятная механическая вентиляция легких – иммобилизация – искусственные дыхательные пути – потребность в седации и/или миорелаксации – ОРИТ-ассоциированная миопатия и нейропатия. Формирование порочного круга, за исключением патогенетически обоснованной коррекции системного воспалительного ответа и респираторной поддержки, будет требовать также и мероприятий по терапии ОРИТ-ассоциированной миопатии и нейропатии, так как отказ от своевременного подобного направления лечения связан с увеличением времени зависимости от вентиляции, повышением вероятности формирования нозокомиальной инфекции, в том числе и пневмонии и дальнейшей ПОН [10]. Дополнительным фактом может служить и то, что периферическая нейро-

патия, ассоциированная непосредственно с вирусной инфекцией, также не редкость, что объясняется связью единых факторов патогенеза инфекции и ОРИТ-ассоциированной мышечной слабости и полинейропатии [13, 14, 20].

Одним из ведущих компонентов ПОН у пациентов с развитием системной воспалительной реакции (СВР) считается формирование катаболизма, что авторы определили как воспалительно-метаболический комплекс, в основе чего лежат механизмы метаболического «шунтирования» и митохондриального дистресс-синдрома, что напрямую связано с реализацией всего спектра сигнальных молекул СВР [22]. Митохондрия в данном комплексе является ключевой точкой сопряжения системного воспаления и метаболической дисфункции; это значит, что, наряду с ограничением собственного выброса воспалительных медиаторов и аларминов, важным является восстановление функции митохондрий. Гипоксические транскрипционные факторы и гипоксия как таковая, имеющаяся у любой категории пациентов с ОРДС, в том числе и у пациентов с COVID-19, также входят в состав данного сопряжения, что патогенетически обуславливает целесообразность использования фармакологических препаратов, направленных на восстановление функции митохондрий (антиоксиданты, микроэлементы, источники энергии – донаторы АТФ) [6, 21].

Мы показали на ограниченном числе пациентов, включенных в исследование, что расширение состава терапии с целью фармакологической поддержки реанимационной реабилитации как этапа общего реабилитационного комплекса приводит к улучшению показателей мышечной силы, переносимости физической нагрузки, повышению количества лимфоцитов как показателя, косвенно свидетельствующего об эффективности нутритивной поддержки на фоне комплекса мероприятий, в том числе и на фоне реабилитации. Наши данные согласуются с данными авторов, показавших, что попытки коррекции функции митохондрий путем донации субстратных источников энергии могут потенциально быть полезными для терапии и/или профилактики ОРИТ-ассоциированной миопатии [8, 16, 19]. Фосфокреатин – синтетическая натриевая соль, играющая важнейшую роль в тканях, характеризующихся повышенной потребностью (особенно это актуально для критических состояний) в энергии, в частности миокарда. Однако в условиях СВР и критического состояния повышенная потребность в энергии возникает во всех тканях и органах [2]. Для поперечно-полосатых мышц (в том числе и для дыхательных мышц) это также актуально, и с этой позиции перенос макроэргических фосфатов в митохондрии путем внешней донации является, ве-

роятно, эффективным способом коррекции энергодефицита. Авторами ранее была установлена связь между дефицитом фосфокреатина и нарушением функции мышц, при этом установлен и факт защиты от оксидативного стресса [2, 9, 21].

Эндотелиопатия и митохондриальный дистресс-синдром диктуют целесообразность использования препаратов, непосредственно корригирующих энергодефицит клетки. К подобным препаратам относится экзогенный фосфокреатин, являющийся основным переносчиком энергии в мышечном волокне, снабжает его необходимым для сокращения миокарда АТФ [4]. Макроэргические фосфаты релоцируются из области их синтеза, то есть из митохондрий, к точке утилизации за счет ряда метаболических реакций, называемых реакциями фосфотрансфераз. В том числе таким образом обеспечивается ресинтез АТФ в мышцах для нормального их функционирования даже в условиях гипоксии и СВР. Наши данные согласуются с тем, что факт эффективных реабилитационных мероприятий и расширение физической активности и мышечной силы позволяют улучшить результаты респираторной поддержки за счет вероятного улучшения функции митохондрий в поперечно-полосатой мускулатуре, вероятного влияния на регресс и/или стабилизацию ОРИТ-ассоциированной мышечной слабости и нейропатии. J. Whittle et al. в своем кратком сообщении привели пример персистирующего гиперметаболизма и повышения уровня основного обмена у пациентов в критическом состоянии с COVID-19, особенно в период первых 7–10 дней, что ассоциируется с системным воспалением [24].

Ограничения исследования: пилотный дизайн с ограниченным количеством наблюдений, гетерогенность групп (статистически значимо более высокая оксигенация в группе фосфокреатина), потребность в наборе и продолжении исследования для получения доказательств в отношении выживаемости и в отношении оценки влияния на оксигенацию.

Заключение

В ходе пилотного исследования установлена тенденция к эффективности применения препарата экзогенного фосфокреатина как компонента фармакологической поддержки в составе реанимационного этапа реабилитационных мероприятий у пациентов в критическом состоянии с новой коронавирусной инфекцией, что подтверждается статистически значимой положительной динамикой – увеличением силы мышц и повышением переносимости физической нагрузки, ростом количества лимфоцитов, показателя сатурации артериальной крови кислородом.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Андрейченко С. А., Бычинин М. В., Коршунов Д. И. и др. Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 5–13. doi: 10.17816/clinpract72074.
2. Бондарев С. А., Терновой К. С., Ачкасов Е. Е. и др. Перспективы применения натриевой соли фосфокреатина в комплексной терапии при реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 110–116. doi: 10.17116/profmed202023062110.
3. Иванова Г. Е., Баландина И. Н., Бахтина И. С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 140–189. doi: 10.36425/rehab34231.
4. Козлов И. А. Периоперационная кардиопротекция в некардиальной хирургии: реалии и перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 4. – С. 100–110. doi: 10.17116/anaesthesiology2020041100.
5. Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С. и др. Особенности течения тяжелых форм COVID-19 является высокий уровень воспаления, требующий применения дополнительных диагностических технологий для уточнения вызывающей его причины // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31–38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
6. Arulkumaran N., Deutschman C. S., Pinsky M. R. et al. ADQI XIV Workgroup. Mitochondrial function in sepsis // Shock. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 271–281. doi: 10.1097/SHK.0000000000000463.
7. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A. N., de Almeida Monteiro R. A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 1, № 6. – P. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844.
8. Fredriksson K., Hammarqvist F., Strigard K. et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 291, № 5. – P. E1044–E1050. doi: 10.1152/ajpendo.00218.2006.
9. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research // Heart Lung Circulat. – 2017. – № 26. – P. 1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
10. Herridge M. S., Tansey C. M., Matté A. et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 14. – P. 1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802. 11.
11. Kaneki M. Metabolic Inflammatory Complex in sepsis: septic cachexia as a novel potential therapeutic target // Shock. – 2017. – Vol. 48, № 6. – P. 600–609. doi: 10.1097/SHK.0000000000000906 8.
12. Kerget B., Kerget F., Koçak A. O. et al. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19? // Lung. – 2020. – Vol. 198, № 5. – P. 777–784. doi: 10.1007/s00408-020-00393-8.
13. Koch R. M., Kox M., de Jonge M. I. et al. Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU // Shock (Augusta, Ga.). – 2017. – Vol. 47, № 1. – P. 5–12. doi: 10.1097/shk.0000000000000731.
14. Lad H., Saumur T. M., Herridge M. S. et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 21. – P. 7840. doi: 10.3390/ijms21217840.9.
15. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 637–646. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
16. Lang C. H., Frost R. A., Vary T. C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. E453–459. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2007.
17. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. – 2003. – Vol. 426, № 6965. – P. 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
18. McElvaney O. J., McEvoy N. L., McElvaney O. F. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202, № 6. – P. 812–821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC.7.
19. Mira J. C., Gentile L. F., Mathias B. J. et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074.
20. Sharshar T., Bastuji-Garin S., Stevens R. D. et al. Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 3047–3053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.
1. Andreychenko S.A., Bychinin M.V., Korshunov D.I. et al. ICU acquired weakness in patients with respiratory failure. *Klinicheskaya Praktika*, 2021, vol. 12, no. 2, pp. 5–13. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract72074.
2. Bondarev S.A., Ternovoy K.S., Achkasov E.E. et al. Prospects for the use of phosphocreatine sodium salt in complex therapy in the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2020, vol. 23, no. 6, pp. 110–116. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202023062110.
3. Ivanova G.E., Balandina I.N., Bakhtina I.S. et al. Medical rehabilitation at a new coronavirus infection (COVID-19). *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. 140–189. (In Russ.) doi: 10.36425/rehab34231.
4. Kozlov I.A. Perioperative cardioprotection in noncardiac surgery: realities and prospects. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2020, no. 4. (In Russ.) pp. 100–110. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology2020041100.
5. Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S. et al. The severe course of COVID-19 is characterized by a high level of inflammation which requires the use of additional diagnostic technologies to clarify the cause of it. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 31–38. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
6. Arulkumaran N., Deutschman C.S., Pinsky M.R. et al. ADQI XIV Workgroup. Mitochondrial function in sepsis. *Shock*, 2016, vol. 45, no. 3, pp. 271–281. doi: 10.1097/SHK.0000000000000463.
7. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 1, no. 6, pp. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844.
8. Fredriksson K., Hammarqvist F., Strigard K. et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. E1044–E1050. doi: 10.1152/ajpendo.00218.2006.
9. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research. *Heart Lung Circulat.*, 2017, no. 26, pp. 1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
10. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A. et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 14, pp. 1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802. 11.
11. Kaneki M. Metabolic Inflammatory Complex in sepsis: septic cachexia as a novel potential therapeutic target. *Shock*, 2017, vol. 48, no. 6, pp. 600–609. doi: 10.1097/SHK.0000000000000906 8.
12. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O. et al. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19? *Lung*, 2020, vol. 198, no. 5, pp. 777–784. doi: 10.1007/s00408-020-00393-8.
13. Koch R.M., Kox M., de Jonge M.I. et al. Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2017, vol. 47, no. 1, pp. 5–12. doi: 10.1097/shk.0000000000000731.
14. Lad H., Saumur T.M., Herridge M.S. et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 21, pp. 7840. doi: 10.3390/ijms21217840.9.
15. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 637–646. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
16. Lang C.H., Frost R.A., Vary T.C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 293, no. 2, pp. E453–459. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2007.
17. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, vol. 426, no. 6965, pp. 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
18. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 6, pp. 812–821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC.7.
19. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J. et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 2, pp. 253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074.
20. Sharshar T., Bastuji-Garin S., Stevens R.D. et al. Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 12, pp. 3047–3053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.

21. Tappy L., Chioloro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. S531–S534. doi: 10.1097/01.CCM.0000278062.28122.A4.
22. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patient // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
23. Ulutaş F.S.N., Öztekin S., Ardaç F. Role of rehabilitation in a COVID-19 survivor with intensive care unit-acquired weakness: A case report // *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 115–119. doi: 10.5606/tftrd.2021.7457.
24. Whittle J., Molinger J., MacLeod D. et al. LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19 // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 581. doi: 10.1186/s13054-020-03286-7.
25. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
26. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* – 2020. – Vol. 579, № 7798. P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
27. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – № 382. – P. 727–733.
21. Tappy L., Chioloro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit. Care Med.*, 2007, vol. 35, no. 9, pp. S531–S534. doi: 10.1097/01.CCM.0000278062.28122.A4.
22. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patient. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, no. 6, pp. 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
23. Ulutaş F.S.N., Öztekin S., Ardaç F. Role of rehabilitation in a COVID-19 survivor with intensive care unit-acquired weakness: A case report. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2021, vol. 67, no. 1, pp. 115–119. doi: 10.5606/tftrd.2021.7457.
24. Whittle J., Molinger J., MacLeod D. et al. LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 581. doi: 10.1186/s13054-020-03286-7.
25. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
26. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
27. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020, no. 382, pp. 727–733.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Кемеровской области «Городская клиническая больница № 1»,
654028, г. Новокузнецк, ул. Бардина, д. 28.

Крапивина Дарья Алексеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог,
отделение реанимации и интенсивной терапии № 1.
ORCID 0000-0001-5883-8445

Воеводин Сергей Викторович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0003-1808-7020

Черняк Александр Владимирович

ФГБУ «Научно-исследовательский институт
пульмонологии» Федерального медико-биологического
агентства России,
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией
функциональных и ультразвуковых методов исследования.
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
ORCID 0000-0002-2001-5504.

Григорьев Евгений Валерьевич

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии, реаниматологии,
травматологии и ортопедии.
650000, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
ORCID: 0000-0001-8370-3083

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Clinical Hospital no. 1,
28, Bardina St.,
Novokuznetsk, 654028.

Darya A. Krapivina

Anesthesiologist and Emergency Physician,
Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.
ORCID 0000-0001-5883-8445

Sergey V. Voevodin

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
ORCID 0000-0003-1808-7020

Aleksandr V. Chernyak

Pulmonology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Laboratory for Functional and Ultrasound
Examination Methods.
28, Orekhovy Blv., Moscow, 115682.
ORCID 0000-0002-2001-5504.

Evgeny V. Grigoriev

Kemerovo State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Department of Anesthesiology,
Intensive Care, Traumatology and Orthopedics.
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650000.
ORCID: 0000-0001-8370-3083



Нейрометаболическая терапия у пациентов с COVID-19-ассоциированной энцефалопатией

П. В. ДУНЦ^{1,4}, О. В. ВОЕННОВ^{2,3}, К. В. МОКРОВ^{2,3}, А. В. ТУРЕНТИНОВ³, П. Ю. ГОРОЖИН⁴

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, РФ

²Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, РФ

³Городская больница № 33, г. Нижний Новгород, РФ

⁴Краевая клиническая больница № 2, г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность нейрометаболической терапии у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной развитием энцефалопатии.

Материал и методы. Проведено пилотное проспективное исследование с участием 61 пациента с тяжелым течением COVID-19, осложненным развитием энцефалопатии. Методом рандомизации пациенты распределены в две группы: исследуемую ($n = 34$), больные которой, в отличие от контрольной ($n = 27$), получили дополнительно к основной терапии цитофлавин в суточной дозе 40 мл длительностью 5 дней. Динамику общего и неврологического статуса оценивали на момент включения в исследование, на 3–4-е и 6–7-е сут лечения с помощью шкал NEWS (National Early Warning Score), комы Глазго и ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist). Дополнительно исследовали уровень нейронспецифической енолазы (NSE) в крови исходно и на 6–7-е сут.

Результаты. Пациенты в большинстве случаев были пожилого или старческого возраста с высоким индексом коморбидности (до 4 баллов по Charlson). Устойчивость проявлений делирия коррелировала с возрастом и низким уровнем SpO_2 . В половине случаев (50,8%) заболевание имело неблагоприятный исход. В исследуемой группе к 6–7-му дню лечения наблюдались статистически значимая положительная динамика общего состояния, оцениваемого по шкале NEWS ($p = 0,012$), тенденция к более быстрому регрессу делириозной симптоматики – по шкале ICDSC ($p = 0,055$), при сопоставлении с группой сравнения и к восстановлению уровня сознания – увеличение общего балла по шкале Глазго ($p = 0,083$).

Выводы. Учитывая высокий риск неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным развитием энцефалопатии и делирия, дополнительное применение цитофлавина является целесообразным, поскольку способствует регрессу симптомов делирия и может оказывать положительное влияние на течение заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, энцефалопатия, делирий, ICDSC, NSE, цитофлавин

Для цитирования: Дунц П. В., Военнов О. В., Мокров К. В., Турентинов А. В., Горожин П. Ю. Нейрометаболическая терапия у пациентов с COVID-19-ассоциированной энцефалопатией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 30–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-30-37

Neurometabolic Therapy in Patients with Encephalopathy Associated with COVID-19

P. V. DUNTS^{1,4}, O. V. VOENNOV^{2,3}, K. V. MOKROV^{2,3}, A. V. TURENTINOV³, P. YU. GOROZHIN⁴

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

³City Hospital no. 33, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Regional Clinical Hospital no.2, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of neurometabolic therapy in patients with severe course of the new coronavirus infection of COVID-19 complicated by the development of encephalopathy.

Subjects and Methods. A pilot prospective study was carried out with the participation of 61 patients with a severe course of COVID-19 complicated by encephalopathy. The patients were randomized into two groups: the study group ($n = 34$), the patients in which, in contrast to the control group ($n = 27$), received Cytoflavin in addition to the main therapy in a daily dose of up to 40 ml for 5 days. The dynamics of the general and neurological status was assessed on days 3–4 and 6–7 days of treatment using the NEWS (National Early Warning Score), Glasgow coma and ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) scales. Additionally, the blood level of neuron-specific enolase (NSE) was investigated at baseline and on days 6–7.

Results. Patients in most cases were elderly or senile with a high comorbidity index (up to 4 points according to Charlson). The persistence of delirious symptoms correlated with their age and low SpO_2 levels. In half of the cases (50.8%), the disease had an unfavorable outcome. In the study group, by the 6–7th day of treatment, there was a significant positive dynamics of the general condition, assessed by the NEWS scale ($p = 0.012$), a tendency towards a faster recovery of the overall score on the Glasgow scale ($p = 0.083$), a tendency towards more rapid regression of delirious symptoms by ICDSC scale ($p = 0.055$) versus the comparison group.

Conclusions. Given the high risk of an unfavorable outcome in patients with a severe course of COVID-19 complicated by the development of encephalopathy, the additional use of Cytoflavin is advisable since it contributes to the regression of the symptoms of encephalopathy and may have a positive effect on the course of the disease.

Key words: COVID-19, encephalopathy, delirium, ICDSC, NSE, Cytoflavin

For citations: Dunts P.V., Voennov O.V., Mokrov K.V., Turentinov A.V., Gorozhin P.Yu. Neurometabolic therapy in patients with encephalopathy associated with COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 30–37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-30-37

Для корреспонденции:
Дунц Павел Вадимович
E-mail: dpv@bk.ru

Correspondence:
Pavel V. Dunts
Email: dpv@bk.ru

По мере накопления данных становится очевидным, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это системное заболевание, которое поражает не только респираторный тракт, но и другие ткани организма человека, включая центральную нервную систему (ЦНС). Одним из частых неврологических осложнений COVID-19 является энцефалопатия – диффузная дисфункция головного мозга, проявляющаяся растерянностью, смятением, когнитивными нарушениями, спутанностью или угнетением сознания, агитацией, судорожным синдромом, развитием делирия [10, 12, 16]. По данным разных исследований, частота энцефалопатии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 составляет от 9 до 32%, а при крайне тяжелом течении заболевания может достигать 69% [11, 13].

По мнению некоторых авторов, COVID-19-ассоциированная энцефалопатия развивается вследствие гипоксии головного мозга и его токсического повреждения на фоне метаболических сдвигов, вызванных дыхательной недостаточностью и системным воспалительным ответом, т. е. носит характер токсико-метаболической энцефалопатии (ТМЭ) [10, 11, 13]. Также не исключается прямое воздействие вируса на головной мозг: нейротропность коронавирусов была выявлена ранее – при исследовании случаев атипичной пневмонии и ближневосточного респираторного коронавирусного синдрома [14, 15, 20], а в начале марта 2020 г., когда впервые сообщили о случае энцефалита на фоне COVID-19, было подтверждено наличие вируса в спинномозговой жидкости пациента [15].

В большинстве случаев клиническая картина энцефалопатии развивается по мере прогрессирования заболевания. В исключительных случаях, чаще у пожилых и пациентов старческого возраста, помрачение сознания в виде делирия может возникнуть уже в самом начале болезни [10, 13]. Развитие энцефалопатии увеличивает продолжительность лечения пациента в стационаре [18]. При этом у 1/3 таких пациентов к моменту выписки из больницы сохраняются когнитивные нарушения (их можно выявить при применении шкал) [2, 17]. Одно из исследований, посвященных изучению неврологических нарушений при COVID-19, представляющее собой ретроспективный анализ 509 случаев заболевания, показало, что наличие энцефалопатии связано с высоким риском неблагоприятного исхода независимо от тяжести поражения системы дыхания [11].

Лечение энцефалопатии при COVID-19 в первую очередь, безусловно, направлено на лечение основного заболевания, устранение гипоксии и нарушений кислотно-основного состояния [19]. Вместе с тем патогенетически обосновано в качестве дополнительной меры применение лекарственных средств, способствующих нормализации метаболических процессов в ЦНС, нарушенных вследствие гипоксии и интоксикации. Однако к настоящему времени при кажущейся очевидной целесообразности публикаций о применении нейропротектор-

ной терапии у пациентов данной категории весьма немногочисленны.

В связи с этим нами проведено исследование, в котором оценивали лечение ТМЭ у пациентов с COVID-19. К основной терапии был добавлен цитохлорин (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин). Выбор препарата связан с уже имеющимся опытом его применения у пациентов с энцефалопатиями различного генеза, в том числе на фоне нейроинфекций и COVID-19 [1–7].

Цель исследования: оценить эффективность нейрометаболической терапии у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной развитием энцефалопатии и делирия.

Материал и методы

Проведено пилотное проспективное исследование с участием 61 пациента с основным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма, U07.1», носившее клинический характер, вопросы фармакокинетики и фармакодинамики в цели и задачи настоящего исследования не входили. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (протокол № 23 заседания ЛЭК от 18.09.2020 г.). Сбор данных проводился в период с 10.2020 г. по 03.2021 г. одновременно в двух центрах: ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток) и ГБУЗ НО «Городская больница № 33» (г. Нижний Новгород). В исследование включены пациенты, соответствующие критериям: 1) возраст более 18 лет; 2) установление этиологического диагноза в соответствии с действующими рекомендациями МЗ РФ; 3) отсутствие показаний к инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ; дыхательная недостаточность компенсируется инсuffляцией увлажненного кислорода или высокопоточной оксигенотерапией); 4) проведение лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); 5) наличие клинических признаков нарушения функции ЦНС – нарушение сознания (количество баллов по шкале ком Глазго (ШКГ) ≤ 14), психомоторное возбуждение и/или делирий (количество баллов по Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) ≥ 4). Не включали или выводили из исследования пациентов, у которых неврологические нарушения могли быть связаны с другими причинами (предшествующая деменция, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), последствия черепно-мозговой травмы, алкогольный делирий и т. п.), а также пациентов с острой почечной или печеночной недостаточностью. Все пациенты получали лечение в соответствии с актуальными рекомендациями МЗ РФ.

У всех пациентов были проявления церебральной недостаточности – делирий и угнетение сознания – менее 14 баллов по ШКГ. В большинстве случаев мы диагностировали гиперактивный подтип делирия –

23 пациента группы «Цитофлавин» и 18 больных группы «Контроль».

В исследуемой группе (группа «Цитофлавин») 34 пациента дополнительно получили терапию препаратом внутривенно, капельно, в разведении на 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида в суточной дозе до 40 мл, курсом не менее 5 дней. Остальные пациенты ($n = 27$) приняли участие в исследовании в качестве группы сравнения (группа «Контроль») – у них также были неврологические нарушения. Распределение пациентов по группам лечения осуществляли с помощью таблицы случайных чисел. В ходе исследования общее состояние пациентов оценивали по шкале NEWS (National Early Warning Score) [7], степень угнетения сознания – по ШКГ, для скрининга делирия применяли шкалу ICDSC [5, 8, 9]. Оценку по данным шкалам проводили 3 раза: исходно, на 3–4-е и на 6–7-е сут участия в исследовании. Одновременно регистрировали значения лабораторных показателей (общий и биохимические анализы крови, коагулограмма, анализ газов крови и кислотно-основного состояния). Дополнительно исследовали уровень в крови нейронспецифической енолазы (NSE), которая представляет собой гликолитический фермент, содержащийся в нервной ткани и, согласно ряду исследований, может служить специфическим маркером повреждения нейронов при травме и нейровоспалении [6]. На момент исследования не найдено данных литературы о применении NSE и других нейронспецифических белков для диагностики неврологических осложнений COVID-19. В рамках настоящего исследования уровень NSE определяли дважды: исходно и на 6–7-е сут участия в исследовании. Для определения NSE кровь пациентов забирали в вакуумные пробирки Vacuette с диоксидом кремния. Центрифугирование крови осуществляли не позднее 1 ч. Иммуноферментный анализ производили на фотометре iMark (Bio Rad, США). Референсное значение NSE составляет до 13 нг/мл.

В каждом случае регистрировали исход заболевания (летальность), перевод на ИВЛ, длительность

лечения в ОРИТ и общую длительность лечения в стационаре.

Статистические методы. Анализ собранных данных проводили в среде IBM SPSS v23 и табличном процессоре MS Excel 2016. Данные, измеренные по номинативной шкале (качественные признаки), сравнивали в режиме таблиц сопряженности при помощи точного критерия Фишера. Нулевая гипотеза отклонялась при уровне значимости (p) менее 0,05. Данные, измеренные с помощью количественной шкалы (непрерывные), обрабатывали с использованием непараметрических методов для малых групп. Межгрупповые сравнения проведены при помощи критерия Манна – Уитни. Оценка внутригрупповой динамики, с учетом наличия на более поздних этапах пропусков из-за умерших, проведена при помощи непараметрического дисперсионного анализа по критерию Краскелла – Уоллиса (т. е. выборки были рассмотрены как независимые). Апостериорные сравнения выполнены в зависимости от равенства дисперсий по критерию Ливиня при помощи критерия Тьюки (равенство) либо Геймса – Хоуэлла (отсутствие равенства). С учетом множественной проверки гипотез для уровня значимости критериев рассчитывали 99%-ный доверительный интервал при помощи метода Монте-Карло (10 000 выборок). Результат считался значимым, если верхняя граница доверительного интервала была ниже 0,05. Описание количественных данных выполнено в виде медианы и 25%, 75% квартилей. Корреляционный анализ проведен при помощи критерия корреляции Пирсона (r_{xy}).

Результаты и обсуждение

Данные групп по возрасту, полу, частоте сопутствующих заболеваний представлены в табл. 1. Пациенты, соответствующие критериям отбора, в большинстве случаев были пожилого или старческого возраста, с избыточной массой тела, с индексом коморбидности Charlson до 4 баллов и выше. На момент включения в исследование сроки от

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Table 1. Characteristics of the patients' groups

Показатели	Группа «Цитофлавин» ($n = 34$)	Группа «Контроль» ($n = 27$)	p
Возраст, полных лет	71,00 (67,00; 78,00)	70,00 (55,00; 77,50)	0,699
Индекс массы тела	26,76 (25,00; 30,76)	27,78 (25,77; 33,41)	0,475
Муж/жен, %	63,2/36,8	66,7/33,3	1,0
Сахарный диабет, %	42,1%	33,3%	0,745
Гипертоническая болезнь, %	68,4	71,4	1,000
Ишемическая болезнь сердца, %	21,1	42,9	0,186
Хроническая сердечная недостаточность, %	21,1	33,3	0,488
Нарушения сердечного ритма, %	10,5	14,3	1,000
Последствия ОНМК, %	5,3	9,5	1,000
Хроническая болезнь почек, %	42,1	28,6	0,510
Индекс коморбидности	4,00 (3,00; 6,00)	4,00 (2,50; 5,00)	0,549

начала заболевания пациентов были в пределах 10–16 сут. Наиболее частые сопутствующие заболевания – сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

При анализе исходов лечения в обеих группах регистрировался высокий уровень летальности: 44,1% – в группе «Цитофлавин», 59,3% – в группе «Контроль»

(табл. 2). Летальные исходы пациентов связаны главным образом с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, выраженностью дыхательной недостаточности и наличием сопутствующей патологии. Делирий можно отнести к дополнительным маркерам неблагоприятного исхода заболевания.

При анализе эффективности проводимого лечения на 6–7-е сут в группе пациентов, получивших

Таблица 2. Исходы в группах пациентов

Table 2. Outcomes in the patients' group

Показатели	Группа «Цитофлавин» (n = 34)	Группа «Контроль» (n = 27)	p
Летальность, %	44,1% (15 из 34)	59,3% (16 из 27)	0,306
Перевод на ИВЛ, %	47,1% (16 из 34)	59,3% (16 из 27)	0,441
Дни в ОРИТ, сут	7 (6; 11)	9 (7; 16)	0,265
Дни в стационаре, сут	18,5 (15,75; 24,25)	20 (14; 24)	0,957

5-дневный курс цитофлавина, регистрировали статистически значимую положительную динамику в виде снижения общего балла по шкале NEWS (с 8,5 до 6). В контрольной группе значение данного показателя за указанный период снизилось с 8 до 7 баллов, что указывало на сохраняющуюся потребность в интенсивной терапии у большинства пациентов данной группы (табл. 3). В группе «Цитофлавин» также наблюдали отчетливое снижение показателя «количество баллов по шкале ICDSC»:

к 6–7-му дню общегрупповое значение составило 3 балла, что было статистически значимо ($p = 0,055$) ниже исходного показателя в данной группе (5 баллов) и отличалось от аналогичного показателя в группе «Контроль» (4 балла) (табл. 3). При оценке уровня сознания к 6–7-м сут отмечали тенденцию ($p = 0,083$) к появлению межгрупповых различий по показателю «количество баллов по шкале Глазго»: 15 баллов в группе «Цитофлавин» против 14 баллов в группе «Контроль» (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ и внутригрупповая динамика клинических и лабораторных показателей в группах пациентов

Table 3. Comparative analysis and intragroup changes in clinical and laboratory parameters in patients' groups

Показатели	Группа	Этапы наблюдения		
		исходно	3–4-е сут	6–7-е сут
NEWS, баллы	«Цитофлавин»	8,50 (7,00; 9,25)	7,50 (6,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,50)
	p1 =		0,471	0,012
	p2 =			0,165
	«Контроль»	8,00 (7,00; 9,00)	8,00 (6,00; 10,00)	7,50 (5,00; 10,25)
	p1 =		0,975	0,844
	p2 =			0,938
ШНГ, баллы	p3 =	0,340	0,819	0,244
	«Цитофлавин»	14,00 (14,00; 14,25)	14,00 (13,00; 15,00)	15,00 (13,50; 15,00)
	p1 =		0,338	0,924
	p2 =			0,611
	«Контроль»	14,00 (13,00; 14,00)	14,00 (13,00; 15,00)	14,00 (10,00; 15,00)
	p1 =		0,609	0,453
ICDSC, баллы	p2 =			0,967
	p3 =	0,492	0,603	0,083
	«Цитофлавин»	5,00 (4,00; 6,00)	4,00 (3,00; 5,75)	3,00 (1,00; 4,00)
	p1 =		0,214	0,005
	p2 =			0,164
	«Контроль»	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	4,00 (3,00; 6,00)
	p1 =		0,717	0,067
	p2 =			0,274
	p3 =	0,270	0,059	0,055

Таблица 3. Окончание

Table 3. Ending

Показатели	Группа	Этапы наблюдения		
		исходно	3–4-е сут	6–7-е сут
NSE, нг/мл	«Цитофлавин»	11,31 (7,09; 12,89)		7,40 (2,35; 8,90)
	$p1 =$			0,008
	«Контроль»	8,60 (5,80; 14,29)		8,30 (4,83; 11,80)
	$p1 =$			0,421
	$p3 =$	0,585		0,239
SpO ₂ , %	«Цитофлавин»	87,50 (79,75; 93,00)	93,00 (84,25; 95,00)	94,00 (88,50; 95,00)
	$p1 =$		0,279	0,007
	$p2 =$			0,279
	«Контроль»	87,00 (80,00; 90,00)	90,00 (81,00; 94,00)	86,50 (77,24; 93,75)
	$p1 =$		0,695	0,839
	$p2 =$			0,391
	$p3 =$	0,582	0,308	0,024
CO ₂ , мм/ч	«Цитофлавин»	25,00 (16,50; 41,50)	19,00 (12,75; 28,00)	18,00 (12,00; 27,00)
	$p1 =$		0,067	0,049
	$p2 =$			0,946
	«Контроль»	24,00 (12,00; 34,00)	21,00 (10,00; 28,00)	12,00 (5,00; 19,25)
	$p1 =$		0,542	0,124
	$p2 =$			0,593
	$p3 =$	0,397	0,895	0,191
СРБ, мг/л	«Цитофлавин»	86,45 (29,98; 169,50)	43,50 (15,68; 101,00)	23,50 (11,95; 62,00)
	$p1 =$		0,395	0,051
	$p2 =$			0,473
	«Контроль»	83,80 (36,60; 144,00)	28,00 (9,00; 64,80)	22,00 (10,90; 85,25)
	$p1 =$		0,002	0,057
	$p2 =$			0,728
	$p3 =$	0,770	0,201	0,909

Примечание: $p1$ – сравнение с исходным значением, $p2$ – сравнение с предыдущим значением, $p3$ – сравнение между группами

Гиперактивный подтип делирия у пациентов связывали с проявлениями дыхательной недостаточности и гипоксии. После начала респираторной терапии и сохраняющейся симптоматики пациенты дополнительно получали тримеперидин 20 мг внутримышечно 1–2 раза в день, галоперидол 0,5 мг энтерально 1–2 раза в день.

К 6–7-му дню отмечено статистически значимое увеличение значений SpO₂ у пациентов группы «Цитофлавин» по сравнению с группой «Контроль» (94 и 86% соответственно), что свидетельствовало о восстановлении функции дыхания по мере регресса явлений энцефалопатии (табл. 3). В обеих группах происходил регресс симптоматики делирия и явлений острой дыхательной недостаточности, снижение значений CO₂ и С-реактивного белка, что согласуется с общими представлениями о взаимосвязи выраженности воспаления, делирия и ОДН [11].

При оценке уровня NSE в крови установлено, что не у всех пациентов клиника делирия сопровождалась повышением уровня маркера выше референс-

ных значений. Тем не менее в группе «Цитофлавин» регресс явлений делирия сопровождался значимым снижением данного показателя (табл. 3). На основании этих данных мы не можем сделать заключение о диагностической ценности NSE в данной клинической ситуации, но считаем, что исследования в этом направлении целесообразно продолжить.

Сравнительный анализ остальных лабораторных данных (общий и биохимические анализы крови, коагулограмма, анализ газов крови и кислотно-основного состояния) не обнаружил признаков влияния дополнительной терапии цитофлавином на эти показатели.

В ходе корреляционного анализа выявлена совместная вариация показателей «возраст» и «количество баллов по шкале ICDSC» на 3–4-е сут ($r_{xy} = 0,329$, $p = 0,011$) и 6–7-е сут ($r_{xy} = 0,375$, $p = 0,013$), т. е. устойчивость проявлений делирия закономерно повышалась с возрастом пациента, учитывая полиморбидность и провоцирующие факторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Также установлены обратные корреляционные связи между показателями «количество баллов по ШКГ» и «уровень креатинина» на всех трех этапах измерения ($r_{xy} = -0,556, p = 0,0001$; $r_{xy} = -0,731, p = 0,0001$; $r_{xy} = -0,514, p = 0,0001$) и между показателями «количество баллов по шкале ICDSC» и SpO_2 на 3–4-е и 6–7-е сут лечения ($r_{xy} = -0,451, p = 0,0001$; $r_{xy} = -0,443, p = 0,004$), что также частично подтверждает тезис о гипоксическом и эндотоксическом генезе энцефалопатии на фоне тяжелых форм COVID-19.

На основании полученных результатов полагаем, что целесообразно продолжить исследование в этом направлении, чтобы в полной мере оценить значимость нейрометаболической терапии в ле-

чении пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным развитием энцефалопатии.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**.

1. Энцефалопатия при COVID-19 характерна для пациентов пожилого и старческого возраста с высоким индексом коморбидности, часто проявляется делирием и указывает на тяжелое течение заболевания и высокий риск неблагоприятного исхода.

2. Дополнительная нейрометаболическая терапия цитофлавином у таких пациентов целесообразна, поскольку может способствовать более быстрому регрессу энцефалопатии и симптомов делирия и оказывать положительное влияние на течение заболевания.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Исаков В. А., Коваленко А. Л., Мартынова О. В. и др. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейроинфекциями // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, № 1–2. – С. 36–41. <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/286>.
- Карташова Е. А., Романцов М. Г., Сарвилина И. В. Влияние цитофлавина на молекулярные механизмы развития гипертензивной энцефалопатии у пациентов с систолической артериальной гипертензией // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 6. – С. 18–23. <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2018/5/1199663852018051040>.
- Конькова-Рейдман А. Б., Ратникова Л. И. Нейроиммунные аспекты патогенеза и нитроксидазопозитивная модификация патогенетической терапии клещевых нейроинфекций // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2. – С. 40–45. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2/031997-7298201227>.
- Методика двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19. В кн.: Некоторые аспекты лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19: пособие для врачей / под ред. проф. А. Н. Кондратьева. СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2021. – 128 с. <http://cryotechnomed.ru/wp-content/uploads/2021/06/Аспекты-лечения-больных-с-covid-19-Монография-2021.pdf>.
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://biosurf.ru/upload/iblock/280/2805d450d4ed6393e74fc40f7907d42d.pdf>.
- Селезнева А. Г., Петрова А. Г. Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 7. – С. 68–69. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/7/031997-72982012713>.
- Скрипченко Н. В., Егорова Е. С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 9. – С. 28–31. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/9/031997-7298201195>.
- Bergeron N., Dubois M. J., Dumont M. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool // *Intens. Care Med.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 859–864. doi: 10.1007/s001340100909.
- Carr E., Bendayan R., Bean D. et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19. – P. 23. doi: 10.1186/s12916-020-01893-3.
- Isakov V.A., Kovalenko A.L., Martynova O.V. et al. Efficacy of Cytoflavin in therapy of encephalopathies in patients with neuroinfections. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2010, vol. 55, no. 1–2, pp. 36–41. (In Russ.) <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/286>.
- Kartashova E.A., Romantsov M.G., Sarvilina I.V. The influence of Cytoflavin on molecular mechanisms of hypertensive encephalopathy development in patients with systolic arterial hypertension. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2014, vol. 77, no. 6, pp. 18–23. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2018/5/1199663852018051040>.
- Konkova-Reydmann A.B., Ratnikova L.I. Neuroimmune aspects of pathogenesis and nitroxiidazopozitivnaya modification of pathogenetic therapy of tick-borne neuroinfections. *Journal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S.Korsakova*, 2012, vol. 112, no. 2, pp. 40–45. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2/031997-7298201227>.
- Metodika dvukhkomponentnoy modeli neyrovegetativnoy i metabolicheskoy stabilizatsii bolnykh s oslozhnennym techeniyem koronavirusnoy infektsii COVID-19. V kn.: Nekotoryye aspekty lecheniya bolnykh s tyazhelyy formoy koronavirusnoy infektsii COVID-19: posobiye dlya vrachev. [Method of two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization of patients with a complicated course of coronavirus infection COVID-19. In: Some aspects of the treatment of patients with severe coronavirus infection COVID-19: Doctors' Handbook]. V.N. Kondratiev, eds. St. Petersburg, Assotsiatsiya Anesteziologov-Reanimatologov Severo-Zapada Publ., 2021. 128 p. <http://cryotechnomed.ru/wp-content/uploads/2021/06/Аспекты-лечения-больных-с-covid-19-Монография-2021.pdf>.
- Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 11. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 11]. (07.05.2021). Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii Publ., <https://biosurf.ru/upload/iblock/280/2805d450d4ed6393e74fc40f7907d42d.pdf>.
- Selezneva A.G., Petrova A.G. Experience of using Cytoflavin as part of complex therapy in patients with tick-borne encephalitis. *Journal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S.Korsakova*, 2012, vol. 7, pp. 68–69. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/7/031997-72982012713>.
- Skipchenko N.V., Egorova E.S. The use of Cytoflavin in the treatment of neuroinfections in children. *Journal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S.Korsakova*, 2011, vol. 111, no. 9, pp. 28–31. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/9/031997-7298201195>.
- Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intens. Care Med.*, 2012, vol. 7, no. 5, pp. 859–864. doi: 10.1007/s001340100909.
- Carr E., Bendayan R., Bean D. et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med.*, 2021, vol. 19, pp. 23. doi: 10.1186/s12916-020-01893-3.

10. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // *Lancet*. - 2020. - Vol. 395. - P. 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. 395(10239).
11. Duggan M.C., Van J., Ely E.W. Delirium assessment in critically ill older adults: considerations during the COVID-19 pandemic // *Crit. Care Clin.* - 2021. - Vol. 37, № 1. - P. 175-190. doi: 10.1016/j.ccc.2020.08.009.
12. Fischer D., Threlkeld Z.D., Bodien Y.G. et al. Intact brain network function in an unresponsive patient with COVID-19 // *Ann. Neurol.* - 2020. - Vol. 4. - P. 851-854. doi: 10.1002/ana.25838.
13. Garg R.K., Paliwal V.K., Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review // *J. Med. Virol.* - 2021. - Vol. 93, № 1. - P. 206-222. doi: 10.1002/jmv.26207. PMID: 32558956.
14. Haque A., Polcyn R., Matzelle D. et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration and neuroprotection // *Brain Sci.* - 2018. - Vol. 18, № 8 (2). - P. 33. doi: 10.3390/brainsci8020033. PMID: 29463007.
15. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382. - P. 2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
16. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A global threat to the nervous system // *Ann. Neurol.* - 2020. - Vol. 88, № 1. - P. 1-11. doi: 10.1002/ana.25807.
17. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virology*. - 2020. - Vol. 92, № 6. - P. 552-555. doi:10.1002/jmv.25728.
18. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R. et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* - 2020. - Vol. 7, № 11. - P. 2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210.
19. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry*. - 2020. - Vol. 7. - P. 611. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
20. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun.* - 2020. - Vol. 87. - P. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
10. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. 395(10239).
11. Duggan M.C., Van J., Ely E.W. Delirium assessment in critically ill older adults: considerations during the COVID-19 pandemic. *Crit. Care Clin.*, 2021, vol. 37, no. 1, pp. 175-190. doi: 10.1016/j.ccc.2020.08.009.
12. Fischer D., Threlkeld Z.D., Bodien Y.G. et al. Intact brain network function in an unresponsive patient with COVID-19. *Ann. Neurol.*, 2020, vol. 4, pp. 851-854. doi: 10.1002/ana.25838.
13. Garg R.K., Paliwal V.K., Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 1, pp. 206-222. doi: 10.1002/jmv.26207. PMID: 32558956.
14. Haque A., Polcyn R., Matzelle D. et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration and neuroprotection. *Brain Sci.*, 2018, vol. 18, no. 8 (2), pp. 33. doi: 10.3390/brainsci8020033. PMID: 29463007.
15. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, pp. 2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
16. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann. Neurol.*, 2020, vol. 88, no. 1, pp. 1-11. doi: 10.1002/ana.25807.
17. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virology*, 2020, vol. 92, no. 6, pp. 552-555. doi:10.1002/jmv.25728.
18. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R. et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2020, vol. 7, no. 11, pp. 2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210.
19. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 2020, vol. 7, pp. 611. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
20. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.*, 2020, vol. 87, pp. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 55.

Дунц Павел Вадимович

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением анестезиологии и реанимации.
E-mail: dpv@bk.ru
ORCID 0000-0002-9650-2947

Горожин Павел Юрьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: pavel.gorozhin@gmail.com
ORCID 0000-0002-2645-6693

БУЗ НО «Городская больница № 33»,
603004, г. Нижний Новгород, пр. Ленина, д. 54.
Тел.: 8 (831) 258-42-89.

Военнов Олег Вячеславович

доктор медицинских наук, доцент.
E-mail: ovoennov@yandex.ru
ORCID 0000-0002-7872-0310

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Regional Clinical Hospital no.2,
55, Russkaya St., Vladivostok, 690105.

Pavel V. Dunts

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: dpv@bk.ru
ORCID 0000-0002-9650-2947

Pavel Yu. Gorozhin

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: pavel.gorozhin@gmail.com
ORCID 0000-0002-2645-6693

City Hospital no. 33,
54, Lenina Ave, Nizhny Novgorod, 603004.
Phone: +7 (831) 258-42-89.

Oleg V. Voennov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.
Email: ovoennov@yandex.ru
ORCID 0000-0002-7872-0310

Мокров Константин Васильевич

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: drmokrov@yandex.ru

ORCID 0000-0003-3855-0713

Konstantin V. Mokrov

Head of Intensive Care Department.

Email: drmokrov@yandex.ru

ORCID 0000-0003-3855-0713

Турентинов Алексей Владимирович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: aturentinov@inbox.ru

ORCID 0000-0003-1416-3399

Aleksey V. Turentinov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: aturentinov@inbox.ru

ORCID 0000-0003-1416-3399



Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения

Ю. С. ПОЛУШИН, Д. В. СОКОЛОВ, Н. С. МОЛЧАН, Р. В. АКМАЛОВА, О. В. ГАЛКИНА

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

Изменение классификационных критериев и активное внедрение в практику биомаркеров острого почечного повреждения (KDIGO, 2012 г.) меняют подходы к диагностике и лечению послеоперационной дисфункции почек, в том числе у пациентов, оперируемых на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения (ИК).

Цель: сравнить частоту выявления острого повреждения почек (ОПП) после операций с ИК с использованием биомаркеров и критериев KDIGO, а также оценить причины и локализацию структурных изменений нефрона.

Материал и методы. Проведено моноцентровое наблюдательное исследование среди пациентов ($n = 97$), оперированных в плановом порядке. Критерии включения: возраст более 18 лет, продолжительность операции (коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца) от 90 до 180 мин, отсутствие признаков терминальной почечной недостаточности. Диагностику ОПП осуществляли на основании изменения уровня сывороточного креатинина и биомаркеров (NGAL, IgG, альбумина в моче). Исследуемые параметры фиксировали через 15 мин после начала и окончания анестезии, а также через 24 и 48 ч после операции. Ретроспективно группа разделена на 3 подгруппы: 1-я – пациенты без ОПП после оперативного вмешательства; 2-я – пациенты, у которых признаки ОПП выявлялись через 24 ч, но к 48-му ч регрессировали; 3-я – пациенты, у которых ОПП сохранялось в течение всех 48 ч наблюдения.

Результаты. Через 24 ч после операции ОПП на основании критериев KDIGO зафиксировано у 56,3% пациентов. При использовании биомаркеров признаки тубулярного повреждения (NGAL) по окончании анестезии выявлены у 95,9% больных, по истечении 24 ч их регистрировали в 73,2% случаев. При ОПП, сохранявшемся более 24 ч, кроме канальцев, повреждались клубочки, что проявлялось не только селективной, но и неселективной протеинурией. Продолжительность ИК, гемодилюция (гемоглобин < 90 г/л), появление в крови свободного гемоглобина ($> 1,5$ мг/л) при низких (< 1 г/л) значениях гаптоглобина имели значимую связь с самим фактом развития ОПП.

Заключение. Критерии KDIGO не позволяют выявлять субклиническую форму почечной дисфункции, которая после операции с ИК может иметь место примерно у 40% больных. ОПП может быть обусловлено повреждением как канальцевого аппарата нефрона, так и клубочков в случаях продолжительного проведения ИК с развитием гемолиза, появлением в крови свободного гемоглобина, сохранением анемии в конце операции. Исследование NGAL позволяет выявлять субклиническое повреждение почек при отсутствии повышения уровня креатинина в сыворотке крови.

Ключевые слова: кардиохирургия, острое повреждение почек, искусственное кровообращение, креатинин, биомаркеры острого повреждения почек, свободный гемоглобин

Для цитирования: Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С., Акмалова Р. В., Галкина О. В. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47

Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

YU. S. POLUSHIN, D. V. SOKOLOV, N. S. MOLCHAN, R. V. AKMALOVA, O. V. GALKINA

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

Changes in classification criteria and active introduction of biomarkers of acute kidney injury (KDIGO, 2012) are changing approaches to diagnosis and treatment of postoperative renal dysfunction including cardiac surgery patients operated with cardiopulmonary bypass (CPB).

The objective: to compare the detection rate of AKI after surgery with CPB with the use of biomarkers and kidney disease improving global outcomes criteria, as well as to evaluate the cause and localization of structural changes of the nephron.

Subjects and Methods. A monocenter observational study among elective cardiac surgery patients ($n = 97$) was conducted. Inclusion criteria: age over 18 years, duration of surgery (coronary bypass surgery, prosthetic heart valves) from 90 to 180 minutes, no signs of end stage kidney disease. AKI was diagnosed based on changes in serum creatinine and biomarkers (NGAL, IgG, albumin in urine). The studied parameters were recorded 15 minutes after the start and end of anesthesia, as well as 24 and 48 hours after surgery. Retrospectively, the group was divided into three subgroups: 1) patients without AKI after surgery; 2) patients in whom signs of AKI were detected after 24 hours but regressed by the 48th hour; 3) patients in whom AKI persisted during all 48 hours of follow-up.

Results. 24 hours after surgery, AKI based on KDIGO criteria was recorded in 56.3% of patients. Using biomarkers, signs of tubular damage (NGAL) at the end of anesthesia were detected in 95.9% of patients; after 24 hours, they were registered in 73.2% of cases. In a subgroup where AKI persisted for more than 24 hours, glomeruli were damaged in addition to tubules which was manifested not only by selective but also by non-selective proteinuria. The duration of CPB, hemodilution (Hb < 90 g/l), the release of free hemoglobin in the blood (> 1.5 mg/l) at low (< 1 g/l) values of haptoglobin were significantly associated with AKI development.

Conclusion. The KDIGO criteria do not allow detecting a subclinical form of renal dysfunction which may occur in about 40% of patients after surgery with CPB. AKI can be caused by damage to both the tubular part of the nephron and glomeruli in cases of prolonged CPB with the development of hemolysis, the release of free hemoglobin in the blood, and persisting anemia at the end of the surgery. The NGAL assessment makes it possible to detect subclinical kidney injury in the absence of elevated serum creatinine levels.

Key words: cardiac surgery, acute kidney injury, cardiopulmonary bypass, creatinine, biomarkers of acute kidney injury, free hemoglobin

For citations: Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S., Akmalova R.V., Galkina O.V. Acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 38-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47

Для корреспонденции:

Соколов Дмитрий Васильевич
E-mail: sokolovdv82@gmail.com

Correspondence:

Dmitry V. Sokolov
Email: sokolovdv82@gmail.com

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением кардиохирургических операций [38]. Оно может наблюдаться более чем у 40% взрослых и в 1–5% случаев обуславливать применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [6, 19, 40]. Показано, что у таких пациентов даже небольшое (на 20–25% по сравнению с исходным дооперационным уровнем) повышение уровня креатинина коррелирует с неблагоприятным исходом [18, 19]. Летальность у кардиохирургических пациентов с тяжелым ОПП, требующим ЗПТ, может достигать 60% [10, 31, 40]. Несмотря на пристальное внимание к этой проблеме, частота развития и тяжесть ОПП у пациентов при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (ИК) за последние годы не изменились, так же как и исходы их лечения [21, 36, 38].

В настоящее время диагностика ОПП основана исключительно на повышении уровня креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза [16]. Однако известно, что сывороточный креатинин, являясь маркером скорости клубочковой фильтрации, нечувствителен к острым изменениям функции почек [5]. Более того, концентрация креатинина в сыворотке крови неточно отражает скорость клубочковой фильтрации и тем более не указывает на локус и степень повреждения канальцев или клубочков [26, 27, 31]. То же самое относится и к послеоперационной олигурии, которая может быть обусловлена как повреждением нефрона, так и действием других факторов. Запоздалая констатация развития ОПП – одна из причин неэффективности программ нефропротекции и позднего начала целенаправленной терапии [35].

Улучшение ситуации связывают с внедрением в практику биомаркеров, особенно их комбинаций [2, 10, 11, 12, 14, 17, 23, 37], но эту позицию разделяют далеко не все исследователи [30, 32]. Например, обобщающий обзор A. Meisner et al. [22], оценивший 15 опубликованных ранее работ на тему эффективности биомаркеров, не нашел серьезных аргументов в защиту целесообразности использования одновременно сразу нескольких из них.

Вместе с тем использование биомаркеров может способствовать пониманию причин почечной дисфункции, поскольку локализация повреждения в нефроне и степень структурных изменений влияют на выраженность проявлений ОПП. Тубулярное повреждение после ИК – факт известный [20], так же как и развитие селективной гломерулопатии (состояния, когда клубочек теряет способность удерживать большие отрицательно заряженные белки типа альбумина) [25]. Сведений о возможности развития у таких больных неселективной протеинурии, проявляющейся появлением в моче белков с молекулярной массой более 65 кДа вследствие

прогрессирования дисфункции гломерулярной базальной мембраны, мы не нашли.

Нам представилось интересным оценить, тубулярное или гломерулярное повреждение превалирует в генезе ОПП, ассоциированного с кардиохирургическими операциями, и в какой степени использование биомаркеров может ускорить констатацию его развития по сравнению с подходом, рекомендуемым KDIGO [17].

Цель исследования: сравнить частоту выявления ОПП после операций с ИК с использованием биомаркеров и критериев KDIGO, а также оценить причины и локализацию структурных изменений нефрона.

Материал и методы

В исследование включено 97 пациентов, которых в плановом порядке оперировали на сердце с использованием ИК. Их общая характеристика представлена в табл. 1.

Критерии включения: продолжительность операции не менее 90 и не более 180 мин, продолжительность ИК 60–150 мин, а пережатия аорты 35–90 мин. Все пациенты оперированы одной и той же бригадой хирургов с использованием однотипной методики анестезии и ИК.

Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Факт наличия или усугубления дисфункции почек оценивали до операции, к исходу 24-го и 48-го ч после операции согласно стадиям ОПП KDIGO

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование ($n = 97$)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the study ($n = 97$)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,70 ± 8,33
Пол мужской, %	60,1
Пол женский, %	39,9
Средняя площадь поверхности тела, м ²	1,80 ± 0,03
Наличие хронической болезни почек, в том числе:	97
- 1-й стадии (%)	37,1
- 2-й стадии (%)	49,5
- 3-й стадии (%)	13,4
Прием диуретиков, %	41,3
Предоперационная коронарография, %	38,1
Аортокоронарное шунтирование, %	50,4
Протезирование аортального клапана, %	31,0
Протезирование митрального клапана, %	12,6
Среднее время ИК, мин	142 ± 28
Среднее время пережатия аорты, мин	76 ± 14

[16]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 0,026 ммоль/л или в 1,5 раза считали проявлением 1-й стадии дисфункции; в равной или более чем в 2 раза – 2-й, равной или более чем в 3 раза – 3-й (табл. 2).

Ретроспективно на основании полученных результатов группа была разделена на 3 подгруппы: 1-я – пациенты без ОПП после оперативного вмешательства; 2-я – пациенты, у которых признаки ОПП выявлялись через 24 ч, но к 48-му ч регрессировали (уровень креатинина возвращался к исходному); 3-я – пациенты, у которых ОПП сохранялось в течение всех 48 ч наблюдения.

Для дополнительной объективизации факта почечного повреждения, а также для уточнения топографии повреждения нефронов прибегли к исследованию в моче уровней биомаркеров: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов), иммуноглобулина G (IgG) и альбумина. Забор биоматериала осуществляли через 15 мин после начала анестезии (T1), через 15 мин после ее завершения (T2) и через 24 ч после операции (T3). Подходы к трактовке изменений значений биомаркеров представлены в табл. 3, которая составлена на основании данных литературы [27]. Кроме того, до начала операции оценивали в крови уровень гаптоглобина (T1), по окончании анестезии фиксировали итоговые значения гемоглобина (T2), а через сутки – свободного гемоглобина (T3).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ SPSS Statistics v.21.0 (SPSS Inc IBM Company, США), электронные таблицы Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corp., США) с надстройкой AtteStat. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связи отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Через 24 ч после операции факт развития ОПП на основании повышения уровня креатинина выявлен у 58 (56,3%) человек: 1-й стадии – у 37 (35,9%), 2-й стадии – у 17 (16,5%), 3-й стадии – у 4 (3,9%).

Таблица 2. Распределение стадий ОПП по критериям KDIGO в зависимости от предшествующей стадии ХБП

Table 2. Distribution of AKI stages according to KDIGO criteria depending on the preceding stage of CKD

Стадия ХБП	Стадия ОПП через 24 ч			
	0	1	2	3
1-я стадия, абс., (%) $n = 36$	20 (51,3)	11 (29,7)	5 (29,4)	0 (0)
2-я стадия, абс., (%) $n = 48$	18 (46,2)	19 (51,4)	10 (58,8)	1 (25,0)
3-я стадия, абс., (%) $n = 13$	1 (2,6)	4 (10,8)	5 (29,4)	3 (75)
Всего (97)	39	37	17	4

Таблица 3. Характеристика биомаркеров острого почечного повреждения

Table 3. Biomarkers of acute kidney failure

Биомаркер	Референсные значения	Характеристика	Причина повышения
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	мужчины: 0,062–0,106 женщины: 0,044–0,066	• образуется при метаболизме мышечного креатина • фильтруется через гломерулярную мембрану клубочков • частично секретируется канальцами	снижение скорости клубочковой фильтрации
NGAL в моче, нг/мл	< 100	• содержится в нейтрофилах связанным с желатином в специальных гранулах, но может также синтезироваться эпителиальными клетками при воспалении • выработка повышается в клетках проксимальных канальцев после ишемии • участвует в метаболизме железа	повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона
IgG в моче, мг/л	< 10	• синтезируется В-лимфоцитами • в норме не фильтруется клубочками	повреждение клубочка
Альбумин в моче, мг/л	< 25	• синтезируется в печени • фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальным тубулярным эпителием	повреждение клубочка или эпителия проксимального сегмента нефрона

При этом у всех пациентов с ОПП еще до операции было известно о наличии хронической болезни почек (ХБП) различной степени выраженности, причем у 75,3% – 2-й и 3-й стадии. К 48-му ч признаки ОПП сохранились у 26 (26,8%) человек.

На 15-й мин анестезии (Т1), т. е. еще до начала операции, значения всех биомаркеров соответствовали референсным значениям. Выход за пределы нормы хотя бы одного из них сразу после завершения анестезии имел место у 93 (95,9%) пациентов из 97. Через 24 ч повышенные значения биомаркеров сохранились у 71 (73,2%) человека (табл. 4 и 5). Как и следовало ожидать, степень повышения значений исследуемых биомаркеров была тем выше, чем больше поднимался уровень креатинина в сыворотке крови (с максимумом в 3-й подгруппе). Согласно данным табл. 5, в течение 1-х сут после

операции почечная дисфункция (на основании изменения уровня биомаркеров) сохранялась у 32 пациентов, а к 48-му ч – у 26. Обратило на себя внимание то, что среди них были больные с разной стадией предшествующей ХБП, в том числе с 1-й. Среди пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода (без ОПП, 1-я подгруппа) также зафиксировано повышение NGAL, но всего в 13 случаях (из 39). Однако если при наличии 1-й стадии ХБП это повышение имело место всего у 15% больных, то при 2-й и 3-й его регистрировали уже у 9 (47,4%) из 19 пациентов.

Значимое повышение NGAL сразу после операции (Т2) имело место у подавляющего большинства прооперированных больных ($n = 93$). К исходу 1-х сут уровень его снижался, но все равно оставался выше референсных значений ($n = 71$) даже у

Таблица 4. Динамика уровня биомаркеров у пациентов разных подгрупп

Table 4. Changes in biomarker levels in patients from different subgroups

Биомаркер и этап	Подгруппы					
	1-я (без ОПП), $n = 39$	p^*	2-я (ОПП до 24 ч), $n = 32$	p^*	3-я (ОПП до 48 ч и более), $n = 26$	p^*
Креатинин, ммоль/л						
-до операции	$0,09 \pm 0,02$		$0,09 \pm 0,02$		$0,10 \pm 0,02$	
-через 24 ч	$0,013 \pm 0,016$	0,715	$0,14 \pm 0,04$	0,002	$0,22 \pm 0,06$	0,0001
-через 48 ч	$0,09 \pm 0,03$	0,673	$0,11 \pm 0,11$	0,034	$0,20 \pm 0,08$	0,098
NGAL, нг/мл						
-15 мин от начала анестезии	$4,7 \pm 3,2$		$4,3 \pm 2,7$		$4,0 \pm 2,9$	
-15 мин по окончании анестезии	202 ± 170	0,0001	$465,6 \pm 452,4$	0,0001	$713,2 \pm 586,5$	0,001
-через 24 ч	$64,5 \pm 59,0$	0,004	$94,1 \pm 59,9$	0,0001	$506,6 \pm 393,3$	0,03
Альбумин, мг/л						
-15 мин от начала анестезии	$0,3 \pm 0,0$		$2,7 \pm 0,0$		$0,1 \pm 0,0$	
-15 мин по окончании анестезии	$13,0 \pm 2,8$	0,0001	$51,0 \pm 42,8$	0,000	$103,3 \pm 66,4$	0,0001
-через 24 ч	$8,5 \pm 4,7$	0,082	$104,1 \pm 121,1$	0,001	$191,9 \pm 199,0$	0,002
IgG, мг/л						
-15 мин от начала анестезии	$0,05 \pm 0,00$		$0,05 \pm 0,00$		$0,0 \pm 0,0$	
-15 мин по окончании анестезии	$0,37 \pm 0,00$	0,003	$5,1 \pm 2,9$	0,000	$83,9 \pm 22,3$	0,0001
-через 24 ч	$4,7 \pm 0,5$	0,0001	$13,3 \pm 12,0$	0,008	$64,1 \pm 24,9$	0,074

Примечание: достоверность изменений по сравнению со значением на предыдущем этапе исследования

Таблица 5. Сопоставление частоты острого повреждения почек при клинической и углубленной диагностике (на 24-й ч после операции)

Table 5. Comparison of the incidence of acute kidney injury at clinical and expanded diagnosis (at the 24th h after surgery)

Показатели	Подгруппы больных								
	1-я (без ОПП)			2-я (ОПП до 24 ч)			3-я (ОПП до 48 ч и более)		
	стадии ХБП			стадии ХБП			стадии ХБП		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
n (абс.) = 97	20	18	1	17	14	1	1	14	11
Число больных с превышением порогового значения биомаркера, в том числе:									
NGAL (абс.)	3	9	1	17	14	1	1	14	11
IgG (абс.)	0	0	0	1	10	1	1	14	11
Альбумин (абс.)	0	0	0	1	14	1	1	14	11

больных, у которых по критериям KDIGO развитие ОПП не зафиксировано.

Динамика концентрации альбумина и IgG соответствовала таковой креатинина. Самый отчетливый и значимый выход значений альбумина и IgG за рамки нормы зафиксирован у пациентов 3-й подгруппы, у которых признаки ОПП сохранялись в течение 48 ч наблюдения. Во 2-й подгруппе повышение уровня этих биомаркеров после вмешательства также было значимым, но менее отчетливым. У больных же с отсутствием клинических признаков ОПП значения альбумина и IgG в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормы. Обратило на себя внимание то, что, в отличие от динамики NGAL (максимальное повышение к концу анестезии с последующим снижением), потери альбумина к 24-му ч не уменьшались, а продолжали увеличиваться.

В абсолютных цифрах уровни всех биомаркеров у больных 3-й подгруппы были значимо ($p < 0,001$) выше, чем во 2-й, как сразу после операции, так и через 24 ч после нее. Например, уровень IgG по окончании анестезии был примерно в 16 раз, а через 24 ч – примерно в 5 раз выше, чем у больных 2-й подгруппы.

Мы не отметили абсолютной зависимости увеличения потерь альбумина и IgG от выраженности ХБП: повышение их уровня в моче отсутствовало у некоторых больных не только с 1-й, но даже и с 3-й стадией ХБП (табл. 5). В то же время из данных табл. 6 следует, что у пациентов с наиболее выраженной почечной дисфункцией (3-я подгруппа)

были самая большая продолжительность ИК, самые низкие показатели гемоглобина в конце анестезии и самый большой уровень свободного гемоглобина к исходу 1-х сут. При этом связь этих показателей с фактом развития ОПП оказалась сильной и значимой. Предоперационная же концентрация в крови гаптоглобина у пациентов всех трех подгрупп была практически одинаковой, а влияние этого показателя на развитие ОПП (диагностированного на основании изменения уровня креатинина) слабым и недостоверным.

В табл. 7 отражена зависимость этих же показателей с уровнями NGAL, альбумина и IgG, которая подтвердила прямое повреждающее воздействие продолжительности ИК и повышенного уровня свободного гемоглобина не только на каналы, но и на клубочки. Сниженные значения исходного уровня гаптоглобина и гемоглобина в конце анестезии также, как оказалось, значимо повлияли на рост уровня биомаркеров в моче.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании через 24 ч после операции ОПП (согласно определению KDIGO) выявлено у 56,3% пациентов. Эта цифра соответствует зарубежным эпидемиологическим данным встречаемости ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством [14, 15, 29]. Однако ряд обсервационных проспективно выполненных работ показал, что использование креатинина в качестве критерия для диагностики острой дисфункции почек не такое

Таблица 6. Абсолютные значения показателей, отражающих факторы риска развития острого почечного повреждения, и их связь с фактом его развития у пациентов 3-й подгруппы

Table 6. Absolute values of indicators reflecting risk factors of acute kidney injury and their association with its development in patients of subgroup 3

Показатели и точки измерения	Подгруппы			r/p*
	1-я (n = 39)	2-я (n = 32)	3-я (n = 26)	
Длительность ИК (мин)	78 ± 11 (77)	93 ± 23 (91)	116 ± 26 (114)	0,724/0,032
Гаптоглобин (перед операцией) (мг/л)	1,6 ± 1,9 (1,6)	1,33 ± 0,50 (1,3)	1,42 ± 0,70 (1,4)	-0,401/0,053
Гемоглобин (Т2) (г/л)	107 ± 21 (105)	94 ± 14 (92)	68 ± 15 (68)	-0,811/0,026
Свободный гемоглобин (Т3) (г/л)	0,8 ± 1,2 (0,6)	1,20 ± 0,31 (1,2)	1,90 ± 0,52 (1,9)	0,830/0,034

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – достоверность изменений

Таблица 7. Взаимосвязь факторов риска и повышенных значений биомаркеров в 3-й подгруппе через 24 ч после операции (r/p*)

Table 7. Correlation of risk factors and elevated biomarker values in subgroup 3 in 24 h after surgery (r/p*)

Факторы риска	Коэффициент корреляции/достоверность		
	NGAL более 100 нг/мл	альбумин более 25 мг/л	IgG более 10 мг/л
Длительность ИК более 90 мин	0,804/0,003	0,795/0,009	0,811/0,000
Гаптоглобин менее 1,5 (перед операцией) (мг/л)	-0,856/0,001	-0,890/0,016	-0,713/0,011
Гемоглобин менее 90 (г/л) (Т2)	-0,764/0,037	-0,646/0,005	-0,892/0,027
Свободный гемоглобин более 1 (г/л) (Т3)	0,697/0,022	0,920/0,003	0,819/0,009

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – достоверность

эффективное, как биомаркеров [8, 20]. На ранних стадиях последние более информативны; кроме того, они могут указывать, какая часть нефрона подвергается повреждению [3, 13]. Так, например, с помощью NGAL доказана возможность констатации канальцевого паренхиматозного повреждения у пациентов с предоперационной нормальной функцией почек на 20 ч, а у пациентов с предшествующей ХБП на 6 ч быстрее по сравнению с креатинином [39].

В отличие от канальцев, повреждение гломерулярных структур паренхимы почек после ИК изучено менее детально. Тем не менее доказана хорошая ассоциация между повышением уровня в моче альбумина и стадиями ОПП по критериям RIFLE у подростков с врожденными пороками сердца [34]. Показано также, что сохранение альбуминурии через 24 ч после открытого кардиохирургического вмешательства лучше прогнозирует вероятность развития тяжелого послеоперационного ОПП, чем оценка NGAL в моче [7]. Появление в моче IgG, который в связи с высокой молекулярной массой (150 кДа) не подвергается фильтрации через гломерулярные структуры, ассоциировано с тяжелой мембранопатией клубочка – разрушением базальной мембраны [9]. Прогрессия IgG-протеинурии считается надежным предиктором развития ХБП, что хорошо исследовано на примере диабетической, гипертензивной и других видов гломерулопатии [4].

Данные нашего исследования подтвердили, что изучение динамики в крови уровня креатинина недостаточно для полноценной оценки частоты острой дисфункции почек у кардиохирургических больных. С помощью биомаркеров (в частности, отражающего факт тубулярного повреждения NGAL) наличие ОПП сразу после операции констатировано нами у 95,9% прооперированных пациентов, а через 24 ч – у 73,2%. Таким образом, у части пациентов (в нашем случае почти у 40% прооперированных) ОПП после кардиохирургического вмешательства может проявляться кратковременно, а также может протекать в латентной (субклинической форме). В контексте смены парадигмы отношения к острой дисфункции почек, постулированной рекомендациями KDIGO, этот факт, по нашему представлению, имеет большое значение, поскольку акцентирует внимание на необходимости избегать при проведении послеоперационной интенсивной терапии средств и методов, которые могли бы негативно сказаться на функции почек.

То обстоятельство, что исходный уровень исследуемых биомаркеров у всех больных был в пределах референсных значений, значимое повышение его в конце анестезии и через 24 ч после операции свидетельствовало о связи возникшего повреждения почек именно с перенесенным вмешательством. Причем наши данные показали, что фоновое состояние почек является важным, но не единственным фактором, определяющим ухудшение почечной функции после операции. Правда, у пациентов с ХБП 1-й стадии клиника явной ОПП (при оценке

по креатинину) проявлялась реже и не столь выражено, как при более далеко зашедшем процессе. Это можно объяснить более сохранным функциональным резервом почек, поскольку резервные нефроны могут брать на себя функцию погибших, сохраняя при этом базальный уровень креатинина в крови. В то же время мы не отметили абсолютной зависимости увеличения потерь альбумина и IgG от стадии ХБП.

У пациентов 2-й и 3-й подгрупп различие в интенсивности альбуминурии в послеоперационном периоде было значимым, что свидетельствует о разной степени интраоперационного повреждения гломерулярной мембраны. Ранее нами было установлено, что среди множества факторов риска, определяемых спецификой данной категории пациентов и выполняемого у них оперативного вмешательства, наибольшее значение для развития клинически явного ОПП имеет дилуционная анемия на этапе ИК (ниже пороговых значений гемоглобина и гематокрита) [1]. Результаты данной работы не только подтвердили это заключение, но и дополнительно выявили важную роль в формировании ОПП гемолиза с появлением в крови свободного гемоглобина. На это указывала не только выявленная значимая прямая связь между уровнем в крови последнего и фактом развития тяжелого ОПП, но и значимая обратная связь исходного уровня в крови гаптоглобина, играющего важную роль в нейтрализации свободного гемоглобина, с повышенными значениями биомаркеров в послеоперационном периоде.

В ряде случаев ОПП проявлялось развитием не только селективной, но и неселективной гломерулопатии, что объясняет медленное (в течение 48 ч и более) восстановление адекватной клубочковой фильтрации.

Повреждение канальцев, как оказалось, тоже зависит не столько от состояния фонового почечного повреждения, сколько от действия интраоперационных факторов, связанных с выраженностью гемодилуции и степенью гемолиза (наличия в крови свободного гемоглобина). Обратило на себя внимание то, что уровень NGAL, отражающий состояние проксимальных канальцев, выходил за пределы референсных значений чаще, чем повышалась концентрация в моче альбумина и IgG. Это можно объяснить прежде всего тем, что разные отделы нефрона по-разному реагируют на повреждающие факторы, особенно связанные с гипоперфузией и анемией. Кроме того, повышение уровня NGAL без подъема уровней креатинина и других биомаркеров может быть проявлением реакции канальцев на высвобождение при гемолизе свободного железа из свободного гемоглобина. Подобная реакция сопровождается экспрессией липокалина с целью защиты клеток нефрона от перекисного окисления в присутствии каталитического железа [24, 33].

Обратило также на себя внимание различие в динамике исследованных биомаркеров у пациентов 2-й и 3-й подгрупп с ОПП. Так, если уровень

креатинина и NGAL от момента окончания общей анестезии и к исходу 1-х сут снижались, то потери альбумина и IgG, наоборот, продолжали у многих пациентов увеличиваться. Мы полагаем, что это связано не только с медленным восстановлением функции клубочков, но и с нарушением регулируемого мегаинном эндоцитоза альбумина проксимальным эпителием канальца при его повреждении. Есть данные, что именно этот механизм приводит к персистенции повышенной альбуминурии, в частности, при остром тубулярном некрозе [28].

Таким образом, наши данные подтвердили большую чувствительность NGAL для определения ОПП по сравнению с креатинином, а также повышенную чувствительность высокофункционального тубулярного эпителия к воздействию факторов риска при ИК. Этот биомаркер особенно целесообразно использовать у пациентов с исходно нетяжелой хронической дисфункцией почек (ХБП 1–2-й стадий) при отсутствии роста концентрации креатинина после операции для оценки вероятности наличия субклинической формы ОПП. Такой подход позволит целенаправленно реализовывать рекомендации KDIGO по предотвращению усугубления почечной дисфункции после кардиохирургических вмешательств.

При тяжелом ОПП, особенно на фоне ХБП, дисфункция почек может быть связана не только с

повреждением тубулярных структур нефрона, но и с тяжелым селективным и даже неселективным повреждением клубочков, что также может влиять на выбор стратегии и тактики нефропротекции и ЗПТ.

Выводы

1. Диагностика ОПП на основании критериев KDIGO не позволяет выявлять субклиническую форму почечной дисфункции, которая, по нашим данным, может иметь место примерно у 40% кардиохирургических больных, оперируемых с ИК.

2. ОПП у больных данной категории может быть обусловлено повреждением как канальцевого аппарата нефрона, так и клубочков с развитием селективной и даже неселективной гломерулопатии.

3. Важными факторами, приводящими к ОПП при кардиохирургических операциях на открытом сердце, следует считать продолжительность ИК, анемию, в том числе обусловленную гемодилюцией, и гемолиз, связанный с работой аппарата ИК.

4. Исследование NGAL у больных, имеющих ХБП и прооперированных на открытом сердце, позволяет выявлять субклиническое повреждение почек при отсутствии повышения уровня креатинина в сыворотке крови.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С. и др. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце // *Нефрология*. - 2020. - Т. 24, № 4. - С. 37–45. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45>.
2. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2018. - Vol. 155, № 6. - P. 2441–2452.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.056>.
3. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? // *Kidney Blood Press. Res.* - 2007. - P. 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.kjcard.2007.04.048>.
4. Bazzi C., Rizza V., Casellato D. et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness // *BMC Nephrol.* - 2014. - № 15. - P. 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-74>.
5. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles // *Intens. Care Med.* - 2004. - № 30. - P. 33–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2078-3>.
6. Chertow G. M., Levy E. M., Hammermeister K. E. et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery // *Am. J. Med.* - 1998. - № 104. - P. 343–348. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00058-8).
7. Гаипов А., Солук Ю., Туркмен К. et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery // *Renal Failure*. - 2015. - 37, № 1. - P. 96–102. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.97613>.
8. Gocze I., Jauch D., Gotz M. et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigPAK study // *Ann. Surg.* - 2018. - № 267. - P. 1013–1020. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002485>.

REFERENCES

1. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S. et al. Effect of cardiopulmonary bypass on the development of acute kidney injury after open-heart surgery. *Nephrologiya*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45>.
2. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, vol. 155, no. 6, pp. 2441–2452.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.056>.
3. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res.*, 2007, pp. 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.kjcard.2007.04.048>.
4. Bazzi C., Rizza V., Casellato D. et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrol.*, 2014, no. 15, pp. 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-74>.
5. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intens. Care Med.*, 2004, no. 30, pp. 33–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2078-3>.
6. Chertow G. M., Levy E. M., Hammermeister K. E. et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am. J. Med.*, 1998, no. 104, pp. 343–348. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00058-8).
7. Gaipov A., Soluk Y., Turkmen K. et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Renal Failure*, 2015, 37, no. 1, pp. 96–102. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.97613>.
8. Gocze I., Jauch D., Gotz M. et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigPAK study. *Ann. Surg.*, 2018, no. 267, pp. 1013–1020. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002485>.

9. Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G. et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997 // *Am. J. Kidney Dis.* - 1997. - Vol. 30, № 5. - P. 621-631. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90485-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90485-6).
10. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* - 2002. - № 62. - P. 237-244. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x>.
11. Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2009. - № 4. - P. 873-882. <https://doi.org/10.2215/CJN.04810908>.
12. Herget-Rosenthal S., Metzger J., Albalat A. et al. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury // *Prilozi*. - 2012. - Vol. 33, № 1. - P. 27-48. [https:// PMID: 22952093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952093/).
13. Hirsch R., Dent C., Pfriem H. et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children // *Pediatr. Nephrol.* - 2007. - № 22. - P. 2089-2095. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0601-4>.
14. Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119, № 18. - P. 2444-2453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011>.
15. Jeremiah R., Richard P., MacKenzie A. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 86, № 1. - P. 0-11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.006>.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin. Pract.* - 2012. - 120, № 4. - P. c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
17. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery // *Kidney Int.* - 2008. - № 74. - P. 1059-1069. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.341>.
18. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - № 15. - P. 1597-1605. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd>.
19. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - № 128. - P. 194-203. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005>.
20. Meersch M., Schmidt C., Hoffmeier A. et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial // *Intens. Care Med.* - 2017. - Vol. 43, № 11. - P. 1551-1561. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3>.
21. Mehta R.H., Grab J.D., O'Brien S.M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation*. - 2006. - № 114. - P. 2208-2216. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573>.
22. Meisner A., Kerr K.F., Thiessen-Philbrook H. et al. Development of biomarker combinations for postoperative acute kidney injury via Bayesian model selection in a multicenter cohort study // *Biomarker Research*. - 2018. - Vol. 6, № 1. - P. 3. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0117-z>.
23. Melnikov V.Y., Faubel S., Siegmund B. et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice // *J. Clin. Invest.* - 2002. - № 110. - P. 1083-1091. <https://doi.org/10.1172/JCI15623>.
24. Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - № 14. - P. 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>.
25. Molnar A.O., Parikh C.R., Sint K. et al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 7, № 11. - P. 1749-1760. <https://doi.org/10.2215/CJN.13421211>.
26. Murray P.T., Le Gall J.R., Dos Reis Miranda D. et al. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies // *Curr. Opin. Crit. Care*. - 2002. - № 8. - P. 519-525. <https://doi.org/10.1097/00075198-200212000-00007>.
27. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement // *JAMA Netw. Open*. - 2020. - Vol. 3, № 10. - P. e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>.
28. Peruchetti D.B., Barahuna-Filho P.F.R., Silva-Aguiar R.P. et al. Megalin-mediated albumin endocytosis in renal proximal tubules is involved in the antiproteinuric effect of angiotensin II type 1 receptor blocker in a subclinical acute kidney injury animal model // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. - 2021. General Subjects, Vol. 1865, Issue 9. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129950>.
9. Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G. et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, vol. 30, no. 5, pp. 621-631. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90485-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90485-6).
10. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.*, 2002, no. 62, pp. 237-244. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x>.
11. Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, no. 4, pp. 873-882. <https://doi.org/10.2215/CJN.04810908>.
12. Herget-Rosenthal S., Metzger J., Albalat A. et al. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Prilozi*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 27-48. [https:// PMID: 22952093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952093/).
13. Hirsch R., Dent C., Pfriem H. et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.*, 2007, no. 22, pp. 2089-2095. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0601-4>.
14. Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 2009, vol. 119, no. 18, pp. 2444-2453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011>.
15. Jeremiah R., Richard P., MacKenzie A. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, vol. 86, no. 1, pp. 0-11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.006>.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.*, 2012, 120, no. 4, pp. c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
17. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.*, 2008, no. 74, pp. 1059-1069. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.341>.
18. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, no. 15, pp. 1597-1605. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd>.
19. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann. Intern. Med.*, 1998, no. 128, pp. 194-203. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005>.
20. Meersch M., Schmidt C., Hoffmeier A. et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 11, pp. 1551-1561. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3>.
21. Mehta R.H., Grab J.D., O'Brien S.M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*, 2006, no. 114, pp. 2208-2216. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573>.
22. Meisner A., Kerr K.F., Thiessen-Philbrook H. et al. Development of biomarker combinations for postoperative acute kidney injury via Bayesian model selection in a multicenter cohort study. *Biomarker Research*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 3. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0117-z>.
23. Melnikov V.Y., Faubel S., Siegmund B. et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J. Clin. Invest.*, 2002, no. 110, pp. 1083-1091. <https://doi.org/10.1172/JCI15623>.
24. Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, no. 14, pp. 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>.
25. Molnar A.O., Parikh C.R., Sint K. et al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. 1749-1760. <https://doi.org/10.2215/CJN.13421211>.
26. Murray P.T., Le Gall J.R., Dos Reis Miranda D. et al. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2002, no. 8, pp. 519-525. <https://doi.org/10.1097/00075198-200212000-00007>.
27. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw. Open*, 2020, vol. 3, no. 10, pp. e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>.
28. Peruchetti D.B., Barahuna-Filho P.F.R., Silva-Aguiar R.P. et al. Megalin-mediated albumin endocytosis in renal proximal tubules is involved in the antiproteinuric effect of angiotensin II type 1 receptor blocker in a subclinical acute kidney injury animal model. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)*, 2021, General Subjects, vol. 1865, iss. 9. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129950>.

29. Provenchère S., Plantevè G., Hufnagel G. et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome // *Anesth. Analg.* - 2003. - Vol. 96, № 5. - P. 1258-1264. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000055803.92191.69>.
30. Prowle J.R., Calzavacca P., Licari E. et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass // *Renal Failure*. - 2015. - Vol. 37, № 3. - P. 408-416. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.1001303>.
31. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - № 1. - P. 19-32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>.
32. Schley G., Köberle C., Manuilova E. et al. Comparison of plasma and urine biomarker performance in acute kidney injury // *PLoS ONE*. - 2015. - Vol. 10, № 12. - P. e0145042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145042>.
33. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia // *J. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2006. - 15, № 4. - P. 442-449. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>.
34. Sugimoto K., Toda Y., Iwasaki T. et al. Urinary albumin levels predict development of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective observational study // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2016. - 30, № 1. - P. 64-68. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.194>.
35. Tang I.Y., Murray P.T. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* - 2004. - № 18. - P. 91-111. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.09.006>.
36. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - № 16. - P. 162-168. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004040331>.
37. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology*. - 2006. - № 105. - P. 485-491. <https://doi.org/10.1097/0000542-200609000-00011>.
38. Wijesundera D.N., Karkouti K., Dupuis J.Y. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery // *JAMA*. - 2007. - № 297. - P. 1801-1809. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1801>.
39. Wu B., Chen J., Yang Y. Biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review // *Biomed. Res. Int.* - 2019. - P. 7298635. <https://doi.org/10.1155/2019/7298635>.
40. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A. et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1994. - № 107. - P. 1489-1495. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(94\)70429-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(94)70429-5).
29. Provenchère S., Plantevè G., Hufnagel G. et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 96, no. 5, pp. 1258-1264. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000055803.92191.69>.
30. Prowle J.R., Calzavacca P., Licari E. et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Renal Failure*, 2015, vol. 37, no. 3, pp. 408-416. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.1001303>.
31. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, no. 1, pp. 19-32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>.
32. Schley G., Köberle C., Manuilova E. et al. Comparison of plasma and urine biomarker performance in acute kidney injury. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 12, pp. e0145042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145042>.
33. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *J. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2006, 15, no. 4, pp. 442-449. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>.
34. Sugimoto K., Toda Y., Iwasaki T. et al. Urinary albumin levels predict development of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2016, 30, no. 1, pp. 64-68. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.194>.
35. Tang I.Y., Murray P.T. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2004, no. 18, pp. 91-111. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.09.006>.
36. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, no. 16, pp. 162-168. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004040331>.
37. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2006, no. 105, pp. 485-491. <https://doi.org/10.1097/0000542-200609000-00011>.
38. Wijesundera D.N., Karkouti K., Dupuis J.Y. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA*, 2007, no. 297, pp. 1801-1809. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1801>.
39. Wu B., Chen J., Yang Y. Biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review. *Biomed. Res. Int.*, 2019, 7298635. <https://doi.org/10.1155/2019/7298635>.
40. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A. et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, no. 107, pp. 1489-1495. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(94\)70429-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(94)70429-5).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com

Соколов Дмитрий Васильевич

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com

Молчан Николай Сергеевич

кандидат медицинских наук, врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: polushin1@gmail.com

Dmitry V. Sokolov

Researcher of Effluent Hemocorrection Group, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: sokolovdv82@gmail.com

Nikolay S. Molchan

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician of Research Clinical

центра анестезиологии и реаниматологии, ассистент
кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Акмалова Регина Валерьевна

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции,
врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического
центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

Галкина Ольга Владимировна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией
биохимического гомеостаза Научно-исследовательского
института нефрологии.
E-mail: ovgalkina@mail.ru

Center of Anesthesiology and Intensive Care,
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: johnwolver2@gmail.com

Regina V. Akmalova

Researcher of Efferent Hemocorrection Group, Anesthesiologist
and Emergency Physician of Research Clinical Center of
Anesthesiology and Intensive Care.
Email: regina.akmalova@gmail.com

Olga V. Galkina

Candidate of Biological Sciences,
Head of Laboratory of Biochemical Homeostasis,
Research Institute of Nephrology.
Email: ovgalkina@mail.ru



Продленная заместительная почечная терапия с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком

А. И. БУРОВ¹, Т. А. АБРАМОВ¹, Н. В. КУРДЮМОВА¹, А. В. ОШОРОВ¹, Д. С. КОРОТКОВ¹, Н. С. КОСТРИЦА², Г. В. ДАНИЛОВ¹, Ю. В. СТРУНИНА¹, И. А. САВИН¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, РФ

²Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Сочетание первичной патологии головного мозга с цитокиновым штормом и нарушением гемодинамики при септическом шоке приводит к вторичному повреждению головного мозга и нарастанию неврологического дефицита. Проведение процедур экстракорпоральной детоксикации может быть рассмотрено в качестве дополнительной опции терапии септического шока у пациентов данной группы.

Материал и методы. В исследование включены 11 пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком и острым почечным повреждением, которым проводили продленную заместительную почечную терапию (ПЗПТ) с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью.

Результаты. На фоне интенсивной терапии септического шока с применением ПЗПТ обнаружены значимый регресс тяжести мультиорганной дисфункции по шкале SOFA, снижение потребности в вазопрессорной поддержке норадреналином и уровня лактата в крови. Кроме того, после окончания процедуры установлено значимое снижение уровня прокальцитонина в крови. Выход из септического шока был отмечен у 8/11 пациентов (72,7%), регресс неврологического дефицита на фоне процедуры – у 3/11 пациентов.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком. Динамика неврологического статуса может быть рассмотрена в качестве дополнительного критерия эффективности терапии септического шока у пациентов с первичным церебральным повреждением.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, экстракорпоральная детоксикация, нейрохирургия, продленная заместительная почечная терапия, мембраны с повышенной сорбционной емкостью

Для цитирования: Буров А. И., Абрамов Т. А., Курдюмова Н. В., Ошоров А. В., Коротков Д. С., Кострица Н. С., Данилов Г. В., Струнина Ю. В., Савин И. А. Продленная заместительная почечная терапия с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 48-56. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-48-56

Continuous Renal Replacement Therapy Using Membranes with Increased Adsorption Capacity in Patients with Septic Shock after Neurosurgical Interventions

A. I. BUROV¹, T. A. ABRAMOV¹, N. V. KURDYUMOVA¹, A. V. OSHOROV¹, D. S. KOROTKOV¹, N. S. KOSTRITSA², G. V. DANILOV¹, YU. V. STRUNINA¹, I. A. SAVIN¹

¹N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. The combination of primary brain injury with cytokine storm and hemodynamic disturbance in septic shock leads to secondary brain damage and growing neurological deficit. Blood purification procedures can be considered as an additional option in the treatment of septic shock in this group of patients.

Subjects and Methods. The study included 11 patients after neurosurgical interventions with septic shock and acute kidney injury who underwent continuous renal replacement therapy (CRRT) using membranes with increased adsorption capacity.

Results. During CRRT there was a significant regression in severity of multiorgan dysfunction according to SOFA score, a decrease in the requirement for vasopressor support with norepinephrine, and a decrease in lactate blood level. In addition, after the end of the procedure, there was a significant decrease in procalcitonin blood level. Septic shock reversal was observed in 8/11 patients (72.7%). In 3/11 patients, neurological deficits regressed during the procedure.

Conclusions. The results indicate the possibility of using CRRT with membranes with increased adsorption capacity in patients after neurosurgical interventions with septic shock. Changes in neurological status can be considered as an additional parameter for the effectiveness of therapy for septic shock in patients with primary brain injury.

Key words: sepsis, septic shock, blood purification, neurosurgery, continuous renal replacement therapy, membranes with increased adsorption capacity

For citations: Burov A.I., Abramov T.A., Kurdyumova N.V., Oshorov A.V., Korotkov D.S., Kostitsa N.S., Danilov G.V., Strunina Yu.V., Savin I.A. Continuous renal replacement therapy using membranes with increased adsorption capacity in patients with septic shock after neurosurgical interventions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 48-56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-48-56

Для корреспонденции:
Буров Александр Ильич
E-mail: Aleksander.bour@mail.ru

Correspondence:
Aleksandr I. Burov
Email: Aleksander.bour@mail.ru

Сепсис – жизнеугрожающая мультиорганная дисфункция (МОД), связанная с нарушением ответа организма на инфекцию. Септический шок

как наиболее тяжелое проявление сепсиса характеризуется нарушением регуляции гемодинамики и быстрой эскалацией МОД [18].

Сепсис и септический шок у пациентов после нейрохирургических вмешательств имеют свою специфику. У пациентов данной группы источником развития сепсиса могут быть различные нозокомальные инфекции: вентилятор-ассоциированная пневмония, менингит, а также инфекции кровотока и мочевыводящих путей. Сочетание первичной патологии головного мозга с цитокиновым штормом и нарушением гемодинамики при септическом шоке неминуемо ведет к нарастанию тяжести общемозговой и очаговой неврологической симптоматики [8].

Основной причиной нарастания неврологического дефицита при развитии сепсиса является повреждение гематоэнцефалического барьера на фоне цитокинового шторма, что ведет к формированию вазогенного отека головного мозга, росту внутричерепного давления и вторичному церебральному повреждению [3]. Другим важным фактором развития вторичного повреждения головного мозга является снижение церебральной перфузии при септическом шоке. В патогенезе гемодинамических нарушений, приводящих к ишемическому повреждению головного мозга, важную роль играет выброс структур микроорганизмов, известных как *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP), а также различных компонентов поврежденных клеток – *damage-associated molecular patterns* (DAMP) [14]. Неконтролируемый выброс избыточного количества PAMP и DAMP в системный кровоток способствует развитию стойкой артериальной гипотензии, прогрессирование которой ведет к развитию тканевой ишемии и МОД, что способствует дальнейшему повреждению головного мозга [20, 21].

У ряда пациентов своевременное применение стандартных методов интенсивной терапии септического шока не приводит к быстрой стабилизации параметров гемодинамики и снижению тяжести МОД. Кроме того, быстрое нарастание неврологического дефицита на фоне септического шока может указывать на малую эффективность стандартной терапии. Таким пациентам может быть целесообразно проведение процедур экстракорпоральной детоксикации (ЭД) как дополнительной опции терапии септического шока.

Одним из методов ЭД, используемых при септическом шоке, является продленная вено-венозная гемофильтрация (*continuous veno-venous hemofiltration, CVVH*). Однако применение данной процедуры с использованием стандартных мембран не показало снижения летальности, поэтому на данный момент процедура рекомендована только для пациентов с развитием острого почечного повреждения [2, 6, 18]. Кроме того, методика не продемонстрировала высокой эффективности в отношении элиминации цитокинов и других медиаторов воспаления [15].

Сегодня предложен ряд методик, обеспечивающих быструю и эффективную элиминацию медиаторов воспаления, PAMP и DAMP из системного кровотока, среди которых следует выделить заме-

стительную почечную терапию с использованием мембран с повышенной сорбционной емкостью, а также гемосорбцию и комбинированные методики, эффективность которых у пациентов с септическим шоком была продемонстрирована в ряде работ [1, 7, 16, 19].

Таким образом, можно предположить, что некоторые методики ЭД могут быть эффективными в комплексной терапии септического шока у пациентов с первичным повреждением головного мозга. В данном исследовании будет рассмотрено применение продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) с использованием мембран с повышенной сорбционной емкостью (AN69 и OXIRIS).

Материал и методы

Исследование проведено в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. В исследование включены 11 пациентов старше 18 лет после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком, соответствующих критериям Sepsis III [18]. Пациенты, включенные в исследование, находились в ОРИТ в период с 2011 по 2021 г. Всем пациентам проводили ПЗПТ в связи с развитием септического шока. Выборка состоит из 5 пациентов проспективного рандомизированного исследования NEUROCOMB (ClinicalTrials.gov) и 6 пациентов, данные о которых собраны ретроспективно.

Проводилась стандартная интенсивная терапия септического шока, согласно рекомендациям Sepsis II или Sepsis III, для пациентов, госпитализированных до или после 2016 г. соответственно [11, 18]. Антибактериальная терапия назначена в течение 1 ч от момента диагностики септического шока. У всех пациентов стандартная интенсивная терапия септического шока в течение 4 ч и более от момента постановки диагноза оказалась недостаточно эффективной, что проявлялось увеличением потребности в вазопрессорной поддержке (доза норадреналина свыше $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ или использование нескольких вазопрессорных препаратов), а также нарастанием тяжести МОД (SOFA score ≥ 9 баллов). Исходные клинические и демографические данные всех включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Процедуру ПЗПТ проводили на аппарате PRISMAFLEX. У 8 пациентов применен сет с мембраной с повышенной сорбционной емкостью (AN69 ST), у 3 – сет с мембраной с возможностью элиминации липополисахарида OXIRIS. У 6 пациентов заместительную почечную терапию проводили в режиме продленной вено-венозной гемодиализации (CVVHDF) с предилюцией, у 5 пациентов – в режиме продленной вено-венозной гемофильтрации (CVVHF) с предилюцией. Данные о процедурах ПЗПТ суммированы в табл. 2.

У 8 пациентов процедуру выполняли с применением системной антикоагуляции гепарином в

Таблица 1. Характеристики пациентов, антибактериальная терапия, оценка по шкалам перед началом терапии

Table 1. Patient characteristics, antibiotic therapy, pre-treatment scales

Номер	Данные	Пол	Возраст	Основная патология	Источник инфекции	Антибактериальная терапия	Время до начала, ч	SOFA score	ШКТ	FOUR
1.	Ретро	М	57	ЧМТ	ИМП	Дорипенем, тигециклин	26	13	3	3
2.	Ретро	М	50	Опухоль ЦНС	Пневмония	Меропенем, линезолид, полимиксин Е	22	18	3	0
3.	Ретро	М	57	ЧМТ	Пневмония	Тигециклин, линезолид, полимиксин Е	31	10	3	3
4.	Ретро	М	21	ЧМТ	ИМП	Меропенем, линезолид	14	12	3	2
5.	Ретро	М	43	САК	Инфекция кровотока	Меропенем, ванкомицин	7	11	6	8
6.	Ретро	Ж	44	Опухоль ЦНС	Пневмония	Цефоперазон/сульбактам, амикацин	22	12	10	9
7.	Просп	М	26	ЧМТ	Инфекция кровотока	Меропенем, линезолид	22	9	9	10
8.	Просп	М	57	САК Клипирование аневризмы	Пневмония	Меропенем, линезолид, цiproфлокс	10	11	6	7
9.	Просп	М	55	Опухоль ЦНС	Инфекция кровотока	Меропенем, линезолид, цiproфлокс	4	10	11	12
10.	Просп	М	70	ЧМТ	Инфекция кровотока	Дорипенем, тигециклин, полимиксин В	6	10	4	3
11.	Просп	М	64	САК Клипирование аневризмы	Пневмония	Меропенем, полимиксин Е	9	18	4	3

Примечание: САК – субарахноидальное кровоизлияние; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЦНС – центральная нервная система

Таблица 2. Описание процедуры продленной заместительной почечной терапии

Table 2. Description of continuous renal replacement therapy

Номер	Начало от сепсиса, ч	Процедура	Мембрана	Длительность ПЗПТ, ч	Антикоагуляция
1.	26	CVVHF	AN69	24	гепарин
2.	22	CVVHF	AN69	72	гепарин
3.	31	CVVHF	AN69	54	гепарин
4.	14	CVVHF	oXiris	84	гепарин
5.	7	CVVHDF	oXiris	48	цитрат
6.	22	CVVHF	AN69	30	гепарин
7.	22	CVVHDF	AN69	24	гепарин
8.	10	CVVHDF	AN69	48	цитрат
9.	4	CVVHDF	AN69	24	гепарин
10.	6	CVVHDF	oXiris	56	цитрат
11.	9	CVVHDF	AN69	48	гепарин

дозировке $5-15 \text{ ед} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, у 3 – с применением регионарной цитратной антикоагуляции. У 3 пациентов продолжительность ПЗПТ составила 24 ч, у 8 пациентов процедура продолжалась более 24 ч.

Для оценки эффективности интенсивной терапии септического шока с применением процедуры ПЗПТ всем пациентам проводили оценку тяжести МОД по шкале SOFA, уровня лактата артериальной крови, а также уровня лабораторных маркеров воспаления [прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ)] в крови перед началом процедуры, через 24, 48 и 72 ч после начала процедуры. Детально потребность в вазопрессорной поддержке норадре-

налином оценена у 9 пациентов. Дополнительно у 5 пациентов оценен уровень интерлейкина-6 в крови. Оценку неврологического статуса проводили по шкале FOUR и шкале комы Глазго (ШКТ).

При анализе исходов в качестве срока ранней летальности использован промежуток в 7 сут от начала процедуры; отсроченная летальность – в течение 28 сут от начала процедуры или внутригоспитальная, но позднее 7 сут от начала процедуры. Выход из септического шока определялся при снижении дозы норадреналина менее $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, а также при снижении уровня лактата в крови ниже 2 ммоль/л .

Для оценки значимости изменений показателей во времени использовали ранговый критерий Уилкоксона для парных сравнений.

Результаты

На фоне интенсивной терапии септического шока с применением процедуры ПЗПТ отмечалась положительная динамика состояния пациентов в виде регресса тяжести МОД и метаболических нарушений, а также снижения потребности в вазопрессорной поддержке. Выход из септического шока был отмечен у 8/11 пациентов (72,7%). При детальной оценке динамики по клиническим и лабораторным параметрам получен ряд статистически значимых изменений.

На фоне процедуры выявлено статистически значимое уменьшение количества баллов по шкале SOFA – с 11 [10; 13] до 10 [5; 13] баллов через 24 ч ($p < 0,05$) с последующим транзитным увеличением до 12 [5; 14] баллов через 48 ч ($p < 0,05$) и снижением до 10 [6; 14] баллов через 72 ч после начала процедуры ($p > 0,05$) (рис. 1). Среди ключе-

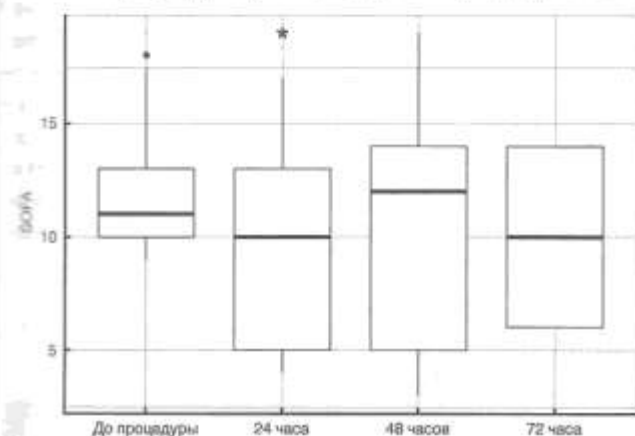


Рис. 1. Динамика по шкале SOFA

Примечание: здесь и на рис. 2–5 * – $p < 0,05$

Fig. 1. Changes in SOFA score

Note: here on fig. 2–5* – $p < 0,05$

вых изменений отмечался регресс тяжести сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. В то же время у большинства пациентов обнаружилось нарастание тромбоцитопении. На фоне процедуры отмечено статистически значимое снижение уровня лактата артериальной крови с 4,4 [2,95; 6,8] ммоль/л до 2,3 [1,8; 3,2] ммоль/л через 24 ч ($p < 0,05$), до 2,4 [1,45; 3,9] ммоль/л через 48 ч ($p < 0,05$) и до 2,25 [1,875; 2,85] ммоль/л через 72 ч после начала процедуры ($p < 0,05$) (рис. 2).

На фоне процедуры отмечено статистически значимое снижение дозы норадреналина с 0,6 [0,34; 0,74] мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ до 0,13 [0,05; 0,2] мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ через 24 ч ($p < 0,05$), до 0,09 [0; 0,275] мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ через 48 ч ($p < 0,05$) и последующее снижение до 0,175 [0,05; 0,47] мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ через 72 ч после начала процедуры ($p > 0,05$) (рис. 3).

При анализе динамики уровня маркеров воспаления в крови установлены статистически значимое изменение уровня ПКТ и тенденция к сни-

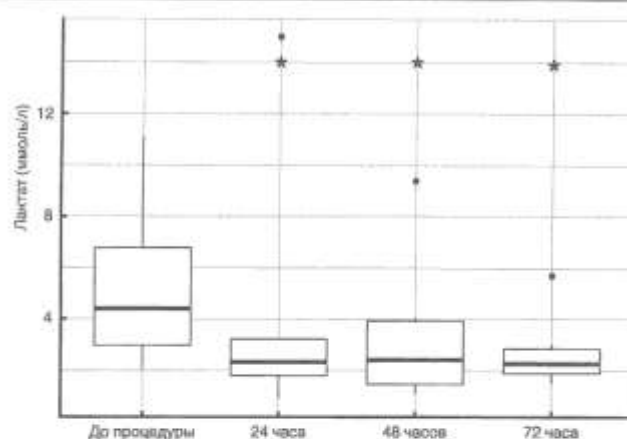


Рис. 2. Динамика уровня лактата крови

Fig. 2. Changes in lactate blood levels

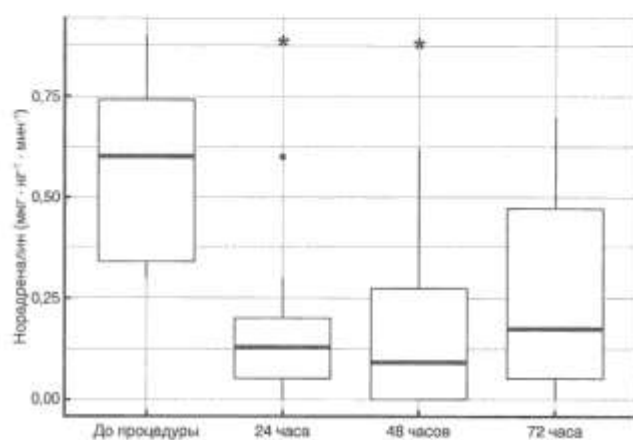


Рис. 3. Динамика дозы норадреналина

Fig. 3. Changes in noradrenaline doses

жению уровня СРБ в крови. На фоне процедуры отмечено статистически незначимое снижение уровня ПКТ в крови с 49,87 [7,34; 179,97] нг/мл до 32,75 [4,53; 127,32] нг/мл через 24 ч ($p > 0,05$) с последующим статистически значимым снижением до 21,43 [3,61; 48,94] нг/мл через 48 ч ($p < 0,05$) и до 22,2 [3,11; 27,85] нг/мл через 72 ч после начала процедуры ($p < 0,05$) (рис. 4). На фоне процедуры выявлено первоначальное повышение уровня СРБ в крови со 130,4 [118,5; 225,35] до 134,15 [76,2; 251,13] мг/л ($p > 0,05$) с последующим снижением до 110,55 [50,55; 200,2] мг/л через 48 ч ($p > 0,05$) и до 90,2 [26,8; 134,2] мг/л через 72 ч от начала процедуры ($p > 0,05$); данные изменения не достигали статистической значимости (рис. 5).

На фоне процедуры отмечено первоначальное увеличение уровня интерлейкина-6 в крови с 343,2 [64,6; 364,2] пг/мл до 430,4 [161,3; 540,5] пг/мл через 24 ч и последующее снижение до 235,9 [111,1; 277,2] пг/мл через 48 ч после начала процедуры (все изменения носили статистически незначимый характер).

При оценке динамики неврологического статуса на фоне процедуры обнаружено статистически незначимое увеличение количества баллов по шкале FOUR и ШКГ. У 3 пациентов установлено восстановление более высокого уровня бодрствования

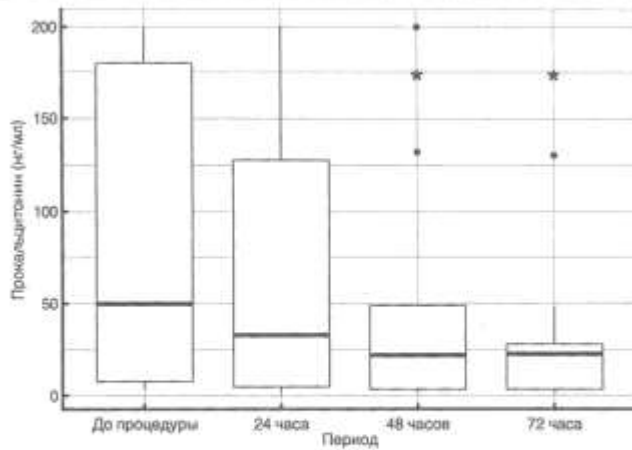


Рис. 4. Динамика уровня ПКТ в крови

Fig. 4. Changes in PCT blood levels

через 24 ч после начала процедуры; отмечалось увеличение количества баллов по ШКГ и FOUR: ШКГ – с 3 до 5, FOUR – с 3 до 5; ШКГ – с 3 до 9, FOUR – с 0 до 9; ШКГ – с 6 до 10, FOUR – с 8 до 11.

На фоне проведения процедур не обнаружено развития нежелательных явлений в виде гипоальбуминемии или интракраниальных геморрагических осложнений у пациентов как с гепариновой, так и с цитратной антикоагуляцией.

Из 11 пациентов, принимавших участие в исследовании, 7 скончались. Не вышли из септического

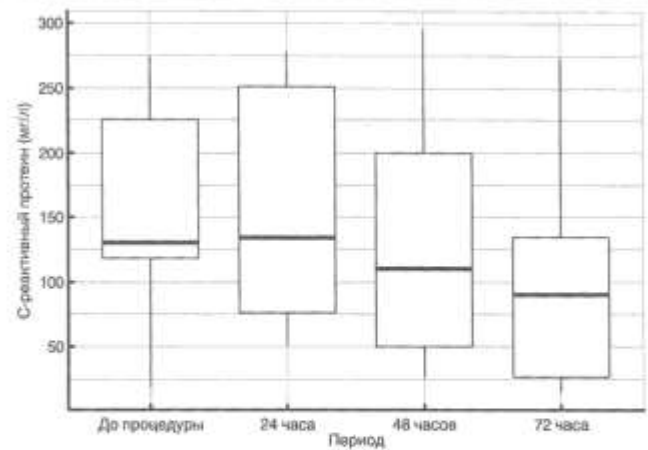


Рис. 5. Динамика уровня СРП в крови

Fig. 5. Changes in CRP blood levels

шока 3 пациента, летальные исходы зафиксированы в ранние сроки после начала процедуры на фоне ишемии и отека головного мозга. Один пациент, вышедший из септического шока, скончался в течение первых 7 дней после начала ЭД в связи с отеком головного мозга, развившимся после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Скончались в стационаре позднее 28 сут от начала процедуры 4 пациента. Остальные 4 пациента выписаны из стационара в стабильном состоянии. Исходы у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Исходы у пациентов, включенных в исследование

Table 3. Outcomes of patients enrolled in the study

№	Выход из септического шока	Увеличение по ШКГ и FOUR	Длительность вазопрессорн. поддержки (сут)	Длительность ЗПТ (ч)	Длит. пребывания в стационаре	Летальность в первые 7 сут	28-дневная летальность	Госпитальная летальность	Причина смерти
1.	да	да	5	48	190	-	-	+	Септический шок – повторный эпизод
2.	да	да	3,5	48	79	-	-	+	Кровоизлияние в ГМ
3.	нет	нет	2,5	54	28	+	+	+	Кровоизлияние в ГМ
4.	да	нет	14	84	37	-	-	-	-
5.	да	да	0,5	26	30	-	-	-	-
6.	да	нет	2	30	40	-	-	+	Септический шок – повторный эпизод
7.	да	нет	1	24	57	-	-	-	-
8.	нет	нет	3	80	3	+	+	+	Формирование множественных очагов ишемии с вклинением ГМ
9.	да	нет	2	24	70	-	-	-	-
10.	да	нет	2	84	4	+	+	+	Отек с последующим вклинением ГМ
11.	нет	нет	3	72	4	+	+	+	Отек с последующим вклинением ГМ

Примечание: ГМ – головной мозг

Обсуждение результатов

В проведенном исследовании продемонстрирована интенсивная терапия септического шока с ПЗПТ с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств. По данным литературы, регресс тяжести МОД и метаболических нарушений, а также снижение потребности в вазопрессорной поддержке являются ключевыми параметрами эффективности терапии септического шока, в том числе на фоне процедур ЭД. На наш взгляд, в качестве дополнительных критериев эффективности у пациентов с первичным повреждением головного мозга могут быть рассмотрены восстановление сознания и повышение уровня бодрствования.

При анализе результатов исследования отмечено статистически значимое снижение тяжести МОД по шкале SOFA через 24 ч после начала процедуры ПЗПТ. Данное изменение достигалось за счет снижения тяжести острого почечного повреждения и потребности в вазопрессорной поддержке, к 48-му и 72-му ч данный эффект был менее выраженным в связи с развитием ишемии и отека головного мозга с последующим вклиниванием у 4 пациентов, что сопровождалось нарастанием сердечно-сосудистой недостаточности. Этим могло быть обусловлено отсутствие статистически значимого регресса МОД через 48 и 72 ч от начала процедуры. На наш взгляд, существенное изменение тяжести МОД по шкале SOFA следует ожидать в более отсроченном периоде, превышающем 72 ч после начала процедуры. Кроме того, декомпенсация основной церебральной патологии может способствовать эскалации МОД, что объясняет незначительное изменение количества баллов по шкале SOFA даже в случае эффективной терапии септического шока.

При оценке параметров гемодинамики выявлено статистически значимое снижение потребности в вазопрессорной поддержке норадреналином с наибольшим изменением в течение первых 24 ч от начала процедуры ПЗПТ. Отсутствие значимого изменения через 72 ч от начала процедуры могло быть обусловлено нарастанием тяжести сердечно-сосудистой недостаточности на фоне вклинения головного мозга у 4 пациентов. Отмечено, что на фоне гемофильтрации и гемодиализации наблюдается эффективный клиренс лактата уже в течение 1-го ч от начала процедуры [9]. В результате проведенного исследования обнаружено статистически значимое снижение уровня лактата как на фоне процедуры ПЗПТ, так и после ее завершения. На наш взгляд, отмеченное снижение уровня лактата в крови во всех оцениваемых точках указывает одновременно на эффективность применения ПЗПТ и базовой терапии септического шока.

Отдельно следует рассмотреть динамику маркеров воспаления в крови, которая зависит как от эффективности базовой интенсивной терапии септического шока, так и от возможности элиминации

данных субстанций из кровотока при проведении ПЗПТ и других экстракорпоральных процедур. По данным литературы, снижение уровня ПКТ в крови указывает на эффективность антибактериальной терапии и санацию очага инфекции [17].

Для процедур с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью отмечено эффективное удаление маркеров из кровотока, которое происходит как за счет конвекции, так и за счет адсорбции [5, 10]. Несмотря на описанную в литературе возможность элиминации цитокинов и ПКТ в ходе ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью, нами не отмечено статистически значимого снижения уровня данных маркеров непосредственно в ходе 1-х сут процедуры. Тем не менее отмечается статистически значимое снижение уровня ПКТ через 48 ч после начала процедуры, что может указывать на эффективность комплексной интенсивной терапии септического шока. Исходя из полученных нами данных, можно предположить, что истинное изменение уровня представленных маркеров воспаления на фоне ПЗПТ зависит в первую очередь от эффективности антибактериальной терапии и контроля очага инфекции; вклад процедуры, вероятно, носит меньший характер [13].

T. Matsui et al. в своей работе продемонстрировали положительное влияние процедуры изолированной ПЗПТ на уровень бодрствования [12]. Восстановление более высокого уровня бодрствования на фоне процедуры ПЗПТ отмечено нами у 3 пациентов. Мы считаем, что данное явление может быть обусловлено положительным влиянием процедуры ЭД на течение сепсис-ассоциированной энцефалопатии, которая имеет более тяжелое течение у пациентов с уже имеющимся неврологическим дефицитом. Кроме того, стабилизация параметров гемодинамики на фоне процедуры может способствовать восстановлению церебральной перфузии [15]. На наш взгляд, раннее начало процедур ЭД может способствовать минимизации вторичного церебрального повреждения и более благоприятному неврологическому исходу.

Важным аспектом проведения процедур ПЗПТ является применение безопасной антикоагуляции. По данным литературы, применение цитратной антикоагуляции ввиду достоверно меньшего числа экстра- и интракраниальных геморрагических осложнений является наиболее безопасным [3]. В нашем исследовании у 3 пациентов в раннем послеоперационном периоде была применена именно цитратная антикоагуляция. Следует отметить, что ряду пациентов проводили антикоагуляцию гепарином в связи с недоступностью регионарной антикоагуляции на момент лечения. Геморрагических осложнений на фоне процедуры не обнаружено ни у кого из включенных в исследование пациентов. Исходя из специфики интенсивной терапии у пациентов после нейрохирургических вмешательств, связанной с высоким риском геморрагических ос-

ложнений, мы считаем целесообразным приоритетное использование цитратной антикоагуляции.

Специфика интенсивной терапии у пациентов с тяжелым церебральным повреждением указывает на высокую вероятность летального исхода в связи с возможностью декомпенсации основной патологии. При развитии сепсиса и септического шока у пациентов данной группы летальность может достигать абсолютных значений. Мы считаем, что проведение процедуры ЭД способствует выходу из септического шока, однако не всегда позволяет достичь благоприятного исхода.

В данном исследовании оценена 7-, 28-дневная и госпитальная летальность. Увеличение количества оцениваемых точек обусловлено необходимостью различия летальных исходов, обусловленных септическим шоком, и осложнениями, связанными с основной патологией, которые могут развиваться в более отсроченном периоде. Так, 4 пациента (2 – с тяжелым САК, 2 – с тяжелой ЧМТ) скончались в течение 7 дней после начала процедуры в связи с развитием ишемии и отека головного мозга, среди них 1 пациент вышел из септического шока. Спустя более чем 28 дней от начала ПЗПТ скончались 4 пациента в связи с интракраниальными кровоизлияниями и развитием полиорганной недостаточности.

Данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь следует отметить небольшой объем выборки пациентов с различной нейрохирургической патологией. Детально потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином определена у 9/11 пациентов, у 2 других параметры гемодинамики были определены только в рамках

сердечно-сосудистого критерия шкалы SOFA. Кроме того, нами использовано два вида мембран для ПЗПТ.

Заключение

Применение ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью в комплексной интенсивной терапии пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком способствовало снижению потребности в вазопрессорной поддержке, регрессу тяжести МОД и метаболических нарушений. Выход из септического шока отмечен у 8/11 (72,7%) пациентов. У 3/11 пациентов выявлен регресс неврологического дефицита на фоне процедуры.

Динамика неврологического статуса может быть рассмотрена в качестве дополнительного критерия эффективности терапии септического шока у пациентов с первичным церебральным повреждением. Нами не отмечено развития осложнений, связанных с процедурой ПЗПТ.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком. Проведение дальнейших рандомизированных исследований необходимо с целью подтверждения эффективности и безопасности процедуры, а также сравнения с другими методиками ЭД.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Соколов Д. В. и др. Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 68–73. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73.
2. Ким Т. Г., Магомедов М. А., Проценко Д. Н. и др. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80–89. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89.
3. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs // *Intens. Care Med.* – 2015. – № 12 (41). – P. 2098–2110. doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
4. Bellaver B., Santos J., Leffa D. et al. Systemic inflammation as a driver of brain injury: the astrocyte as an emerging player // *Molecul. Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55. doi:10.1007/s12035-017-0526-2.
5. Broman M. E., Hansson F., Vincent J.-L. et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study // *Plos One*. – 2019. – № 8 (14). – P. e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
6. Cole L., Bellomo R., Hart G. et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis // *Crit. Care Med.* – 2002. – № 1 (30). – P. 100–106. doi: 10.1097/00003246-200201000-00016.

REFERENCES

1. Bovkun I.V., Gavrilova E.G., Sokolov D.V. et al. Experience of using selective LPS-sorption in the combined therapy of those suffering from gram-negative sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 68–73. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73.
2. Kim T.G., Magomedov M.A., Protsenko D.N. et al. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 80–89. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89.
3. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intens. Care Med.*, 2015, no. 12 (41), pp. 2098–2110. doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
4. Bellaver B., Santos J., Leffa D. et al. Systemic inflammation as a driver of brain injury: the astrocyte as an emerging player. *Molecul. Neurobiol.*, 2018, vol. 55. doi:10.1007/s12035-017-0526-2.
5. Broman M. E., Hansson F., Vincent J.L. et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLOS One*, 2019, no. 8 (14), pp. e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
6. Cole L., Bellomo R., Hart G. et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2002, no. 1 (30), pp. 100–106. doi: 10.1097/00003246-200201000-00016.

7. Cruz D.N., Massimo A., Roberto F. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA*. - 2009. - № 23 (301). - P. 2445-2452. doi:10.1001/jama.2009.856.
8. Das M., Mohapatra S., Mohapatra S.S. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury // *J. Neuroinflammation*. - 2012. - № 1 (9). - P. 742. doi: 10.1186/1742-2094-9-236.
9. Friessecke S., Stephanie-Susanne S., Stefan G. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study // *J. Artif. Organs: The Official Journal of the Japanese Society for Artificial Organs*. - 2017. - № 3 (20). - P. 252-259. doi: 10.1007/s10047-017-0967-4.
10. Joannes-Boyau O., Honore P., Boer W. et al. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - № 2 (24). - P. 354-357. doi: 10.1093/ndt/gfn666.
11. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* - 2003. - № 31(4). - P. 1250-1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
12. Matsui T., Nakagawa T., Kikuchi H. et al. The effect of continuous renal replacement therapy with the AN69ST membrane on inflammatory markers and the level of consciousness of hemodialysis patients with stroke: comparison with hemodialysis with low blood flow rate // *PRILOZI*. - 2018. - № 2-3 (39). - P. 29-35. doi: 10.2478/prilozi-2018-0039.
13. Meisner M., Hüttemann E., Lohs, T. et al. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients // *Shock*. - 2001. - № 3 (15). - P. 171-175. doi: 10.1097/00024382-200115030-00002.
14. Pinsky M. R., Brochard L., Hedenstierna G. et al. applied physiology in intensive care medicine, 3d edition / M. Berlin: Springer, 2012.
15. Polito A., Eischwald E., Maho A. et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock // *Crit. Care (London, England)*. - 2013. - № 5 (17). - P. R204. doi: 10.1186/cc12899.
16. Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J. et al. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Anesthesiology*. - 2019. - № 3 (131). - P. 580-593. doi: 10.1097/ALN.0000000000002820.
17. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy // *Open Forum Infectious Diseases*. - 2017. - № 1 (4). - P. ofw249. doi: 10.1093/ofid/ofw249.
18. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* - 2017. - № 3 (43). - P. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
19. Schädler D., Pausch Ch., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: randomized controlled trial // *PloS One*. - 2017. - № 10 (12). - P. e0187015. doi: 10.1371/journal.pone.0187015.
20. Sharshar T., Bozza F., Chrétien F. Neuropathological processes in sepsis // *The Lancet. Neurology*. - 2014. - № 6 (13). - P. 534-536. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70064-X.
21. Sharshar T., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Brain perfusion in sepsis or to resolve the macro part of the micro // *Crit. Care Med.* - 2014. - № 2 (42). - P. 485-486. doi: 10.1097/CCM.0000000000000007.
7. Cruz D.N., Massimo A., Roberto F. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, no. 23 (301), pp. 2445-2452. doi:10.1001/jama.2009.856.
8. Das M., Mohapatra S., Mohapatra S.S. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation*, 2012, no. 1 (9), pp. 742. doi: 10.1186/1742-2094-9-236.
9. Friessecke S., Stephanie-Susanne S., Stefan G. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J. Artif. Organs The Official Journal of the Japanese Society for Artificial Organs*, 2017, no. 3 (20), pp. 252-259. doi: 10.1007/s10047-017-0967-4.
10. Joannes-Boyau O., Honore P., Boer W. et al. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, no. 2 (24), pp. 354-357. doi: 10.1093/ndt/gfn666.
11. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.*, 2003, no. 31(4), pp. 1250-1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
12. Matsui T., Nakagawa T., Kikuchi H. et al. The effect of continuous renal replacement therapy with the AN69ST membrane on inflammatory markers and the level of consciousness of hemodialysis patients with stroke: comparison with hemodialysis with low blood flow rate. *PRILOZI*, 2018, no. 2-3 (39), pp. 29-35. doi: 10.2478/prilozi-2018-0039.
13. Meisner M., Hüttemann E., Lohs, T. et al. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock*, 2001, no. 3 (15), pp. 171-175. doi: 10.1097/00024382-200115030-00002.
14. Pinsky M.R., Brochard L., Hedenstierna G. et al. applied physiology in intensive care medicine, 3d edition. M. Berlin, Springer, 2012.
15. Polito A., Eischwald E., Maho A. et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit. Care (London, England)*, 2013, no. 5 (17), pp. R204. doi: 10.1186/cc12899.
16. Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J. et al. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*, 2019, no. 3 (131), pp. 580-593. doi: 10.1097/ALN.0000000000002820.
17. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infectious Diseases*, 2017, no. 1 (4), pp. ofw249. doi: 10.1093/ofid/ofw249.
18. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, no. 3 (43), pp. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
19. Schädler D., Pausch Ch., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: randomized controlled trial. *PloS One*, 2017, no. 10 (12), pp. e0187015. doi: 10.1371/journal.pone.0187015.
20. Sharshar T., Bozza F., Chrétien F. Neuropathological processes in sepsis. *The Lancet, Neurology*, 2014, no. 6 (13), pp. 534-536. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70064-X.
21. Sharshar T., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Brain perfusion in sepsis or to resolve the macro part of the micro. *Crit. Care Med.*, 2014, no. 2 (42), pp. 485-486. doi: 10.1097/CCM.0000000000000007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16.
Тел.: +7 (499) 972-86-68.

Буров Александр Ильич

врач – анестезиолог-реаниматолог ОПИТ.
E-mail: Aleksander.bour@mail.ru
ORCID 0000-0002-7909-2993

Абрамов Темира Абрамович

кандидат медицинских наук,

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N.N. Burdenko National Scientific
and Practical Center for Neurosurgery,
16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047.
Phone: +7 (499) 972-86-68.

Aleksandr I. Burov

Anesthesiologist and Emergency Physician of ICU.
Email: Aleksander.bour@mail.ru
ORCID 0000-0002-7909-2993

Temuri A. Abramov

Candidate of Medical Sciences,

врач – анестезиолог-реаниматолог.
ORCID 0000-0002-9542-3801

Курдюмова Наталия Вячеславовна
кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
ORCID 0000-0002-9741-0692

Ошоров Андрей Васильевич
доктор медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
ORCID 0000-0002-3674-252X

Коротков Дмитрий Сергеевич
врач – анестезиолог-реаниматолог.
ORCID 0000-0002-2204-4480

Данилов Глеб Валерьевич
кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург,
руководитель лаборатории биомедицинской информатики
и искусственного интеллекта.
ORCID 0000-0003-1442-5993

Струнина Юлия Владимировна
математик.
ORCID 0000-0001-5010-6661

Савин Иван Анатольевич
доктор медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии.
ORCID 0000-0003-2594-5441

Кострица Наталья Сергеевна
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ,
врач-ординатор, кардиолог.
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.
Тел.: +7 (495) 150-44-19.
ORCID 0000-0002-8746-8727

Anesthesiologist and Emergency Physician.
ORCID 0000-0002-9542-3801

Natalya V. Kurdyumova
Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
ORCID 0000-0002-9741-0692

Andrey V. Oshorov
Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
ORCID 0000-0002-3674-252X

Dmitry S. Korotkov
Anesthesiologist and Emergency Physician.
ORCID 0000-0002-2204-4480

Gleb V. Danilov
Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon,
Head of Laboratory of Biomedical Informatics
and Artificial Intelligence.
ORCID 0000-0003-1442-5993

Yulia V. Strunina
Mathematician.
ORCID 0000-0001-5010-6661

Ivan A. Savin
Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
ORCID 0000-0003-2594-5441

Natalya S. Kostritsa
National Medical Research Center of Cardiology,
Resident, Cardiologist.
15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552.
Phone: +7 (495) 150-44-19.
ORCID 0000-0002-8746-8727



Геморрагические риски чрескожной дилатационной трахеотомии в условиях тромбоцитопении

О. И. ДОЛГОВ, А. В. ГЕРАСИН, А. А. ЩЕРБАКОВ, В. Е. ПАВЛОВ, С. А. КАРПИЩЕНКО, И. С. МОИСЕЕВ

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

Цель исследования: оценка частоты геморрагических осложнений при проведении чрескожной дилатационной трахеотомии (ЧДТ) у пациентов с тромбоцитопенией, изучение влияния уровня тромбоцитов на развитие геморрагических осложнений при проведении ЧДТ.

Материал и методы. В исследование включено 85 пациентов, находящихся на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и имеющих разную степень тромбоцитопении. Основную группу составили 29 пациентов, которым выполнена ЧДТ (по методике Griggs), контрольную – 56 пациентов с классической трахеотомией. Операции выполняли с целью проведения длительной искусственной вентиляции легких. При уровне тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ перед операцией проводили переливание тромбоцитарного концентрата.

Результаты. Частота возникновения геморрагических осложнений у пациентов с тромбоцитопенией при выполнении ЧДТ составила 13,8% (95%-ный ДИ 9,13–18,45). При проведении трахеотомии открытым способом частота кровотечений составила 3,8% (95%-ный ДИ 2,65–4,49). Эти результаты сопоставимы с частотой геморрагических осложнений у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов. Не установлено влияния уровня тромбоцитов на развитие геморрагических осложнений в обеих группах.

Заключение. Тромбоцитопения любой степени тяжести не является противопоказанием к выполнению ЧДТ при условии переливания терапевтической дозы тромбоцитарного концентрата пациентам с уровнем тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. Привлечение квалифицированной бригады анестезиологов и эндоскопистов позволяет снизить частоту прочих осложнений.

Ключевые слова: чрескожная дилатационная трахеотомия, тромбоцитопения, кровотечение, трахеостома, искусственная вентиляция легких

Для цитирования: Долгов О. И., Герасин А. В., Щербаков А. А., Павлов В. Е., Карпищенко С. А., Моисеев И. С. Геморрагические риски чрескожной дилатационной трахеотомии в условиях тромбоцитопении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 57–62. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-57-62

Hemorrhagic Risks of Percutaneous Dilated Tracheotomy in Thrombocytopenia

O. I. DOLGOV, A. V. GERASIN, A. A. SHCHERBAKOV, V. E. PAVLOV, S. A. KARPISHCHENKO, I. S. MOISEEV

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

The objective: to assess the incidence and influence of platelets level on the hemorrhagic complications during percutaneous dilated tracheotomy (PDT) in patients with thrombocytopenia.

Subjects and Methods. The study included 85 consecutive patients with varying degrees of thrombocytopenia at the stages of hematopoietic stem cell transplantation. The control group included 56 patients who underwent classical tracheotomy. The study group included 29 patients who underwent PDT (Griggs method). The operations were performed for prolonged artificial pulmonary ventilation. When the platelets level was below $20 \times 10^9/\text{L}$, platelet concentrate transfusion was performed before the operation.

Results. The incidence of hemorrhagic complications in patients with thrombocytopenia during PDT was 13.8% (95% CI 9.13–18.45%). In open tracheotomy, the bleeding rate was 3.8% (95% CI 2.65–4.49%). These results are comparable to the incidence of hemorrhagic complications in patients with normal platelet counts. The influence of the platelet level on the presence of hemorrhagic complications in both groups was not established.

Conclusion. Thrombocytopenia is not a contraindication to performing PDT. However, platelet concentrate transfusion should be performed in patients with platelet counts less than $20 \times 10^9/\text{L}$. An experienced team of anesthesiologists and endoscopists can reduce the incidence of other complications.

Key words: percutaneous dilated tracheotomy, thrombocytopenia, bleeding, tracheostomy, mechanical ventilation, artificial ventilation

For citations: Dolgov O.I., Gerasin A.V., Shcherbakov A.A., Pavlov V.E., Karpishchenko S.A., Moiseev I.S. Hemorrhagic risks of percutaneous dilated tracheotomy in thrombocytopenia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 57–62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-57-62

Для корреспонденции:

Павлов Владимир Евгеньевич
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Correspondence:

Vladimir E. Pavlov
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составляют особую категорию пациентов ввиду воздействия на их организм целого ряда неблагоприятных факторов, таких как высокодозная химиотерапия перед трансплантацией, длительная анемия, тромбоцитопения и лейкопения в периоде до приживления трансплантата, нарушение клеточного и гуморального иммунитета в посттрансплантационном периоде [2, 8, 13]. Часть из них требует лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, причем от 5 до 30% паци-

ентов нуждаются в проведении длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9–11] через трахеостому [5, 7].

Проведение ИВЛ через трахеостому облегчает уход за пациентом, снижает травматизацию ротоглотки и гортани, уменьшает объем мертвого пространства при вентиляции и снижает потребность в использовании седативных препаратов [3, 4].

В последние годы, наряду с классическими (открытыми) техниками наложения трахеостомы, в клиническую практику стала активно внедряться

методика чрескожной дилатационной трахеотомии (ЧДТ), которая при надлежащем выполнении облегчает проведение процедуры, снижает нагрузку на операционный блок и может выполняться анестезиологами-реаниматологами.

Возможности планового наложения трахеостомы у гематологических пациентов при наличии тромбоцитопении остаются дискуссионными. Одни авторы рекомендуют воздержаться от подобных вмешательств [14, 17], другие публикуют данные об успешно проведенных операциях в условиях тромбоцитопении, несмотря на большую опасность кровотечений [5, 12].

Цель работы: оценить возможность выполнения ЧДТ при наличии тромбоцитопении.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включены пациенты, подвергшиеся плановой трахеотомии в период с января 2014 г. по декабрь 2019 г. в НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. И. П. Павлова. Основные заболевания пациентов: лейкозы – 47 (55,3%), лимфомы – 12 (14,1%), врожденные анемии – 10 (11,8%), миелодиспластический синдром – 3 (3,5%), множественная миелома – 5 (5,9%), другие диагнозы имели место у 8 (9,4%) пациентов. Показанием к выполнению процедуры являлась необходимость продленной ИВЛ. Исследуемую группу составили 29 (34,1%) пациентов, которым выполнена ЧДТ по методике Griggs, средний возраст пациентов составил 34,5 года (min – 13; max – 61). Среди них 17 (58,6%) мужчин, 12 (41,4%) женщин. В контрольную группу вошли 56 пациентов, которым выполняли классическую трахеотомию, средний возраст составил 12,5 года (min – 1,4; max – 62). Среди них 28 (50%) мужчин, 28 (50%) женщин. Пациенты были сопоставимы по исходным характеристикам.

В день оперативного вмешательства всем пациентам с уровнем тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ осуществляли инфузию тромбоцитарного концентрата. Классическую трахеотомию проводили открытым способом без подшивания трахеи к коже и без пересечения щитовидной железы, при этом всегда использовали коагулятор. ЧДТ выполнялась без использования коагулятора, для контроля манипуляций в трахее применяли видеофибробронхоскопию.

Статистическую обработку данных и графическое оформление результатов анализа проводили в программе StatTech v. 2.1.0, ООО «Статтех», Россия. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). При значениях ожидаемого явления менее 10 использовали

точный критерий Фишера. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (%), а также границ 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ).

Результаты

Характеристика и сравнение выраженности тромбоцитопении у пациентов исследуемых групп в зависимости от типа трахеотомии представлены в табл. 1.

Таблица 1. Анализ степени тромбоцитопении в зависимости от типа трахеотомии

Table 1. Analysis of thrombocytopenia degree depending on the type of tracheotomy

Степень тромбоцитопении	Тип трахеотомии		p
	классическая, абс. (%)	дилатационная, абс. (%)	
Отсутствие	3 (5,4)	0 (0)	0,509
1-я степень	5 (8,9)	1 (3,4)	
2-я степень	1 (1,8)	0 (0)	
3-я степень	6 (10,7)	3 (10,3)	
4-я степень	41 (73,2)	25 (86,2)	

Примечание: значимых различий между группами классической и дилатационной трахеотомии не получено, $p > 0,05$

При сравнении степеней тромбоцитопении в группах классической и дилатационной трахеотомии не получено значимых различий, следовательно, по степени тромбоцитопении группы были однородны.

Отсутствие значимых различий в степени тромбоцитопении в исследуемых группах свидетельствует о корректности дальнейшей оценки частоты геморрагических осложнений в обеих группах, которая в большей степени будет определяться техникой выполнения, но не уровнем тромбоцитопении.

Как видно из табл. 1, 86,2% пациентов в группе исследования и 73,2% пациентов в группе контроля имели крайне тяжелую степень тромбоцитопении, то есть уровень тромбоцитов составлял менее $25 \times 10^9/\text{л}$ в день операции.

Под наличием геморрагических осложнений подразумевалось наличие кровотечения из трахеостомического канала, требующее вмешательства оториноларинголога, необходимости его ревизии и применения местной тампонады. Умеренное геморрагическое пропитывание повязки вокруг трахеостомы не рассматривалось как геморрагическое осложнение. Несмотря на то что в группе классических трахеотомий процент геморрагических осложнений составил 3,6%, а в группе дилатационных трахеотомий – 13,8% (табл. 2), не удалось установить

Таблица 2. Анализ наличия геморрагических осложнений в зависимости от типа операции

Table 2. Analysis of hemorrhagic complications depending on the type of surgery

Тип операции	Наличие геморрагических осложнений		p
	нет	есть	
Классическая трахеотомия	54 (96,43%)	2 (3,57%)	p = 0,174
Дилатационная трахеотомия	25 (86,21%)	4 (13,79%)	

Примечание: значимых различий в частоте развития геморрагических осложнений не получено, $p > 0,05$

статистически значимых различий в зависимости от типа операции ($p = 0,174$).

Для оценки диагностической значимости уровня тромбоцитов при прогнозировании геморрагических осложнений применяли метод анализа ROC-кривых. На рис. 1 представлены кривые опре-

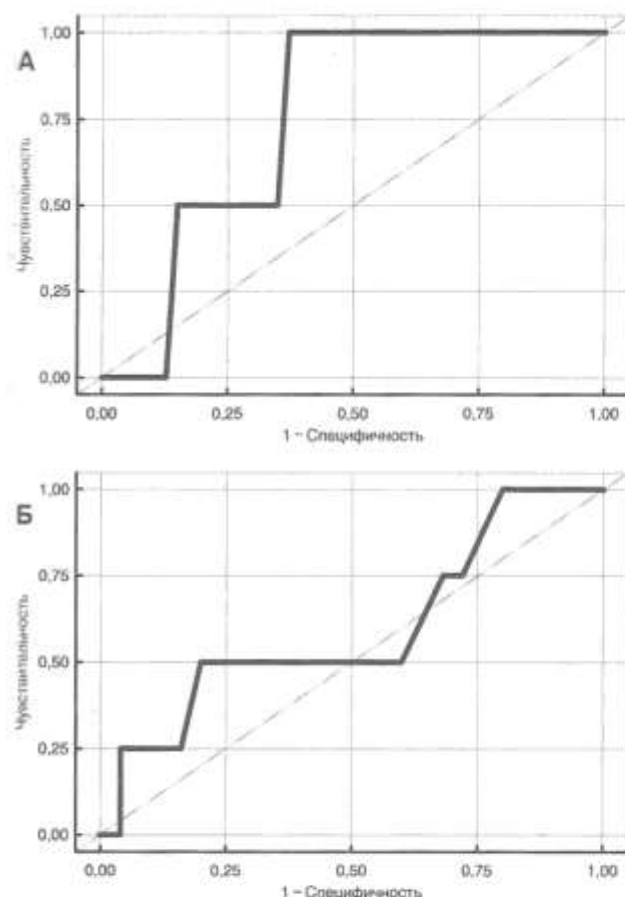


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития геморрагических осложнений от уровня тромбоцитов. А – модель, полученная для классической трахеотомии; Б – модель, полученная для дилатационной трахеотомии

Fig. 1. ROC-curve characterizing the dependence of hemorrhagic complication risks on platelet level. А – model obtained for classical tracheotomy; Б – model obtained for dilated tracheotomy

деления зависимости вероятности наличия кровотечения от предоперационного уровня тромбоцитов.

Как видно из рис. 1, полученная модель пересекает линию нулевой прогностической значимости, что указывает на отсутствие значимости полученных моделей в прогнозировании кровотечения при различных видах трахеотомии (классическая трахеотомия – $p = 0,233$; ЧДТ – $p = 0,547$). Таким образом, не отмечено влияния предоперационного уровня тромбоцитов на наличие значимых геморрагических осложнений в послеоперационном периоде при условии переливания тромбоцитарного концентрата пациентам с уровнем тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

Другие осложнения, возникшие при проведении ЧДТ. В некоторых случаях отмечались интраоперационные особенности и осложнения, которые не влияли на исход операции, однако заслуживали описания.

Во время выполнения ЧДТ в 2 (6,9%) случаях (95%-ный ДИ 5,48–8,31) возник прокол манжеты интубационной трубки и, как следствие, разгерметизация дыхательного контура. Наиболее вероятно, это произошло из-за недостаточного продвигания интубационной трубки с манжетой в подскладочное пространство. У обоих пациентов операция была успешно завершена, повторную интубацию не выполняли, однако это потребовало от операционной бригады ускорения выполнения хирургических манипуляций.

У 3 (10,3%) пациентов (95%-ный ДИ 8,26–12,43) зафиксирован перелом полуколец трахеи, который возникал при установке первого дилатора либо трахеостомической канюли. Подобных случаев можно было бы избежать, осуществляя прокол между кольцами трахеи и не прибегая к чрезмерному давлению при установке канюли. При фиброскопическом осмотре, выполненном в конце операции, в одном случае отмечалось умеренное выстояние полукольца трахеи в ее просвет. В двух случаях выстояния хряща не наблюдалось.

После деканюляции заживление канала в большинстве случаев оканчивалось формированием точечного рубца (рис. 2).

Обсуждение результатов

ЧДТ все чаще используется в качестве метода постановки трахеостомы в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на бесспорное преимущество проведения ЧДТ (относительная простота, скорость выполнения процедуры, отсутствие необходимости нахождения в операционном блоке и др.), данные о возможности выполнения манипуляции в условиях тромбоцитопении практически отсутствуют [1, 6].

По данным литературы, частота осложнений после ЧДТ составляет от 5 до 9,2% у здоровых пациентов без отклонений в показателях крови [9, 15, 16]. Из описываемых осложнений, которые не наблю-

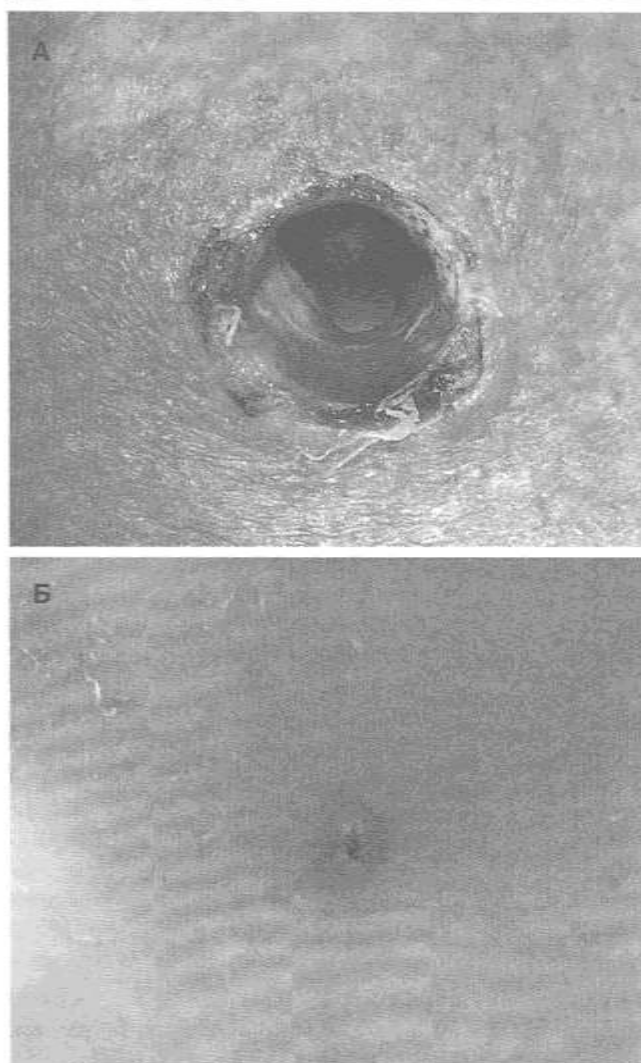


Рис. 2. Трахеостомический канал при чрескожной дилатационной трахеотомии. А – канал трахеостомы сразу после деканюляции. Б – состояние через 3 нед. после деканюляции. Визуализируется точечный рубец

Fig. 2. Tracheostomy stoma of percutaneous dilated tracheotomy. А – tracheostomy stoma immediately after removal of decannulation. Б – the state in 3 weeks after decannulation. The scar looking like a dot is visualized

дались в этом исследовании, также описываются подкожная эмфизема, надрыв трахеи, повреждение пищеводной стенки и трахеобезымянной артерии.

По мере накопления опыта многие противопоказания, которые ранее описывались для этого вмешательства, в настоящее время пересматриваются. В нашем исследовании показано, что у пациентов с различной степенью тромбоцитопении возможно выполнение ЧДТ. При этом анализ показал отсутствие влияния уровня тромбоцитов на наличие послеоперационных кровотечений даже при наличии тромбоцитопении 4-й степени тяжести; частота послеоперационных кровотечений составила 13,8% (95%-ный ДИ 9,13–18,45).

Эпизоды кровотечений купированы гемостатической терапией, еще большим раздуванием манжеты либо при необходимости установкой трахеостомической канюли большего диаметра для более плотного прилегания к трахеостомическому каналу.

Другие осложнения, наблюдавшиеся в нашем исследовании, такие как прокол манжеты интубационной трубки и перелом полуколец трахеи, также описываются в литературе. С целью снижения вероятности перелома полуколец трахеи обязательным условием проведения манипуляции является использование эндоскопической техники с выведением изображения на экран монитора для контроля точки входа иглы со стороны трахеи. Также это позволяет снизить риск повреждения задней стенки трахеи.

Кроме того, необходимо обеспечить правильное положение интубационной трубки в подскладковом пространстве во время проведения процедуры для минимизации повреждения ее манжеты, что в свою очередь снижает риск повреждения фиброскопа.

Это мнение соотносится с данными литературы, где указывается, что отсутствие эндоскопического контроля достоверно увеличивает частоту осложнений [18].

Заключение

ЧДТ может быть успешно выполнена у пациентов с любой степенью тромбоцитопении при условии переливания тромбоцитарного концентрата пациентам с предоперационным уровнем тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. Привлечение квалифицированной бригады анестезиологов и эндоскопистов позволяет снизить частоту прочих осложнений.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Д. А., Шаталов В. И., Котов Е. Н. и др. Особенности обучения перкутанной дилатационной трахеотомии в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 48–52. – doi 10.21292/2078-5658-2016-13-4-48-52.

REFERENCES

1. Averyanov D.A., Shatalov V.I., Kotov E.N. et al. Specific features of training in percutaneous dilatation tracheostomy in the intensive care department. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 48–52. (In Russ.) doi 10.21292/2078-5658-2016-13-4-48-52.

2. Афанасьев В. В., Зубаровская Л. С., Моисеев И. С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28–42. – doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42.
3. Галстин Г. М., Городецкий В. М., Шулуто Е. М. и др. Особенности дилатационной трахеостомии у больных с геморрагическим синдромом // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 41–45.
4. Карпищенко С. А., Долгов О. И., Утёмнишева Е. С. и др. Опыт выполнения трахеостомии у гематологических пациентов, нуждающихся в prolonged искусственной вентиляции легких // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 4. – С. 52–55. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-46682013412>.
5. Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Кирасирова Е. А. и др. Пересмотр классических представлений о трахеостомии // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 381–385. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Peresmotr_klassicheskikh_predstavleniy_o_traheostomii/
6. Ткаченко Е. В., Горичев А. С., Стец В. В. и др. Пункционно-дилатационная трахеостомия в условиях реанимационного отделения у больных неврологического профиля // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 10–16. <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34241716>.
7. Фоменко В. Н., Панферова А. В., Мальцева И. М. Трахеостомия в отделениях реанимации. Показания, противопоказания, методика, осложнения и их профилактика // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2004. – Т. 1, № 2. – С. 75–77.
8. Bento L. R., Ortiz E., Nicola E. M. et al. Sinonasal disorders in hematopoietic stem cell transplantation // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 285–289. – doi: 10.1016/j.bjorl.2014.05.009.
9. Cheung N. H., Napolitano L. M. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes // Respir. Care. – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 895–919. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24891198/>
10. Ciaglia P., Firsching R., Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy: a new simple bedside procedure: preliminary report // Chest. – 1985. – Vol. 87, № 8. – P. 715–719.
11. Dubey P. K., Sanjeev O. P. Emergency percutaneous tracheostomy in a patient with thrombocytopenia // J. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 45, № 2. – P. e53–e54. doi:10.1016/j.jemermed.2012.12.025.
12. Gollu G., Ates U., Can O. et al. Percutaneous tracheostomy by Griggs technique under rigid bronchoscopic guidance is safe and feasible in children // J. Ped. Surg. – 2016. – Vol. 51, № 10. – P. 1635–1639. – doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.05.013.
13. Gratwohl A., Pasquini M. C., Aljurf M. et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study // Lancet Haematol. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. e91–e100. – doi: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9.
14. Kaese S., Zander M. C., Lebedez P. Successful use of early percutaneous dilatational tracheostomy and the no sedation concept in respiratory failure in critically ill obese subjects // Respir. Care. – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 615–620.
15. Kluge S., Meyer A., Kühnelt P. et al. Percutaneous tracheostomy is safe in patients with severe thrombocytopenia // Chest. – 2004. – Vol. 126, № 2. – P. 547–551. – doi: 10.1378/chest.126.2.547.
16. Kost K. M. Percutaneous tracheostomy: comparison of Ciaglia and Griggs techniques // Crit. Care. – 2000. – Vol. 4, № 3. – P. 143–146. – doi:10.1186/cc686.
17. Mahafza T., Batarseh S., Bsoul N. et al. Early vs. late tracheostomy for the ICU patients: Experience in a referral hospital // Saudi J. Anaesth. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 152–154. doi: 10.1097/MD.00000000000024329.
18. Saritas A., Saritas P. U., Kurnaz M. M. et al. The role of fiberoptic bronchoscopy monitoring during percutaneous dilatational tracheostomy and its routine use into tracheostomy practice // J. Pak. Med. Assoc. – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 83–89. doi:10.1186/s13063-021-05370-x.
2. Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: current situation, problems, perspectives. *Rossiyskiy Journal Detskoy Gematologii i Onkologii*, 2015, vol. 2, no. 2, pp. 28–42. (In Russ.) doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42.
3. Galstyan G.M., Gorodetskiy V.M., Shuluto E.M. et al. Specific features of dilated tracheostomy in patients with hemorrhagic syndrome. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2003, no. 3, pp. 41–45. (In Russ.)
4. Karpischenko S.A., Dolgov O.I., Utimishva E.S. et al. Our experience with tracheostomy in the hematological patients in need of prolonged artificial lung ventilation. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2013, no. 4, pp. 52–55. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-46682013412>.
5. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Kirasirova E.A. et al. The revision of the classical understanding of tracheostomy. *RMJ*, 2011, vol. 19, no. 6, pp. 381–385. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Peresmotr_klassicheskikh_predstavleniy_o_traheostomii/
6. Tkachenko E.V., Goryachev A.S., Stets V.V. et al. Percutaneous dilatation tracheostomy in the intensive care unit in neurological patients. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2013, vol. 19, no. 2, pp. 10–16. (In Russ.) <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34241716>.
7. Folomeev V.N., Panferova A.V., Maltseva I.M. Tracheostomy in intensive care units. Indications, contraindications, technique, complications and their prevention. *Klinicheskaya Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2004, vol. 1, no. 2, pp. 75–77. (In Russ.)
8. Bento L.R., Ortiz E., Nicola E.M. et al. Sinonasal disorders in hematopoietic stem cell transplantation. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2014, vol. 80, no. 4, pp. 285–289. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.05.009.
9. Cheung N.H., Napolitano L.M. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir. Care*, 2014, vol. 59, no. 6, pp. 895–919. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24891198/>
10. Ciaglia P., Firsching R., Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy: a new simple bedside procedure: preliminary report. *Chest*, 1985, vol. 87, no. 8, pp. 715–719.
11. Dubey P.K., Sanjeev O.P. Emergency percutaneous tracheostomy in a patient with thrombocytopenia. *J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 45, no. 2, pp. e53–e54. doi:10.1016/j.jemermed.2012.12.025.
12. Gollu G., Ates U., Can O. et al. Percutaneous tracheostomy by Griggs technique under rigid bronchoscopic guidance is safe and feasible in children. *J. Ped. Surg.*, 2016, vol. 51, no. 10, pp. 1635–1639. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.05.013.
13. Gratwohl A., Pasquini M.C., Aljurf M. et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. e91–e100. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9.
14. Kaese S., Zander M.C., Lebedez P. Successful use of early percutaneous dilatational tracheostomy and the no sedation concept in respiratory failure in critically ill obese subjects. *Respir. Care*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 615–620.
15. Kluge S., Meyer A., Kühnelt P. et al. Percutaneous tracheostomy is safe in patients with severe thrombocytopenia. *Chest*, 2004, vol. 126, no. 2, pp. 547–551. doi: 10.1378/chest.126.2.547.
16. Kost K.M. Percutaneous tracheostomy: comparison of Ciaglia and Griggs techniques. *Crit. Care*, 2000, vol. 4, no. 3, pp. 143–146. doi:10.1186/cc686.
17. Mahafza T., Batarseh S., Bsoul N. et al. Early vs. late tracheostomy for the ICU patients: Experience in a referral hospital. *Saudi J. Anaesth.*, 2012, vol. 6, no. 2, pp. 152–154. doi: 10.1097/MD.00000000000024329.
18. Saritas A., Saritas P.U., Kurnaz M.M. et al. The role of fiberoptic bronchoscopy monitoring during percutaneous dilatational tracheostomy and its routine use into tracheostomy practice. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 83–89. doi:10.1186/s13063-021-05370-x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Долгов Олег Игоревич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры оториноларингологии.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

Oleg I. Dolgov

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Otorhinolaryngology Department.

E-mail: oidolgov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9137-745X>

Герасин Андрей Валерьевич

врач-эндоскопист.

E-mail: avgerasin@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8743-460X>

Щербаков Александр Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
 реанимации и интенсивной терапии № 3 клиники
 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии
 им. Р.М. Горбачевой

Тел.: +7 (812) 338-78-95.
 E-mail: xihmr@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

Павлов Владимир Евгеньевич

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

Тел.: +7 (812) 338-70-19.
 E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>

Карпищенко Сергей Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор,
 заведующий кафедрой оториноларингологии.

Тел.: +7 (812) 338-70-19.
 E-mail: karpishchenkos@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Моисеев Иван Сергеевич

доктор медицинских наук,
 доцент кафедры гематологии,
 трансфузиологии, трансплантологии ФПО.

Тел.: +7 (812) 338-66-09.
 E-mail: moisiv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Email: oidolgov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9137-745X>

Andrey V. Gerasin

Endoscopist.

Email: avgerasin@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8743-460X>

Aleksandr A. Shcherbakov

Anesthesiologist and Emergency Physician
 in Intensive Care Unit no. 3,
 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric
 Oncology, Hematology and Transplantation
 Phone: +7 (812) 338-78-95.

Email: xihmr@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

Vladimir E. Pavlov

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (812) 338-70-19.
 Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>

Sergey A. Karpishchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
 Head of Otorhinolaryngology Department.

Phone: +7 (812) 338-70-19.
 Email: karpishchenkos@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Ivan S. Moiseev

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department
 of Hematology, Transfusiology, and Transplantation,
 Post-Graduate Training Faculty.

Phone: +7 (812) 338-66-09.
 Email: moisiv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>



Информационная ценность однократно измеренного при поступлении в ОРИТ проадреномедулина в крови у пациентов с септическим шоком

В. А. РУДНОВ^{1,2}, А. В. МОЛДОВАНОВ^{1,2}, М. Н. АСТАФЬЕВА^{1,2}, Е. Ю. ПЕРЕВАЛОВА³, В. А. БАГИН^{1,2}, С. М. РОЗАНОВА³

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

²Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург, РФ

³Клинико-диагностический центр, г. Екатеринбург, РФ

Цель: оценка информационной ценности однократно измеренного при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проадреномедулина (ПАМ) в прогнозировании летального исхода и дифференциальной диагностики септического и гиповолемического шока.

Материал и методы. В когортное проспективно-ретроспективное исследование включено 134 пациента в состоянии шока: 125 – септического и 9 – гиповолемического. Гиповолемический и септический шок сравнивали по содержанию в крови ПАМ, прокальцитонина (ПКТ) и лактата. Взятие биоматериала (венозной крови) производили в течение 24 ч от момента начала применения вазопрессоров в ОРИТ или бригадой скорой медицинской помощи.

Результаты. ROC-анализ показал прогностическую ценность ПАМ, сопоставимую со шкалами APACHE-II, SOFA и лактатом у больных с септическим шоком при cut off > 4,23 нмоль/л. Разброс значений ПАМ составил: у больных с септическим шоком – Me 4,56 (2,9–6,7) нмоль/л, у больных с гиповолемическим шоком – Me 0,6 (0,1–1,4) нмоль/л.

Заключение. ПАМ может быть использован для дифференциальной диагностики септического с гиповолемическим шоком. Абсолютное значение в отношении диагностики септического шока имеет уровень в крови, превышающий 2,9 нмоль/л. ПКТ уступает ПАМ в разграничении септического шока с гиповолемическим в диапазоне значений – 1,0–6,45 нг/мл. ПАМ, в отличие от ПКТ, обладает статистически значимой предикцией глобального исхода при септическом шоке наряду с лактатом и шкалами. Но использование таких шкал, как SOFA и APACHE-II, более трудоемко по сравнению с определением ПАМ в крови.

Ключевые слова: проадреномедулин, прокальцитонин, лактат, септический шок, гиповолемический шок

Для цитирования: Руднов В. А., Молдованов А. В., Астафьева М. Н., Перевалова Е. Ю., Багин В. А., Розанова С. М. Информационная ценность однократно измеренного при поступлении в ОРИТ проадреномедулина в крови у пациентов с септическим шоком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 63-70. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-63-70

Informational Value of Proadrenomedullin Blood Levels in Patients with Septic Shock, Once Measured Upon Admission to ICU

V. A. RUDNOV^{1,2}, A. V. MOLDOVANOV^{1,2}, M. N. ASTAFIEVA^{1,2}, E. YU. PEREVALOVA³, V. A. BAGIN^{1,2}, S. M. ROZANOVA³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

³City Center for Laboratory Diagnostics, Yekaterinburg, Russia

The objective: to assess the information value of proadrenomedullin (PAM), once measured upon admission to ICU in predicting mortality and differential diagnosis of septic and hypovolemic shock.

Subjects and Methods. A prospective cohort retrospective study was carried out. 134 patients in a state of shock were included in the study. Of these, 125 patients had septic shock; 9 – hypovolemic one. The diagnosis of septic shock was established according to the Sepsis-3 criteria. To compare hypovolemic and septic shock, blood levels of proadrenomedullin (PAM), procalcitonin (PCT) and lactate were tested in 9 patients with obvious hypovolemic shock. Samples (venous blood) were collected within 24 hours from the moment the vasopressors began to be used in ICU or by the ambulance team (EMS).

Results. The ROC analysis showed comparable predictive value with APACHE II, SOFA and lactate scales in patients with septic shock with cut-off > 4.23 nmol/L. The range of PAM values in patients with septic shock was Me 4.56 (2.9–6.7) in patients with hypovolemic shock – Me 0.6 (0.1–1.4).

Conclusion. Proadrenomedullin can be used for differential diagnosis of septic shock and hypovolemic shock. Blood levels greater than 2.9 nmol/L are of absolute value for the diagnosis of septic shock. Procalcitonin is inferior to PAM within the range of 1.0–6.45 ng/ml. PAM unlike SCT is a statistically significant predictor of global outcome in septic shock along with lactate and scales. But such scales as SOFA and APACHE-II are more laborious in comparison with testing proadrenomedullin blood level.

Key words: proadrenomedullin, procalcitonin, lactate, septic shock, hypovolemic shock

For citations: Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafieva M.N., Perevalova E.Yu., Bagin V.A., Rozanova S.M. Informational value of proadrenomedullin blood levels in patients with septic shock, once measured upon admission to ICU. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 63-70. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-63-70

Для корреспонденции:
Руднов Владимир Александрович
E-mail: vrudnov@mail.ru

Correspondence:
Vladimir A. Rudnov
Email: vrudnov@mail.ru

Сепсис остается одной из основных причин смерти в отделении реанимации и интенсивной

терапии (ОРИТ) [12, 22, 23]. По данным V. Liu, летальность в США составляет 25–30% (согласно

критериям «Сепсис-1») [12]. Среди форм сепсиса наиболее тяжелой является септический шок, при которой летальность колеблется от 30 до 50%. Частота встречаемости септического шока в Европе и Северной Америке (систематический обзор с метаанализом по критериям «Сепсис-1», проведенный J.-L. Vincent et al.) составляла 10,4% (95%-ный ДИ 5,9–16,1) [23]. При использовании современных критериев («Сепсис-3») его встречаемость снижается до 6,5% (95%-ный ДИ 5,6–7,5) с увеличением летальности для пациентов, госпитализируемых в ОРИТ, с 37,3% (95%-ный ДИ 31,5–43,5) до 51,9% (95%-ный ДИ 43,9–59,8) [22]. Септический шок в настоящее время значительно преобладает в ОРИТ среди всех видов шока. Согласно современной концепции, он является разновидностью (клинической формой) сепсиса, при которой имеются тяжелые метаболические расстройства, ведущие к увеличению летальности [9, 20, 21]. Как следует из недавнего обзора Л. Л. Плоткина, при развитии клиники рефрактерного септического шока (необходимость в норадреналине выше $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) летальность в ОРИТ возрастает в краткосрочной перспективе минимум до 50% [2]. Известно, что септический шок нередко требует проведения дифференциальной диагностики с другими видами шока. Клиническая ориентация на инфекционный очаг не всегда возможна и требует расширения диагностики. В этом случае биомаркеры, которые хотя и не входят в перечень обязательных критериев диагностики, но являются очень важным подспорьем в ней [17].

Среди маркеров биохимических констант, обладающих диагностической ценностью, относительно надежные доказательства имеются в отношении прокальцитонина (ПКТ), меньшие – С-реактивного протеина и пресепсина [3, 6, 11, 14, 18]. Хорошие отзывы специалистов получили CD64 и IL-6, однако они остаются малодоступными для текущей клинической практики [7, 15, 16, 20]. Проадреномедуллин (ПАМ) является перспективным биомаркером в концепции «Сепсис-3», поскольку обладает прогностической ценностью в неблагоприятном исходе. Подавляющее большинство публикаций, посвященных определению ПАМ в плазме крови как предиктора летального исхода при сепсисе, оценивают его ценность в зависимости от степени органной недостаточности. Оптимальные точки отсечения по ПАМ в когорте септических больных высокостепенно гетерогенны и составляют 0,19–5,19 нмоль/л, что обуславливает необходимость его дальнейшего изучения [1, 4, 8, 10, 13, 16, 19]. По нашему мнению, высокая гетерогенность зависит от превалирования вида органной недостаточности, выраженности ответа макроорганизма, времени забора крови, типа микроорганизма и локуса инфекции. В данном исследовании мы решили сфокусировать особое внимание на сепсисе, осложненном развитием сердечно-сосудистой недостаточности (септический шок), поскольку он сопровождается наиболее высокой летальностью.

В отечественной литературе мы нашли только исследования Д. А. Малининой и др., посвященные роли ПАМ в диагностике пневмонии в ОРИТ в эпоху пандемии у пациентов с SARS-CoV-2. Авторы использовали в своем проспективном исследовании критерии «Сепсис-3» [1]. Это, пожалуй, пока единственное на момент подготовки рукописи оригинальное исследование, результаты которого опубликованы в открытой печати.

Цель работы: определение информационной ценности однократного определения ПАМ в процессе дифференциальной диагностики в прогнозировании исхода у пациентов с септическим шоком в момент поступления в ОРИТ.

Материал и методы

Наше исследование построено на отборе при поступлении в ОРИТ однородной популяции больных с септическим шоком, определении уровня ПАМ в крови и сравнении его информационной значимости с содержанием ПКТ, лактата и шкалами APACHE-II и SOFA.

Работа выполнена на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского государственного медицинского университета: в ОРИТ № 1 и в ОРИТ № 5 Городской клинической больницы № 40, а также в Городском центре лабораторной диагностики г. Екатеринбурга. Набор материала проводили в период с 2017 по 2021 г. Всего в исследование включено 134 пациента в состоянии шока, из них 125 пациентов были в состоянии септического шока, а 9 – гиповолемического. Взятие биоматериала (венозной крови) проводили в течение 24 ч от момента начала применения вазопрессоров в ОРИТ или бригадой скорой медицинской помощи.

Определение уровня ПКТ и ПАМ проводили с использованием биохимического анализатора BRAHMS-KRYPTOR compact (Германия). В основе методики лежит иммунофлюоресценция. Принцип измерения основан на технологии TRACE™ (усиленное излучение криптоата с временным разрешением), при которой с временной задержкой измеряется сигнал от иммунокомплекса. Количественное измерение уровня концентрации ПАМ проводили в плазме больных, уровня ПКТ – в сыворотке пациентов. Концентрацию лактата определяли аппаратом «EcoTwenty» энзиматическим амперометрическим методом с биосенсорным электродом на керамической основе.

Критерии включения в группу с септическим шоком: наличие инфекционного очага, острое развитие органно-системной дисфункции на фоне очага инфекта (гипотония, устойчивая к инфузионной терапии, потребность во введении вазопрессоров для поддержания АД_{ср} > 65 мм рт. ст.). Критерием включения в группу с гиповолемическим шоком являлось наличие прямой взаимосвязи с очевидными патологическими потерями и последующей

необходимостью введения катехоламинов для поддержания АД_{ср} > 65 мм рт. ст.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; длительность пребывания в ОРИТ более 24 ч; наличие сопутствующих заболеваний с аллергическим компонентом; прием глюкокортикостероидов. Для реализации декларируемой цели и задач исследования осуществляли оценку по шкалам, ставшим классическими для ОРИТ: APACHE-II – общей тяжести состояния и SOFA – тяжести органной дисфункции. Из 125 больных с септическим шоком у 49 проведено определение в крови ПАМ, а у 76 – ПКТ.

Интенсивную терапию септического шока проводили с учетом рекомендаций Surviving Sepsis Campaign 2016 [15].

У 9 пациентов с очевидным гиповолемическим шоком также определяли содержание в крови ПАМ, ПКТ. Среди этих пациентов острая толстокишечная непроходимость была у 2 пациентов, кровопотеря (острые язвы желудка) – у 4 пациентов, ожоговая болезнь в остром периоде – у 3 пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedCalc. Результаты приведены в виде медианы (Me) с указанием нижнего (Q₂₅) и верхнего (Q₇₅) квартилей. Для анализа использовали следующие тесты: Стьюдента (t-тест), Манна – Уитни (U-тест), χ^2 – Крускала – Уолиса,

парный критерий Стьюдента (paired-test), Уилкоксона. Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов с септическим шоком. Локализация первичного инфекционного очага у пациентов с септическим шоком, у которых выполнено взятие венозной крови на ПКТ и ПАМ, представлена в табл. 1. Мы выбрали ПКТ в качестве некоего стандарта сравнения, поскольку именно этот биомаркер наиболее хорошо исследован.

Для понимания информационной ценности ПАМ, наряду с локализацией первичного очага, имели значение и другие параметры, характеризующие ответ макроорганизма на инфекцию, которые приведены в табл. 2 (также в сопоставлении с ПКТ).

Между группами пациентов с септическим шоком, у которых исследовали ПАМ и ПКТ, не наблюдали статистически значимых различий между определяемыми параметрами: возрастом, индексом коморбидности (Charlson), общей тяжестью состояния, выраженностью органной дисфункции, продолжительностью терапии вазопрессорами, длительностью ИВЛ, длительностью нахождения в ОРИТ и в стационаре.

Таблица 1. Локализация первичного очага у пациентов с септическим шоком

Table 1. Localization of the primary lesion in patients with septic shock

Локализация/биомаркер	ПКТ (n = 76)	ПАМ (n = 49)	p
Интраабдоминальная инфекция, n (%)	43 (56,6%)	27 (55,1%)	> 0,05
Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	8 (10,5%)	5 (10,2%)	> 0,05
Инфекция нижних дыхательных путей, n (%)	10 (13,2%)	7 (14,3%)	> 0,05
Ангиогенный сепсис, n (%)	2 (2,6%)	0	> 0,05
Инфекция кожи и мягких тканей, n (%)	9 (11,8%)	7 (14,3%)	> 0,05
Другие, n (%)	4 (5,3%)	3 (6,1%)	> 0,05

Таблица 2. Базовые характеристики пациентов с септическим шоком: сравнение между ключевыми параметрами разных биомаркеров

Table 2. Baseline characteristics of patients with septic shock: comparison between key parameters of different biomarkers

Параметр/биомаркер	ПАМ (n = 49)	ПКТ (n = 76)	p
Возраст лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	71 (58,5; 79,25)	67 (52,5; 89,0)	$p_{1,2} = 0,24$
Charlson, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8 (6; 9)	7 (5; 9)	$p_{1,2} = 0,12$
APACHE-II, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	18 (14; 12)	16 (14; 19)	$p_{1,2} = 0,08$
SOFA, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8 (6; 9)	7 (6; 9)	$p_{1,2} = 0,19$
Продолжительность ИВЛ, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), сут	1 (0,4; 2)	0 (0; 3)	$p_{1,2} = 0,35$
Необходимость в ИВЛ, n (%)	29 (59)	37 (48)	$p_{1,2} = 0,19$
Продолжительность госпитализации в стационаре, сут Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	9 (1; 20,5)	10 (3; 20)	$p_{1,2} = 0,43$
Продолжительность ОРИТ, сут Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	4 (2; 9)	5 (2; 8)	$p_{1,2} = 0,72$
Летальность, n (%)	37 (67)	49 (76)	$p_{1,2} = 0,44$
Длительность адреномиметической поддержки Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	24 (8; 48)	31 (20; 57,5)	$p_{1,2} = 0,11$

Примечание: (значения p) $p_{1,2}$ = ПАМ /ПКТ

Дифференциальная диагностика гиповолемического и септического шока, роль проадреномедулина. Оказалось, что ПАМ как биомаркер является не только важным, но и очень солидным подспорьем в дифференциальной диагностике природы шока уже в момент поступления в ОРИТ. Так, повышение уровня ПАМ в крови имело место в случае септического шока – Ме 4,56 (2,9–6,7) нмоль/л, а при гиповолемическом шоке его значения в среднем составляли Ме 0,6 (0,1–1,4) нмоль/л, различие статистически было значимым ($p = 0,01$) (рис. 1). Это указывало на то, что ПАМ при необходимости можно использовать для дифференциальной диагностики септического и гиповолемического шока.

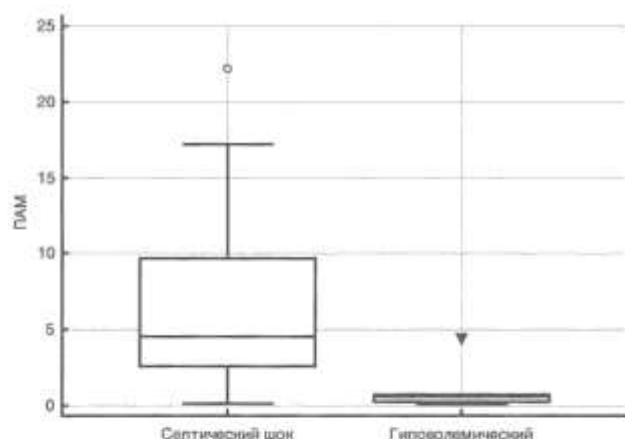


Рис. 1. Сравнение концентрации проадреномедулина в группах пациентов с септическим и гиповолемическим шоком

Fig. 1. Comparison of proadrenomedullin concentrations in groups of patients with septic and hypovolemic shock

Впрочем, аналогичное различие было присуще и ПКТ – Ме 0,9 (0,43–6,45) нг/мл при гиповолемическом и Ме 33,0 (7,9–58,0) нг/мл при септическом шоке (рис. 2). Уровень ПКТ выше 1 нг/мл всегда наводит на мысль о наличии инфекционного очага,

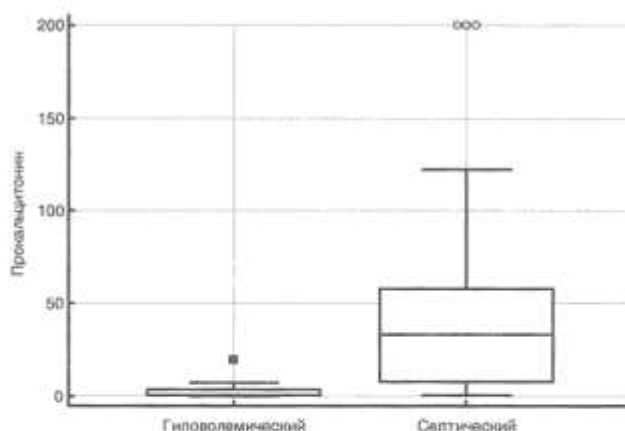


Рис. 2. Сравнение концентрации прокальцитонина в группах пациентов с септическим и гиповолемическим шоком

Fig. 2. Comparison of procalcitonin concentrations in groups of patients with septic and hypovolemic shock

в особенности при панкреатите. Но в нашем исследовании у больных контрольной группы, в том числе с панкреатитом, несмотря на такие значения, а также состояние шока, других признаков инфекции не было. Поэтому мы считаем, что нужно с осторожностью относиться к повышению содержания в крови ПКТ в пределах от 1,0 до 6,45 нг/мл, в особенности при однократном измерении, тем более что в ряде исследований показано повышение уровня ПКТ не только при присоединении инфекции, но и вследствие неспецифической стресс-реакции. В таких случаях для уточнения этиологии шока целесообразно использовать ПАМ, пределы значений которого при септическом и гиповолемическом шоках не пересекаются [5, 16].

Уровень лактата, в противовес ПАМ и ПКТ, не может быть маркером для дифференциальной диагностики септической и несептической причины шока, поскольку значение p при сопоставлении этих двух групп было равным 0,45. Графические данные отражены на рис. 3. То, что содержание лактата отражает динамику любого шока, показано в других многочисленных исследованиях.

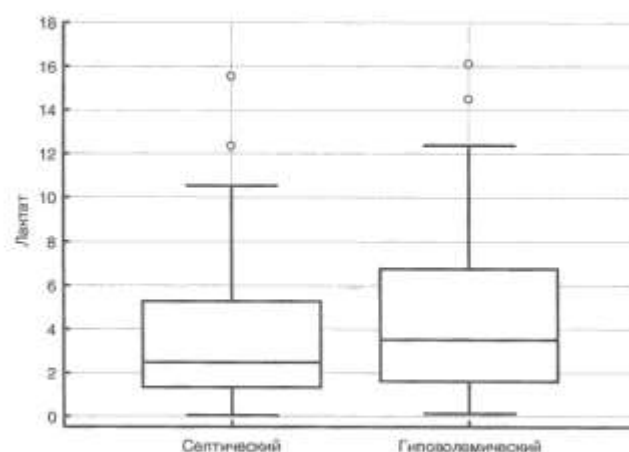


Рис. 3. Сравнение концентрации лактата в группах с септическим и гиповолемическим шоком

Fig. 3. Comparison of lactate concentrations in groups of with septic and hypovolemic shock

Поскольку ПАМ находит широкую сферу применения как маркер неблагоприятного исхода с различными точками отсечения в зависимости от нозологии и разновидности патологических процессов, имеет смысл учесть экономическую целесообразность его применения в клинической практике. Денежные затраты на определение ПАМ (в том числе затраты времени) превышают таковые при исследовании ПКТ примерно в 2 раза. В этой связи определять ПАМ у всех пациентов с очевидной инфекцией и шоком нерационально даже при наличии такой возможности. Мы полагаем, что определение ПАМ полезно в спорных случаях, без явного очага инфекта (например, если в качестве источника инфекции подозревается эндокардит, сосудистый катетер, бактериемия, связанная со слабовирулентным микроорганизмом, и др.). В особенности это

целесообразно при получении анализа на ПКТ с промежуточным значением от 1,0 до 6,4 нг/мл и отсутствии возможности быстрого микробиологического исследования.

Шкалы APACHE-II, SOFA и содержание в крови проадреномедулина. Согласно проведенному ROC-анализу, информационная ценность содержания ПАМ в крови у пациентов с септическим шоком оказалась сравнима со шкалами тяжести органной дисфункции SOFA и общей тяжести состояния APACHE-II. Оптимальными «точками разделения» выживших от умерших оказались значения в 7 баллов и более по SOFA и 17 баллов по APACHE-II при чувствительности от 63% (APACHE-II) до 69% (SOFA). При этом различия по отношению к ПАМ оказались недостоверными. Обе шкалы имели статистическую разницу в сравнении с медианой графика: $p = 0,015$ (SOFA) и $p = 0,013$ (APACHE-II), но не между собой ($p = 0,92$). Содержание в крови ПАМ 4,23 нмоль/л было наилучшим при проведении ROC-исследования (норма 0,4–0,9 нмоль/л) с площадью под кривой 0,71, чувствительностью 67,7% и специфичностью 73,3%, что сопоставимо с прогностической ценностью шкал (рис. 4, табл. 3).

Классические шкалы – APACHE-II и SOFA – уступают ПАМ по ряду позиций. Прежде всего

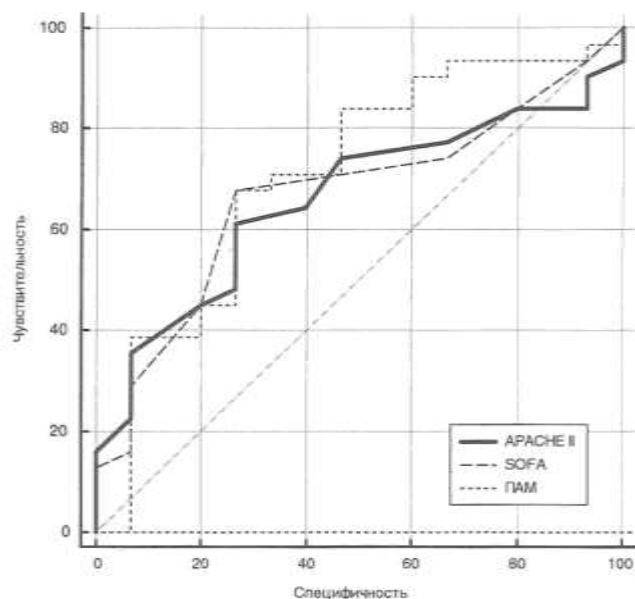


Рис. 4. Кривые ROC-анализа проадреномедулина, шкал APACHE-II и SOFA

Fig. 4. ROC curves of proadrenomedullin, ARASNE-II and SOFA scales

Таблица 3. Чувствительность и специфичность в крови проадреномедулина, шкал APACHE-II и SOFA при оптимальной точке разделения и площади под ROC-кривой

Table 3. Sensitivity and specificity of proadrenomedullin blood levels, ARASNE-II and SOFA scores at optimal separation point and area under ROC curve

Показатель	Площадь под ROC-кривой	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность	p
SOFA, балл	0,69	> 7	69,7	75	0,015
ПАМ, нмоль/л	0,71	> 4,23	67,7	73,3	0,016
APACHE-II, балл	0,69	> 17	63	75	0,013

по трудоемкости и скорости. Так, для вычисления балла APACHE-II требуется определение 12 физиологических параметров, знание сопутствующей патологии и возраста. Помимо трудоемкости выполнения, на это затрачивается немало времени. При калькуляции по шкале SOFA необходимо измерение 6 параметров, что тоже требует затрат времени, хотя и меньших.

Очевидно, что площадь под ROC-кривой в нашем исследовании при ПАМ и ПКТ была близка к указанной в работе G. Elke et al., которые отметили, что она прогрессивно снижалась у ПКТ в ответ на нарастающую тяжесть органной дисфункции [17]. Это значит, по нашему мнению, что увеличение тяжести синдрома полиорганной недостаточности может быть связано с иммуносупрессией и сниженной реактивностью. Однако данное предположение требует проведения специальных исследований.

В нашем исследовании первая смерть при оценке предиктивной способности лактата зарегистрирована при его содержании в крови выше 1,62 ммоль/л. Наличие точки отсечения в пределах референтных значений лактата (до 2 ммоль/л) может свидетельствовать о том, что а) причина смерти наступает от «неинфекционных» причин (тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта, инсульта) и б) определение лактата произведено в период развития шока, сопровождающегося этапом накопления лактата и не отражающего его истинной концентрации на микроциркуляторном уровне. Увеличение концентрации лактата в крови более 2 ммоль/л требует времени, и такие его значения являются, с нашей точки зрения, лишь одним из лабораторных признаков тяжести расстройств гемодинамики, отражая наличие гипоперфузии тканей. Ведущими же проявлениями септического шока остаются клинические: гемодинамическая нестабильность и необходимость в вазопрессорах при устраненной гиповолемии при наличии инфекционного очага и отсутствии других причин гипотензии (в том числе медикаментозных). Исследование ПАМ как раз и может быть полезным в ситуациях, когда с клинических позиций оценка причины гипоперфузии и артериальной гипотензии вызывает затруднения.

Ограничения исследования. В нашем исследовании мы оценивали концентрацию биомаркеров в течение 1-х сут пребывания в ОРИТ от клиники развития шока, что не может быть экстраполировано на последующие дни течения сепсиса и требует дальнейшего изучения динамики биомаркеров.

Заключение

ПАМ может быть использован для дифференциальной диагностики септического с гиповолемическим шоком. Абсолютное значение в отношении диагностики септического шока имеет уровень ПАМ в крови, превышающий 2,9 нмоль/л. ПКТ в диапазоне

значений 1,0–6,45 нг/мл уступает ПАМ по диагностической ценности. В отличие от ПКТ, ПАМ обладает статистически значимой предикцией глобального исхода при септическом шоке наряду с лактатом и шкалами SOFA и APACHE-II, использование которых в практической работе весьма широко, однако более трудоемко, чем определение ПАМ в крови.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С. и др. Особенности течения тяжелых форм COVID-19 является высокий уровень воспаления, требующий применения дополнительных диагностических технологий для уточнения вызывающей его причины // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31–38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
- Плоткин Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77–83. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83.
- Ajman S., Singh H., Mishra R. et al. Utility of neutrophil CD 64 and serum TREM in -1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA associated vasculitis // Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 38. – P. 997–1005. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5.
- Baldira J., Ruiz-Rodriguez J., Wilson D. et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code // Ann. Intens. Care. – 2020. – Vol. 10, № 7. – doi: 10.1186/s13613-020-0625-5.
- Carrizo G. J., Wu R., Cui X. et al. Adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion // Surgery. – 2007. – Vol. 141. – P. 245–253. doi: 10.1016/j.surg.2006.05.017.
- Chen Y., Li S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED // Am. J. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 31. – P. 1017–1020. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.017.
- Cicuendez R., Nogales L., Bueno A. et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock is independent of etiology and focus of infection // Intens. Care Med. – 2015. – Vol. 3 (Suppl. 1). – A518. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A518.
- Debiane L., Hachem R., Al Wohoush I. et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer // Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 42, № 12. – P. 2500–2507. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
- Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores // Critical Care. – 2018. – Vol. 22. – P. 147. doi: 10.1186/s13054-018-2084-z.
- Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis – a secondary analysis of a large randomized controlled trial // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22. – P. 79. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5.
- Kim S., Hwang S., Kim Y. et al. Procalcitonin as diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on sepsis-3 definition // Am. J. Emerg. Med. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 272–276. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.047.
- Labib D., Ray H., Iba W. et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer // Crit. Care. – 2014. – Vol. 12. – P. 42. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
- Liu V., Escobar G. J., Greene J. D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts // JAMA. – 2014. – Vol. 312. – P. 90–92. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
- Machado F., Cavalcanti A., Bozza A. et al. The epidemiology in Brazilian ICU SEPSIS Prevalance Assessment Database: an observational study // Lancet. – Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17. – P. 1180–1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

REFERENCES

- Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S. et al. The severe course of COVID-19 is characterized by a high level of inflammation which requires the use of additional diagnostic technologies to clarify the cause of it. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 31–38. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
- Plotkin L.L. Refractory septic shock (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 77–83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83.
- Ajman S., Singh H., Mishra R. et al. Utility of neutrophil CD 64 and serum TREM in -1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA associated vasculitis. *Clin. Rheumatol.*, 2019, vol. 38, pp. 997–1005. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5.
- Baldira J., Ruiz-Rodriguez J., Wilson D. et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in hospital sepsis code. *Ann. Intens. Care*, 2020, vol. 10, no. 7. doi: 10.1186/s13613-020-0625-5.
- Carrizo G.J., Wu R., Cui X. et al. Adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 downregulate inflammatory cytokines and attenuate tissue injury after gut ischemia-reperfusion. *Surgery*, 2007, vol. 141, pp. 245–253. doi: 10.1016/j.surg.2006.05.017.
- Chen Y., Li S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 31, pp. 1017–1020. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.017.
- Cicuendez R., Nogales L., Bueno A. et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock is independent of etiology and focus of infection. *Intens. Care Med. Experim.*, 2015, vol. 3, suppl. 1, A518. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A518.
- Debiane L., Hachem R., Al Wohoush I. et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 12, pp. 2500–2507. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
- Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores. *Critical Care*, 2018, vol. 22, pp. 147. doi: 10.1186/s13054-018-2084-z.
- Elke G., Bloos F., Wilson D. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis – a secondary analysis of a large randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 79. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5.
- Kim S., Hwang S., Kim Y. et al. Procalcitonin as diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on sepsis-3 definition. *Am. J. Emerg. Med.*, 2019, vol. 37, no. 2, pp. 272–276. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.047.
- Labib D., Ray H., Iba W. et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Crit. Care*, 2014, vol. 12, pp. 42. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526.
- Liu V., Escobar G.J., Greene J.D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*, 2014, vol. 312, pp. 90–92. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
- Machado F., Cavalcanti A., Bozza A. et al. The epidemiology in Brazilian ICU SEPSIS Prevalance Assessment Database: an observational study. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, pp. 1180–1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

15. Muller-Radetzky H.C., Will D., Hellwig K. et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection adrenomedullin // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – R73. doi: 10.1186/cc13830.
16. Nikamura Y., Hoshino K., Kiyomi F. et al. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin in diagnosing sepsis in patients with acute kidney injury // *Clin. Chim. Acta.* – 2019. – Vol. 490. – P. 200–206. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.013.
17. Pierracos Ch., Belisarius D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5.
18. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–452. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
19. Saeed K., Wilson D. C., Bloos F. et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multicenter derivation and validation study // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 40. doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
20. Seymour Ch., Liu V., Ivashyna T. et al. Assessment clinical criteria for sepsis for the Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–764. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
21. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
22. Sheutz P., Wurz Y., Sager R. et al. Effect of Procalcitonin – guid therapy antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infection: a patient level meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18. – P. 95–107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
23. Singer M., Deutschland C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
15. Muller-Radetzky H.C., Will D., Hellwig K. et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection adrenomedullin. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, R73. doi: 10.1186/cc13830.
16. Nikamura Y., Hoshino K., Kiyomi F. et al. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin in diagnosing sepsis in patients with acute kidney injury. *Clin. Chim. Acta*, 2019, vol. 490, pp. 200–206. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.013.
17. Pierracos Ch., Belisarius D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5.
18. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486–452. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
19. Saeed K., Wilson D.C., Bloos F. et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multicenter derivation and validation study. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 40. doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
20. Seymour Ch., Liu V., Ivashyna T. et al. Assessment clinical criteria for sepsis for the Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762–764. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
21. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
22. Sheutz P., Wurz Y., Sager R. et al. Effect of Procalcitonin – guid therapy antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infection: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, pp. 95–107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
23. Singer M., Deutschland C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
620028, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. Ретина, д. 3.
Тел.: +7 (343) 214–86–71.

Руднов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии.
E-mail: vrudnov@mail.ru

Молдованов Андрей Владимирович
ассистент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и токсикологии.
E-mail: moldovanovandrey@mail.ru

ГБУЗ «Городская клиническая больница города
Екатеринбурга № 40»,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.
Тел.: +7 (343) 240–09–91.

Астафьева Мария Николаевна
врач отделения анестезиологии и реанимации № 5.
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Багин Владимир Анатольевич
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий
отделением анестезиологии и реанимации № 5.
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural State Medical University,
3, Repina St.,
Yekaterinburg,
Sverdlovsk Region, 620028
Phone: +7 (343) 214–86–71.

Vladimir A. Rudnov
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology,
Intensive Care and Toxicology Department.
Email: vrudnov@mail.ru

Andrey V. Moldovanov
Assistant of Anesthesiology,
Intensive Care and Toxicology Department.
Email: moldovanovandrey@mail.ru

City Clinical Hospital No. 40,
189, Volgogradskaya St.,
Yekaterinburg, 620102.
Phone: +7 (343) 240–09–91.

Maria N. Astafieva
Physician in Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5.
Email: mariaastafyeva@gmail.com

Vladimir A. Bagin
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5.
Email: mariaastafyeva@gmail.com

ГАОУЗ СО «Клинико-диагностический центр»,
620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 78В.
Тел.: +7 (343) 205–82–57.

Перевалова Елена Юрьевна

врач.

E-mail: dcd.mic@mail.ru

Розанова Софья Марковна

кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией микробиологии.

E-mail dcd.mic@mail.ru

City Center for Laboratory Diagnostics,
78V, the 8th of March St., Yekaterinburg, 620144.
Phone: +7 (343) 205–82–57.

Elena Yu. Perevalova

Physician.

Email: dcd.mic@mail.ru

Sofya M. Rozanova

Candidate of Biological Sciences,
Head of Microbiology Laboratory.

Email dcd.mic@mail.ru



STOP-BANG: инструмент для целенаправленной респираторной терапии у бариатрических пациентов

Р. Д. СКВОРЦОВА¹, К. А. АНИСИМОВА¹, К. А. ПОПОВА¹, В. А. ПАВЛОВА¹, А. Н. КУЛИКОВ¹, Д. И. ВАСИЛЕВСКИЙ¹, С. Г. БАЛАНДОВ¹,
З. А. ЗАРИПОВА¹, А. А. КАЗАЧЕНКО², Ю. Д. РАБИК¹, Т. С. РАЗУМОВСКАЯ¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ Выявление пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и высоким респираторным риском дает возможности для своевременного предупреждения периоперационных осложнений. Одним из важных мероприятий представляется назначение превентивной неинвазивной вентиляции легких, которая может уменьшить сроки госпитализации и снизить уровень летальности у пациентов хирургического профиля, в частности у бариатрических пациентов.

Цель: оценить эффективность применения опросника STOP-BANG при назначении превентивной целенаправленной респираторной терапии для снижения риска развития осложнений у бариатрических пациентов.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м², направленных на бариатрическую операцию в плановом порядке, средний возраст 44,2 ± 10,1 года, мужчин 23 и женщин 37. Пациенты перед операцией прошли анкетирование по опроснику STOP-BANG, полисомнографию с расчетом индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и/или сатурации во время сна. Стандартное предоперационное обследование включало клинический и биохимический анализы.

Результаты. На основании результатов опроса по методике STOP-BANG выявлена корреляционная взаимосвязь между количеством баллов и ИАГ, а также количеством баллов и средней сатурацией. Чем больше баллов было у пациентов по опроснику STOP-BANG, тем выше был ИАГ ($r = 0,4748, p = 0,002$) и тем ниже $SpO_{2,ср}$ ($r = -0,6958, p < 0,001$). С помощью ROC-анализа мы выбрали оптимальные пороговые значения – 4 балла по опроснику STOP-BANG, где для ИАГ чувствительность метода для диагностики тяжелого обструктивного апноэ сна составила 93%, специфичность – 56%, а для средней сатурации – 100 и 63% соответственно. Из общего числа включенных в исследование бариатрических пациентов 30% потребовали превентивной вентиляции. Значимых интраоперационных инцидентов, осложнений и летальных исходов у пациентов группы высокого респираторного риска не было. Все пациенты были выписаны в установленные сроки (на 5–7-е сут). По итогам предложен алгоритм скрининга бариатрических пациентов с высоким респираторным риском, ассоциированным с СОАС.

Заключение. Опросник STOP-BANG является надежным инструментом скрининга для выявления высокого респираторного риска у пациентов с морбидным ожирением. Ранняя диагностика высокого респираторного риска и выполнение превентивной неинвазивной вентиляции легких позволяют снизить частоту развития периоперационных респираторных и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, бариатрия, предоперационная подготовка, ожирение, периоперационные риски

Для цитирования: Скворцова Р. Д., Анисимова К. А., Попова К. А., Павлова В. А., Куликов А. Н., Василевский Д. И., Баландов С. Г., Зарипова З. А., Казаченко А. А., Рабик Ю. Д., Разумовская Т. С. STOP-BANG: инструмент для целенаправленной респираторной терапии у бариатрических пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 71–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-71-79

STOP-BANG: a Mandatory Tool for Targeted Respiratory Therapy in Bariatric Patients

R. D. SKVORTSOVA¹, K. A. ANISIMOVA¹, K. A. POPOVA¹, V. A. PAVLOVA¹, A. N. KULIKOV¹, D. I. VASILEVSKY¹, S. G. BALANDOV¹,
Z. A. ZARIPOVA¹, A. A. KAZACHENKO², YU. D. RABIK¹, T. S. RAZUMOVSKAYA¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

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

ABSTRACT Identification of patients with obstructive sleep apnea syndrome and high respiratory risk, optimization of the screening algorithm for these patients and administration of preventive non-invasive lung ventilation, makes it possible to prevent the development of perioperative complications, reduce duration of hospital stay and reduce mortality in patients undergoing surgery and bariatric surgery specifically.

The objective: to evaluate the effectiveness of STOP-BANG questionnaire for preventive targeted respiratory therapy to reduce the risk of complications in bariatric patients.

Subjects and Methods. We examined 60 patients with BMI above 30 kg/m² referred to elective secondary surgery, the age made 44.2 ± 10.1 years, 23 men and 37 women. Before the operation, patients underwent STOP-BANG questionnaire survey, night respiratory monitoring with the calculation of the apnea/hypopnea index (AHI) and/or saturation during sleep. The standard preoperative examination included clinical and biochemical analyzes.

Results. Based on results of STOP-BANG survey, a correlation was revealed between the score and AHI as well as the score and average saturation. The higher score the patients had according to the STOP-BANG questionnaire, the higher AHI was ($r = 0.4748, p = 0.002$), and the lower mean SpO_2 was ($r = -0.6958, p < 0.001$). Using the ROC analysis, we chose the optimal threshold value - 4 points according to STOP-BANG questionnaire, where the sensitivity of the method was 93% for the AHI, the specificity was 56%, and for the average saturation it was 100% and 63%, respectively. Of the total number of bariatric patients included in the study, 30% required preventive ventilation. In the high respiratory risk group, no significant intraoperative incidents and deaths were reported by the surgical and anesthetic teams. All patients were discharged on time (5–7 days). Based on the results, a screening procedure has been offered for bariatric patients with high respiratory risk associated with obstructive sleep apnea syndrome.

Conclusion. The STOP-BANG questionnaire is a reliable screening tool for high respiratory risk in morbid obese patients. Early diagnosis of high respiratory risk and implementation of preventive ventilation reduces the incidence of perioperative respiratory and cardiovascular complications.

Key words: obstructive sleep apnea, bariatrics, preoperative preparation, obesity, perioperative risks

For citations: Skvortsova R.D., Anisimova K.A., Popova K.A., Pavlova V.A., Kulikov A.N., Vasilevsky D.I., Balandov S.G., Zaripova Z.A., Kazachenko A.A., Rabik Yu.D., Razumovskaya T.S. STOP-BANG: a mandatory tool for targeted respiratory therapy in bariatric patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 71–79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-71-79

Для корреспонденции:
Зарипова Зульфия Абдулловна
E-mail: realzulya@mail.ru

Correspondence:
Zulfia A. Zaripova
Email: realzulya@mail.ru

Пациенты с ожирением являются группой риска развития респираторных осложнений и летальности в ближайший послеоперационный период, поскольку имеют сочетание нескольких факторов риска [11, 13]. Такие явления, как эпизоды депрессии дыхания, брадипноэ и апноэ, приводившие к гипоксемии, а также тахипноэ, существенно чаще развивались после общей анестезии у пациентов с ожирением, что позволило авторам отнести эту группу к высокому респираторному риску, который определяет угрозу развития дыхательной недостаточности в ближайший послеоперационный период. Наблюдения более чем за 23 тыс. пациентов показали, что дыхательная недостаточность после операции зачастую была обусловлена наличием такого независимого предиктора, как синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который обнаруживали у 70% пациентов с ожирением. Это обстоятельство стало причиной выделения особой категории риска дыхательных осложнений, получившей название «высокий респираторный риск, связанный с синдромом обструктивного апноэ сна» (BPP-COAS) [10, 19, 21].

В работах разных авторов была показана взаимосвязь BPP-COAS с трудностями интубации и масочной вентиляции на этапе индукции анестезии, депрессией дыхания и десатурацией на фоне применения опиоидов и остаточным нейромышечным блоком в раннем послеоперационном периоде, который требует продленной вентиляции или повторной интубации. Эти обстоятельства способствуют более длительному пребыванию в палате пробуждения и в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3, 9, 14, 17, 18, 23]. На фоне роста доли пациентов с ожирением в общей популяции повышается потребность в выполнении им оперативных вмешательств, в том числе бариатрических. Между тем наличие объективных трудностей анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов этой группы требует новых подходов к их обследованию. В частности, одной из приоритетных задач анестезиолога на этапе предоперационного скрининга является выявление пациентов с BPP-COAS [18]. В качестве экспресс-метода на наличие BPP-COAS широко используют опросник STOP-BANG, который при своей дешевизне и простоте применения показал достаточно высокую чувствительность и сильную корреляцию с данными полисомнографии [7]. Разработка стратегии «респираторной» предоперационной подготовки у больных с ожирением с учетом данных скринирования STOP-BANG представляется перспективным направлением в рамках мультидисциплинарного подхода к лечению [11, 13].

Цель исследования: оценить эффективность применения опросника STOP-BANG при назначении превентивной целенаправленной респираторной

терапии для снижения риска развития осложнений у бариатрических пациентов.

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 – $49,4 \pm 10,7 \text{ кг/м}^2$, направленных на бариатрическую операцию в плановом порядке. Средний возраст – $44,2 \pm 10,1$ года, мужчин среди них было 23, женщин – 37. Пациенты перед операцией прошли анкетирование по опроснику STOP-BANG, полисомнографию с расчетом индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и оценкой средней сатурации во время сна.

Опросник STOP-BANG включает две части: 1-я – четыре вопроса STOP, связанных с храпом, усталостью, остановками дыхания во сне и высоким артериальным давлением, и 2-я – четыре дополнительных вопроса BANG, а именно: ИМТ, возраст, окружность шеи и пол (рис. 1). За каждый ответ «да» присваивается 1 балл, общий балл варьируется от 0 до 8 [19, 21].

При наличии 2 баллов и менее пациенты были отнесены к группе низкого риска наличия СОАС, 3–4 баллов – промежуточного риска, при наличии 5 баллов и более – к группе высокого риска наличия СОАС [19, 21]. С целью верификации данных опросника пациентам дополнительно проводили ночной мониторинг дыхания – полисомнографию, которая является золотым стандартом диагностики сонного апноэ.

STOP-BANG опросник [5–7]

S	Snoring (ХРАП) – Вы громко храпите (достаточно ли громко, что слышно через закрытую дверь спальни)?
T	Tired (УСТАЛОСТЬ) – Чувствуете ли вы в течение дня усталость, слабость или дневную сонливость?
O	Observed (ОСТАНОВКА) – Кто-нибудь отмечал у вас (или вы сами) остановки дыхания во сне?
P	Pressure (ДАВЛЕНИЕ) – Лечите ли вы или повышается ли у вас артериальное давление?
B	BMI (ИМТ) – Индекс массы тела более чем 35 кг/м^2 ?
A	Age (ВОЗРАСТ) – Возраст более чем 50 лет?
N	Neck (ШЕЯ) – Окружность шеи более 40 см?
G	Gender (ПОЛ) – Мужской пол?

Рис. 1. Опросник STOP-BANG для расчета риска обструктивного апноэ сна. Опросник создавался на английском языке (используются первые буквы англоязычного варианта оцениваемого признака, описание в тексте)

Fig. 1. STOP-BANG questionnaire for calculating the risk of obstructive apnea. The questionnaire was created in English (the first letters of the English version of the assessed attribute are used, the description is given in the text)

Показания для начала РАР-терапии (с англ. Positive Air Pressure – положительное давление в дыхательных путях) по данным полисомнографии:

1. ИАГ ≥ 15 /ч в сочетании с дневной сонливостью.
2. ИАГ ≥ 30 /ч вне зависимости от степени сонливости.

Использование РАР-терапии у пациентов перечисленных категорий в контексте периоперационного ведения рассматривалось как превентивная вентиляция [1, 22].

В практических рекомендациях периоперационного ведения пациентов с СОАС продемонстрировано, что использование неинвазивной вентиляции в предоперационном периоде значимо снижает риск развития послеоперационных осложнений, что и стало предпосылкой для использования данной методики в нашем исследовании [12].

Респираторную терапию проводили портативным аппаратом неинвазивной вентиляции легких, который может использоваться в режимах CPAP, AutoPAP, BiLevel, TriLevel и ST. Использовали приборы компании Lowenstein серии Prisma (модели 20A, 25S, 25ST, Lab 2016–2020 гг. выпуска).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Выполнена оценка чувствительности и специфичности опросника с помощью ROC-анализа. Степень взаимосвязи между показателями определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). При оценке статистической значимости величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

Результаты опроса по методике STOP-BANG показали, что существует значимая корреляционная взаимосвязь между количеством баллов и ИАГ, а также количеством баллов и средней сатурацией. Чем больше баллов было у пациентов по опроснику STOP-BANG, тем выше был ИАГ ($r = 0,4748$, $p = 0,002$) и тем ниже SpO_2 ср ($r = -0,6958$, $p < 0,001$).

При определении риска наличия СОАС у обследуемых пациентов проводили оценку чувствительности и специфичности опросника STOP-BANG по отношению к ИАГ и показателю средней ночной сатурации при помощи ROC-анализа (рис. 2). Оказалось, что оптимальным с позиции максимальной чувствительности и специфичности по отношению к критериям начала превентивной вентиляции выступает пороговое значение 4 балла по опроснику STOP-BANG. В этом случае чувствительность метода составила 93%, а специфичность – 56%. Любопытно, что тот же порог 4 балла по STOP-BANG был еще более информативен с позиции диагностики ночной гипоксемии (среднее $SpO_2 < 93\%$). В этом случае чувствительность и специфичность состави-

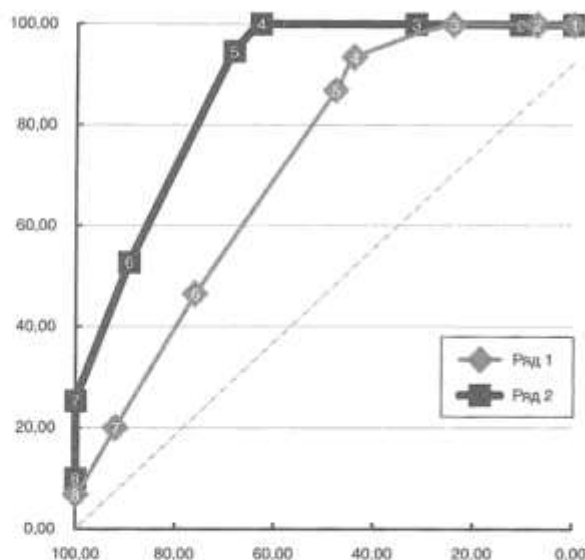


Рис. 2. ROC-кривые характеристик чувствительности и специфичности опросника STOP-BANG к индексу апноэ/гипопноэ (ряд 1) и показателю ночной средней сатурации (ряд 2), полученных по данным полисомнографии

Fig. 2. ROC-curves of STOP-BANG sensitivity and specificity characteristics to apnea/hypopnea index (row 1) and mean nocturnal saturation (row 2) obtained from polysomnography data

ли 100 и 63% соответственно. На рис. 2 видно, что AUC под кривой средней $SpO_2 > 50\%$, что указывает на высокие прогностические свойства опросника в отношении средней сатурации. Таким образом, по данным проведенного ROC-анализа, опросник STOP-BANG показал себя более чувствительным к выявлению наличия эпизодов десатурации, чем высокого ИАГ.

Возвращаясь к информативности STOP-BANG для диагностики клинически значимого СОАС необходимо отметить, что точки, соответствующие значениям 3 балла и 5 баллов, находятся рядом с точкой 4 балла, ближе прочих находятся к левому углу графика и, таким образом, обладают наибольшей информативностью. Между тем в этих точках достаточно высокая чувствительность (от 85 до 100%) сочетается с недостаточной специфичностью (24–49%). Таким образом, для верификации значимого СОАС при величинах STOP-BANG 3–5 баллов необходимо выполнить полисомнографическое исследование. В точках со значениями 6–8 баллов наблюдается обратная картина: низкая чувствительность (6–47%) сочетается с достаточно высокой специфичностью (от 76 до 100%). Следовательно, у таких пациентов вероятность правильной диагностики значимого СОАС на основании опросника очень велика. И хотя золотым стандартом диагностики сонного апноэ является полисомнография, в этой ситуации представляется оправданным использование существенно более простых и недорогих методов, таких как кардиореспираторный и респираторный виды мониторинга. Согласно клиническим рекомендациям по веде-

нию пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, для диагностики допускается выполнение не только полисомнографии, но и респираторного и кардиореспираторного мониторингов, результаты которых сопоставимы по ИАГ и выявлению СОАС [8].

На основании полученных данных сложился следующий алгоритм обследования бариатрических пациентов (рис. 3).

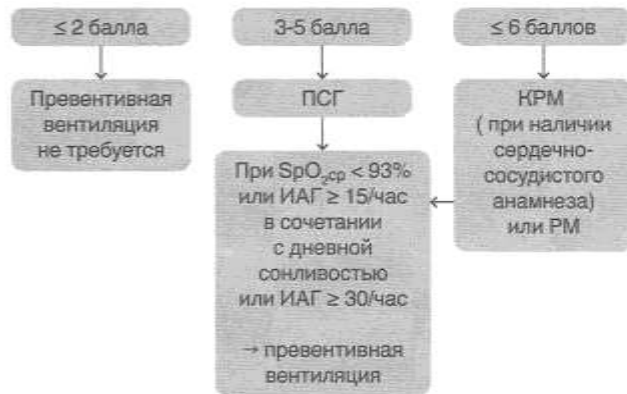


Рис. 3. Алгоритм превентивной вентиляции пациента перед хирургическим вмешательством на основе опросника STOP-BANG. ПСГ – полисомнография; КРМ – кардиореспираторное мониторирование; РМ – респираторное мониторирование; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SpO_{2cp} – средняя сатурация за время мониторинга. Примечание: за нормальные значения приняты уровень средней сатурации (SpO_{2cp}) во время сна ≥ 93%; ИАГ в норме составляет до 5 остановок дыхания в час [1]

Fig. 3. The procedure of preventive ventilation of the patient before surgery based on STOP-BANG questionnaire. PSG – polysomnography; CRM – cardiorespiratory monitoring; RM – respiratory monitoring; AHI – apnea/hypopnea index; SpO_{2cp} – mean saturation during monitoring.

Note: Normal values are the mean saturation level (SpO_{2cp}) during sleep ≥ 93%; AHI is normal up to 5 respiratory interruptions per hour [1].

Пациентам с низким риском значимого СОАС превентивная вентиляция не требуется, больных с промежуточным риском (3–5 баллов по опроснику) следует направить на полисомнографию, так как при неоднозначной симптоматике другие методы диагностики могут занижать ИАГ и параметры средней сатурации [1]. Если по STOP-BANG набирается ≥ 6 баллов, то при наличии сердечно-сосудистых рисков пациента следует направлять на кардиореспираторный монитор, а при их отсутствии – на респираторный монитор. В нашем исследовании были приняты следующие факторы, которые вносят вклад в повышение сердечно-сосудистого риска: курение, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, эпизоды стенокардии и/или нарушения ритма сердца в прошлом, семейный анамнез кардиальной патологии.

Из общего числа включенных в исследование бариатрических пациентов 18 (30%) больных потребовали превентивной вентиляции согласно показаниям. Все пациенты с выявленными значимыми нарушениями дыхания во сне за 3 дня до операции и в послеоперационном периоде получали РАР-терапию.

Значимых осложнений как со стороны оперативного вмешательства, так и проведенной анестезии не было. Все пациенты были экстубированы в операционной, переведены в ОРИТ под наблюдение на 1 сут (стандартный протокол). Потребность в дополнительной оксигенотерапии и в повторной интубации не возникала. Десатурация не зарегистрирована. Респираторные и сердечно-сосудистые осложнения не выявлены. У 7% пациентов зарегистрированы послеоперационные хирургические осложнения в виде кровотечений объемом до 500 мл, не потребовавшие повторных операций. Летальных исходов не было. Все пациенты выписаны в установленные сроки (на 5–7-е сут).

Обсуждение результатов

СОАС – состояние, характеризующееся повторяющимися периодами полного прекращения воздушного потока (апноэ) или частичного прекращения воздушного потока (гипопноэ), приводящее к эпизодам гипоксемии и ночным пробуждениям [1, 22]. Наличие СОАС, даже с асимптомным течением, увеличивает риски развития послеоперационных респираторной и кардиальной дисфункций, что требует от специалистов иного подхода к периоперационному ведению данных пациентов с целью минимизации рисков осложнений и летальных исходов [12].

Уровень распространенности СОАС составляет 25% в общей популяции, в плановой хирургии он встречается более чем у 70% больных, при этом в 48% случаев из них – это пациенты со среднетяжелым течением [19, 21]. STOP-BANG у хирургических пациентов с ИМТ > 30 кг/м² при пороговых значениях в 4 балла и более показал высокую чувствительность и специфичность при диагностике СОАС (до 90 и 81% соответственно), а также высокую прогностическую ценность [7, 19, 21].

В систематическом обзоре и метаанализе проспективных и ретроспективных когортных исследований M. Nagappa et al. проанализировали базы данных с 2008 по 2016 г. с участием взрослых хирургических пациентов, прошедших обследование на СОАС с помощью STOP-BANG и его корреляцию с послеоперационными осложнениями [19, 21]. Выявлено, что из 23 609 пациентов 7 877 (33,4%) имели высокий риск СОАС (STOP-BANG ≥ 3 балла). В этой группе статистически значимо чаще развивались послеоперационные осложнения ($p = 0,003$), что увеличивало продолжительность их пребывания в стационаре по сравнению с пациентами низкого риска ($5,0 \pm 4,2$ против $3,4 \pm 2,8$ дня; $p = 0,005$). Осложнениями считали послеоперационные арит-

мии, инфаркт миокарда, развитие сердечной недостаточности с отеком легких. К респираторным осложнениям отнесли ларингоспазм, бронхоспазм, продленную вентиляцию, дыхательную недостаточность, гипоксию и пневмонию, потребовавшим перевода в ОРИТ и повторной интубации [19, 21].

Взаимосвязь BPP-COAC и анестезиологических проблем показана в работах разных авторов [9, 23]. Так, BPP-COAC выявляли в 47,3–52,6% случаев при плановых оперативных вмешательствах у пациентов разных возрастных групп. Выявлена корреляция BPP-COAC с избыточным питанием (ИМТ $29,1 \pm 6,0$) и III–V классами физического статуса по ASA-PS (American Society of Anesthesiologists physical status classification system). В группе BPP-COAC в 30,6% случаев выявлена 3–4-я степень по Cormack – Lehane score, что обусловило трудную интубацию; у 23,4% пациентов были сложности при масочной вентиляции. BPP-COAC независимо от других причин в 4 раза повышал риск трудной интубации и масочной вентиляции (Adjusted Odds Ratio 4,39 и 4,25 соответственно, $p < 0,05$). 40% пациентов, которым пришлось выполнить 2 попытки интубации и более, в том числе с использованием видеоларингоскопа и бронхоскопа, были из группы BPP-COAC ($p < 0,01$) [9]. Из нежелательных событий в раннем послеоперационном периоде пациенты имели более частое развитие гипоксии от незначительной до умеренной (SpO_2 93–90%): 9% по сравнению с 3% в группе без COAC, $p = 0,012$ [23]. Часте наблюдались десатурация ниже 90% и гипертензия ($p < 0,01$), что увеличивало время пребывания в палате пробуждения ($p < 0,01$) [9]. Также у них чаще развивался остаточный нейромышечный блок (TOF $< 0,9$): в 20% случаев против 16% в группе без COAC, $p = 0,035$ [9]. Срок госпитализации пациентов BPP-COAC был статистически значимо больше (Mediana 5 против 3 сут, $p = 0,01$) [23].

В наше исследование также были отобраны пациенты с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2), однако и среди этих пациентов могут встречаться больные с разной степенью тяжести COAC, не всегда зависящей от степени самого ожирения. Ранняя диагностика позволяет превентивно быть готовыми к развитию трудностей при масочной вентиляции и при интубации. Стандартное физикальное обследование и оценка по общепринятым шкалам дают анестезиологу представление о структурных изменениях, значимых для индукции, но не дают информацию о возможных функциональных нарушениях [12, 23]. Рутинная оценка наличия COAC могла бы помочь объективизировать эти параметры и снизить осложнения, поскольку даже бессимптомная обструкция верхних дыхательных путей может приводить к эпизодам десатурации, гиперкапнии и кардиальной дисфункции [12].

Показано, что общая анестезия, особенно при использовании опиоидов, может способствовать снижению реакции дыхательного центра на гипопноэ

или апноэ после операции независимо от других факторов [6]. Это приводит к более выраженной гипоксемии у пациентов с BPP, увеличивая тем самым процент осложнений, что делает необходимым включение в алгоритм предоперационного обследования оценку респираторного риска [12, 15]. В настоящее время Европейским и Американским обществами анестезиологов и Обществами медицины сна рутинно подобный скрининг рекомендован только для пациентов с COAC [19, 21].

Работы зарубежных коллег показывают большой процент недиагностированных респираторных рисков у хирургических пациентов [11]. Исследователи показывают независимую связь послеоперационных респираторных осложнений с уровнем сатурации в послеоперационном периоде $< 89\%$ [25]. Для исключения пациентов высокого респираторного риска еще на догоспитальном этапе можно использовать исследование сатурации методом компьютерной пульсоксиметрии, который позволяет не только оценивать все изменения сатурации и пульса за период ночного сна, но и генерировать автоматический отчет с помощью компьютерной программы о количестве значимых десатураций, отражающих количество апноэ и гипопноэ. Согласно результатам нашей работы и по данным зарубежных исследователей, опросник STOP-BANG в сочетании с компьютерной пульсоксиметрией может стать простым и недорогим методом скринингового обследования пациентов BPP [2, 11].

R. L. de Menezes Duarte et al. на основе сопоставленных данных STOP-BANG и полисомнографии пришли к выводу, что опросник адекватно работает при скрининге COAC [16]. Полученные данные ИАГ и сатурации по результатам полисомнографии являются критериями для назначения вентиляции [1, 22], однако рутинно в нашей практике перед операцией данный метод исследования не используется. В нашем исследовании удалось подтвердить ассоциацию высокого риска наличия COAC по STOP-BANG с повышенным ИАГ. Это удобный, проверенный и эффективный инструмент для скрининга хирургических пациентов, который можно выполнить быстро и легко за 1–2 мин.

В исследовании C. Suen et al. показано, что существует значительная связь между ИАГ и послеоперационными осложнениями, которые оказались чаще в группе пациентов со среднетяжелым COAC (ИАГ ≥ 15) [26]. Опросник STOP-BANG продемонстрировал высокую чувствительность с использованием порогового значения не менее 3 баллов: 84% при обнаружении любого апноэ во сне (ИАГ > 5 событий/ч), 93% при обнаружении умеренного или тяжелого апноэ во сне (ИАГ > 15 событий/ч) и 100% при выявлении тяжелого апноэ во сне (ИАГ > 30 событий/ч). Специфичность составила 37; 43; 56,4% соответственно [19].

Показано, что более высокие показатели по опроснику STOP-BANG связаны с увеличением частоты послеоперационных осложнений. По данным E. Christensson et al., показатель

STOP-BANG < 2 баллов почти исключает наличие COAC, тогда как почти все пациенты с оценкой ≥ 6 баллов имеют COAC [4]. M. Nagappa et al. пишут, что по сравнению с хирургическими пациентами, имевшими менее 2 баллов по STOP-BANG, пациенты с 3 баллами и выше имели более высокую частоту периоперационных респираторных осложнений, более длительно пребывали в реанимации и стационаре, при этом у каждого четвертого возникали нежелательные явления. Исследователи считают, что это группа – пациенты с недиагностированным и нелеченным COAC [21].

В нашей работе мы также использовали порог 3 балла по опроснику, что показало высокую чувствительность и удовлетворительную специфичность для диагностики COAC, тогда как при значениях STOP-BANG ≤ 2 балла резко снижалась специфичность и составляла около 20% (рис. 2).

На основании полученных данных у пациентов, у которых применен предложенный алгоритм и потребовалось проведение целенаправленной респираторной терапии как до операции, так и после нее, удалось нивелировать риски осложнений. Здесь важны коллегиальность и мультидисциплинарность: совместная работа врача респираторной терапии, функционального диагноста, пульмонолога, терапевта, анестезиолога-реаниматолога, хирурга и др. обеспечивает лучшие результаты. Наши коллеги G. Ho et al. подтверждают, что скрининг на предмет COAC и командная разработка алгоритма ведения пациентов с высокими рисками в периоперационном периоде существенно уменьшают количество послеоперационных осложнений [13].

Превентивная неинвазивная респираторная терапия в периоперационном периоде может обеспечиваться различными способами. На сегодняшний день мы не используем классический режим CPAP для пациентов с COAC, предпочитая более адаптивный, комфортный и эффективный для этих пациентов режим Auto PAP (с англ. Auto – автоматический). Он обеспечивает работу в заданных врачом пределах положительного давления: ЕРАР минимальный и ЕРАР максимальный (с англ. Expiration Positive Air Pressure – положительное давление выдоха). За счет создаваемого прибором сопротивления на выдохе, предвосхищающего остановку дыхания и добавляющего давление в заданных пределах, обструкции верхних дыхательных путей не происходит. У пациентов с сочетанием COAC и элементов гиповентиляции следует использовать более сложные режимы PAP-терапии, а именно: двухуровневую или трехуровневую (BiLevel или TriLevel) вентиляцию, так как обычные режимы могут не справиться с компенсацией гипоксемии. Чтобы контролировать давление на вдохе, мы используем параметр IPAP (с англ. Inspiration Positive

Air Pressure – положительное давление вдоха), а для достижения облегчения конца выдоха – ЕЕРАР (с англ. End Expiration Positive Air Pressure – положительное давление конца выдоха).

В нашей работе в группе высокого респираторного риска не выявлено осложнений и проблем в анестезиологическом пособии, описанных в других исследованиях, что позволяет предположить полезность превентивной неинвазивной респираторной терапии для профилактики или максимального нивелирования осложнений.

Результаты использования опросника STOP-BANG у пациентов с морбидным ожирением свидетельствуют о том, что пациентов с выявленным COAC среднетяжелой степени и требующих респираторной терапии довольно много [20, 24]. Но полисомнография для диагностики COAC – достаточно трудоемкий и дорогой метод исследования, поэтому предложенный алгоритм позволяет упростить и ускорить диагностику нарушений дыхания во сне. И, что самое главное, вовремя начать респираторную терапию тем пациентам, которые в этом нуждаются.

Заключение

Опросник STOP-BANG показал высокую чувствительность и удовлетворительную специфичность при выявлении пациентов высокого респираторного риска с COAC. По данным проведенного ROC-анализа, опросник STOP-BANG показал себя более чувствительным к выявлению наличия эпизодов десатурации (ночной гипоксемии), чем высокого ИАГ.

У 18 из 60 пациентов, направленных на бариатрическое вмешательство, выявлен клинически значимый COAC, что потребовало назначения превентивной вентиляции.

Таким образом, опросник STOP-BANG является полезным инструментом скрининга для выявления высокого респираторного риска, ассоциированного с COAC, у пациентов с морбидным ожирением. Для выработки тактики ведения пациентов этой группы опросник STOP-BANG следует включать в план предоперационного обследования и рассматривать как скрининговый инструмент для определения показаний к началу целенаправленной респираторной терапии.

Среди бариатрических пациентов, получивших PAP-терапию с компенсацией сатурации, не зафиксировано значимых респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, что можно рассматривать как положительный эффект от выбранной тактики периоперационного ведения. Однако для получения убедительных доказательств такого подхода требуются специально спланированные дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне: учебное пособие / сост. Р. В. Бузунов, И. Л. Иванова, Ю. Н. Кононов и др. – Ижевск. – 2013. – с. 40.
2. Chang K. W., Steward D. L., Tabangin M. E. et al. Clinical use of the STOP-Bang questionnaire to determine postoperative risk in veterans // *Laryngoscope*. – 2019. – № 129 (1). – P. 259–264. <https://doi.org/10.1002/lary.27295>.
3. Chia P., Seet E., Macachor J. D. et al. The association of pre-operative STOP-BANG scores with postoperative critical care admission // *Anaesthesia*. – 2013. – № 68. – P. 950–952. <https://doi.org/10.1111/anae.12369>.
4. Christensson E., Franklin K. A., Sahlin C. et al. Can STOP-Bang and pulse oximetry detect and exclude obstructive sleep apnea? // *Anesth. Analg.* – 2018. – № 127 (3). – P. 736–743. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003607>.
5. Chung F., Abdullah H., Liao P. STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea // *Chest*. – 2016. – № 149 (3). – P. 631–638. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>.
6. Chung F., Liao P., Elsaid H., et al. Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing // *Anesth.* – 2014. – № 120. – P. 299–311. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000041>.
7. Chung F., Yegneswaran B., Liao P. et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea // *Anesth.* – 2008. – № 108 (5). – P. 812–821. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>.
8. Collop N. A., Anderson W. M., Boehlecke B. et al. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients // *J. Clin. Sleep Med.* – 2007. – № 3 (7). – P. 737–747. PMID: 18198809 PMCID: PMC2556918.
9. Elkouny A., Al Harbi M., Dimitriou V. et al. Perioperative implications and prevalence of Obstructive Sleep Apnea risk in a surgical population using the updated STOP-Bang questionnaire // *Trend. Anaesth. Crit. Care*. – 2020. – № 30. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2019.12.001>.
10. Fernandez-Bustamante A., Frendl G., Sprung J. et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: A multicenter study by the Perioperative Research Network Investigators // *JAMA Surg.* – 2017. – № 152 (2). – P. 157–166. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4065>.
11. Fried M., Yumuk V., Oppert J. M. et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery // *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity*. – 2014. – № 24 (1). – P. 42–55. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1079-8>.
12. Gross J. B., Apfelbaum J. L., Caplan R. A. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative management of patients with obstructive sleep apnea // *Anesth.* – 2014. – № 120. – P. 268–286. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000053>.
13. Ho G., Cozowicz C., Wong J. et al. Patient preference survey: Are patients willing to delay surgery if obstructive sleep apnea is suspected? // *BMC Anesth.* – 2018. – № 18 (1). – P. 128. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0594-5>.
14. Kaw R., Chung F., Pasupuleti V. et al. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – № 109. – P. 897–906. <https://doi.org/10.1093/bja/aes308>.
15. Khanna A. K., Sessler D. L., Sun Z. et al. Using the STOP-BANG questionnaire to predict hypoxaemia in patients recovering from noncardiac surgery: A prospective cohort analysis // *Brit. J. Anaesth.* – 2016. – № 116 (5). – P. 632–640. <https://doi.org/10.1093/bja/aew029>.
16. Luiz R. D. M., Barbosa L. F. M., Magalhães-da-Silveira F. J. et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil // *J. Bras. Pneumol.* – 2017. – № 43 (6). – P. 456–463. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000139>.
17. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit // *Intern. Anesth. Res. Soc.* – 2008. – № 107 (1). – P. 130–137. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31816d1268>.
18. Mutter T. C., Chateau D., Moffatt M. et al. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: Could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? // *Anesth.* – 2014. – № 121. – P. 707–718. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000407>.
19. Nagappa M., Patra J., Wong J. et al. Association of STOP-Bang questionnaire as a screening tool for sleep apnea and postoperative complications: A systematic review and Bayesian meta-analysis of prospective and retrospective cohort
1. *Kompyuternaya pulsoksimetriya v diagnostike narusheniy dykhaniya vo sne: uchebnoye posobiye*. [Computer pulse oximetry in the diagnosis of breathing disorders during sleep: a handbook]. Compiled by R.V. Buzunov, I.L. Ivanova, Yu.N. Kononov et al. Izhevsk, 2013, p. 40.
2. Chang K.W., Steward D.L., Tabangin M.E. et al. Clinical use of the STOP-Bang questionnaire to determine postoperative risk in veterans. *Laryngoscope*, 2019, no. 129 (1), pp. 259–264. <https://doi.org/10.1002/lary.27295>.
3. Chia P., Seet E., Macachor J.D. et al. The association of pre-operative STOP-BANG scores with postoperative critical care admission. *Anaesthesia*, 2013, no. 68, pp. 950–952. <https://doi.org/10.1111/anae.12369>.
4. Christensson E., Franklin K.A., Sahlin C. et al. Can STOP-Bang and pulse oximetry detect and exclude obstructive sleep apnea? *Anesth. Analg.*, 2018, no. 127(3), pp. 736–743. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003607>.
5. Chung F., Abdullah H., Liao P. STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest*, 2016, no. 149(3), pp. 631–638. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>.
6. Chung F., Liao P., Elsaid H., et al. Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing. *Anesth.*, 2014, no. 120, pp. 299–311. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000041>.
7. Chung F., Yegneswaran B., Liao P. et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesth.*, 2008, no. 108(5), pp. 812–821. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>.
8. Collop N.A., Anderson W.M., Boehlecke B. et al. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J. Clin. Sleep Med.*, 2007, no. 3(7), pp. 737–747. PMID: 18198809 PMCID: PMC2556918.
9. Elkouny A., Al Harbi M., Dimitriou V. et al. Perioperative implications and prevalence of Obstructive Sleep Apnea risk in a surgical population using the updated STOP-Bang questionnaire. *Trend. Anaesth. Crit. Care*, 2020, no. 30, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2019.12.001>.
10. Fernandez-Bustamante A., Frendl G., Sprung J. et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: A multicenter study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg.*, 2017, no. 152(2), pp. 157–166. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4065>.
11. Fried M., Yumuk V., Oppert J.M. et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity*, 2014, no. 24(1), pp. 42–55. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1079-8>.
12. Gross J.B., Apfelbaum J.L., Caplan R.A. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesth.*, 2014, no. 120, pp. 268–286. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000053>.
13. Ho G., Cozowicz C., Wong J. et al. Patient preference survey: Are patients willing to delay surgery if obstructive sleep apnea is suspected? *BMC Anesth.*, 2018, no. 18 (1), pp. 128. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0594-5>.
14. Kaw R., Chung F., Pasupuleti V. et al. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br. J. Anaesth.*, 2012, no. 109, pp. 897–906. <https://doi.org/10.1093/bja/aes308>.
15. Khanna A.K., Sessler D.L., Sun Z. et al. Using the STOP-BANG questionnaire to predict hypoxaemia in patients recovering from noncardiac surgery: A prospective cohort analysis. *Brit. J. Anaesth.*, 2016, no. 116(5), pp. 632–640. <https://doi.org/10.1093/bja/aew029>.
16. Luiz R.D.M., Barbosa L.F.M., Magalhães-da-Silveira F.J. et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. *J. Bras. Pneumol.*, 2017, no. 43(6), pp. 456–463. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000139>.
17. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H. et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Intern. Anesth. Res. Soc.*, 2008, no. 107(1), pp. 130–137. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31816d1268>.
18. Mutter T.C., Chateau D., Moffatt M. et al. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: Could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesth.*, 2014, no. 121, pp. 707–718. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000407>.
19. Nagappa M., Patra J., Wong J. et al. Association of STOP-Bang questionnaire as a screening tool for sleep apnea and postoperative complications: A systematic

- studies // *Anesth. Analg.* – 2017. – № 125 (4). – P. 1301–1308. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002344>.
20. Nagappa M., Subramani Y., Chung F. Best perioperative practice in management of ambulatory patients with obstructive sleep apnea // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2018. – № 31 (6). – P. 700–706. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000661>.
 21. Nagappa M., Wongb J., Singhb M. et al. An update on the various practical applications of the STOP-Bang questionnaire in anesthesia, surgery, and perioperative medicine // *Co Anesth.* – 2017. – № 30 (1). – P. 118–125. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000426>.
 22. Park J. G., Ramar K., Olson E. J. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – № 86 (6). – P. 549–554. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0810>.
 23. Pereira H., Xará D., Mendonca J. et al. Patients with a high risk for obstructive sleep apnea syndrome: Postoperative respiratory complications // *Rev. Port. Pneumol.* – 2013. – № 19 (4). – P. 144–151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.01.003>.
 24. Raaff C. L., Gorter-Stam M. A. W., Vries N. et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: A consensus guideline, Surgery for Obesity and Related Diseases. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.022>.
 25. Ramachandran S. K., Thompson A., Pandit J. J. et al. Retrospective observational evaluation of postoperative oxygen saturation levels and associated postoperative respiratory complications and hospital resource utilization // *PLoS One.* – 2017. – № 12 (5). – P. e0175408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175408>.
 26. Suen C., Ryan C. M., Mubashir T. et al. Sleep study and oximetry parameters for predicting postoperative complications in patients with OSA // *Chest.* – 2019. – № 155 (4). – P. 855–867. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.030>.
 - review and Bayesian meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Anesth. Analg.*, 2017, no. 125(4), pp. 1301–1308. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002344>.
 20. Nagappa M., Subramani Y., Chung F. Best perioperative practice in management of ambulatory patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Anaesth.*, 2018, no. 31(6), pp. 700–706. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000661>.
 21. Nagappa M., Wongb J., Singhb M. et al. An update on the various practical applications of the STOP-Bang questionnaire in anesthesia, surgery, and perioperative medicine. *Co Anesth.*, 2017, no. 30(1), pp. 118–125. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000426>.
 22. Park J.G., Ramar K., Olson E.J. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.*, 2011, no. 86(6), pp. 549–554. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0810>.
 23. Pereira H., Xará D., Mendonca J. et al. Patients with a high risk for obstructive sleep apnea syndrome: Postoperative respiratory complications. *Rev. Port. Pneumol.*, 2013, no. 19(4), pp. 144–151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.01.003>.
 24. Raaff C.L., Gorter-Stam M.A.W., Vries N. et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: A consensus guideline, Surgery for Obesity and Related Diseases. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.022>.
 25. Ramachandran S.K., Thompson A., Pandit J.J. et al. Retrospective observational evaluation of postoperative oxygen saturation levels and associated postoperative respiratory complications and hospital resource utilization. *PLoS One*, 2017, no. 12(5), pp. e0175408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175408>.
 26. Suen C., Ryan C.M., Mubashir T. et al. Sleep study and oximetry parameters for predicting postoperative complications in patients with OSA. *Chest*, 2019, no. 155(4), pp. 855–867. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.030>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: +7 (812) 338–66–00.

Скворцова Руфь Дмитриевна

врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением респираторной терапии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний. E-mail: dr.ruf12@gmail.com

Анисимова Кристина Александровна

врач-хирург хирургического отделения № 2. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru

Попова Кристина Айгаровна

врач-терапевт, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2. E-mail: dr.popovaka@gmail.com

Павлова Виктория Александровна

ординатор кафедры терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга. E-mail: ilingina@mail.ru

Куликов Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача клиники по терапии, руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики. E-mail: fd1med@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022. Phone: +7 (812) 338–66–00.

Ruf D. Skvortsova

Cardiologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Respiratory Therapy Department of the Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases. Email: dr.ruf12@gmail.com

Kristina A. Anisimova

Surgeon of Surgery Department no. 2. Email: anisimova-k-a@mail.ru

Kristina A. Popova

General Practitioner, Functional Diagnostics Specialist of Functional Diagnostics Department no. 2. Email: dr.popovaka@gmail.com

Viktoria A. Pavlova

Resident of Therapy Department with Training in Endocrinology, Cardiology, and Functional Diagnostics named after G.F. Lang. Email: ilingina@mail.ru

Aleksandr N. Kulikov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician of the Clinic for Therapy, Head of Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics. Email: fd1med@mail.ru

Василевский Дмитрий Игоревич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской хирургии.
E-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Dmitry I. Vasilevsky

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Surgery Department.
Email: vasilevsky1969@gmail.com

Баландов Станислав Георгиевич

кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим
отделением № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины.
E-mail: vesikaada@gmail.com

Stanislav G. Balandov

Candidate of Medical Sciences, Head of Surgery Department
no. 2 of Surgery and Emergency Care Research Institute.
Email: vesikaada@gmail.com

Зарипова Зульфия Абдулловна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: realzulya@mail.ru

Zulfia A. Zaripova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: realzulya@mail.ru

Рабик Юлия Дмитриевна

кандидат медицинских наук,
врач функциональной диагностики,
заведующая отделением функциональной диагностики № 2.
E-mail: fvd-lab2@yandex.ru

Yulia D. Rabik

Candidate of Medical Sciences,
Functional Diagnostics Specialist of Functional Diagnostics
Department no. 2.
Email: fvd-lab2@yandex.ru

Разумовская Татьяна Сергеевна

медицинский статистик отделения функциональной
диагностики № 2.
E-mail: fvd-lab2@yandex.ru

Tatiana S. Razumovskaya

Medical Statistician
of Functional Diagnostics Department no. 2.
Email: fvd-lab2@yandex.ru

Казаченко Александр Александрович

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
пропедевтики внутренних болезней.
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
Тел.: +7 (812) 292–32–63.
E-mail: kazachenko.alex@gmail.com

Aleksandr A. Kazachenko

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Propedeutics of Internal Diseases
Department.
6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044.
Phone: +7 (812) 292–32–63.
Email: kazachenko.alex@gmail.com



Сравнительная оценка эффективности вибрационных физиотерапевтических методов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств

А. А. ЕРЕМЕНКО, Т. П. ЗЮЛЯЕВА, Д. В. РЯБОВА, А. П. АЛФЕРОВА

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

РЕЗЮМЕ Осложнения со стороны системы дыхания у пациентов после кардиохирургических вмешательств встречаются в 20–30% случаев; многие из них связаны с неэффективной эвакуацией бронхального секрета в ранние сроки после операции.

Цель: сравнить эффективность и безопасность методов стимулирования эвакуации бронхального секрета с помощью осцилляторной РЕР-терапии, аппаратной стимуляции кашля механическим инсuffлятором-аспиратором и традиционного метода мануальной перкуссии грудной клетки в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. Проспективное исследование включало 120 кардиохирургических пациентов. Выделены 3 группы по 40 больных каждая в зависимости от вида применяемого респираторного воздействия после кардиохирургических операций. Распределение по группам проводили методом случайного отбора. Все процедуры выполняли через 10–12 ч после экстубации трахеи (спустя 15–20 ч после окончания операции) при дыхании воздухом. До процедуры и через 20 мин после нее оценивали эффективность отхождения мокроты, измеряли показатели газообмена и максимальную инспираторную емкость легких (МИЕЛ).

Результаты. Затруднения в эвакуации мокроты при кашле в ранние сроки после экстубации трахеи наблюдались у 86,7% больных. Проведение однократного сеанса как РЕР-терапии с помощью спиротренажера Acapella Duet (1-я группа), так и аппаратной стимуляции кашля с помощью осцилляторной компрессии грудной клетки аппаратом Comfort Cough Plus (2-я группа) приводило к улучшению пассажа мокроты, о чем свидетельствовало увеличение числа больных с продуктивным отхождением мокроты в 4,25 раза ($p < 0,0009$) и в 5,3 раза ($p < 0,0007$) соответственно. У пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось увеличение МИЕЛ (на 42,2 и 60,0% соответственно, $p = 0,000001$), различия между группами значимы. В контрольной, 3-й группе, при мануальной физиотерапии средний прирост МИЕЛ составил лишь 11,6%. Процедуры аппаратной респираторной терапии приводили к значимому улучшению показателей газообмена: увеличению SpO_2 в 1-й и 2-й группах ($p = 0,000009$ и $0,000001$ соответственно) и уменьшению доли пациентов с нарушением оксигенирующей функции легких ($SpO_2 < 92\%$) в 11 и 12 раз соответственно ($p < 0,01$). Наиболее значимые изменения показателей газообмена выявлены при использовании аппаратной стимуляции кашля инсuffлятором-аспиратором благодаря сочетанию осцилляторной компрессии грудной клетки с раздуванием легких. В группе контроля значимой динамики показателей газообмена не наблюдалось.

Вывод. Вибрационные методы стимулирования эвакуации бронхального секрета имеют значительные преимущества по сравнению с классическим мануальным массажем грудной клетки у кардиохирургических больных в ранние сроки после операции. Отмечено их положительное влияние на пассаж мокроты, вентилиционные показатели и оксигенирующую функцию легких. Наиболее выраженный эффект наблюдается при аппаратной стимуляции кашля механическим инсuffлятором-аспиратором. Отмечены хорошая переносимость процедур и отсутствие связанных с ними осложнений.

Ключевые слова: послеоперационная дыхательная недостаточность, кардиохирургические больные, аппаратная стимуляция кашля, осцилляторная РЕР-терапия, осцилляторная компрессия грудной клетки, максимальная инспираторная емкость, оксигенирующая функция легких

Для цитирования: Еременко А. А., Зюляева Т. П., Рябова Д. В., Алферова А. П. Сравнительная оценка эффективности вибрационных физиотерапевтических методов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 80–89. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89

Comparative Evaluation of Vibratory Physiotherapy Methods in the Early Period after Cardiac Surgery

A. A. EREMENKO, T. P. ZYULYAEVA, D. V. RYABOVA, A. P. ALFEROVA

Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT Postoperative respiratory complications in patients undergoing cardiac surgery occur in 20–30% cases, and the most of them can be associated with ineffective cough and bronchial mucus evacuation.

The objective. Comparative assessment of effectiveness and safety of methods for stimulating the evacuation of bronchial secretions using oscillatory РЕР-therapy (Acapella Duet), oscillatory chest compression insufflator-aspirator “Comfort Cough Plus”, and the traditional method of manual chest percussion in the early period after cardiac surgery.

Subjects and Methods. The prospective study included 120 cardiac surgery patients. They were divided into 3 groups (40 in each), depending on the type of the applied respiratory procedure. Distribution into groups was carried out by random selection. All procedures were performed 10–12 hours after tracheal extubation. Before the procedure and 20 minutes after it, the efficiency of sputum discharge was assessed, gas exchange indices on room air breathing and maximum inspiratory lung capacity (MILC) were measured.

Results. Ineffective bronchial mucus evacuating in the early period after tracheal extubation was observed in 86.7% of the patients. A single procedure of both РЕР-therapy (Group 1) and mechanical cough stimulation (Group 2) led to improved sputum passage, as evidenced by an increase in the number of patients with productive cough by 4.25 times ($p < 0.0009$) and 5.3 times ($p < 0.0007$), respectively. In patients of Groups 1 and 2, an increase in MILC was observed (by 42.2% and 60.0%, respectively, $p = 0.000001$), the difference between the groups was statistically significant. In Control Group 3, with manual physiotherapy, the average increase in MILC was only 11.6%. Mechanical respiratory therapy procedures led to significant improvement in gas exchange variables, as evidenced by an increase in SpO_2 in Groups 1 and 2 ($p = 0.000009$ and 0.000001 , respectively) and a decrease in the proportion of patients with impaired oxygenating lung function (SpO_2 below 92%) by 11 and 12 times, respectively ($p < 0.01$). The most significant changes were revealed in case of mechanical stimulation with aspirator-insufflator due to combination of two methods (oscillatory chest compression and lung inflation). In Control Group, no significant changes of gas exchange variables were observed.

Conclusion: Mechanical vibratory methods for stimulating the bronchial secretion evacuation have significant advantages over classical manual chest massage in patients after cardiac surgery. Their positive effect on sputum passage, ventilatory parameters and gas exchange was noted, and the most pronounced effect was observed after oscillatory chest compression with insufflator-aspirator. The procedures were well tolerated and there were no complications associated with them.

Key words: postoperative respiratory failure, cardiac surgery patients, mechanical cough stimulation, oscillatory PEP-therapy, oscillatory chest compression, maximum inspiratory capacity, blood oxygenation

For citations: Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., Ryabova D.V., Alferova A.P. Comparative evaluation of vibratory physiotherapy methods in the early period after cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P.80-89. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89

Для корреспонденции:

Зюльева Татьяна Петровна
E-mail: zyulyaeva@mail.ru

Correspondence:

Tatiana P. Zyulyaeva
Email: zyulyaeva@mail.ru

Кардиохирургические операции часто сопровождаются развитием ряда респираторных осложнений в послеоперационном периоде, что может быть причинами, приводящими к увеличению периода пребывания больных в стационаре, повышению экономических затрат на лечение и летальности. Осложнения со стороны системы дыхания связывают непосредственно с оперативным вмешательством (механическая травма легкого, нарушение целостности каркаса грудной клетки, возможное повреждение диафрагмального нерва, вскрытие и дренирование плевральных полостей, болевой синдром), с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), одноклоночной вентиляции при определенных видах кардиохирургических вмешательств, с развитием вентилятор-ассоциированных пневмоний, с обострениями исходной патологии бронхолегочной системы [1, 14, 15, 17, 19]. Все вышперечисленное часто приводит к уменьшению дыхательных объемов, развитию ателектазов, нарушению дренажной функции бронхов, что способствует прогрессированию дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, частота развития которой у кардиохирургических больных может достигать 20% и более [1, 12, 19, 23]. Снижению частоты послеоперационных легочных осложнений и продолжительности пребывания пациентов в стационаре способствует применение различных методов тренировки дыхательных мышц, которые для большей эффективности используются как до операции, так и в послеоперационном периоде в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Для этой цели применяется традиционный метод мануальной перкуссии грудной клетки с вербальной стимуляцией кашля, однако он требует существенных физических затрат, специального обучения медицинского персонала данной методике, является оператор-зависимым, нуждается во введении в штат ОРИТ специалистов по массажу, лечебной физкультуре [8, 26].

В настоящее время для улучшения дренажной функции трахеобронхиального дерева применяют специальные приспособления и аппараты, такие как побудительная и нагрузочная спирометрия, осцилляторная РЕР-терапия, вибрационный массаж аппаратами, генерирующими виброакустический сигнал, надувными жилетами, передающими осцил-

ляторные колебания. Вышеописанные технологии направлены на облегчение клиренса дыхательных путей и улучшение функции легких в различных клинических условиях [2, 20, 22, 27]. По данным литературы, эти методы с хорошим эффектом широко применяются в терапевтической практике у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, муковисцидозом, бронхиальной астмой, однако использование данных методик у кардиохирургических пациентов в литературе освещается крайне недостаточно, в связи с чем данная проблема остается актуальной и требует дальнейшего изучения [25, 28, 29].

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность вибрационных методов стимулирования эвакуации бронхиального секрета с помощью осцилляторной РЕР-терапии, аппаратной стимуляции кашля механическим инсuffлятором-аспиратором и традиционного метода мануальной перкуссии грудной клетки в ранние сроки после кардиохирургических операций.

Материал и методы

Работа выполнена на основании сравнительного анализа результатов трех исследований (всего 120 пациентов после плановых кардиохирургических операций, реконструктивных вмешательств на аорте, ее ветвях, проведенных в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» в 2020–2021 гг.). Больные разделены на 3 группы по 40 человек в зависимости от вида применяемого респираторного воздействия. Исследование – проспективное одноцентровое. Формирование групп проводили методом случайного отбора. Необходимое наименьшее число пациентов для 3 групп исследования (117 человек) определено по программе G-Power 3.1 [11] (вероятность ошибки 1-го рода – 0,05 при заданной мощности исследования 80%). Критерии включения: возраст более 18 лет, самостоятельное дыхание после экстубации трахеи, возможность поддержания адекватного газообмена на фоне ингаляции кислорода, ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом, адекватное обезболивание (≤ 2 баллов) по 10-балльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ).

Критерии исключения: необходимость проведения ИВЛ, неинвазивной масочной вентиляции лег-

ких или высокопоточной оксигенотерапии, острое нарушение мозгового кровообращения, шок различной этиологии, продолжающееся кровотечение, экстракорпоральные методы детоксикации, любые нервно-мышечные заболевания, пневмоторакс, гидро- или гемоторакс. Распределение пациентов всех групп по видам оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

Во время хирургического вмешательства общую анестезию проводили на основе сбалансированной многокомпонентной анестезии (пропофол, мидазолам, кетамин, фентанил, севофлуран). Поддержание миоopleгии осуществляли дробным введением пипекурония бромид.

С целью защиты миокарда использовали кровяную кардиopleгию или раствор «Кустодиол». Большинству больных операции проведены с искусственным кровообращением в условиях нормотермии или умеренной гипотермии. Пациентам при реконструктивных вмешательствах на дуге аорты операции выполняли в условиях гипотермии, циркуляторного ареста и антеградной перфузии головного мозга. В 1-ю группу включены пациенты ($59,2 \pm 9,4$ года), у которых применяли PER-терапию с помощью прибора Acapella (Acapella DH Green, Smith Medical ASD, США). Тренажер Acapella DH Green состоит из пластикового стакана, внутрь которого помещено вибрационное устройство, создающее на выдохе обратную пульсирующую волну частотой 12–16 Гц, резонирующую с колебанием ресничек внутри мелких бронхов. Пациент под контролем врача в положении сидя производил 3 максимальных глубоких вдоха с 8-секундной задержкой на высоте вдоха для максимальной экскурсии диафрагмы и вентиляции нижних отделов. Далее пациент выполнял 10–15 глубоких вдохов и выдохов. Продолжительность сеанса составляла в среднем около 10 мин. Цикл заканчивался кашлем и выделением мокроты.

Во 2-ю группу вошли больные ($55,8 \pm 14,2$ года), у которых в качестве респираторной терапии применяли инсуффлятор-аспиратор механический Comfort Cough Plus (Комфортный кашель плюс) производства компании Seol Pacific Corporation, Корея. Устройство нацелено на лучшее отхождение

бронхиального секрета после применения перкуссионного жилета и инициации кашлевого усилия за счет резкой смены положительного давления в дыхательных путях на отрицательное. Сеанс проводили по следующей методике: на грудную клетку пациента надевался перкуссионный жилет, устанавливались следующие параметры при работе в перкуссионном режиме: f (частота вдохов в минуту) – 600, Ip (заданное значение давления вдоха) +60 см H₂O, время 5 мин. Затем к лицу пациента прикладывалась лицевая маска, устанавливались следующие параметры в автоматическом режиме: Ep (давление выдоха) – 20 см H₂O, Ip (давление вдоха) +20 см H₂O, TE (время выдоха) 1,5 с, TI (время вдоха) 1,5 с, TP (время паузы) 1,5 с, HIGH – мгновенный поток вдоха. Время с данными параметрами составляло 2 мин, затем производили изменение Ep – 40 см H₂O и Ip +40 см H₂O, и также спустя 2 мин параметры становились следующими: Ep – 60 см H₂O и Ip +60 см H₂O.

В 3-ю, контрольную группу, включены пациенты ($58,9 \pm 12,4$ года), которым в качестве респираторной терапии проводили классический мануальный массаж грудной клетки с перкуссией и вербальной стимуляцией кашля на фоне компрессий грудной клетки общей длительностью 15 мин.

Все процедуры выполняли через 10–12 ч после экстубации трахеи (спустя 15–20 ч после окончания операции) при дыхании воздухом.

Перед проведением сеанса пациентам каждой группы предлагали оценить выраженность болевого синдрома по ВАШ. При количестве баллов более 2 выполняли обезболивание по принятой в отделении схеме препаратами, не влияющими на функцию дыхания (парацетамол в дозе 1 г внутривенно, 50–100 мг трамадола внутривенно или 100 мг кетопрофена внутримышечно). Для оценки эффективности применяемых методик в каждой группе перед сеансом и через 20 мин после его окончания при дыхании воздухом регистрировали следующие показатели артериальной крови: pH, насыщение крови кислородом по пульсоксиметру и в артериальной крови, уровень парциального давления кислорода и углекислоты (SpO₂, SaO₂, PaO₂, PaCO₂ соответственно), по общепринятым

Таблица 1. Распределение больных по видам оперативного вмешательства

Table 1. Distribution of patients as per types of surgery

Группы / виды операций	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 40	3-я группа, n = 40	p
Протезирование клапанов сердца в сочетании с септальной миоэктомией	13	14	15	> 0,05
Реваскуляризация миокарда в сочетании с протезированием клапанов сердца	13	12	13	> 0,05
Реконструктивные операции на аорте	9	11	9	> 0,05
Ушивание дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки	3	-	1	> 0,05
Прочие с искусственным кровообращением	2	3	2	> 0,05
Итого	40	40	40	

формулам рассчитывали PaO_2/FiO_2 (отношение уровня парциального давления кислорода к фракции вдыхаемого кислорода – индекс p/f), $P(A-a)O_2$ – альвеолярно-артериальную разницу по кислороду, Q_s/Q_t – внутрилегочное шунтирование крови. Эффективность отхождения мокроты до и после сеанса оценивали в баллах: 0 – отсутствие или скудное отхождение мокроты, 1 – продуктивное поступление мокроты. Кроме того, перед проведением сеансов стимуляции кашля и через 20 мин после нее измеряли максимальную инспираторную емкость легких (МИЕЛ). Данное измерение проводили по ранее описанной И. А. Козловым и др. технологии [3] с помощью побудительного спирометра Coach-2 (фирмы Smiths Medical, США). Методика проведения спирометрии: пациент делает полный выдох, затем берет в рот загубник, далее медленно делает максимально глубокий вдох, далее – выдох в атмосферу, затем – снова максимальный вдох. Это измерение проводили трижды, вычисляли средний показатель МИЕЛ. Регистрировали любые нежелательные явления в связи с проведением процедуры.

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10.0 (разработчик – Stat Soft, Inc.). Полученные в ходе исследования результаты оценены согласно закону нормального распределения в соответствии с критерием Шапиро – Уилка. Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, производили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и 10-го и 90-го перцентилей. Статистическую значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение между группами, оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F с поправкой на множественные сравнения Бонферрони. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты

У подавляющего большинства пациентов всех групп (86,7%) до стимуляции кашля зафиксировано плохое отхождение мокроты. После процедуры отхождение мокроты значительно улучшилось, о чем свидетельствовал статистически значимый рост числа больных с продуктивным кашлем (табл. 2).

Наибольшее положительное воздействие выявлено при использовании механического инсусфлятор-аспиратора – количество пациентов с продуктивным отхождением мокроты возросло в 5,3 раза ($p < 0,0007$). После проведения сеанса РЕР-терапии прибором Asapella этот показатель также значительно увеличился в 4,25 раза ($p < 0,0009$) со статистической значимостью различий между группами ($p < 0,001$). В контрольной группе статистически значимых изменений после сеанса не получено. Средний показатель МИЕЛ до физиотерапевтических процедур находился на уровне 900–1 000 мл (табл. 3). Однако более чем у половины пациентов этот показатель был в диапазоне низких значений (200–800 мл), что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания, и только у 15,8% больных он составлял более 1 500 мл. Сеанс аппаратной респираторной терапии у пациентов 1-й и 2-й групп сопровождался значимым увеличением МИЕЛ (на 42,2 и 60,0% соответственно, $p = 0,000001$). Наибольший прирост МИЕЛ после сеанса отмечен во 2-й группе с высокой значимостью различий по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$). Число больных, имеющих МИЕЛ 1 500 мл и более, возросло в 1-й группе в 2,1 раза ($p < 0,01$) и в 2,2 раза ($p < 0,01$) во 2-й группе. В контрольной группе средний прирост МИЕЛ после сеанса составил лишь 11,6%, а у 23 (57,5%) из 40 пациентов прирост находился в диапазоне 50–150 мл, что статистически значимо отличается от вышеописанных изменений у больных двух других групп ($p < 0,001$). Исходные показатели газообмена до сеанса респираторной терапии во всех группах показали, что медианы таких показателей, как SpO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, находились в пределах нормальных значений (табл. 3). Лишь у 12,7% (7 пациентов) индекс p/f был ниже 300 мм рт. ст. По сравнению с 1-й и 3-й группами величина SpO_2 во 2-й группе статистически значимо выросла после сеанса ($p = 0,017$), так же как и прирост данного показателя по сравнению с 1-й группой ($p = 0,04$). $PaCO_2$ после сеанса во 2-й группе статистически значимо снизилось по абсолютной

Таблица 2. Продуктивное отхождение мокроты в послеоперационном периоде при проведении различных методов респираторной терапии у кардиохирургических больных (число больных, % от общего количества)

Table 2. Productive evacuation of sputum in the postoperative period when different methods of respiratory therapy are used in cardiac surgery patients (number of patients, % of the total number)

Параметры	1-я группа, $n = 40$	2-я группа, $n = 40$	3-я группа, $n = 40$
Продуктивное отхождение мокроты до сеанса	4 (10,0%)	6 (15,0%)	6 (15,0%)
Продуктивное отхождение мокроты после сеанса	17 (42,5%) $p = 0,0009$	32 (80,0%) $p = 0,0007$	7 (17,5%) $p = 0,56$

Таблица 3. Сравнительная характеристика некоторых показателей газообмена и параметров внешнего дыхания при проведении различных методов респираторной терапии (медиана, 10-й и 90-й процентиля или $M \pm SD$)Table 3. Comparative characteristics of some gas exchange parameters and external respiration parameters during different methods of respiratory therapy (median, 10th and 90th percentiles or $M \pm SD$)

Параметры	Acapella, 1-я группа, $n = 40$	Comfort Cough Plus, 2-я группа, $n = 40$	Контроль, 3-я группа, $n = 40$	p по ср. Δ
МИЕЛ, мл до после	900 (475–1 650) 1 200 (600–2 500) Ср. $\Delta = 358,7$ $p = 0,000001$	1 000 (500–1 750) 1 600 (1 400–2 800) Ср. $\Delta = 651,2$ $p = 0,000001$	700 (400–1 100) 776 $\pm$ 249 Ср. $\Delta = 82,5$ $p = 0,007$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
SpO ₂ , % до после	93,1 $\pm$ 2,2 94,9 $\pm$ 1,8 Ср. $\Delta = 1,825$ $p = 0,000009$	92,0 $\pm$ 3,4 96,0 $\pm$ 2,4 Ср. $\Delta = 3,5$ $p = 0,000001$	95 (91,9–97,0) 94,5 (91,0–97,1) Ср. $\Delta = 0,075$ $p = 0,667$	$p_{1-2} = 0,013$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
PaCO ₂ , мм рт. ст. до после	37,75 $\pm$ 2,99 37,78 $\pm$ 3,28 Ср. $\Delta = 0,025$ $p = 0,95$	38,1 $\pm$ 3,4 36,1 $\pm$ 3,5 Ср. $\Delta = -1,925$ $p = 0,00048$	38 (34,0–42,1) 37,50 $\pm$ 3,26 Ср. $\Delta = -0,975$ $p = 0,053$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,376$ $p_{2-3} = 0,141$
PaO ₂ , мм рт. ст. до после	72,68 $\pm$ 7,90 71,98 $\pm$ 7,80 Ср. $\Delta = -0,7$ $p = 0,617$	74,4 $\pm$ 10,2 74,9 $\pm$ 10,9 Ср. $\Delta = 0,55$ $p = 0,86$	73,30 $\pm$ 9,99 72,9 $\pm$ 11,4 Ср. $\Delta = -0,35$ $p = 0,805$	$p_{1-2} = 0,891$ $p_{1-3} = 0,966$ $p_{2-3} = 0,952$
SaO ₂ , % до после	94,9 $\pm$ 1,7 94,6 $\pm$ 2,3 Ср. $\Delta = -0,3475$ $p = 0,264$	94,5 $\pm$ 3,2 95,6 $\pm$ 2,9 Ср. $\Delta = 1,0175$ $p = 0,017$	95,7 (91,1–98,6) 96,3 (91,5–98,2) Ср. $\Delta = -0,2$ $p = 0,894$	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,112$ $p_{2-3} = 0,904$
Qsp/Qt, % до после	13,5 $\pm$ 5,6 13,9 $\pm$ 5,7 Ср. $\Delta = 0,4275$ $p = 0,607$	16,9 $\pm$ 9,1 16,3 $\pm$ 7,8 Ср. $\Delta = -0,5925$ $p = 0,55$	13,70 $\pm$ 8,82 13,20 $\pm$ 8,07 Ср. $\Delta = -0,4275$ $p = 0,688$	$p_{1-2} = 0,965$ $p_{1-3} = 0,803$ $p_{2-3} = 0,972$
Индекс р/і, мм рт. ст. до после	348,6 $\pm$ 36,2 341,9 $\pm$ 36,4 Ср. $\Delta = -6,75$ $p = 0,287$	353,3 $\pm$ 47,4 357,0 $\pm$ 52,1 Ср. $\Delta = 0$ $p = 0,861$	350,0 $\pm$ 47,2 349,0 $\pm$ 53,4 Ср. $\Delta = -1,825$ $p = 0,791$	$p_{1-2} = 0,600$ $p_{1-3} = 0,878$ $p_{2-3} = 0,912$
P(A-O ₂), мм рт. ст. до после	0,70 $\pm$ 0,12 0,65 $\pm$ 0,13 Ср. $\Delta = -0,075$ $p = 0,06$	0,72 $\pm$ 0,09 0,73 $\pm$ 0,10 Ср. $\Delta = 0,025$ $p = 0,8$	0,71 $\pm$ 0,09 0,69 $\pm$ 1,10 Ср. $\Delta = 1$ $p = 0,138$	$p_{1-2} = 0,353$ $p_{1-3} = 0,522$ $p_{2-3} = 0,958$

Примечание: p – достоверность различий внутри групп до и после проведения сеанса, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой, 1-й и 3-й группой, 2-й и 3-й группой соответственно по среднему приросту значений (Ср. Δ)

величине ($p = 0,00048$), отмечено также достоверное снижение Δ ср. по сравнению с 1-й группой ($p = 0,04$). Индексы r/i , Qs/Qt до и после сеанса во всех группах значимо не изменились.

Альвеолярно-артериальная разница по кислороду также статистически значимо не изменилась во всех группах. Только у 3 (3,75%) пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось снижение данного показателя в среднем на 60%, при этом у них отмечался значительный (более чем в 3 раза) прирост МИЕЛ. После сеанса выявлено статистически значимое увеличение SpO₂ в 1-й и 2-й группах ($p = 0,000009$ и $p = 0,000001$ соответственно) по сравнению с контрольной, а прирост данного показателя во 2-й группе оказался статистически значимо выше, чем в 1-й ($p < 0,001$). Наибольшие изменения в ча-

стоте встречаемости пациентов с SpO₂ ниже 92% до и после проведения сеанса выявлены у больных 1-й и 2-й групп (рис.). Так в 1-й группе после проведения сеанса стимуляции кашля число больных с SpO₂ < 92% статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилось в 11 раз – с 11 (27,5%) до 1 (2,5%) пациента, во 2-й группе снизилось в 12 раз – с 12 (30%) до 1 (2,5%) больного, $p < 0,001$, однако различия между этими группами были незначимыми ($p = 0,096$). В контрольной группе число больных с SpO₂ менее 92% до и после сеанса значимо не изменилось.

Обсуждение результатов

Улучшение дренажной функции бронхиального дерева и направленная на это стимуляция кашля у

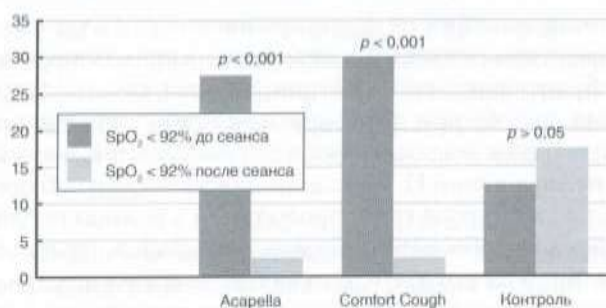


Рис. Частота встречаемости нарушения оксигенирующей функции легких (%) до и после стимуляции кашля у пациентов с использованием различных видов респираторной терапии по сравнению с контрольной группой

Fig. Frequency of pulmonary oxygenation function impairment (%) before and after cough stimulation in patients using different types of respiratory therapy compared with Control Group

кардиохирургических пациентов – обязательное условие их ранней активизации после операций. В настоящее время появляются новые методики, аппаратура, способствующие восстановлению дренажной функции легких и улучшению газообмена. В литературе выделяют несколько методов, направленных на очищение дыхательных путей у пациентов с усиленной продукцией мокроты и бронхообструктивным синдромом. К их числу относится побудительная спирометрия, которая оказывает положительное влияние на оксигенирующую функцию легких пациентов, увеличивает эффективность профилактики и лечения ателектазирования легочной ткани после различных оперативных вмешательств, прежде всего кардиохирургических и торакальных [3, 6, 18]. Достаточно новым подходом является виброакустический массаж, основанный на воздействии на легочную ткань звукового сигнала различной частоты. Лечебный эффект аппарата обусловлен тремя основными механизмами: улучшением дренажа бронхов, рекрутированием альвеол и улучшением вентиляционно-перфузионных соотношений в легких. В литературе имеется сообщение о первых успешных результатах применения этого метода у кардиохирургических больных [2, 4]. Вибрационная терапия с использованием положительного давления на выдохе (PEP-терапия) была разработана и введена в клиническую практику в качестве альтернативы обычной физиотерапии [13], а устройства с вибрационным компонентом достаточно широко применяются для лечения пациентов с заболеваниями органов дыхания, тренировки дыхания в послеоперационном периоде. Клинические исследования показали улучшение трахеобронхиального клиренса и комфорта пациентов с помощью этих устройств по сравнению со стандартными методами [7]. Имеются также сообщения о применении для респираторной реабилитации внешних высокочастотных компрессионных устройств (жилетов) для очищения дыхательных

путей при помощи принудительных высокочастотных малоамплитудных колебаний грудной клетки (до 25 раз в секунду). Компрессор надувает жилет, быстро меняя в нем давление воздуха. За счет этого на грудную клетку пациента оказывается ритмичное сдавливающее воздействие, имитирующее естественные каплевые движения. В нескольких исследованиях [21, 29] сообщается, что такое устройство способствует улучшению пассажа мокроты при кашле у больных с хроническим фиброзом легких, стабилизации или улучшению оксигенирующей функции легких. Количество публикаций по применению вышеперечисленных методов у кардиохирургических больных очень ограничено, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить эффективность аппаратов респираторной физиотерапии и их место в профилактике и лечении респираторных осложнений.

В данной работе мы сравнили эффективность использования механического инсuffлятор-аспиратора, респираторной осцилляторной PEP-терапии с помощью Acapella DH Green и классического мануального массажа грудной клетки с перкуссией и вербальной стимуляцией кашля. Эффекты инсuffлятор-аспиратора достигаются за счет нескольких механизмов. На фоне перкуссии происходит мобилизация мокроты за счет дробления ее на более мелкие составляющие. На втором этапе используется лицевая маска, через которую создают колебания давления в дыхательных путях от положительного до отрицательного, что способствует расправлению коллабированных альвеол, а также воспроизводятся эффекты методов вспомогательной респираторной поддержки, таких как неинвазивная масочная вентиляция легких и высокопоточная оксигенотерапия. PEP-терапия основана на применении положительного давления на выдохе. В некоторых устройствах в дополнение к положительному давлению реализован эффект обратной осциллирующей волны, близкой к частоте колебания ресничек эпителия трахеобронхиального дерева, что улучшает мобилизацию и пассаж мокроты [10, 24].

В нашем исследовании использование как аспиратора-инсuffлятора, так и осцилляторной PEP-терапии с помощью Acapella способствовало расправлению альвеол и стимуляции каплевого толчка, что в итоге облегчало эвакуацию мокроты. Об увеличении объема вентилируемых участков легких косвенно может свидетельствовать полученный прирост максимальной инспираторной емкости легких. У обследованных пациентов всех групп до применения какого-либо метода стимуляции кашля в 54,2% случаев наблюдалось снижение МИЕЛ в диапазоне 200–800 мл, что может свидетельствовать о нарушении функции внешнего дыхания у кардиохирургических больных. После сеанса, даже при однократном его применении, статистически значимое увеличение МИЕЛ отмечено во всех группах, однако во 2-й группе прирост МИЕЛ был самым большим (Ср.Δ = 651,25 мл, $p < 0,001$),

что может свидетельствовать о наиболее высокой эффективности использования аспиратора-инсуффлятора. Следует отметить, что эффект применения осцилляторной РЕР-терапии был также достаточно высок, значимо отличаясь по приросту в сравнении с контрольной группой. Учитывая, что после сеанса в 1-й и 2-й группах, в отличие от контрольной, статистически значимо (в 4,25 и 5,3 раза соответственно) увеличилось число пациентов с продуктивным отхождением мокроты, можно говорить о положительном влиянии на ее пассаж. Эти эффекты близки к полученным при использовании виброжилетов и осцилляторной терапии с положительным давлением в конце выдоха (РЕР-терапии), помогающих откашливанию бронхиального секрета и способствующих стабилизации или улучшению оксигенирующей функции легких у пациентов различного профиля (хирургического, у больных с хронической бронхоэктатической болезнью и обструктивной болезнью легких) [9, 16, 22, 28]. Небольшие клинические исследования у больных после аортокоронарного шунтирования и торакальных операций показали улучшение трахеобронхиального клиренса и комфорта пациентов в результате РЕР-терапии по сравнению со стандартными методами физиотерапии, что достигается за счет прироста максимальной инспираторной емкости легких и увеличения насыщения крови кислородом и связано, скорее всего, с улучшением дренажной функции легких [2, 3, 5, 7]. Наше исследование продемонстрировало возможность использования данной методики у более широкого спектра кардиохирургических больных, в том числе после протезирования клапанов сердца и операций на торакоабдоминальном отделе аорты.

Стимуляция кашля с помощью инсуффлятора-аспиратора и осцилляторной РЕР-терапии у большинства больных сопровождалась улучшением оксигенирующей функции легких. Отмечался значительный прирост SpO_2 в этих группах после сеанса, в контрольной же группе улучшения оксигенации не произошло. Наиболее эффективной оказалась стимуляция кашля с применением инсуффлятора-аспиратора, о чем свидетельствует наибольший прирост SpO_2 и SaO_2 в артериальной крови с одновременным статистически значимым снижением $PaCO_2$ по сравнению с 1-й группой. Учитывая также, что число больных, имевших значения $SpO_2 < 92\%$, статистически значимо уменьшилось после сеанса в 1-й и 2-й группах в 11 и 12 раз соответственно ($p = 0,001$), можно говорить, что даже проведение однократного сеанса респираторной терапии обоими методами приводило к улучшению показателей внешнего дыхания и оксигенирующей функции легких. Этот эффект оказался наиболее выражен при использовании аспиратора-инсуффлятора.

Мы выявили, что проведение однократного мануального массажа с перкуссией грудной клетки, который требует значительных человеческих ресурсов и является оператор-зависимым, не оказало зна-

чимого влияния на функцию внешнего дыхания и параметры газообмена, несмотря на использование побудительной спирометрии, которая, как известно, сама по себе при многократном применении положительно влияет на газообменную функцию легких. В исследовании И. А. Козлова показано, что побудительная спирометрия, проводимая в раннем послеоперационном периоде, оказывает положительное влияние на показатели газообмена и внешнего дыхания, поскольку уменьшает частоту эпизодов снижения индекса r/f после операций с искусственным кровообращением, что может свидетельствовать о снижении микроателектазирования альвеол [3]. Можно предположить, что многократное проведение вибрационных методов воздействия в сочетании с побудительной спирометрией существенно повысит эффективность респираторной терапии и поможет сократить сроки реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования эффективности виброакустического массажа легких и других методов немедикаментозной респираторной реабилитации. Мы не зафиксировали ни одного нежелательного эффекта, связанного с использованием аспиратора-инсуффлятора и спиротренажера Asapella у кардиохирургических больных. Это дает основание полагать, что применяемые методы респираторной терапии обеспечивают безопасную мобилизацию секрета, не приводят к травмированию грудной клетки и послеоперационной раны.

Ограничения исследования. Авторы указывают на то, что в данном исследовании изучался однократный сеанс применения сравниваемых методов стимуляции пассажа бронхиального секрета, в то время как более показательным было бы их применение в течение нескольких суток с периодичностью 2–3 сеанса в сутки. Измерение максимальной инспираторной емкости с помощью побудительного спирометра отражает тенденцию в динамике данного показателя и не может быть признано прецизионным в сравнении со стандартными методиками прикроватной спирометрии. Однако в ранние сроки после экстубации трахеи проведение полноценного спирометрического обследования у большинства кардиохирургических пациентов невозможно в связи с тяжестью их состояния.

Выводы

1. Затруднения в эвакуации мокроты при кашле в ранние сроки после экстубации трахеи наблюдаются у 86,7% кардиохирургических больных. В отличие от контрольной группы, проведение однократного сеанса РЕР-терапии или физиотерапии с использованием аспиратора-инсуффлятора сопровождается значительным улучшением пассажа бронхиального секрета.

2. Наиболее значимые изменения показателей газообмена выявлены при использовании аспиратора-инсуффлятора, что подтверждается более выраженным

по сравнению с осцилляторной РЕР-терапией и контролем приростом максимальной инспираторной емкости легких, SpO_2 , PaO_2 при одновременном снижении $PaCO_2$, что может свидетельствовать об увеличении объема вентилируемых альвеол.

3. Процедуры, направленные на стимуляцию кашля (вибромассаж грудной клетки с помощью жилета и переменного давления в дыхательных путях, осцилляторная РЕР-терапия), все пациенты переносили удовлетворительно, осложнений и отказов от их выполнения не было.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Кашеринин И. Ю., Лалетин Д. А. и др. Распространенность и структура острой дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 4. – С. 19–26.
2. Еременко А. А., Зюльева Т. П., Калинин А. А. и др. Оценка эффективности виброакустического массажа легких при самостоятельном дыхании у пациентов после кардиохирургических операций // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 126–134.
3. Козлов И. А., Дзыбинская Е. В., Романов А. А. и др. Коррекция нарушения оксигенирующей функции легких при ранней активизации кардиохирургических больных // Общественная реаниматология. – 2009. – № 2. – С. 37–43.
4. Салухов В. В., Харитонов М. А., Макаревич А. М. и др. Опыт применения аппарата Bark Vibrolung в комплексном лечении внебольничной пневмонии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 51–58. doi: [10.17816/brmma63576](https://doi.org/10.17816/brmma63576).
5. Abhaya S., Mahadik A., Abhijit D. et al. The comparison between blow bottle positive expiratory pressure (BBPEP) device versus acapella on oxygenation and peak expiratory flow rate (PEFR) among patients with open heart surgery – a comparative study // IJCRT. – 2021. – P. 2320–2882. http://Users/Анестезиология/Downloads/Edited2105426_207175.pdf.
6. Agostini P., Singh S. Incentive spirometry following thoracic surgery: what should we be doing? // Physiotherapy. – 2009. – Vol. 95, № 2. – P. 76–82. doi: [10.1016/j.physio.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.physio.2008.11.003).
7. Alam M., Hussain S., Shehzad M. I. et al. comparing the effect of incentive spirometry with acapella on blood gases in physiotherapy after coronary artery bypass graft // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 2. doi: [10.7759/cureus.6851](https://doi.org/10.7759/cureus.6851).
8. Benningfield A., Jones A. Peri-operative chest physiotherapy for paediatric cardiac patients: a systematic review and meta-analysis // Physiotherapy. – 2018. – Vol. 104, № 3. – P. 51–263. doi: [10.1016/j.physio.2017.08.011](https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.011).
9. Cho Y. J., Ryu H., Lee J. et al. A randomised controlled trial comparing incentive spirometry with the Acapella® device for physiotherapy after thoracoscopic lung resectionsurgery // Anaesthesia. – 2014. – Vol. 69. – P. 891–898. doi: [10.1111/anae.12750](https://doi.org/10.1111/anae.12750).
10. Demchuk A., Chatburn R. Performance characteristics of positive expiratory pressure devices // Resp. Care. – 2021. – Vol. 66, № 3. – P. 482–493. doi: [10.4187/respcare.08150](https://doi.org/10.4187/respcare.08150).
11. Erdfielder E., Faul E., Buchner A. G. POWER: A general power analysis program. – 1996. – Vol. 28, № 1. – P. 1–11. doi: [10.3758/bf03203630](https://doi.org/10.3758/bf03203630).
12. Esmaili R., Nasiri E., Ghafari R. et al. Frequency rate of atelectasis in patients following coronary artery bypass graft and its associated factors at mazandaran heart center in 2013–2014 // Med. Arch. – 2015. – Vol. 69, № 2. – P. 72–76. doi: [10.5539/gjhs.v7n2p97](https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n2p97).
13. Gaskin L., Corey M., Shin J. et al. Long-term trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure // J. Pediatr. Pulmonol. – 1997. – Vol. 131. – P. 570–574.
14. Hassoun-Kheir N., Hussein K., Abboud Z. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia following cardiac surgery: case-control study // J. Hosp. Infect. – 2020. – Apr 10. – S0195-6701(20)30184-5. Epub ahead of print. PMID: 32283174. doi: [10.1016/j.jhin.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.009).
15. Laghnam D., Lê M. P., Srouf A. et al. Diaphragm paralysis after cardiac surgery: a frequent cause of post-operative respiratory failure // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2021. – Vol. 35, № 11. – P. 3241–3247. doi: [10.1053/j.jvca.2021.02.023](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.02.023).

REFERENCES

1. Bautin A.E., Kasherininov I.Yu., Laletin D.A. et al. Prevalence and causes of the postoperative acute respiratory failure in the cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2016, no. 4, pp. 19–26. (In Russ.)
2. Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., Kalinina A.A. et al. Evaluation of the effectiveness of vibroacoustic lung massage for spontaneous respiration in patients after cardiac surgery. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Khirurgiya. Journal Im Akad. B. V. Petrovskogo*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 126–134. (In Russ.)
3. Kozlov I.A., Dzybinskaya E.V., Romanov A.A. et al. Management of pulmonary oxygenation dysfunction in early activation of cardiac surgery patients. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2009, no. 2, pp. 37–43. (In Russ.)
4. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Makarevich A.M. et al. Experience of using Bark Vibrolung device in the complex treatment of community-acquired pneumonia. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 51–58. (In Russ.) doi: [10.17816/brmma63576](https://doi.org/10.17816/brmma63576).
5. Abhaya S., Mahadik A., Abhijit D. et al. The comparison between blow bottle positive expiratory pressure (BBPEP) device versus acapella on oxygenation and peak expiratory flow rate (PEFR) among patients with open heart surgery – a comparative study. *IJCRT*, 2021, pp. 2320–2882. http://Users/Анестезиология/Downloads/Edited2105426_207175.pdf.
6. Agostini P., Singh S. Incentive spirometry following thoracic surgery: what should we be doing? *Physiotherapy*, 2009, vol. 95, no. 2, pp. 76–82. doi: [10.1016/j.physio.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.physio.2008.11.003).
7. Alam M., Hussain S., Shehzad M.I. et al. comparing the effect of incentive spirometry with acapella on blood gases in physiotherapy after coronary artery bypass graft. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 2. doi: [10.7759/cureus.6851](https://doi.org/10.7759/cureus.6851).
8. Benningfield A., Jones A. Peri-operative chest physiotherapy for paediatric cardiac patients: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 2018, vol. 104, no. 3, pp. 51–263. doi: [10.1016/j.physio.2017.08.011](https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.011).
9. Cho Y.J., Ryu H., Lee J. et al. A randomised controlled trial comparing incentive spirometry with the Acapella® device for physiotherapy after thoracoscopic lung resectionsurgery. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, pp. 891–898. doi: [10.1111/anae.12750](https://doi.org/10.1111/anae.12750).
10. Demchuk A., Chatburn R. Performance characteristics of positive expiratory pressure devices. *Resp. Care*, 2021, vol. 66, no. 3, pp. 482–493. doi: [10.4187/respcare.08150](https://doi.org/10.4187/respcare.08150).
11. Erdfielder E., Faul E., Buchner A.G. POWER: A general power analysis program. 1996, vol. 28, no. 1, pp. 1–11. doi: [10.3758/bf03203630](https://doi.org/10.3758/bf03203630).
12. Esmaili R., Nasiri E., Ghafari R. et al. Frequency rate of atelectasis in patients following coronary artery bypass graft and its associated factors at mazandaran heart center in 2013–2014. *Med. Arch.*, 2015, vol. 69, no. 2, pp. 72–76. doi: [10.5539/gjhs.v7n2p97](https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n2p97).
13. Gaskin L., Corey M., Shin J. et al. Long-term trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure. *J. Pediatr. Pulmonol.*, 1997, vol. 131, pp. 570–574.
14. Hassoun-Kheir N., Hussein K., Abboud Z. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia following cardiac surgery: case-control study. *J. Hosp. Infect.*, 2020, Apr 10, S0195-6701(20)30184-5. Epub ahead of print. PMID: 32283174. doi: [10.1016/j.jhin.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.009).
15. Laghnam D., Lê M.P., Srouf A. et al. Diaphragm paralysis after cardiac surgery: a frequent cause of post-operative respiratory failure. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2021, vol. 35, no. 11, pp. 3241–3247. doi: [10.1053/j.jvca.2021.02.023](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.02.023).

16. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2017. - Vol. 27. - P. 9-13. doi.org/10.1002/14651858.CD011699.pub2.
17. Ma L., Huang Y. Phrenic nerve injury is a differential diagnosis of hypoxemia after video-assisted thoracoscopic thymectomy: 2 cases report and literature review // *Chinese Med. Sci. J.* - 2020. - T. 35, № 2. - P. 191-194. doi.org/10.24920/003648.
18. Manapunsopce S., Manapunsopce S., Thanakiatpinyo T. et al. Effectiveness of incentive spirometry on inspiratory muscle strength after coronary artery bypass graft surgery // *Heart Lung and Circulation.* - 2019. - Vol. 29. - № 8. - P. 1180-1186. doi.org/10.1016/j.hlc.2019.09.009.
19. Mathis M.R., Duggal N.M., Likosky D.S. et al. Intraoperative mechanical ventilation and postoperative pulmonary complications after cardiac surgery // *Anesthesiology.* - 2019. - Vol. 131. - P. 1046-1062. doi.org/10.1097/ALN.0000000000002909.
20. Morgan S.E., Mosakowski S., Giles B.L. et al. Variability in expiratory flow requirements among oscillatory positive expiratory pressure devices // *Can. J. Respir. Ther.* - 2020. - Vol. 56. - P. 7-10. doi.org/10.29390/cjrt-2019-025.
21. Nicolini A., Cardini E., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis // *BMC Pulm. Med.* - 2013. - Vol. 13, № 1. doi.org/10.1186/1471-2466-13-21.
22. Pieczkowski S.M., de Oliveira A.L. et al. Positive expiratory pressure in postoperative cardiac patients in intensive care: A randomized controlled trial // *Clin. Rehabilitation.* - 2020. - Vol. 35, № 5. - P. 681-691. doi.org/10.1177/0269215520972701.
23. Saffari N.H., Nasiri E., Mousavinasab S.N. et al. Frequency rate of atelectasis in patients following coronary artery bypass graft and its associated factors at Mazandaran Heart Center in 2013-2014 // *Glob. J. Health Sci.* - 2015. - Vol. 7, № 7. - P. 97-105. doi.org/10.5455/medarh.2015.69.72-76.
24. Santos M., Milross M., Eisenhuth J. et al. Pressures and oscillation frequencies generated by bubble-positive expiratory pressure devices // *Resp. Care.* - 2017. - Vol. 62, № 4. - P. 444-450. doi.org/10.4187/respcare.05164.
25. Stephen M., Bondalapati P., Megally M. et al. positive expiratory pressure therapy with and without oscillation and hospital length of stay for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 2553-2561. doi.org/10.2147/COPD.S213546.
26. Subin S., Aaron P. Chest Physiotherapy or Techniques in Cardio-pulmonary Physiotherapy? // *J. Physiother.* - 2021. - Vol. 1, № 2. - P. 39-42. http://C:/Users/Анестезиологи/Downloads/RJPT_Article6_SubinSJuly_2021_V1_Issue2_39-42.pdf.
27. Tse J., Wada K., Wang Y. et al. Impact of oscillating positive expiratory pressure device use on post-discharge hospitalizations: a retrospective cohort study comparing patients with copd or chronic bronchitis using the aerobika and acapella devices // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2020. - Vol. 15. - P. 2527-2538. doi.org/10.2147/COPD.S256866.
28. Van E.H., Dunn D.K., McNinch N.J. et al. Evaluation of functional characteristics of 4 oscillatory positive pressure devices in a simulated cystic fibrosis model // *Respir. Care.* - 2017. - Vol. 62, № 4. - P. 451-458. doi.org/10.4187/respcare.04570.
29. Wheatley C.M., Baker S.E., Daines C.M. et al. Influence of the Vibrating Acoustical Percussor on pulmonary function and sputum expectoration in individuals with cystic fibrosis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* - 2018. - Vol. 12. - P. 1-15. doi.org/10.1177/1753466618770997.
16. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, vol. 27, pp. 9-13. doi.org/10.1002/14651858.CD011699.pub2.
17. Ma L., Huang Y. Phrenic nerve injury is a differential diagnosis of hypoxemia after video-assisted thoracoscopic thymectomy: 2 cases report and literature review. *Chinese Med. Sci. J.*, 2020, vol. 35, no. 2, pp. 191-194. doi.org/10.24920/003648.
18. Manapunsopce S., Manapunsopce S., Thanakiatpinyo T. et al. Effectiveness of incentive spirometry on inspiratory muscle strength after coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung and Circulation.*, 2019, vol. 29, no. 8, pp. 1180-1186. doi.org/10.1016/j.hlc.2019.09.009.
19. Mathis M.R., Duggal N.M., Likosky D.S. et al. Intraoperative mechanical ventilation and postoperative pulmonary complications after cardiac surgery. *Anesthesiology.*, 2019, vol. 131, pp. 1046-1062. doi.org/10.1097/ALN.0000000000002909.
20. Morgan S.E., Mosakowski S., Giles B.L. et al. Variability in expiratory flow requirements among oscillatory positive expiratory pressure devices. *Can. J. Respir. Ther.*, 2020, vol. 56, pp. 7-10. doi.org/10.29390/cjrt-2019-025.
21. Nicolini A., Cardini E., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm. Med.*, 2013, vol. 13, no. 1. doi.org/10.1186/1471-2466-13-21.
22. Pieczkowski S.M., de Oliveira A.L. et al. Positive expiratory pressure in postoperative cardiac patients in intensive care: A randomized controlled trial. *Clin. Rehabilitation.*, 2020, vol. 35, no. 5, pp. 681-691. doi.org/10.1177/0269215520972701.
23. Saffari N.H., Nasiri E., Mousavinasab S.N. et al. Frequency rate of atelectasis in patients following coronary artery bypass graft and its associated factors at Mazandaran Heart Center in 2013-2014. *Glob. J. Health Sci.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 97-105. doi.org/10.5455/medarh.2015.69.72-76.
24. Santos M., Milross M., Eisenhuth J. et al. Pressures and oscillation frequencies generated by bubble-positive expiratory pressure devices. *Resp. Care.*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 444-450. doi.org/10.4187/respcare.05164.
25. Stephen M., Bondalapati P., Megally M. et al. positive expiratory pressure therapy with and without oscillation and hospital length of stay for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.*, 2019, vol. 14, pp. 2553-2561. doi.org/10.2147/COPD.S213546.
26. Subin S., Aaron P. Chest Physiotherapy or Techniques in Cardio-pulmonary Physiotherapy? *J. Physiother.*, 2021, vol. 1, no. 2, pp. no. 42. C:/Users/Анестезиологи/Downloads/RJPT_Article6_SubinSJuly_2021_V1_Issue2_39-42.pdf.
27. Tse J., Wada K., Wang Y. et al. Impact of oscillating positive expiratory pressure device use on post-discharge hospitalizations: a retrospective cohort study comparing patients with copd or chronic bronchitis using the aerobika and acapella devices. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2020, vol. 15, pp. 2527-2538. doi.org/10.2147/COPD.S256866.
28. Van E.H., Dunn D.K., McNinch N.J. et al. Evaluation of functional characteristics of 4 oscillatory positive pressure devices in a simulated cystic fibrosis model. *Respir. Care.*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 451-458. doi.org/10.4187/respcare.04570.
29. Wheatley C.M., Baker S.E., Daines C.M. et al. Influence of the Vibrating Acoustical Percussor on pulmonary function and sputum expectoration in individuals with cystic fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2018, vol. 12, pp. 1-15. doi.org/10.1177/1753466618770997.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»,
19991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
Тел.: 8 (499) 246-58-81.

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии II.

E-mail: aerechenko54@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky Russian Research Center of Surgery,
2, Abrikosovskiy Lane,
Moscow, 19991.
Phone: +7 (499) 246-58-81.

Aleksandr A. Eremenko

Correspondent Member of RAS, Professor,
Doctor of Medical Sciences, Head of Intensive Care
Department II.

Email: aerechenko54@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Зюльева Татьяна Петровна

ведущий научный сотрудник отделения реанимации
и интенсивной терапии II.

E-mail: zyulyaeva@mail.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-3375-2300>

Tatiana P. Zyulyaeva

Leading Researcher
of Intensive Care Department II.

Email: zyulyaeva@mail.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-3375-2300>

Рябова Дарья Викторовна

научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения реанимации и интенсивной терапии II.

E-mail: riabova.daria@yandex.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-3694-9328>

Darya V. Ryabova

Researcher, Anesthesiologist
and Emergency Physician of Intensive Care Department II.

Email: riabova.daria@yandex.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-3694-9328>

Алферова Алина Павловна

научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной
терапии II.

E-mail: alferova_94@mail.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-2209-6069>

Alina P. Alferova

Researcher of Intensive
Care Department II.

Email: alferova_94@mail.ru

ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-2209-6069>



Гемодинамика при комбинированной спинно-эпидуральной анестезии с расширением эпидурального пространства у пациентов с ожирением

Н. В. ДАВЫДОВ, И. Г. ТРУХАНОВА, А. Д. ГУРЕЕВ, Ю. Г. КУТЫРЕВА

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: обосновать безопасность применения комбинированной спинно-эпидуральной анестезии с расширением эпидурального пространства (КСЭА с РЭП) при герниопластиках у пациентов с ожирением.

Материал и методы. У 100 пациентов с ожирением, которым выполняли пластику грыж передней брюшной стенки в плановом порядке, исследованы параметры гемодинамики в условиях нейроаксиального блока двух видов – КСЭА с РЭП и спинальной анестезией (СА). Пациенты были случайным образом распределены на 2 группы: 1-я группа ($n = 60$) – пациенты, прооперированные в условиях КСЭА с РЭП, 2-я группа ($n = 40$) – пациенты, которым операции выполняли в условиях СА. Проводили динамическую оценку основных показателей центральной гемодинамики [ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ) и сердечный индекс (СИ)] при помощи технологии Estimated continuous cardiac output, основанной на измерении времени транзита пульсовой волны.

Результаты. У пациентов 1-й группы перечисленные параметры колебались незначительно в течение всего периода наблюдения. Средние показатели составили: УО $76,4 \pm 0,37$ мл, СВ $5,8 \pm 0,04$ л/мин, СИ $3,56 \pm 0,03$ л/(мин · м²). У пациентов 2-й группы отмечается повышение показателей УО на 35,5%, СВ на 24,2% и СИ на 23,6% от исходных данных на 4–6-й мин от выполнения регионарной блокады.

Выводы. Наиболее явные колебания параметров гемодинамики выявлены в группе пациентов, которым выполнена СА при использовании относительно высоких доз местного анестетика. При использовании КСЭА с РЭП с низкими дозами бупивакаина показатели гемодинамики имели стабильный уровень на всех этапах анестезии при неизменном уровне нейроаксиального блока.

Ключевые слова: комбинированная спинно-эпидуральная анестезия, расширение эпидурального пространства, центральная гемодинамика, EsCCO

Для цитирования: Давыдов Н. В., Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Кутырева Ю. Г. Гемодинамика при комбинированной спинно-эпидуральной анестезии с расширением эпидурального пространства у пациентов с ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 90–96. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-90-96

Central Noninvasive Hemodynamics in Combined Spinal Epidural Anesthesia with Expansion of the Epidural Space in Obese Patients

N. V. DAVYDOV, I. G. TRUKHANOVA, A. D. GUREEV, YU. G. KUTYREVA

Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

The objective: to substantiate the safety of using combined spinal epidural anesthesia with expansion of the epidural space in hernioplasty in obese patients.

Subjects and Methods. Hemodynamic parameters were studied in 100 obese patients who underwent elective hernioplasty of the anterior abdominal wall using the neuroaxial block of two types – combined spinal epidural anesthesia with epidural volume extension (CSEA with EVE) and spinal anesthesia (SA). The patients were randomly divided into two groups: Group 1 ($n = 60$) – patients operated under combined spinal epidural anesthesia with the epidural volume extension, Group 2 ($n = 40$) – patients operated under spinal anesthesia. The assessment of changes in main parameters of central hemodynamics, stroke volume (SV), cardiac output (CO), and cardiac index (CI) was performed using the Estimated Continuous Cardiac Output technology based on the measurement of pulse wave transit time.

Results. It was revealed that in Group 1 patients, the listed parameters fluctuated slightly during the entire follow-up period. The average values were: SV 76.4 ± 0.37 ml, CO 5.8 ± 0.04 l/min, CI 3.56 ± 0.03 l/min/m². In patients of Group 2, there was an increase in SV by 35.5%, CO by 24.2%, and CI by 23.6% at minutes 2–4 of the regional blockade.

Conclusions. The most obvious fluctuations in hemodynamic parameters are observed in the group of patients who underwent spinal anesthesia using relatively high doses of local anesthetic. When using CSEA with EVE with low doses of bupivacaine, stable hemodynamic parameters are noted with a constant level of the neuroaxial block.

Key words: combined spinal-epidural anesthesia, epidural volume extension, central hemodynamics, EsCCO

For citations: Davydov N.V., Trukhanova I.G., Gureev A.D., Kuttyreva Yu.G. Central noninvasive hemodynamics in combined spinal epidural anesthesia with expansion of the epidural space in obese patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 90–96. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-90-96

Для корреспонденции:
Труханова Инна Георгиевна
E-mail: innasmp@yandex.ru

Correspondence:
Inna G. Trukhanova
Email: innasmp@yandex.ru

На сегодняшний день хирургия грыж передней брюшной стенки составляет весомую часть объема выполняемых хирургических операций. Ежегодно в Российской Федерации устанавливают диагноз паховой грыжи у 220 тыс. человек. Каждый год в мире по поводу грыж передней брюшной стенки

выполняют более 20 млн операций, что составляет от 10 до 15% всех проводимых оперативных вмешательств. Пик заболеваемости наблюдается преимущественно у людей старше 50 лет, что обусловлено частичной атрофией, гипотонией и жировым перерождением мышц живота, истончением и

уменьшением эластичности апоневрозов и фасций, увеличением размеров слабых мест передней брюшной стенки [2]. Плановая герниопластика является профилактической операцией, следовательно, риск ее проведения должен быть существенно ниже риска отказа от операции. При предоперационном обследовании пациентов следует учитывать состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и иных систем не только по отдельности, но и во взаимодействии, а также прогнозировать нарушения в их работе [9].

Еще одной распространенной проблемой современности является ожирение – хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани, сопровождающееся увеличением случаев общей заболеваемости и смертности, разработаны методические рекомендации по ведению пациентов такого рода. При проведении операций у пациентов с ожирением рекомендовано применять регионарные методы анестезии, а также использовать продленные регионарные и нейроаксиальные методики послеоперационного обезболивания [1]. У пациентов данной категории отмечается сниженная толерантность к физической нагрузке. Декомпенсация проявляется ишемией миокарда и нарушениями ритма сердца [11]. Принимая во внимание эту особенность, следует помнить об одном из самых распространенных осложнений спинальной анестезии (СА) – об артериальной гипотензии. По данным разных авторов, частота ее развития составляет от 6 до 60% [10]. А. М. Овечкин указывает, что распространенность гипотензии при СА в общей популяции составляет 15–33% и до 80% у пациентов старших возрастных групп [6]. Основным механизмом развития артериальной гипотензии, индуцированной СА, является снижение общего периферического сопротивления сосудов на 15–20%, которое приводит к снижению венозного возврата к сердцу [3]. Рефлекторная тахикардия, развивающаяся в ответ на резкое падение постнагрузки, способна компенсаторно поддержать сердечный выброс (СВ) и перфузию тканей в новых условиях, но возможности этого механизма не бесконечны из-за возрастного ослабления ответа β -адренорецепторов, частого приема β -адреноблокаторов, блокады симпатических волокон сердца при обширном симпатическом блоке (до T_{10} - T_{12}) [5, 7]. Таким образом, поиск путей предупреждения гипотензии по-прежнему актуален.

Цель: обосновать безопасность применения комбинированной спинно-эпидуральной анестезии с расширением эпидурального пространства (КСЭА с РЭП) при герниопластиках у пациентов с ожирением.

Материал и методы

Исследование проведено в 2015–2020 гг. в отделении анестезиологии-реанимации клиник Самар-

ского государственного медицинского университета. В него включено 100 пациентов, которым было показано плановое оперативное вмешательство по поводу грыжи передней брюшной стенки.

Для проведения исследования получены разрешения локального этического комитета (№ 164 от 21.10.2015 г.) и научно-образовательного комитета доказательной медицины (от 29.12.2015 г.) Самарского государственного медицинского университета. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлись: диагноз грыжи передней брюшной стенки, расположенной в мезо- или гипогастрии; показатель индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 ; соответствие физического статуса пациентов, принявших участие в исследовании, II и III классам по классификации ASA (American Society of Anaesthesiologists, Американского общества анестезиологов); окружность живота у мужчин более 95 см, а у женщин – более 90 см.

Критерии исключения: неопластический процесс; сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; наличие любых противопоказаний, указанных в инструкции к используемому местному анестетику; конверсия в общую анестезию.

Всем пациентам на амбулаторном этапе выполнено традиционное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, общий белок, электролиты), кровь на группу по АВО и резус-принадлежность, ЭКГ, консультация терапевта и узких специалистов по показаниям.

Для проведения исследования сформированы две группы пациентов. В 1-ю группу включено 60 пациентов, прооперированных в условиях КСЭА с РЭП, во 2-ю – 40 человек, которым операции выполнены в условиях СА. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Гендерное и возрастное распределение представлены в табл. 1. Перечень имевшейся у них сопутствующей патологии приведен в табл. 2.

Интраоперационно налаживали стандартный мониторинг состояния пациента, включавший неинвазивное измерение артериального давления (АД), пульсоксиметрию, ЭКГ в трех отведениях. Далее выполняли катетеризацию периферической вены катетером калибром от 16 до 18 G. Проводили предынфузию сбалансированного кристаллоидного раствора, согретого до температуры 36 – 37°C (стерофундин изотонический), в объеме 2 мл/кг .

Проводили внутривенную премедикацию – дексаметазон 4 мг , хлоропирамин 20 мг .

Для повышения качества интраоперационной диагностики снижения параметров гемодинамики расширили объем традиционного мониторинга за счет динамической оценки ударного объема (УО), СВ и сердечного индекса (СИ) с помощью технологии EsCCO, интегрированной в монитор Life Scope TR BSM-6301 K (Nihon Kohden, Япония). Метод EsCCO основан на измерении времени транзита

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of patients as per gender and age

Период	Возраст, лет	1-я группа (основная, n = 60)		2-я группа (контроль, n = 40)		Критерий Пирсона (χ^2 , p)	
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Молодость	18–44	14/23,33%	7/11,67%	10/25,00%	5/12,50%	$\chi^2 = 0,04$ $p = 0,8484$	$\chi^2 = 0,04$ $p = 0,8505$
Средний возраст	45–59	21/35,00%	12/20,00%	15/37,50%	5/12,50%	$\chi^2 = 0,07$ $p = 0,7986$	$\chi^2 = 0,50$ $p = 0,4799$
Пожилый возраст	60–65	4/6,67%	2/3,33%	3/7,50%	2/5,00%	$\chi^2 = 0,02$ $p = 0,8893$	$\chi^2 = 0,01$ $p = 0,9170$
Всего	18–65	39	21	28	12		

Таблица 2. Характеристика пациентов исследуемых групп

Table 2. Characteristics of patients enrolled into the study

Показатели	1-я группа		2-я группа	
Класс по ASA	II	III	II	III
ИБС	2	10	2	5
Гипертоническая болезнь	2	13	4	7
Хроническая обструктивная болезнь легких	2	6	3	3
Хронический пиелонефрит	6	1	3	3
Заболевания щитовидной железы	2	1	0	1
Без существенной патологии	14	0	10	0
Всего	29	31	22	18

пульсовой волны (Pulse Wave Transit Time, PWTT). Метод неинвазивен, технически прост, не требует дополнительных расходных материалов, не зависит от оператора, легко воспроизводим и коррелирует с данными транспульмональной термодилуции [4].

Далее под контролем изменения УО выполняли тест пассивного поднятия ног (ТПН) на скрытую гиповолемию. В табл. 3 приведены параметры гемодинамики исходно, при проведении ТПН на скрытую гиповолемию (I этап), а также после коррекции волемического статуса (II этап). Коррекцию осуществляли дополнительной инфузией кристаллоидного раствора 2 мл/кг. При несущественном (< 15%) отклонении показателя УО при проведении I этапа ТПН дополнительную инфузию не проводили.

Таким образом, волемический статус был объективно оценен и скорректирован в обеих группах исследования.

Показатели гемодинамического мониторинга фиксировались исходно, после этого в начале операции, на 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30-й мин от выполнения анестезии, а также в конце операции.

Методы анестезии в группах

Пациентам 1-й группы была выполнена КСЭА с РЭП по следующему алгоритму.

1. Пальпаторно или с помощью датчика ультразвукового навигатора определяли пригодный для пункции межкостистый промежуток на уровне II–III или III–IV поясничных позвонков. В выбранном участке выполняли местную анестезию кожи и подкожной жировой клетчатки 2%-ным раствором лидокаина.

2. Используя набор Espocan (B|Braun, Германия), проводили пункцию эпидурального пространства входящей в набор эпидуральной иглой типа Tuochu 18 G. Идентификацию эпидурального пространства выполняли методом «потери сопротивления».

3. Далее с помощью иглы типа Quincke 27G пунктировали субарахноидальное пространство и затем вводили 0,5%-ный раствор бупивакаина. Доза бупивакаина ИМТ 30–35 кг/м² составляла 2,5 мл (12,5 мг), а при ИМТ более 35 кг/м² – 2 мл (10 мг). Далее в эпидуральное пространство вводили эпидуральный катетер калибром 20G в краниальном

Таблица 3. Параметры центральной гемодинамики при проведении теста пассивного поднятия ног (M ± SD)

Table 3. Central hemodynamic parameters during passive leg raising (M ± SD)

Показатели	УО, мл		СВ, л/мин		СИ, л/(мин · м ²)	
Исходно	76,5		5,7		3,6	
ТПН	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	84,2 ± 3,9	91,8 ± 4,1	6,1 ± 0,32	6,8 ± 0,37	3,70 ± 0,11	4,15 ± 0,21
После ТПН	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
		79,3 ± 3,7	5,80 ± 0,29	5,80 ± 0,28	3,60 ± 0,12	3,50 ± 0,13

направлении на 3 см. Выполняли аспирационную пробу. Катетер фиксировали к коже спины наклейкой.

4. В эпидуральный катетер вводили расчетную дозу индифферентного раствора (натрия хлорид изотонический) [8, 12, 13]. Расчет объема выполняли, исходя из антропометрических данных. При ИМТ 30–35 кг/м² он составлял 16 мл, при ИМТ 35–40 кг/м² – 13 мл, при ИМТ более 40 кг/м² 10 мл. Пациента укладывали на спину.

Во 2-й группе ($n = 40$) методика СА предусматривала следующие действия.

1. Пальпаторно или с помощью датчика ультразвукового навигатора определяли пригодный для пункции межостистый промежуток на уровне II–III или III–IV поясничных позвонков.

2. Иглой типа Quincke или Pencil point калибра 24G выполняли пункцию субарахноидального пространства медиальным доступом. При получении в павильоне иглы капли прозрачного бесцветного ликвора в субарахноидальное пространство вводили 0,5%-ный раствор бупивакаина 3–4 мл (15–20 мг).

3. Иглу извлекали. На место пункции накладывали стерильную повязку. Пациента укладывали на спину.

Объем интраоперационной инфузионной терапии в обеих группах – 6 мл/кг.

Для выбора статистических методов анализа показателей проведена проверка статистических гипотез о нормальности распределения показателей. Для проверки гипотезы о нормальности распределения случайной величины использован тест Шапиро – Уилка.

Для статистического анализа количественных показателей, распределение которых носило нормальный характер, использовались дескриптивные статистики: среднее значение (M); стандартное отклонение (SD); 95%-ный доверительный интервал стандартного отклонения (CI).

Для анализа различий между качественными признаками выполняли анализ их частот посредством двумерных таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона (χ^2) и оценки достигнутого уровня статистической значимости этого критерия (p). При работе с малыми выборками использовался критерий Пирсона с поправкой Йетса (χ^{2*}).

Результаты и обсуждение

Исходные показатели систолического артериального давления (AD_c) в обеих группах не отличались и составляли 120,8 мм рт. ст. в 1-й группе и 120,5 мм рт. ст. во 2-й группе (рис. 1). На 2-й мин в группе пациентов с традиционным вариантом анестезии (СА) показатель AD_c отличался от исходного на 2,4% (123,4 мм рт. ст.) и достоверно был выше, чем в группе КСЭА с РЭП ($p < 0,05$). Эта тенденция сохранялась на 4-й и 6-й мин от выполнения регионарной блокады. Выявлены достоверные различия между группами на 2, 4, 6, 10-й мин от выполнения

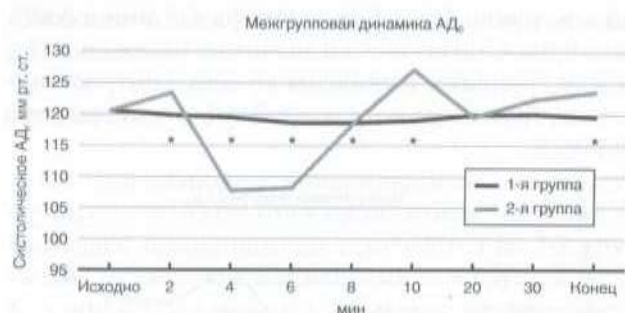


Рис. 1. Межгрупповая динамика показателей AD_c . Условные обозначения: здесь и на рис. 2–6 * – статистически значимые различия, $p < 0,05$

Fig. 1. Inter-group changes in AD_c

Legend: here and in fig. 2–6 * – statistically significant differences, $p < 0,05$

блокады и в конце операции ($p < 0,05$). В 1-й группе значительных колебаний AD_c за время анестезии в сравнении с исходным уровнем AD_c не выявлено. Тогда как в группе СА на 2, 4, 6, 20-й мин и в конце операции AD_c отличалось от исходного на величину от 2,7 до 10,1% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Исходные показатели диастолического артериального давления (AD_d) составили $75,16 \pm 3,55$ мм рт. ст. в группе пациентов с КСЭА с РЭП и $78,27 \pm 3,42$ мм рт. ст. в группе пациентов с СА. Внутригрупповые колебания AD_d по сравнению с исходными данными выявлены во 2-й группе, где максимальные различия отмечались на 4-й мин и составили 9,6%. В 1-й группе максимальное отклонение от исходного составило 4,4% ($p < 0,05$). Межгрупповые различия были статистически значимыми во всех остальных контрольных точках, кроме 4-й и 6-й мин ($p < 0,05$) (рис. 2).

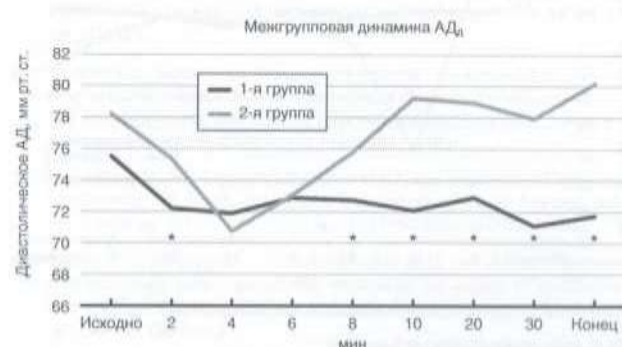


Рис. 2. Межгрупповая динамика показателей AD_d

Fig. 2. Inter-group changes in AD_d

Показатели среднего артериального давления (AD_{cp}) в начале исследования составили $90,37 \pm 3,5$ мм рт. ст. в 1-й группе и $92,34 \pm 2,8$ мм рт. ст. во 2-й группе. Далее наблюдалась сходная с AD_c и AD_d динамика изменений показателей AD_{cp} как внутри групп, так и между группами. В группе КСЭА с РЭП AD_{cp} колебалось на 2,0–3,3% от исходного. Наиболее выраженное отклонение от исходного

АД_{ср} в группе СА наблюдалось на 4-й мин и составило 9,9%. Статистически значимые различия АД_{ср} между группами выявлены во всех контрольных точках. Динамика показателей АД_{ср} представлена на рис. 3.

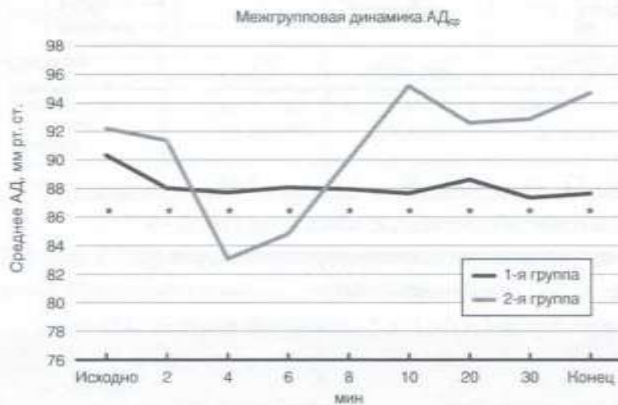


Рис. 3. Межгрупповая динамика показателей АД_{ср}

Fig. 3. Inter-group changes in AD_{sr}

Исходные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) между группами статистически не отличались. Исходная ЧСС в 1-й группе составила 76,6 в минуту, а во 2-й 76,8 в минуту. Колебания ЧСС в группе КСЭА с РЭП составляли от 0,3 до 2,1% по сравнению с исходными (рис. 4). У пациентов 2-й группы выявлены отклонения от исходной ЧСС, составившие от 1 до 14%, при этом наиболее выраженное изменение ЧСС отмечалось на 4-й мин. Межгрупповые различия были статистически значимы на 2-й, 4-й мин и в конце операции ($p < 0,05$).

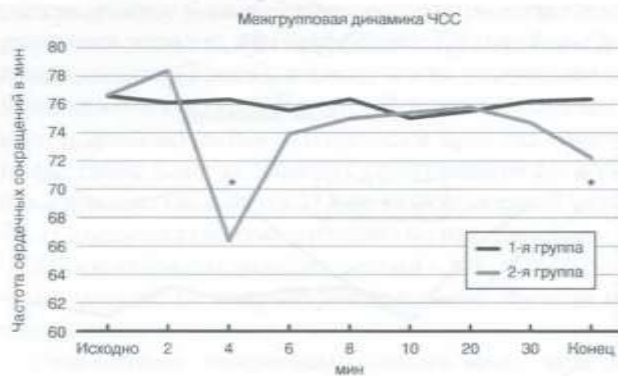


Рис. 4. Межгрупповая динамика показателей ЧСС

Fig. 4. Inter-group changes in heart rate

Следовательно, на основании исследования динамики лишь рутинных показателей гемодинамики (АД_с, АД_д, АД_{ср}, ЧСС) наблюдался стабильный тренд перечисленных параметров у пациентов 1-й группы. Напротив, среди пациентов 2-й группы выявлена тенденция к депрессии показателей на 4-й мин от выполнения СА. Несмотря на то что эти колебания не выходили за рамки 20% от исходного, выявлены значимые межгрупповые различия АД_с, АД_д, АД_{ср} и ЧСС при одинаковом уровне сенсорного блока.

Исходные показатели УО составили $76,57 \pm 3,83$ мл в 1-й группе и $75,27 \pm 5,6$ мл во 2-й группе. Затем в течение анестезии в группе пациентов с КСЭА с РЭП были выявлены колебания УО от 0,1 до 0,8% от исходного. В группе СА динамика УО имела тенденцию к резкому компенсаторному увеличению от 16,8 до 35,5%. Выявлен наиболее существенный подъем УО на 4-й мин от выполнения СА. Межгрупповые различия УО были статистически значимыми во всех контрольных точках, кроме исходной ($p < 0,05$) (рис. 5).

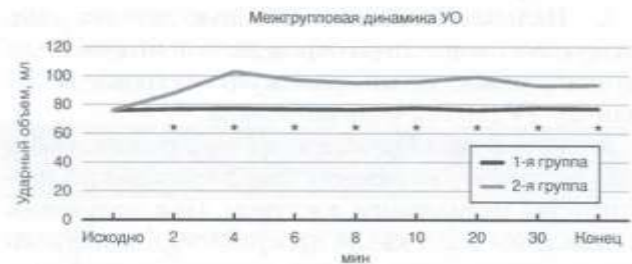


Рис. 5. Межгрупповая динамика показателей УО

Fig. 5. Inter-group changes in SV

При исследовании СВ также выявлена схожая динамика показателей. Исходно они составили 5,87 л/мин у пациентов 1-й группы и $5,79 \pm 0,64$ л/мин у пациентов 2-й группы. Дальнейшие изменения СВ у пациентов с КСЭА с РЭП составили от 0,2 до 1,9%. У пациентов с СА динамика изменения СВ также была резкой, а именно: СВ увеличивался на величину от 16,6 до 29,4%. При этом резкий подъем СВ выявлялся на 2-й мин от выполнения регионарной блокады и сохранялся вплоть до 30-й мин от начала анестезии. Между группами различия СВ были статистически значимыми во всех контрольных точках, кроме исходной (рис. 6).

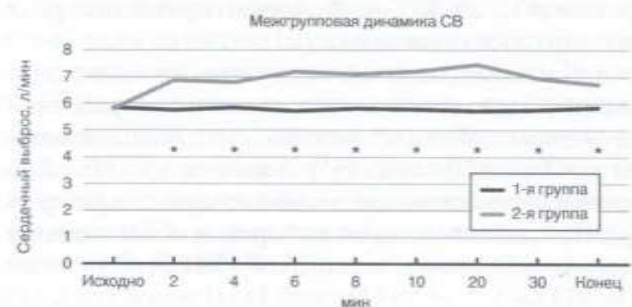


Рис. 6. Межгрупповая динамика показателей СВ

Fig. 6. Inter-group changes in CO

Исследование показателей СИ выявило аналогичную с УО и СВ динамику параметров. При сопоставимых исходных параметрах ($3,6 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ для 1-й группы и $3,5 \pm 0,43 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ для 2-й группы) в дальнейшем СИ в 1-й группе не претерпевал существенных изменений (0,3–1,9%). Напротив, во 2-й группе также выявлен скачкообразный тренд СИ (16,2–28,8%). Межгрупповые значения СИ были статистически значимыми во всех контрольных точках, кроме исходной (рис. 7).

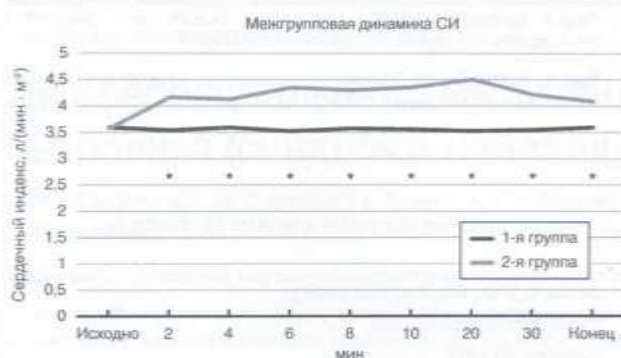


Рис. 7. Межгрупповая динамика показателей СИ.

Условные обозначения: * – достоверная значимость, $p < 0,05$

Fig. 7. Inter-group changes in CI

Legend: * – significant difference, $p < 0,05$

Таким образом, при динамическом наблюдении за параметрами центральной гемодинамики (УО, СВ, СИ) выявлена тенденция к гипердинамической реакции системы кровообращения на СА, при этом наблюдалось увеличение СВ и

СИ более чем на 20% по сравнению с исходными данными.

Выводы

1. При плановых герниопластиках у пациентов с ожирением статистически значимые различия показателей гемодинамики отмечаются во 2-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы через 4–8 мин после субарахноидального введения местного анестетика. Выявлено существенное снижение значения АД_{сист}, АД_{ср} и АД_д при компенсаторном увеличении УО, СВ и СИ.

2. Выявленные изменения можно связать с выполнением СА относительно высокими дозами местного анестетика.

3. При применении КСЭА с РЭП отмечаются более стабильные показатели гемодинамики при неизменном уровне нейроаксиального блока, что позволяет рекомендовать применение КСЭА с РЭП для плановых герниопластик у пациентов с ожирением.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И. Б., Лебединский К. М. и др. Периперационное ведение пациентов с сопутствующим ожирением, третий пересмотр, 2020.
2. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с. – (Серия «Национальные руководства»).
3. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / Под ред. проф. К. М. Лебединского. – 2-е изд., испр. – СПб.: Человек. – 2015. – С. 512–515.
4. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии – Изд-е второе, перераб. и доп. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 198 с.
5. Овечкин А. М., Сокологорский С. В., Политов М. Е. Спинальная анестезия и гипотензия: механизмы, факторы риска, меры профилактики и коррекции // Новости хирургии. – Т. 29, № 1. – 2021. – С. 101–115. doi: 10.18484/2305-0047.2021.1.101.
6. Стадлер В. В., Шаптыгин Л. В., Воздвиженский М. О. и др. Кардиодепрессивный и вазоплегический тесты – прогностические модели в выборе вида анестезии у онкоурологических больных // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 320–322.
7. Baraka A. Can we minimize hypotension following spinal anesthesia for cesarean section? Middle East J. Anesthesiol. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 619–620.
8. Doganci N. Epidural volume expansion: is there a ceiling effect? Minerva Anesthesiol. – 2010. – Vol. 5. – P. 334–339.
9. Guasch E. Combined spinal-epidural anesthesia with very low-dose hyperbaric levobupivacaine for cesarean section in a preeclamptic. Int. J. Obstet. Anesth. – 2007. – Vol. 16. – P. 91–93. DOI: 10.1016/j.ijoa.2006.08.003.
10. McNaught A. E. Epidural volume extension and low-dose sequential combined spinal-epidural blockade: two ways to reduce spinal dose requirement for caesarean section. Int. J. Obstet. Anesth. – 2007. – Vol. 16. – P. 346–353. DOI: 10.1016/j.ijoa.2007.03.013.
11. Sinha A. C., Singh P. M., Grewal N. Comparison between continuous non-invasive estimated cardiac output by pulse wave transit time and thermodilution method // Ann. Card Anesth. – 2014. – Vol. 17. – P. 273–277. DOI: 10.4103/0971-9784.142059.

REFERENCES

1. Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M. et al. Perioperative management of patients with comorbid obesity, 3rd revision, 2020. Clinical surgery: national guidelines]. 3 vol., V.S. Saveliev, A.I. Kirienko, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, 832 p. (National Guidelines Series)
2. Kruvoobrazhenie i anesteziya. Otsenka i korrektsiya sistemnoy gemodinamiki vo vremya operatsii i anestezi. [Blood circulation and anesthesia. Evaluation and assessment of system hemodynamics during surgery and anesthesia]. K.M. Lebedinskiy, eds., 2nd ed., amended, St. Petersburg, Chelovek Publ., 2015, pp. 512–515.
3. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invasive monitoring hemodinamiki v intensivnoy terapii i anesteziologii. [Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology]. 2nd Edition, reviewed and supplemented, Arkhangelsk, Northern State Medical University Publ., 2015, 198 p.
4. Ovechkin A.M., Sokologorskiy S.V., Politov M.E. Spinal anesthesia and hypotension: mechanisms, risk factors, prophylaxis and correction. Novosti Khirurgii. vol. 29, no. 1, 2021, pp. 101–115. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2021.1.101.
5. Stadler V.V., Shaptygin L.V., Vozdvizhenskiy M.O. et al. Cardiodepressive and vasoplegic tests – prognostic models in the choice of anesthesia in oncurological patients. Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana, 2013, vol. 8, no. 2, pp. 320–322. (In Russ.)
6. Baraka A. Can we minimize hypotension following spinal anesthesia for cesarean section? Middle East J. Anesthesiol., 2010, vol. 20, no. 5, pp. 619–620.
7. Doganci N. Epidural volume expansion: is there a ceiling effect? Minerva Anesthesiol., 2010, vol. 5, pp. 334–339.
8. Guasch E. Combined spinal-epidural anesthesia with very low-dose hyperbaric levobupivacaine for cesarean section in a preeclamptic. Int. J. Obstet. Anesth., 2007, vol. 16, pp. 91–93. doi: 10.1016/j.ijoa.2006.08.003.
9. McNaught A.E. Epidural volume extension and low-dose sequential combined spinal-epidural blockade: two ways to reduce spinal dose requirement for caesarean section. Int. J. Obstet. Anesth., 2007, vol. 16, pp. 346–353. doi: 10.1016/j.ijoa.2007.03.013.
10. Sinha A.C., Singh P.M., Grewal N. Comparison between continuous non-invasive estimated cardiac output by pulse wave transit time and thermodilution method. Ann. Card Anesth., 2014, vol. 17, pp. 273–277. doi: 10.4103/0971-9784.142059.

12. Tyagi A. Epidural volume extension: a review // *Anaesth. Intens. Care J.* – 2012. – Vol. 4. – P. 604–613. DOI: 10.1177/0310057X1204000405.
12. Tyagi A. Epidural volume extension: a review. *Anaesth. Intens. Care J.*, 2012, vol. 4, pp. 604–613. doi: 10.1177/0310057X1204000405.
13. Tyagi A., Ramanujam M. Epidural volume extension // *Anest.* – 2018. – Vol. 73, № 5. – P. 645. DOI: 10.1111/anae.14267.
13. Tyagi A., Ramanujam M. Epidural volume extension. *Anest.* 2018, vol. 73, no. 5, pp. 645, doi: 10.1111/anae.14267.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, д. 165Б.
Тел.: 8 (846) 227–77–72.

Давыдов Николай Викторович
врач – анестезиолог-реаниматолог,
отделение анестезиологии-реанимации.
E-mail: nvdavydov@samsmu.ru

Труханова Инна Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и СМП ИПО.
E-mail: innasmp@yandex.ru

Кутырева Юлия Георгиевна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и СМП ИПО.
E-mail: jul.kutyriova@mail.ru

Гуреев Антон Дмитриевич
заведующий отделением анестезиологии-реанимации,
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии.
E-mail: adgureev@samsmu.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Samara State Medical University,
165B, Karla Marksa Ave,
Samara, 443079.
Phone: +7 (846) 227–77–72.

Nikolay V. Davydov
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: nvdavydov@samsmu.ru

Inna G. Trukhanova
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Care
Department, Postgraduate Training Institute.
Email: innasmp@yandex.ru

Yulia G. Kutyreva
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Care
Department, Postgraduate Training Institute.
Email: jul.kutyriova@mail.ru

Anton D. Gureev
Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: adgureev@samsmu.ru



Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОРИТ: клинические наблюдения

Ю. В. МОЛОЧКОВА, Ж. С. ФИЛИПОВСКАЯ, А. Г. КУПРИЯНОВА, Е. В. МИТИНА, О. В. КАРЗАНОВ, Т. Е. СУХОВА, М. С. ПЕТРОВА, Е. В. ЧЕРНЯЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) – критическое жизнеугрожающее состояние, развивающееся в виде тотального отслоения эпидермиса и характеризующееся тяжелыми реакциями со стороны всех систем организма. Приведено описание двух клинических случаев со сходной клинико-лабораторной симптоматикой, в одном из которых диагноз ТЭН впоследствии был опровергнут.

Цель: анализ методов клинической и лабораторной дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся массивной отслойкой эпидермиса, у пациентов, пребывающих в ОРИТ.

Результаты. При иммуноморфологическом исследовании биоптата кожи, полученного от пациентки с торпидным течением ТЭН, обнаружена четкая линейная фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции (МСС) базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, а также фиксация С3-компонента комплемента в МСС базального слоя эпидермиса.

Заключение. Совокупность анамнестических сведений и результатов патоморфологического исследования методом прямой иммунофлюоресценции имеет критически важное значение для установления диагноза и выбора лечебной тактики у пациентов с атипичным течением ТЭН.

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз, ТЭН, пузырчатка

Для цитирования: Молочкова Ю. В., Филипповская Ж. С., Куприянова А. Г., Митина Е. В., Карзанов О. В., Сухова Т. Е., Петрова М. С., Черняева Е. В. Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОРИТ: клинические наблюдения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 97–104. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104

Differential Diagnostics of Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) in ICU: Case Reports

Y. V. MOLOCHKOVA, Zh. S. PHILIPPOVSKAYA, A. G. KUPRIYANOVA, E. V. MITINA, O. V. KARZANOV, T. E. SUKHOVA, M. S. PETROVA, E. V. CHERNYAEVA

M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a critical life-threatening condition developing as the total detachment of epidermis and characterized by severe pathological reactions of all body systems. The current article describes two cases of TEN with similar clinical and laboratory signs. In one case the diagnosis of TEN was subsequently refused.

The objective: analysis of methods of clinical and differential diagnostics of conditions accompanied with massive epidermis detachment in ICU patients.

Results. The immunomorphological evaluation of skin specimen obtained from the patient with a torpid form of TEN showed linear IgG fixation in the intercellular space of stratum basale, stratum spinosum and stratum granulosum and C3 fixation in the intercellular space of stratum basale.

Conclusion. The complex of anamnesis data and pathomorphological evaluation of skin are crucial for the diagnosis and treatment of patients with atypical TEN.

Key words: toxic epidermal necrolysis, TEN, pemphigus

For citations: Molochkova Yu.V., Philippovskaya Zh.S., Kupriyanova A.G., Mitina E.V., Karzanov O.V., Sukhova T.E., Petrova M.S., Chernyaeva E.V. Differential diagnostics of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in ICU: case reports. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 97–104. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104

Для корреспонденции:

Карзанов Олег Валерьевич
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Correspondence:

Oleg V. Karzanov
Email: dr_karzanov@mail.ru

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, ТЭН) – тяжелое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся массивной гибелью кератиноцитов, которое чаще всего развивается в ответ на воздействие лекарственного препарата или его метаболитов [5]. Имеющиеся на сегодняшний день эпидемиологические сведения позволяют отнести это состояние к относительно редким и потенциально фатальным: так, согласно данным L. E. French, ежегодная частота регистрации ТЭН не превышает 2 случаев на 1 000 000 населения [7], при этом смертность от него варьирует в пределах 25–40% [6, 7, 18]. Этиология возникновения ТЭН до

конца не ясна, однако его развитие чаще всего ассоциировано с приемом лекарственных средств, таких как ароматические антиконвульсанты, сульфаниламидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, невирапин и др. [10]. Зарегистрированы случаи возникновения ТЭН вследствие вакцинации MMR [13], у больных ВИЧ-инфекцией [2], при инфекции, вызванной *M. pneumoniae* [5], и некоторых других инфекционных заболеваниях.

В основе патогенеза ТЭН лежит иммунологическая реакция, опосредуемая цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами (цТЛ) и естественными киллерами (НК-клетками), в которой лекарствен-

ное вещество или его метаболит выступает в роли гаптена. Активированные цТЛ и НК-клетки рекрутируются в область дермально-эпидермального соединения, где они, распознав лекарственные эпитопы на поверхности кератиноцитов, вызывают их гибель по перфорин/гранзим-В-зависимому и МНС-I-зависимому путям [12, 14]. Помимо этого, специфические ТЛ экспрессируют большие количества растворимых медиаторов воспаления, таких как гранулизин, интерферон-гамма (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), которые в свою очередь усиливают и поддерживают гибель кератиноцитов [18]. ИФН- γ и ФНО- α промотируют экспрессию Fas-лиганда (FasL) кератиноцитов, что в конечном счете приводит к их FasL-опосредованному апоптозу [17, 18].

Таким образом, ТЭН является преимущественно Т-лимфоцит-зависимым заболеванием, основными задачами успешного патогенетического лечения которого служит скорейшее удаление из организма вещества, послужившего причиной его развития, и обрыв существующих патологических иммунных реакций.

В типичных случаях диагностика ТЭН не представляет существенных сложностей. Важнейшее значение имеет медикаментозный анамнез, а также имеющееся или перенесенное инфекционное заболевание.

Как следует из нижеприведенного описания, иногда под маской ТЭН могут протекать и другие тяжелые пузырьные дерматозы. В такой ситуации первостепенное значение должно быть отведено гистологическим методам исследования, результаты которых в значительной мере определяют дальнейшую лечебную тактику и прогноз.

Цель: анализ методов клинической и лабораторной дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся массивной отслойкой эпидермиса, у пациентов, пребывающих в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы

Проанализированы два клинических случая, сопровождавшихся массивной отслойкой эпидермиса. Использованы стандартные методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, кроме того, применялась методика определения фиксации антител (АТ) и С3 компонента комплекса методом прямой иммунофлюоресценции. Выявление фиксированных иммуноглобулинов и иммунных комплексов осуществляли методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против IgG, IgA, IgM и сыворотки против третьего компонента комплекса.

Клинический случай № 1

Мужчина 25 лет госпитализирован в ОРИТ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ) в крайне тяжелом состоянии. Из ана-

мнеза известно, что пациент страдает биполярным расстройством, настоящее патологическое состояние развилось остро вследствие незавершенного суицида, когда больной одномоментно принял высокую дозу ламотриджина. Вскоре после этого на коже туловища и конечностей появились обширные пузырьные высыпания. При поступлении сознание спутанное, сопор. Патологический кожный процесс имеет генерализованный островоспалительный характер. Поражено более 70% кожи, все видимые слизистые. Кожный покров диффузно гиперемирован, имеет вид ошпаренной кожи, эпидермис легко сдвигается при надавливании, обнажены обширные эрозивные поверхности. Симптом Никольского резко положительный (рис. 1 а, б).

По данным лабораторных исследований, при поступлении маркеры ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов В и С не обнаружены, у пациента отмечается лейко-, лимфо- и нейтропения ($2,55 \times 10^9/\text{л}$, $0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $1,87 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), гипопро-теинемия (57,2 г/л), гипергликемия (8 ммоль/л), повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ 91,8 ед/л, АСТ 125,3 ед/л), резкое повышение уровня альфа-амилазы (1 055 ед/л) и креатинкиназы (3264,4 ед/л), признаки гиперкоагуляции (протромбиновое время по Квику 28%, АЧТВ 57,5 с, D-димер 3,82 мкг/мл), метаболический алкалоз (рН 7,49, рСО₂ 43 мм рт. ст., НСО₃ 32,8 ммоль/л, АВЕ 8,4 ммоль/л, SBE 9,5 ммоль/л), резко повышен уровень прокальцитонина (3,63 нг/мл). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки левое легочное поле тотально гомогенно пониженной прозрачности, вероятнее всего, за счет наличия свободной жидкости в плевральной полости – гидроторакс? По левому и правому контуру срединной тени тонкий воздушный слой – пневмомедиастинум.

Исходя из данных анамнеза, характерных клинических и лабораторных признаков, больному установлен диагноз: ТЭН (синдром Лайелла), поверхностная эрозия роговицы, реактивный панкреатит, стрессовая гипергликемия, интоксикационный психоз на фоне биполярного расстройства.

В ОРИТ получал многокомпонентную антибактериальную терапию, высокие дозы глюкокортикостероидов парентерально (метилпреднизолон до 1 г/сут), плазмаферез, инфузионную терапию, октреотид, дексметомидин, парентеральное питание, местное лечение. На фоне проводимой терапии состояние больного удалось стабилизировать: спустя 15 дней остаточные эрозивные поверхности составляли 3% площади поверхности кожи и имели тенденцию к самостоятельной эпителизации. Для дальнейшего лечения пациент переведен в ожоговый центр НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Клинический случай № 2

Женщина 32 лет поступила в отделение дерматовенерологии МОНИКИ с жалобами на выраженную слабость, ощущение непроглатываемого



Рис. 1. Клинический случай № 1.

а – лицо больного с синдромом Лайелла, б – туловище больного с синдромом Лайелла

Fig. 1. Clinical case no. 1.

а – face of the patient with Lyell's syndrome, б – body of the patient with Lyell's syndrome

комка в горле, боль и жжение во рту, в носу, глазах, наружных половых органах, обильные выделения из глаз, распространенные высыпания по всему

кожному покрову, сопровождающиеся зудом и болью. При осмотре состояние тяжелое. Со слов пациентки, впервые заболела 2 мес. назад, когда на фоне ОРВИ отметила появление неприятных ощущений во рту, консультирована стоматологом, назначено симптоматическое лечение. В течение последующих 2 мес. состояние неуклонно ухудшалось, развились массивное эрозивное поражение слизистой носа, рта, половых органов, субъективное затруднение глотания, выраженная боль и обильное отделяемое глаз, нарастание слабости и общих симптомов. По месту жительства выполнено исследование на АТ к десмоглеинам 1-го и 3-го типов, результат отрицательный.

На протяжении всего этого времени с целью купирования болезненных ощущений самостоятельно принимала ибупрофен в различных дозах. Наличие сопутствующих соматических заболеваний, предшествовавших эпизодов возникновения пузырей и/или эрозий на коже и слизистых пациентка отрицала.

При первичном осмотре отмечалась субфебрильная лихорадка ($37,4-37,6^{\circ}\text{C}$). Патологический процесс на коже распространенный, островоспалительный, симметричный, с поражением кожи и всех видимых слизистых ($\text{BSA} > 70\%$). Сыпь представлена различного размера пятнисто-папулезными ярко гиперемизированными округлыми элементами с цианотичным краем, резкими границами. На кистях, предплечьях, голенях крупные (до 3,0 см в диаметре) цианотичные пузыри с плотной покрывкой, серозно-геморрагическим содержимым, местами сливающиеся в обширные поверхности. Симптом Никольского отрицательный. При лабораторном обследовании маркеры ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов В и С не обнаружены, отмечались незначительный тромбоцитоз ($451,0 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$), выраженная лимфопения ($0,3 \times 10^9/\text{л}$), относительный моноцитоз (17,7%), относительный нейтрофилез (71,5%), СОЭ 29 мм/ч, гипопропротеинемия (61 г/л), гипоальбуминемия (30 г/л), снижение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ 4 ед/л, АСТ 12 ед/л), повышение протромбинового времени (14,3 с) и фибриногена (5,69 г/л), уровень онкомаркеров (РЭА, СА 19-9, СА 15-3, СА 125) в пределах референсных значений.

Учитывая анамнез длительного и бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных средств, отрицательные результаты анализа на АТ к десмоглеинам 1 и 3, а также характерную клиническую картину, при поступлении установлен диагноз «многоформная экссудативная эритема, буллезная форма. Синдром Стивенса – Джонсона. Блефароконъюнктивит ОУ». Была инициирована терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 80 мг/сут), антибактериальная, противогрибковая и инфузионная терапия, местное лечение. В течение последующих 4 сут состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться: число и размеры пузырей и эрозий значительно возросли, на коже туловища



сохранялась обильная яркая, местами сливная пятнисто-папулезная сыпь, образовались обширные участки сморщивания эпидермиса по типу «мокрой простыни» (рис. 2а, б), в области естественных складок и давления возникли крупные мокнущие эрозии (рис. 2в), локализовались участки отслоившейся кожи с формированием сухих эрозий. С учетом отрицательной динамики и формирования обширных участков отслоения эпидермиса состояние больной расценено как развивающийся синдром Лайелла, в связи с чем она переведена в ОРИТ, где проводили высокодозную терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолон до 1 г/сут), инфузионную, антибактериальную, противогрибковую и посиндромную терапию.

Ввиду нехарактерного для синдрома Лайелла анамнеза болезни (первичное поражение слизистой оболочки рта, длительное развитие процесса с по-



Рис. 2. Клинический случай № 2.

а – эктропион век, б – кожа спины, симптом мокрой простыни, в – кожа подмышечной области

Fig. 2. Clinical case no. 2.

а – ectropion eyelid, б – skin on the back, wet shit symptom, в – skin of the axillar area

степенным вовлечением слизистых оболочек другой локализации и кожи и т. д.) выполнена биопсия здоровой кожи с исследованием биоптата методом прямой иммунофлуоресценции: выявлена четкая линейная фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции (МСС) базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, а также фиксация С3-компонента комплемента в МСС базального слоя эпидермиса – таким образом получены четкие иммуноморфологические признаки вульгарной пузырчатки (рис. 3а, б). Впоследствии выполнена оценка концентрации АТ к десмоглеинам 1 и 3 (ИФА), показавшая значительно повышенный уровень АТ к десмоглеину 3 (> 200 ед/мл). После стабилизации состояния пациентки ее лечение было продолжено согласно диагнозу «вульгарная пузырчатка» в условиях дерматовенерологического отделения.

Обсуждение результатов

ТЭН как крайняя степень побочной реакции со стороны кожи обычно не представляет диагностической сложности: заболевание развивается остро, его возникновению почти всегда предшествует факт применения триггерного лекарственного вещества.

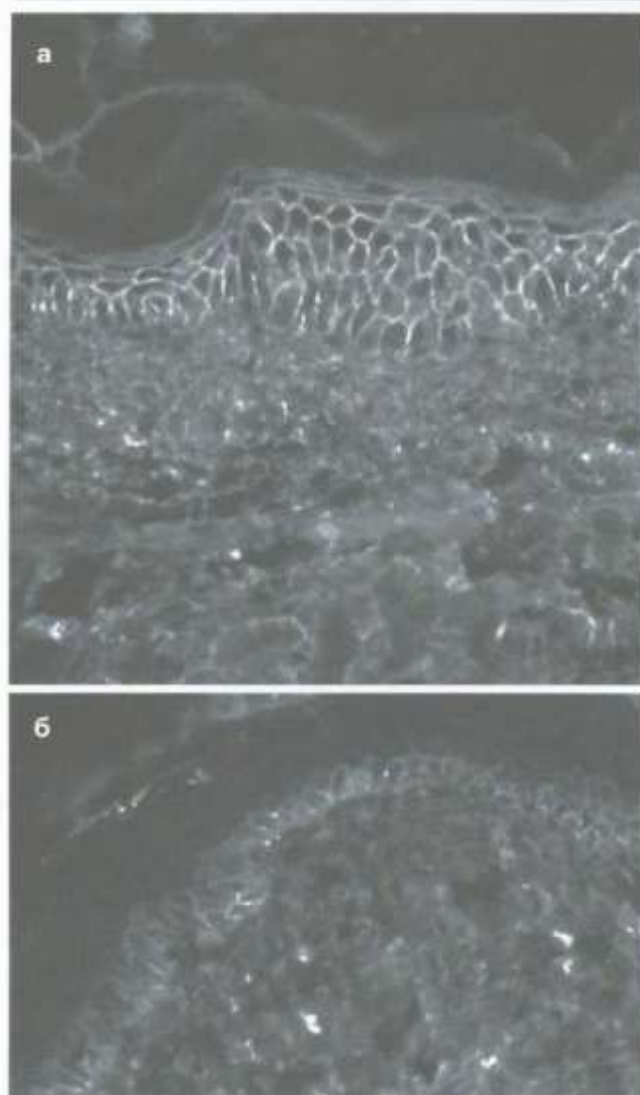


Рис. 3. Биоптат клинически интактной кожи, криостатные срезы. Метод прямой иммунофлюоресценции. Обработка антителами класса G (Fab 2 фрагмент) против иммуноглобулина человека; обработка антителами против C3-компонента комплемента ($\times 400$).

а – четкая линейная фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, б – C3-компонент комплемента в межклеточной склеивающей субстанции базального слоя эпидермиса

Fig. 3. Biopsy specimen of non-lesional skin, cryostat sections. Direct immunofluorescence method. The specimen is exposed with IgG (Fab 2 fragment) against human immunoglobulin; the specimen is exposed with antibodies against C3 complement fragment ($\times 400$).

а – linear fixation of IgG in intercellular space of stratum basale, stratum spinosum and stratum granulosum, б – C3 component of complement in intercellular space of stratum basale, stratum spinosum and stratum granulosum

Благодаря результатам, полученным в рамках крупного международного исследования EUROscar, в настоящее время определен перечень лекарственных средств, вызывающих ТЭН, а сами препараты градируются согласно риску развития этого опасного состояния [13]. Клиническая картина ТЭН

типична, характеризуется массивной отслойкой эпидермиса, что в совокупности с анамнестическими данными в большинстве случаев делает диагноз очевидным.

Однако из каждого правила имеются исключения: так, в настоящей статье нами описан случай тяжелой вульгарной пузырчатки, клинически сходный с привычными признаками ТЭН. Нередко вульгарная пузырчатка дебютирует с поражения слизистых оболочек без видимого вовлечения кожи, которая может оставаться интактной довольно долго – до нескольких месяцев, однако впоследствии без патогномичного лечения процесс неизбежно генерализуется. Такая отсроченность во времени в значительной мере обусловлена более прочным межклеточным взаимодействием кератиноцитов кожи по сравнению с таковыми взаимодействиями между эпителиоцитами слизистой оболочки. При этом ауто-АТ, направленные против антигенов МСС, фиксируются в эпидермисе еще до появления пузырей и могут быть обнаружены в материале биопсии. В процессе диагностического поиска врачи нередко ограничиваются выполнением цитологического исследования мазков-отпечатков со слизистых оболочек на наличие акантолитических клеток либо исследованием крови пациента для обнаружения АТ против десмоглеинов 1-го и 3-го типов. При этом существует вероятность ложноотрицательных результатов, особенно на ранних стадиях развития заболевания [16]. В частности, в работе J. R. Stanley и M. Amagai показано, что расхождение между выявлением в крови циркулирующих АТ и обнаружением фиксированных в тканях иммуноглобулинов составляет около 20%. У нашей пациентки (клинический случай № 2) при первичном исследовании крови АТ к десмоглеинам 1 и 3 не выявлено. Это может быть объяснено высокой сорбционной способностью кожи некоторых индивидуумов. Подобный эффект известен трансплантологам, поскольку впервые был описан у пациентов с аллотрансплантатом почки и в целом нередко встречается при пересадке солидных органов. Так, крупные органы, такие как почки или сердце, способны абсорбировать очень большое количество антидонорских АТ [4, 11], практически полностью выводя их из кровотока. Однако концентрация АТ в крови стремительно возрастает после удаления [1] или серьезного повреждения [8, 20] трансплантата. Именно поэтому в трансплантологической практике выполнение биопсии с последующим иммуноморфологическим исследованием остается золотым стандартом постановки диагноза гуморального (АТ-опосредованного) отторжения. В случае с нашей пациенткой высокая концентрация АТ к десмоглеину 3-го типа была выявлена при повторном исследовании крови уже после генерализации процесса и массивного повреждения значительной части кожи.

Другим объяснением данного феномена может служить предположение о первичной аутоиммун-

ной атаке на минорные АГ, такие как плакоглобин, периплакин, пемфаксин и др., участие которых в патогенезе вульгарной пузырчатки продемонстрировано целым рядом авторов [3, 9, 15], с последующим (вторичным) вовлечением в патологический процесс основных АГ-мишеней десмосомального комплекса.

Таким образом, в спорных случаях при подозрении на наличие у пациента аутоиммунного процесса,

особенно когда классические маркеры пузырчатки не выявляются или слабо выражены (отрицательный симптом Никольского, отсутствие акантолитических клеток в мазках-отпечатках, отрицательный анализ крови на десмоглеиновые АГ), выполнение биопсии кожи с последующим иммуноморфологическим исследованием служит наиболее надежным и эффективным методом диагностики.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeyi O. A., Girnita A. L., Howe J. et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches // *Transpl. Immunol.* - 2005. - Vol. 14. - P. 53-62. doi.org/10.1016/j.trim.2005.01.001.
2. Ball R., Ball L. K., Wise R. P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2001. - Vol. 20, № 2. - P. 219-223. doi.org/10.1097/00006454-200102000-00022.
3. Caldelari R., de Bruin A., Baumann D. et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris // *J. Cell. Biol.* - 2001. - Vol. 14, № 4. - P. 823-834. doi.org/10.1083/jcb.153.4.823.
4. Collins B. H., Cotterell A. H., McCarry K. R. et al. Cardiac xenografts between primate species provide evidence for the importance of the alpha-galactosyl determinant in hyperacute rejection // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 154. - P. 5500-5510. PMID: 7537308.
5. Downey A., Jackson C., Harun N. et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2012. - Vol. 66, № 6. - P. 995-1003. doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.029.
6. Estrella-Alonso A., Aramburu J. A., González-Ruiz M. Y. et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Necrosis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica // *Revista Brasil. Terap. Intens.* - 2017. - Vol. 29, № 4. - P. 499-508. doi.org/10.5935/0103-507X.20170075.
7. French L. E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding // *Allergol. Intern.* - 2006. - Vol. 55. - P. 9-16. doi.org/10.2332/allergolint.55.9.
8. Halloran P. F., Schlaut J., Solez K. et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody // *Transplantation*. - 1992. - Vol. 53. - P. 550-555. doi.org/10.1097/00007890-199201000-00019.
9. Joly P., Gilbert D., Thomine E. et al. Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus // *J. Invest. Dermatol.* - 1997. - Vol. 108, № 4. - P. 469-475. doi.org/10.1111/1523-1747.ep12289720.
10. Mahar P. D., Wasiak J., Paul E. et al. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre // *Burns*. - 2014. - Vol. 40, № 8. - P. 1743-1747. doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.012.
11. Martin L., Guignier F., Mousson C. et al. Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy // *Transplantation*. - 2003. - Vol. 76. - P. 395-400. doi.org/10.1097/01.TP0000078895.24606.45.
12. Mittmann N., Knowles S. R., Koo M. et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study // *Am. J. Clin. Dermatol.* - 2012. - Vol. 13, № 1. - P. 49-54. doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000.
13. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study // *J. Invest. Dermatol.* - 2008. - Vol. 128. - P. 35-44. doi: doi.org/10.1038/sj.jid.5701033.
14. Nassif A., Bensussan A., Dorothée G. et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis // *J. Invest. Dermatol.* - 2002. - Vol. 118, № 4. - P. 728-733. doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x.

REFERENCES

1. Adeyi O. A., Girnita A. L., Howe J. et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl. Immunol.* 2005, vol. 14, pp. 53-62. doi.org/10.1016/j.trim.2005.01.001.
2. Ball R., Ball L. K., Wise R. P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001, vol. 20, no. 2, pp. 219-223. doi.org/10.1097/00006454-200102000-00022.
3. Caldelari R., de Bruin A., Baumann D. et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J. Cell. Biol.* 2001, vol. 14, no. 4, pp. 823-834. doi.org/10.1083/jcb.153.4.823.
4. Collins B. H., Cotterell A. H., McCarry K. R. et al. Cardiac xenografts between primate species provide evidence for the importance of the alpha-galactosyl determinant in hyperacute rejection. *J. Immunol.* 1995, vol. 154, pp. 5500-5510. PMID: 7537308.
5. Downey A., Jackson C., Harun N. et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012, vol. 66, no. 6, pp. 995-1003. doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.029.
6. Estrella-Alonso A., Aramburu J. A., González-Ruiz M. Y. et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Necrosis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Revista Brasil. Terap. Intens.* 2017, vol. 29, no. 4, pp. 499-508. doi.org/10.5935/0103-507X.20170075.
7. French L. E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol. Intern.* 2006, vol. 55, pp. 9-16. doi.org/10.2332/allergolint.55.9.
8. Halloran P. F., Schlaut J., Solez K. et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992, vol. 53, pp. 550-555. doi.org/10.1097/00007890-199201000-00019.
9. Joly P., Gilbert D., Thomine E. et al. Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J. Invest. Dermatol.* 1997, vol. 108, no. 4, pp. 469-475. doi.org/10.1111/1523-1747.ep12289720.
10. Mahar P. D., Wasiak J., Paul E. et al. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre. *Burns* 2014, vol. 40, no. 8, pp. 1743-1747. doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.012.
11. Martin L., Guignier F., Mousson C. et al. Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2003, vol. 76, pp. 395-400. doi.org/10.1097/01.TP0000078895.24606.45.
12. Mittmann N., Knowles S. R., Koo M. et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2012, vol. 13, no. 1, pp. 49-54. doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000.
13. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. *J. Invest. Dermatol.* 2008, vol. 128, pp. 35-44. doi: doi.org/10.1038/sj.jid.5701033.
14. Nassif A., Bensussan A., Dorothée G. et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2002, vol. 118, no. 4, pp. 728-733. doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x.

15. Nguyen V. T., Ndoye A., Grando S. A. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 29466–29476. doi.org/10.1074/jbc.M003174200.
16. Stanley J. R., Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1800–1810. doi.org/10.1056/NEJMra061111.
17. Viard-Leveugle I., Gaide O., Jankovic D. et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis // *J. Investig. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 2. – P. 489–498. doi.org/10.1038/jid.2012.330.
18. Villani A. P., Rozieres A., Bensaid B. et al. Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8+ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis // *Sci. Advances.* – 2021. – Vol. 7, № 12. – P. e0013. doi.org/10.1126/sciadv.abe0013.
19. Vocanson M., Naisbitt D. J., Nicolas J. F. Current perspective of the etiopathogenesis of delayed-type, and T-cell-mediated drug-related skin diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, № 4. – P. 1142–1144. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.030.
20. Wiebe C., Gibson I. W., Blydt-Hansen T. D. et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1157–1167. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.
15. Nguyen V.T., Ndoye A., Grando S.A. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, pp. 29466–29476. doi.org/10.1074/jbc.M003174200.
16. Stanley J.R., Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2006, vol. 355, pp. 1800–1810. doi.org/10.1056/NEJMra061111.
17. Viard-Leveugle I., Gaide O., Jankovic D. et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2013, vol. 133, no. 2, pp. 489–498. doi.org/10.1038/jid.2012.330.
18. Villani A.P., Rozieres A., Bensaid B. et al. Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8+ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis. *Sci. Advances*, 2021, vol. 7, no. 12, pp. e0013. doi.org/10.1126/sciadv.abe0013.
19. Vocanson M., Naisbitt D.J., Nicolas J.F. Current perspective of the etiopathogenesis of delayed-type, and T-cell-mediated drug-related skin diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 145, no. 4, pp. 1142–1144. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.030.
20. Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D. et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am. J. Transplant.*, 2012, vol. 12, pp. 1157–1167. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Москва, ул. Щеткина, д. 61/2.

Молочкова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ,
руководитель отделения дерматовенерологии.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>

Филипповская Жанна Станиславовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
кардиореанимации и интенсивной терапии.
<https://orcid.org/0000-0002-5346-7048>

Митина Елена Владимировна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии 2.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5967-5916>

Карзанов Олег Валерьевич

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник кафедры
дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>

Куприянова Анна Геннадьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отделения морфологической диагностики отдела онкологии.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Сухова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник кафедры
дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional
Research Clinical Institute,
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.

Yulia V. Molochkova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department
of Dermatovenereology and Skin Cancer, Faculty for Medical
Professional Development, Head of Dermatovenereology
Department.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>

Zhanna S. Philippovskaya

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and
Cardiac Intensive Care Department.
<https://orcid.org/0000-0002-5346-7048>

Elena V. Mitina

Anesthesiologist and Emergency Physician,
Anesthesiology and Intensive Care Department 2.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5967-5916>

Oleg V. Karzanov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of
Department of Dermatovenereology and Skin Cancer, Faculty
for Medical Professional Development.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>

Anna G. Kupriyanova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of
Morphological Diagnostics Unit, Department of Oncology.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Tatyana E. Sukhova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Department
of Dermatovenereology and Skin Cancer, Faculty for Medical
Professional Development.

Петрова Марина Сергеевна

врач-дерматовенеролог,
научный сотрудник кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ.

Черняева Екатерина Валерьевна

клинический ординатор кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ.

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>

Marina S. Petrova

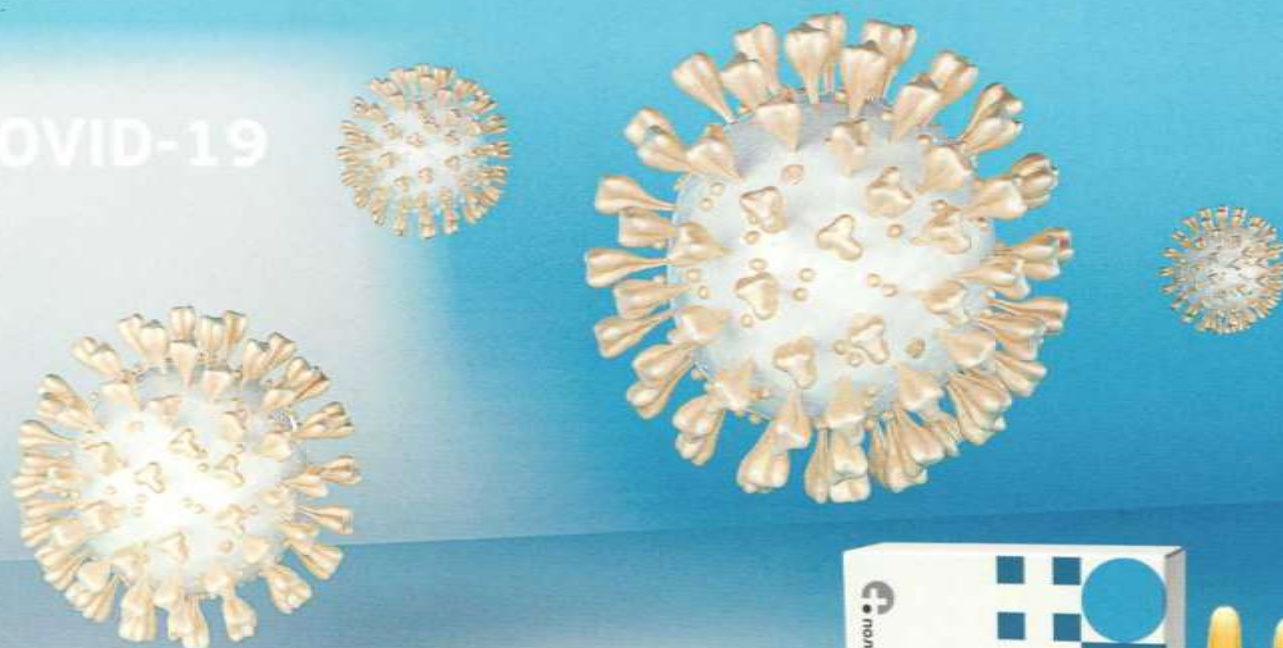
Dermatovenerologist, Researcher of Department of
Dermatovenerology and Skin Cancer, Faculty for Medical
Professional Development.

Ekaterina V. Chernyaeva

Resident of Department of Dermatovenerology and Skin
Cancer, Faculty for Medical Professional Development.

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>

COVID-19



КОГДА ОДНОГО СУКЦИНАТА НЕДОСТАТОЧНО

Цитофлавин®

Жизнь продолжается!



1. Цитофлавин - эффективный оригинальный нейропротектор с уникальным составом ^{1,2}

2. У больных с ОНМК на фоне COVID-19 рекомендовано проводить нейропротекцию препаратом **Цитофлавин** 20-30 мл внутривенно ³

3. Применение препарата Цитофлавин позволяет улучшить результаты лечения и эффективность реабилитации ^{4,5,6}

4. Для повышения эффективности медикаментозной реабилитации с помощью препарата Цитофлавин целесообразно придерживаться ступенчатой схемы его назначения ^{5,7}

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИТОФЛАВИН.

² Афанасьев В. В., Баранцевич Е. Р., Вишневская Т. П. Азбука нейроцитопroteкции, Издательский дом СТЕЛЛА, Санкт-Петербург, 2016

³ Молочков А. В., Терпигоров С. А., Белорусова Е. А. и др. Особенности комплексного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): методические рекомендации по ведению стационарных пациентов // Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): с 91-142

⁴ Шаповалов К. Г., Цыденпилгов Г.А., Лукьянов С. А. и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология 2020 т.83 №10 с. 40-43

⁵ Кондратьев А. Н., Александрович Ю. С., Дрягина Н.В. и др. Методика двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19: пособие для врачей /СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2020. — 24 с

⁶ Оленская Т.Л. Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19. «Медицинский совет» №4, 2021

⁷ Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Баранцевич Е.Р. и др. Пациент после инсульта. Особенности ведения и принципы реабилитации // Эффективная фармакотерапия, Неврология. Спецвыпуск «Вторая столица» 2018 (24)

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №100. Реклама. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011

Раствор для внутривенного применения Рег. № 003135/01 от 29.06.2016

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
натрия хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1 КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбоастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотек», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотек», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Волжский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (492432) 7-31-15, email: pvd@ugbiotech.ru