



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 18

Volume 18

№ 3

Москва
Moscow
2022



ФНКЦ РР

**Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)**

Институт высшего и дополнительного профессионального образования

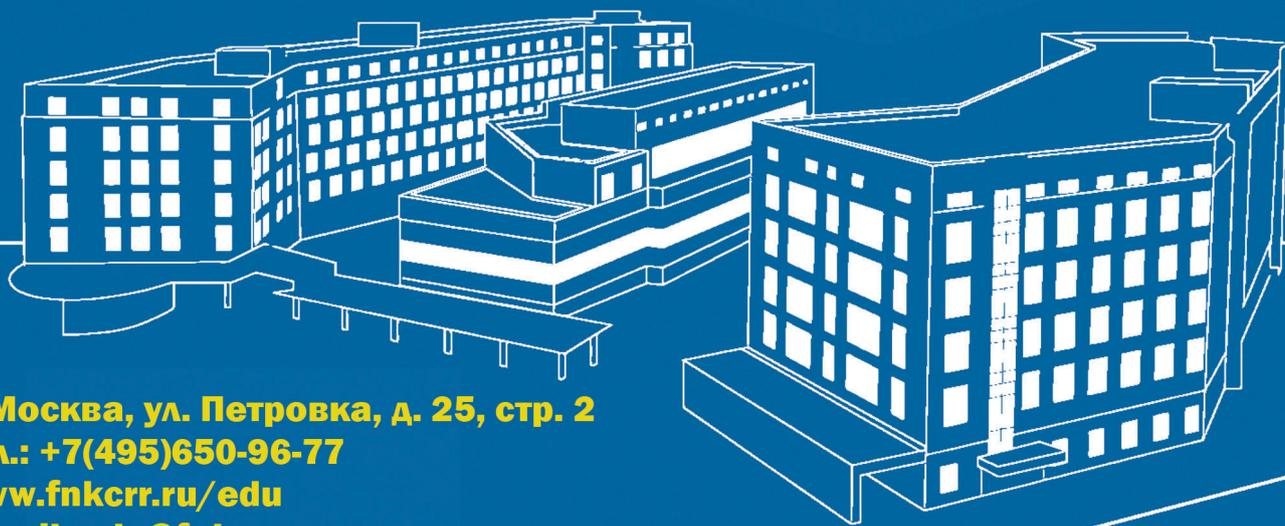
ОРДИНАТУРА, АСПИРАНТУРА И ЦИКЛЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ

«Анестезиология-реаниматология»

Наш фундамент

**НИИ общей реаниматологии им. академика В. А. Неговского
(опыт образовательной деятельности с 1963 года)**

- опытные врачи-педагоги, доктора и кандидаты медицинских наук, профессора и доценты
- отработанные образовательные технологии
- современный специализированный Симуляционный центр с высокореалистичными манекенами
- клинические сценарии на симуляторах, по своим характеристикам максимально приближенных к человеческому организму
- практическое обучение на клинических базах — крупнейших медицинских центрах Москвы
- возможность прохождения практики в отделениях анестезиологии-реанимации в педиатрических стационарах, родильных домах и отделениях для новорожденных
- обучение методам сердечно-легочной реанимации от парамедиков до врачей анестезиологов-реаниматологов
- поддержка при трудоустройстве



г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Тел.: +7(495)650-96-77

www.fnkcrr.ru/edu

E-mail: edu@fnkcrr.ru

(Учебно-методический отдел)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

OBŜAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ, RSCI на платформе WoS CA, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний», Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŜHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

- Covers issues of critical care medicine
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- Included in SCOPUS (since 2015), RINTs, RSCI on the WoS CA platform, DOAJ, and other databases, as well as in the Official list of editions recommended for publication of dissertations (PhD, DSci) by the Russian Higher Attestation Commission

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, зам. гл. ред., д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (г. Нижний Новгород, Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)

А. М. ГОЛУБЕВ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia) Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSci, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д. м. н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

М. Н. ЗАМЯТИН, д. м. н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

Б. ЗАУГЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии и реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)

Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)

Н. А. КАРПУН, д. м. н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

М. Ю. КИРОВ, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)

И. А. КОЗЛОВ, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбург (г. Питтсбург, США)

Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)

С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)

В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (г. Москва, Россия)

Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)

Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)

Н. Д. УШАКОВА, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

А. М. ЧЕРНЫШ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР (г. Москва, Россия)

М. В. ПИСАРЕВ, к. м. н., доцент, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, переводчик и редактор английских текстов (г. Москва, Россия)

И. В. ГОЛУБЕВА, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, ответственный секретарь (г. Москва, Россия)

М. Я. ЯДГАРОВ, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, рецензент методов статистической обработки данных (г. Москва, Россия)

О. Н. СЫТНИК, к. м. н., библиограф, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР (г. Москва, Россия)

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

Контакты с редакцией:

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

Подписано в печать: 22.06.2022

Igor B. ZABOLOTSKIИ, MD, PhD, DSci, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Jean-Marc CAVAILLON, DSci, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSci, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. KIROV, MD, DSci, Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSci, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANЕК, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSci, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Svetlana A. PEREPELTSА, MD, DSci, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSci, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSci, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSci, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSci, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Mikhail V. PISAREV, Translator and English Text Editor, MD, PhD, associate professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Natalya V. GOLUBEVA, Managing Editor, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Mikhail Ya. YADGAROV, Statistical Data Reviewer, MD with advanced diploma in computer science, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Oksana N. SYTNIK, Bibliographer, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru

Contacts:

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia.

Tel. +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription:

Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 22.06.2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Выбор тактики респираторной поддержки в период искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов (пилотное исследование)
А. Ю. Кириллов, А. Г. Яворовский, М. А. Выжигина, Р. Н. Комаров, П. В. Ногтев, П. С. Багдасаров, Д. А. Яворовская, Е. Ю. Халикова, Е. Л. Буланова, Е. М. Миербеков 4
- Choice of Respiratory Support During Cardiac Bypass in Cardiac Surgical Patients (Pilot Study)
Alexander Yu. Kirillov, Andrey G. Yavorovsky, Margarita A. Vyzhigina, Roman N. Komarov, Pavel V. Nogtev, Pavel S. Bagdasarov, Dariya A. Yavorovskaya, Elena Yu. Khalikova, Ekaterina L. Bulanova, Yergali M. Miyerbekov
- Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита
О. Г. Сивков, И. Н. Лейдерман, А. О. Сивков, А. А. Колчанов, Г. Д. Башлыков 11
- Prognostic Tests of Intolerance to Postpyloric Feeding in Early Acute Pancreatitis
Oleg G. Sivkov, Ilya N. Leyderman, Alexey O. Sivkov, Anatoly A. Kolchanov, Georgy D. Bashlykov

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Респираторная поддержка после кардиохирургических операций: преимущества и безопасность автоматизированного управления
А. А. Ерёменко, Р. Д. Комнов, Е. А. Кошек 21
- The Efficacy and Safety of Automatic Modes During Respiratory Support After Cardiac Surgery
Alexander A. Yeremenko, Roman D. Komnov, Ekaterina A. Koshek
- Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей
Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин, Д. Л. Шукевич, Р. А. Корнелюк 30
- The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children
Dmitry V. Borisenko, Artem A. Ivkin, Dmitry L. Shukevich, Roman A. Kornelyuk
- Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями
А. Ю. Симонова, К. К. Ильяшенко, Е. В. Клычникова, А. К. Евсеев, М. М. Поцхверия, М. В. Белова, Е. В. Тазина, А. К. Шабанов, А. Н. Кузовлев 38
- Parameters of the Blood Oxidant/Antioxidant System in Elderly Patients with Acute Poisoning
Anastasia Yu. Simonova, Kapitolina K. Ilyashenko, E. V. Klychnikova, Anatoly K. Evseev, Mikhail M. Potskhveriya, Maria V. Belova, Elizaveta V. Tazina, Aslan K. Shabanov, Artem N. Kuzovlev

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор)
И. А. Лисиченко, В. Г. Гусаров 45
- Choice of Anesthesia for Orthopedic Surgery in Elderly and Senile Patients (Review)
Ivan A. Lisichenko, Vitaly G. Gusarov
- Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор)
С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Мамонтова, М. А. Магомедов 59
- Current View on the Use of Extracorporeal Detoxification Methods for the Treatment of Rhabdomyolysis (Review)
Sergey V. Masolitin, Denis N. Protsenko, Igor N. Tyurin, Olga A. Mamontova, Marat A. Magomedov

Выбор тактики респираторной поддержки в период искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов (пилотное исследование)

А. Ю. Кириллов^{1*}, А. Г. Яворовский¹, М. А. Выжигина¹, Р. Н. Комаров¹,
П. В. Ногтев¹, П. С. Багдасаров¹, Д. А. Яворовская¹,
Е. Ю. Халикова¹, Е. Л. Буланова¹, Е. М. Миербеков²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный научный центр хирургии им. А. Н. Сызганова, Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Желтоксан, д. 62

Для цитирования: А. Ю. Кириллов, А. Г. Яворовский, М. А. Выжигина, Р. Н. Комаров, П. В. Ногтев, П. С. Багдасаров, Д. А. Яворовская, Е. Ю. Халикова, Е. Л. Буланова, Е. М. Миербеков. Выбор тактики респираторной поддержки в период искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-4-10> [На русск. и англ.]

Резюме

В кардиоанестезиологии на данный момент единая тактика респираторной поддержки в период искусственного кровообращения (ИК) не определена.

Цель исследования. Изучение возможных вариантов респираторной поддержки в период ИК и выявление наиболее эффективного метода, способного уменьшить частоту развития послеоперационных легочных осложнений.

Материалы и методы. В пилотное исследование включили 90 кардиохирургических пациентов, которых разделили на группы. В группе СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях) во время ИК обеспечивали положительное давление в дыхательных путях 5 см вод. ст. В группе VC продолжали искусственную вентиляцию легких в период ИК редуцированным дыхательным объемом 3 мл/кг, ЧДД 6 мин⁻¹, РЕЕР 5 см вод. ст. В группе апноэ пациентам не проводили респираторную поддержку (разгерметизировали дыхательный контур).

Результаты. В группе апноэ и группе СРАР на этапе окончания ИК отметили снижение ИО по сравнению с исходными значениями. В группе апноэ с 316,31±81,76 до 230,10±102,48, в группе с СРАР 319,37±80,01 до 223,17±152,36 ($p<0,001$). В группе VC статистически значимых изменений данного показателя не отметили. Частота применения рекрутмент-маневров после окончания ИК для коррекции нарушенной оксигенирующей функции легких была максимальной у пациентов группы апноэ — 22 случая (73%), в группе СРАР она составила 13 случаев (43%), а в группе VC — 5 (16%) ($p<0,001$). Частота развития ателектазов легких по данным Rg-исследований в послеоперационном периоде в группе апноэ, СРАР, VC составило 47; 37; 10% соответственно, и также статистически различалась ($p=0,006$).

Заключение. Методикой выбора респираторной поддержки у кардиохирургических пациентов во время ИК является малообъемная вентиляция легких.

Ключевые слова: респираторная поддержка; искусственное кровообращение; искусственная вентиляция легких; легочные осложнения; кардиохирургия; профилактика осложнений

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of Respiratory Support During Cardiac Bypass in Cardiac Surgical Patients (Pilot Study)

Alexander Yu. Kirillov^{1*}, Andrey G. Yavorovsky¹, Margarita A. Vyzhigina¹,
Roman N. Komarov¹, Pavel V. Nogtev¹, Pavel S. Bagdasarov¹, Dariya A. Yavorovskaya¹,
Elena Yu. Khalikova¹, Ekaterina L. Bulanova¹, Yergali M. Miyerbekov²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia
² A.N. Syzganov National Scientific Center for Surgery, 62 Zheltoksan Str., 050000 Almaty, Kazakhstan

Summary

Currently, there is no uniform respiratory support strategy during cardiopulmonary bypass (CPB) in cardiac anesthesiology.

The aim of the study was to examine possible variants of respiratory support during CPB and determine the most effective technique capable to reduce the incidence of postoperative pulmonary complications.

Адрес для корреспонденции:

Александр Юрьевич Кириллов
E-mail: Ziglor5@gmail.com

Correspondence to:

Alexander Yu. Kirillov
E-mail: Ziglor5@gmail.com

Material and methods. Ninety cardiac surgery patients were enrolled in the pilot study and divided into groups (CPAP, VC, and apnea). In the CPAP group, positive airway pressure of + 5 cm H₂O was maintained during CPB. The VC group patients underwent mechanical ventilation during CPB with a reduced tidal volume of 3 mL/kg, respiratory rate of 6/min, and REER of + 5 cm H₂O. In the apnea group, patients received no respiratory support (non-rebreathing system).

Results. In both the apnea and CPAP (constant positive airway pressure) group, there was a decrease in oxygenation index (OI) at the end of the CPB compared with baseline values. In the apnea group, the OI dropped from 316.31±81.76 to 230.10±102.48, while in the CPAP group it decreased from 319.37±80.01 to 223.17±152.36 ($P<0.001$). No significant changes in this parameter were observed in the VC group. The frequency of recruitment maneuvers after CPB to correct the impaired respiratory oxygenation was maximal in patients from apnea group (22 cases (73%) versus 13 cases (43%) in the CPAP group and 5 cases (16%) in the VC group) ($P<0.001$). Frequency of pulmonary atelectasis on chest radiology in postoperative period was 47, 37, 10% in apnea, CPAP, and VC groups, respectively, and the difference was also significant ($P=0.006$).

Conclusion. Low-volume ventilation is the preferable method of respiratory support in cardiac surgery patients during CPB.

Keywords: respiratory support; cardiopulmonary bypass; mechanical lung ventilation; pulmonary complications; cardiac surgery; prevention of complications

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Согласно исследованиям, при разработке органопротективных методик в кардиоанестезиологии, и в частности методик, направленных на защиту легочной системы в период искусственного кровообращения (ИК), на данный момент ведется поиск оптимальной респираторной тактики.

Однако единой концепции респираторной поддержки к настоящему времени до сих пор не выработано. Это подтверждается и данными опубликованных за рубежом опросов кардиоанестезиологов, согласно которым в подавляющем большинстве центров (75%) ИВЛ во время ИК прекращается [1, 2], в оставшихся случаях основными видами респираторной поддержки в период ИК являются CPAP с различным уровнем давления (от 5 до 15 см вод. ст.) и низкочастотная, малообъемная вентиляция легких [1–4].

Ранее мы представляли результаты двух вариантов респираторного ведения пациентов в период ИК [5], в данной же работе, основываясь на предыдущих и новых данных, представили и сравнили результаты уже 3-х вариантов.

Таким образом, цель пилотного исследования — изучение возможных вариантов респираторной поддержки в период ИК с определением наиболее эффективным методом, способным уменьшить частоту развития послеоперационных легочных осложнений.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проспективное пилотное исследование с параллельными группами, одобренное локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

Критерии включения/исключения. В исследование включили пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст от 18 лет;
- подписанное информированное добровольное согласие;

- плановая первичная кардиохирургическая операция с остановкой сердца и проведением ИК.

Из исследования исключили пациентов в случае отказа от участия в исследовании, по тем или иным причинам, на любом из этапов исследования;

В исследование не включили пациентов, у которых:

- планировали торакотомический доступ с одноплеменной вентиляцией;
- до операции проводили ИВЛ;
- в анамнезе — выполнено оперативное вмешательство с резекцией доли легкого или пульмонэктомия;
- беременность.

Точки исследования.

В качестве первичной точки исследования эффективность выбранной методики респираторной поддержки во время искусственного кровообращения оценивали по индексу оксигенации (PaO₂/FiO₂) на разных этапах операции:

- T1 — после интубации трахеи и начала ИВЛ,
- T2 — перед началом искусственного кровообращения,
- T3 — после завершения ИК,
- T4 — конец операции,
- T5 — непосредственно после поступления в отделение интенсивной терапии,
- T6 — через 6 часов после поступления в ОРИТ,
- T7 — через 12 часов нахождения в ОРИТ.

В качестве вторичных точек оценивали частоту развития послеоперационных респираторных осложнений (ателектаз, пневмония и т. д.), фиксировали необходимость применения и количество рекретирующих маневров легких во время операции и в ОРИТ, длительность ИВЛ после операции, частоту проведения неинвазивной вентиляции легких после экстубации трахеи, случаи реинтубации трахеи, продолжительность пребывания в ОРИТ, госпитализации и летальность.

Кроме того, у части пациентов каждой группы оценивали объем внесосудистой жидкости в легких (ОВЖЛ), используя методику транспульмональной

термодиллюции (ТТ). Для этого катетеризировали правую внутреннюю яремную вену, в бедренную артерию вводили катетер с термистором PICCO 5F 20 см, после чего во время операции на этапах Т2 и Т3 с помощью прибора «PICCOplus» (PULSION Medical Systems, Германия) регистрировали параметры ОБЖЛ.

Группы пациентов и методики.

Всех включенных в исследование пациентов методом конвертов распределяли в одну из трех групп исследования. «Ослепляли» в данном исследовании пациента, лечащего врача (в случае, если он не входил в состав оперирующей бригады), врача отделения реанимации.

- В 1-й ($n = 30$) группе СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях) во время искусственного кровообращения в дыхательных путях поддерживали постоянное положительное давление равное 5 см вод. ст., для этого применяли наркозно-дыхательный аппарат (GE Avance CS2, США).

- Во 2-й ($n = 30$) группе исследования (VC) в период ИК пациентам продолжали искусственную вентиляцию легких редуцированными объемами (ДО 3 мл/кг идеальной массы тела), с ЧДД — 6 мин⁻¹, РЕЕР 5 см вод. ст., для этого применяли наркозно-дыхательный аппарат (GE Avance CS2, США).

- В 3-й ($n = 30$) группе исследования (апноэ) пациентам не проводили респираторную поддержку.

В группах респираторной поддержки во время ИК использовали кислородно-воздушную смесь с FiO₂ 21%.

Во время операции (за исключением искусственного кровообращения), всем пациентам с помощью наркозно-дыхательного аппарата (GE Avance CS2, США) проводили протективную ИВЛ с управлением по объему. Целевые параметры: ДО 6–8 мл/кг идеальной массы тела, I : E = 1 : 2, ЧДД 12–16 мин⁻¹, РЕЕР 4–8 см вод. ст., FiO₂ дыхательной смеси 50%. EtCO₂ 34–36 мм рт. ст. Пиковое давление в дыхательных путях не превышало значений 30 см вод. ст.

В ОРИТ проводили протективную ИВЛ аппаратами Puritan Bennett 840 (Medtronic, США), Dräger Savina 300 (Dräger, Германия) с параметрами 6–8 мл/кг идеальной массы тела, I:E=1:2, ЧДД и МОД выбирали в зависимости от показателей результатов газов арт. крови при поступлении пациента, РЕЕР 6–8 см вод. ст., FiO₂ дыхательной смеси — 50%. Пиковое давление в дыхательных путях не превышало значений 30 см вод. ст.

Искусственное кровообращение осуществляли S-3 с интегрированной приставкой газоанализатором в реальном времени CDI500 и оксигенатором Dideco 703. Для защиты миокарда во время пережатия аорты использовали кровяную кардиоплегию по Калафиоре. Объемную скорость перфузии выбирали в зависимости от поверхности тела пациента и ее значения колебались в пределах 4,3–5,3 л/мин. Перфузию проводили в режиме нормотермии (Т тела не менее 35,3°C). При выполнении операции на дуге аорты применяли гипотермию, при достижении температуры 25°C начинали циркуляторный арест и проводили антеградную перфузию головного

мозга 10 мл/кг/мин под контролем церебральной оксиметрии.

Статистический анализ. Для проведения статистического анализа полученных данных использовали программу Statistica 10, jamovi 2.2.5. Размер выборки пациентов предварительно не рассчитывали. Проверку характера распределения данных производили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания рядов полученных результатов исследования использовали следующие характеристики: медиана и межквартильный размах, среднее значение и стандартное отклонение. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости установили на уровне 0,05. Для сравнения полученных результатов, в зависимости от типа распределения данных, межгруппового или внутригруппового анализа, применяли дисперсионный анализ (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони), критерий Краскела–Уоллиса, критерий Фридмана с тестом парного сравнения Durbin–Covover. Для оценки линейной зависимости между полученными показателями использовали критерий корреляции Пирсона или коэффициент ранговой корреляции Спирмена, для сравнения частот развития осложнений между группами — точный критерий Фишера.

Результаты

Характеристику трех групп исследуемых пациентов представили в табл. 1.

Как следует из представленных данных, группы не различались между собой.

Динамику значений ИО в исследуемых группах в зависимости от этапа оперативного вмешательства представили в табл. 2.

При проведении внутригруппового анализа каждой из групп значимого снижения ИО по сравнению с исходом в группе VC (Т1 — 331,43±55,07) на всех исследуемых этапах не отметили.

Напротив, при оценке показателей ИО внутри группы СРАР отметили снижение значения этого параметра по сравнению с исходом на этапах Т3 и Т4 ($p < 0,001$) (табл. 2).

Наиболее выраженную отрицательную динамику ИО фиксировали в группе апноэ. У пациентов этой группы этот параметр значимо снижался по сравнению с исходными значениями на всех этапах после окончания ИК (Т3) ($p < 0,001$), кроме этапа Т7 ($p = 0,21$) (табл. 2).

При проведении межгруппового анализа показателей ИО значимых различий до этапа Т3 не отметили. В свою очередь, на этапе Т3 (после проведения искусственного кровообращения) выявили статистически значимую разницу ($p = 0,02$), причем максимальные значения ИО регистрировали в группе VC (289,60±100,32), в то время как в группе СРАР и апноэ наблюдали значимо меньшие значения ИО (223,17±152,36

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика исследуемых больных ($M \pm \sigma$).

| Признаки | Значения признаков в группах | | | <i>p</i> |
|---|--|---|---|----------|
| | CPAP (<i>n</i> =30) | VC (<i>n</i> =30) | апноэ (<i>n</i> =30) | |
| Пол | 70% муж (<i>n</i> =21), 30% жен (<i>n</i> =9) | 60% муж (<i>n</i> =18), 40% жен (<i>n</i> =12) | 63% муж (<i>n</i> =19), 37% жен (<i>n</i> =11) | 0,71 |
| Средний возраст (лет) | 53,33±13,59 | 55,77±16,90 | 55,20±14,67 | 0,57 |
| Обструктивные нарушения по данным спирометрии, <i>n</i> (%) | 12 (40%) | 11 (36%) | 13 (43%) | 0,25 |
| Сахарный диабет в анамнезе, <i>n</i> (%) | 3 (10%) | 3 (10%) | 4 (13%) | 0,89 |
| Продолжительность ИК (мин) | 141,83±56,18 | 157,10±49,17 | 144,26±46,30 | 0,25 |
| ГБ в анамнезе | 12 (40%) | 15 (50%) | 14 (47%) | 0,87 |
| ИБС в анамнезе, <i>n</i> (%) | 12 (40%) | 15 (50%) | 13 (43%) | 0,73 |
| ХОБЛ в анамнезе, <i>n</i> (%) | 3 (10%) | 3 (10%) | 2 (7%) | 0,87 |
| Перенесенный ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%) | 6 (20%) | 5 (17%) | 5 (17%) | 0,92 |
| Оперативные вмешательства, <i>n</i> (%): | | | | |
| • ПАК | 12 (40%) | 15 (50%) | 11 (37%) | |
| • ПМК | 6 (20%) | 3 (10%) | 4 (13%) | |
| • АПК | 3 (10%) | 9 (30%) | 8 (27%) | |
| • МКШ | 9 (30%) | 3 (10%) | 5 (17%) | |
| • Операция Бенталла—Де Боно | 7 (23%) | 5 (16%) | 5 (16%) | |
| • Протезирование дуги аорты | 2 (6%) | 2 (6%) | 1 (3%) | |
| • Операция Дэвида | 1 (3%) | 2 (6%) | 1 (3%) | |

Таблица 2. Динамика величины индекса оксигенации на различных этапах операции в исследуемых группах ($M \pm \sigma$).

| Группа исследования | Этапы операции | | | | | | |
|---------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 |
| CPAP | 319,37±80,01 | 319,43±56,48 | 223,17±152,36 | 275,27±90,03 | 324,03±115,81 | 319,67±61,18 | 326,77±60,44 |
| VC | 331,43±55,07 | 333,13±64,93 | 289,60±100,32 | 318,70±73,81 | 321,90±68,91 | 330,47±62,12 | 337,77±70,13 |
| Апноэ | 316,31±81,76 | 338,53±71,55 | 230,10±102,48 | 199,20±73,22 | 242,70±59,82 | 237,03±24,88 | 283,04±40,26 |
| Значение <i>p</i> | 0,98 | 0,32 | 0,02 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Таблица 3. Динамический комплайнс на различных этапах операции у больных исследуемых групп ($M \pm \sigma$).

| Группа исследования | Комплаинс | | <i>p</i> |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| | в начале операции | в конце операции | |
| CPAP | 42,8±9,37 мл/мм H ₂ O | 41,3±12,5 мл/мм H ₂ O | 0,26 |
| VC | 40,1±9,1 мл/мм H ₂ O | 39,7±8,07 мл/мм H ₂ O | 0,35 |
| Апноэ | 40,9±7,2 мл/мм H ₂ O | 32,6±11,3 мл/мм H ₂ O | <0,001 |
| Значение <i>p</i> | 0,66 | | 0,005 |

и 230,10±102,48, соответственно). Подобные различия сохранялись на всех последующих этапах исследования (T4–T7), см. табл. 2.

Средние значения динамического комплайна у больных исследуемых групп представили в табл. 3.

Наблюдалось снижение комплайна в группе апноэ ($p < 0,001$), при этом между всеми тремя исследуемыми группами также выявили статистически значимую разницу в конце операции ($p = 0,005$ согласно проведенному одномерному дисперсионному анализу для независимых групп).

Вне зависимости от группы исследования у всех пациентов в послеоперационном периоде по данным рентгенографии органов грудной клетки или УЗИ плевральных полостей выявили жидкость в плевральных полостях. Однако необходимость выполнения плевральной пункции (показания определялись величиной диагностированного объема) различалась. Так в группе апноэ пункцию плевральной полости необходимо было выполнить у 13 пациентов (43%), в группе

CPAP — у 12 (40%), а в группе VC — у 8 (26%) ($p = 0,37$ согласно проведенному тесту хи-квадрат для трех групп; по результатам точного теста Фишера для пар апноэ-VC $p = 0,27$, CPAP-VC $p = 0,41$, апноэ-CPAP $p = 1$).

По данным выполненных рентгенографических исследований относительное число пациентов с выявленными ателектазами в послеоперационном периоде в группах апноэ, CPAP, VC составило 47, 37, 10% соответственно ($p = 0,006$ согласно проведенному тесту хи-квадрат для трех групп; по результатам точного теста Фишера для пар апноэ-VC $p = 0,003$, CPAP-VC $p = 0,03$, апноэ-CPAP $p = 0,6$).

Рекрутмент-маневры после окончания ИК (T3) для коррекции нарушенной оксигенирующей функции легких максимально часто применяли у пациентов группы апноэ — 22 случая (73%), в группе CPAP — 13 (43%), а в группе VC — 5 (16%) ($p < 0,001$ согласно проведенному тесту хи-квадрат для трех групп; по результатам точного теста Фишера для пар апноэ-VC $p < 0,001$, CPAP-VC $p = 0,47$, апноэ-CPAP $p = 0,03$).

Таблица 4. Динамика значений ОВЖЛ ($M \pm \sigma$).

| Группа исследования | ОВЖЛ | |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| | до ИК | после ИК |
| CPAP | 3,07±0,29 мл/кг | 5,60±0,94 мл/кг |
| VC | 2,32±0,30 мл/кг | 4,27±0,70 мл/кг |
| Апноэ | 2,58±0,49 мл/кг | 6,25±0,86 мл/кг |

Аналогичные результаты получили и в послеоперационном периоде: частота применения методики «открытия легких» в группе «апноэ» составила 66%, в группе CPAP 26% и группе VC 7% ($p < 0,001$ согласно проведенному тесту хи-квадрат для трех групп; по результатам точного теста Фишера для пар апноэ-VC $p < 0,001$, CPAP-VC $p = 0,07$, апноэ-CPAP $p = 0,004$).

Проведение сеансов неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) после прекращения ИВЛ требовалось у 2 пациентов в группе CPAP, в группе VC таких пациентов не было, при этом в группе апноэ число таких пациентов составило 9 (30%). Реинтубация трахеи и перевод на ИВЛ в связи с развитием дыхательной недостаточности требовались только у одного пациента группы CPAP и двух пациентов группы апноэ.

Различий продолжительности послеоперационной ИВЛ между группами исследования не выявили.

У 7 пациентов каждой исследуемой группы определили величину ОВЖЛ (табл. 4).

Согласно полученным данным, за время проведения ИК ОВЖЛ увеличился относительно исходных величин во всех группах исследования. Следует подчеркнуть, что наиболее выраженный рост ОВЖЛ (на 152%) регистрировали в группе апноэ, при этом среднее значение данного показателя составило на этапе после ИК 6,25±0,86 мл/кг. В группе VC и CPAP рост ОВЖЛ был гораздо менее выражен (на 86,6% и 85,6%, соответственно). Средние значения данного показателя на этапе Т3 составили 4,27±0,70 мл/кг и 5,6±0,94 мл/кг, соответственно.

Длительность пребывания в ОРИТ больных всех групп была практически одинакова (группа апноэ 31,76±12,68 ч., CPAP — 31,93±14,25 ч., VC — 30,70±11,59 ч.).

Средняя продолжительность госпитализации после оперативного вмешательства в группе апноэ составила 15,86±5,12 сут., CPAP — 16,53±6,48 сут., в группе VC — 13,57±5,38 сут. и не различалась между группами.

Обсуждение

Известно, что у кардиохирургических пациентов, перенесших искусственное кровообращение, одним из факторов, влияющим на оксигенирующую функцию легких в послеоперационном периоде, является ателектазирование легочной ткани. Другим фактором, оказывающим влияние на оксигенацию венозной

крови является накопление в период ИК внесосудистой жидкости легких [6–10].

Безусловно, существуют и другие причины развития ателектазов в послеоперационном периоде, такие как: неадекватные параметры вентиляции, выраженный болевой синдром из-за ретракции грудины, наличия средостенных и плевральных дренажей [11, 12]. Иммобилизация, усиление боли при попытке глубокого вдоха и кашле негативно влияет на механику дыхания [13], делая его поверхностным, что, в свою очередь, снижает альвеолярную вентиляцию и уменьшает количество невентилируемых сегментов легких и, соответственно, увеличивает без того высокий риск развития послеоперационных легочных осложнений [12]. На частоту развития послеоперационных респираторных осложнений может также влиять характер операционного доступа. Так, по данным исследования В. А. Шмырева, и соавторов дыхательная недостаточность при коррекции митрального порока из миниинвазивного доступа была выявлена у 7,4% пациентов, тогда как при выборе стернотомного доступа случаев дыхательной недостаточности не отмечалось. Одной из наиболее частых причин данного осложнения, по мнению авторов, в группе малоинвазивного доступа служило ателектазирование (вплоть до тотального) правого легкого [14].

В выполненном исследовании подобные факторы были минимизированы — всем пациентам в условиях ОРИТ выполняли протективную ИВЛ до момента экстубации трахеи, а при необходимости, после ее экстубации, вспомогательную неинвазивную вентиляцию легких. Кроме того, в условиях ОРИТ постоянно контролировали послеоперационную боль и в зависимости от степени ее выраженности модифицировали мультимодальную анальгезию (целевые значения при оценке по ВАШ составляли < 4 или < 2 — по ВШ). Мультимодальная анальгезия позволяла достичь необходимой анальгезии с минимумом побочных эффектов [15]. Для послеоперационной анальгезии использовали кеторолак 30 мг в/в \times 2–3 раза/сут. + парацетамол 1 г, в/в инфузия в течение 15 мин до 4 раз/сут. + опиоидные анальгетики: промедол в дозе 20 мг в/в или трамадол в дозе 100 мг в/в, в зависимости от степени выраженности болевого синдрома.

По данным различных исследователей, частота формирования ателектазов легких после

операций с ИК может достигать 54–92% [4], что согласуется с полученными результатами — у пациентов без респираторной поддержки во время ИК ателектазы в послеоперационном периоде выявили в 47% случаев, что значительно чаще по сравнению с пациентами, которым проводили СРАР или малообъемную ИВЛ (СРАР — 37%, VC — 10%). Различная степень ателектазирования в исследуемых группах, безусловно, является значимым фактором, влияющим на различные параметры, характеризующие функциональное состояние легочной системы в целом. Так, индекс оксигенации после окончания ИК и операции у больных, которым продолжали малообъемную вентиляцию легких (группы VC), был статистически значимо больше, чем в группе СРАР и в группе апноэ. Схожие данные представляют J. Gagnon и соавторы. В этом исследовании сравнили 2 группы пациентов, в одной из них во время ИК применяли ИВЛ с параметрами ДО 3 мл/кг и ПДКВ 0 см вод. ст., а в другой — вентиляцию легких в период искусственного кровообращения не применяли. В группе с малообъемной вентиляцией отмечались более высокие значения ИО и уменьшение продолжительности госпитализации, однако различия в частоте послеоперационных осложнений установлено не было [16]. Очень похожую по дизайну работу провели L. S. Nguyen и соавт., в которой сравнивались аналогичные группы пациентов, но оценивалась частота ателектазов. Согласно полученным результатам частота развития послеоперационных легочных осложнений (ателектазов) в этих группах статистически не различалась [3]. Напротив, в выполненной работе выявили различия в частоте случаев развития ателектазов: в группе апноэ — 47% случаев, в СРАР — 36,6%, а в группе VC — 10% ($p=0,006$).

Хотелось бы отметить, что у пациентов группы «апноэ» в сравнении с другими группами для достижения нормальной оксигенирующей функции легких приходилось использовать гораздо больший объем коррегирующих мер: использовали более высокую фракцию кислорода непосредственно после периода ИК, чаще применяли рекрутирующие маневры. Более того, снижение оксигенирующей функции легких у пациентов группы «апноэ», далеко не всегда удавалось корригировать в операционной и в последующем, уже в ОРИТ, у данных пациентов отметили большую частоту эпизодов применения рекрутирующих маневров и проведения вспомогательной вентиляции легких после экстубации трахеи.

Другим фактором, нарушающим оксигенирующую функцию легких, как указывалось выше, может быть накопление ВЖЛ. Накопление этой жидкости зависит с одной стороны от

тактики инфузионной терапии в периоперационном периоде, с другой — от степени гемодилюции во время ИК. Следует подчеркнуть, что и по величине водного баланса, и по величине показателя гематокрита во время искусственного кровообращения больные исследуемых групп между собой не отличались. Отличие заключалось только в применяемой респираторной тактике во время ИК.

Следует остановиться еще на одном аспекте. Применение апноэ и СРАР во время искусственного кровообращения приводило к большему накоплению ОВСЖ по сравнению с малообъемной вентиляцией. Это, в свою очередь, приводило к значительному снижению показателей комплайнса, причем в группе апноэ данное снижение было статистически значимым ($p<0,001$). Иными словами, при соблюдении равных условий (одинаковый гидробаланс и степень гемодилюции), респираторная тактика во время ИК влияет на накопление ВЖЛ. Это подтверждается результатами проведенного корреляционного анализа между полученными значениями ИО и ОВЖЛ на этапе после ИК у исследуемых групп пациентов. В ходе анализа получили среднюю отрицательную корреляцию ($R -0,6512$, $p<0,05$), что подтверждает значимость накопления ОВЖЛ в снижении индекса оксигенации. Наши данные аналогичны результатам, полученным в исследовании K. Iha и соавторы. При оценке ОВЖЛ на различных временных этапах (2, 4, 8, 24 и 48 часов) после операции с искусственным кровообращением были получены свидетельства о накоплении внесосудистой воды в легких [17]. J Boldt и соавторы регистрировали значения ОВЖЛ через 15 и 45 мин после окончания ИК. Согласно их данным, значения ОВЖЛ после проведения ИК нарастали, а значения PaO_2 снижались [18].

К сожалению, накопление внесосудистой жидкости легких является неизбежным, ввиду проведения ИК, длительной ишемизации легких в условиях ограниченного коллатерального кровотока, механического воздействия на легочную ткань в операционном поле, выполнения массивных трансфузий. В этой связи чрезвычайно важно применять методы, снижающие ОВЖЛ. Согласно полученным результатам, положительно на это процесс можно повлиять, проводя малообъемную вентиляцию легких.

Хотелось бы обсудить еще один важный момент. Одной из проблем при осуществлении респираторной поддержки во время ИК может быть возникновение дискомфортных условий для работы хирурга, поскольку движение легких может мешать стабильности операционного поля. На это обращают внимание ряд исследователей [3], которые сообщают, что в 21,4% слу-

чаев хирургическая бригада просила прекратить ИВЛ при проведении основного этапа. В нашем же исследовании на фоне респираторной поддержке в виде малообъемной вентиляции хирурги испытывали некоторое неудобство в выполнении операции только в 10%. При этом случаев перехода с малообъемной ИВЛ на СРАР или апноэ в период искусственного кровообращения по просьбе хирургов не было.

Заключение

Методикой выбора респираторной поддержки во время ИК у кардиохирургических пациентов является проведение малообъемной вентиляции легких. Об этом свидетельствуют:

— отсутствие у пациентов группы малообъемной вентиляции (VC), в отличие от групп апноэ и СРАР, статистически значимого снижения ИО на всех исследуемых этапах;

— меньшая частота случаев развития ателектазов в группе VC — 10%, (СРАР — 37%, апноэ — 47%);

— меньшая частота применения рекрутирующих маневров для коррекции оксигенирующей функции легких во время операции в группе VC — 16%, (СРАР — 43%, апноэ — 73%);

— снижение частоты применения рекрутирующих маневров для коррекции оксигенирующей функции легких после операции в группе VC — 7% (СРАР — 26%, апноэ — 66%).

Литература

1. Fischer M.O., Courteille B., Guinot P.G., Dupont H., Gérard J.L., Hanouz J.-L., Lorne E.; collaboration of ARCOTHOVA, CARGO Groups. Perioperative ventilatory management in cardiac surgery: a French Nationwide Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (9): e2655. DOI: 10.1097/MD.0000000000002655. PMID: 26945353.
2. Bignami E., Di Lullo A., Saglietti F., Guarnieri M., Pota V., Scolletta S., Volta C.A., Vetrugno L., Cavaliere F., Tritapepe L. Routine practice in mechanical ventilation in cardiac surgery in Italy. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (4): 1571–1579. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.04. PMID: 31179101.
3. Nguyen L. S., Estagnasie P., Merzoug M., Brusset A., Law Koune J.-D., Aubert S., Waldmann T., Naudin C., Grinda J.-M., Gibert H., Squara P. Low-tidal volume mechanical ventilation against no ventilation during cardiopulmonary bypass in heart surgery (MECANO): a randomized controlled trial. *Chest*. 2021; 159 (5): 1843–1853. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.082. PMID: 33217416.
4. Pasquina P., Merlani P., Granier J. M., Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004; 99 (4): 1001–1008. DOI: 10.1213/01.ane.0000130621.11024.97. PMID: 15385340.
5. Кириллов А.Ю., Яворовский А.Г., Выжигина М.А., Комаров Р.Н., Ногтев П.В., Багдасаров П.С., Халикова Е.Ю., Яворовская Д.А., Но И.И. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (2): 40–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47.
6. Szakmany T., Heigl P., Molnar Z. Correlation between extravascular lung water and oxygenation in ALI/ARDS patients in septic shock: possible role in the development of atelectasis? *Anaesth Intensive Care*. 2004; 32 (2): 196–201. DOI: 10.1177/0310057X0403200206. PMID: 15957716.
7. Emperador F. 4th, Bennett S.R., Gonzalez J., Saati A., Alsaywid B.S., Fernandez J.A. Extravascular lung water and effect on oxygenation assessed by lung ultrasound in adult cardiac surgery. *Cureus*. 2020; 12 (8): e9953. DOI: 10.7759/cureus.9953. PMID: 32983659.
8. Bendixen, H. H., Hedley-Whyte J., Laver, M. B. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. *N Engl J Med*; 1963; 269 (19): 991–996. DOI: 10.1056/nejm196311072691901. PMID: 14059732.
9. Hedenstierna G., Tokics L., Strandberg Å., Lundquist H., Brismar B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta Anaesthesiologica Scand*. 1986; 30 (2): 183–191. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1986.tb02393.x. PMID: 3085429.
10. Berkowitz D.M., Danai P.A., Eaton S., Moss M., Martin G.S. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2008; 36 (6): 1803–1809. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181743eeb. PMID: 18496374.
11. Спринджук М. В., Адзерихо И. Э., Лантева И. М., Дергачев А. В. Бронхолегочные осложнения в кардиохирургии. *Новости хирургии* 2008; 16: 149–157. eLIBRARY ID: 17974153.
12. Sasseron A. B., de Figueiredo L. C., Trova K., Cardoso A.L., Lima N.M.F.V., Olmos S.C., Petrucci O. Does the pain disturb the respiratory function after open heart surgery? *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24 (4): 490–496. DOI: 10.1590/s0102-76382009000500010. PMID: 20305922.
13. Baumgarten, M. C. dos S., Garcia G. K., Frantzeski, M. H., Giacomazzi, C. M., Lagni, V. B., Dias, A. S., Monteiro, M. B. Pain and pulmonary function in patients submitted to heart surgery via sternotomy/Comportamento da dor e da função pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca via esternotomia. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. (in Eng /Port.) 2009; 24 (4): 497–505. DOI: 10.1590/s0102-76382009000500011. PMID: 20305923.
14. Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Перовский П.П., Богачев-Прокófьев А.В., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В. Особенности раннего периода после миниинвазивных кардиохирургических операций. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 74–81. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-74-81.
15. Овечкин А. М., Баялиева А.Ж., Ежеская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019; 4: 9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
16. Gagnon J., Laporta D., Béique F., Langlois Y., Morin J.-F. Clinical relevance of ventilation during cardiopulmonary bypass in the prevention of postoperative lung dysfunction. *Perfusion*. 2010; 25 (4): 205–210. DOI: 10.1177/0267659110373839. PMID: 20605871.
17. Iha K., Kojima K., Kuniyoshi Y., Akasaki M., Miyagi K., Shinya E., Ohmine Y., Shiroma H., Kina M., Kusaba A. [Extravascular lung water in patients after cardiac surgery]. *Nihon Kyubu Geka Gakkai Zasshi*. (in Japanese) 1993; 41 (3): 389–395. PMID: 8478565.
18. Boldt J., Kling D., von Bormann B., Scheld H.H., Hempelmann G. Resuscitation and extravascular lung fluid in cardiac surgery. [Reanimation und extravaskuläres Lungengwasser in der Herzchirurgie (in Germ.)]. *Anaesthesist*. 1988; 37 (2): 91–96. PMID: 3259113.

Поступила 20.12.2021
Принята 14.04.2022

Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита

О. Г. Сивков^{1*}, И. Н. Лейдерман², А. О. Сивков³, А. А. Колчанов³, Г. Д. Башлыков³

¹ Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Россия, 625026, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,

³ Медико-санитарная часть «Нефтяник», Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, стр. 1

Для цитирования: О. Г. Сивков, И. Н. Лейдерман, А. О. Сивков, А. А. Колчанов, Г. Д. Башлыков. Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 11–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-11-20> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель. Оценить эффективность постпилорического питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения с помощью теста абсорбции ацетаминофена и скорости опорожнения желудка.

Материалы и метод. Выполнили открытое наблюдательное проспективное когортное исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г. Критерии включения: диагноз острого панкреатита и наличие предиктора тяжелого течения. Скорость эвакуации содержимого из желудка оценивали оригинальным способом с помощью сонографии, через 30 мин и 60 мин после введения в него 200 мл воды измеряли объем жидкости. Тест абсорбции ацетаминофена выполняли следующим образом: 0,5 г препарата вводили в назоеюнальный зонд, установленный с помощью эндоскопа на 30–40 см дистальнее связки Трейца, спустя 5–20 мин определяли концентрацию препарата в крови.

Результаты. Объем жидкости в желудке на 60 минуте (отношение шансов (ОШ) — 1,049, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,028–1,07, $p < 0,001$ с площадью под кривой (AUC) 0,921, 95% ДИ 0,808–0,944, с порогом отсечения 73,5) позволил статистически значимо прогнозировать остаточный объем желудка ≥ 500 мл/сут и непереносимость энтерального питания в назоеюнальный зонд (ОШ — 1,023, 95% ДИ 1,009–1,036, $p = 0,001$ с AUC 0,752, 95% ДИ 0,629–0,875, с порогом отсечения 79,5). Тест абсорбции ацетаминофена в тонкий кишечник не способен статистически значимо предсказать остаточный объем желудка ≥ 500 мл/сут для всего начального периода заболевания. Тест абсорбции ацетаминофена позволил статистически значимо прогнозировать непереносимость энтерального питания в назоеюнальный зонд только у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита (ОШ — 0,834, 95% ДИ 0,733–0,949, $p < 0,001$ с AUC 0,894, 95% ДИ 0,770–0,1 с порогом отсечения 14,6).

Заключение. На протяжении всего начального периода острого панкреатита объем жидкости в желудке, определенный на 60-й мин после введения в него 200 мл воды, позволяет с очень хорошим и отличным качеством прогнозировать остаточный объем в желудке ≥ 500 мл/сут. Тест абсорбции ацетаминофена в тонкий кишечник обладает очень хорошим и отличным качеством прогноза непереносимости постпилорического питания только для пациентов с тяжелой формой острого панкреатита.

Ключевые слова: панкреатит; энтеральное питание; непереносимость питания; сонография желудка; ацетаминофен

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic Tests of Intolerance to Postpyloric Feeding in Early Acute Pancreatitis

Oleg G. Sivkov^{1*}, Ilya N. Leyderman², Alexey O. Sivkov³, Anatoly A. Kolchanov³, Georgy D. Bashlykov³

¹ Tyumen Research Center for Cardiology, branch of the Tomsk National Research Medical RAS Center, 111 Melnikaite Str., 625026 Tyumen, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

³ Medical and Sanitary Unit «Neftyanik», 8 Yuri Semovskikh Str., Bldg. 1, 625000 Tyumen, Russia

Адрес для корреспонденции:

Олег Геннадьевич Сивков
E-mail: sivkovog@mail.ru

Correspondence to:

Oleg G. Sivkov
E-mail: sivkovog@mail.ru

Summary

Aim. To evaluate the effectiveness of postpyloric feeding in early predicted severe acute pancreatitis using acetaminophen absorption test and gastric emptying rate.

Material and methods. An open observational prospective cohort study in the intensive care unit of OAO «Neftyanik» hospital in the city of Tyumen, Russia, from November 2012 to October 2018 was performed. All included patients were diagnosed with predicted severe acute pancreatitis (inclusion criterion). The rate of gastric emptying was assessed using an original ultrasound technique which involved measuring the fluid volume 30 min and 60 min after administering of 200 mL aliquote of water into the stomach. Acetaminophen absorption test was performed according to the following procedure: 0.5 g of acetaminophen was administered through the nasojunal tube placed 30–40 cm distal to the Treitz ligament using endoscope, the blood level of the drug was measured 5–20 min later.

Results. Gastric fluid volume at 60 min (OR=1.049, 95% CI: 1.028–1.07, $P<0.001$ with AUC=0.921, 95% CI: 0.808–0.944 and cutoff value of 73.5) was a significant predictor of residual gastric volume ≥ 500 mL/d and intolerance to enteral feeding through the nasojunal tube (OR=1.023, 95% CI: 1.009–1.036, $P=0.001$ with AUC 0.752, 95% CI: 0.629–0.875, with cutoff value of 79.5). The acetaminophen small intestine absorption test was reliable in predicting the residual gastric volume ≥ 500 mL/d for the early period of disease. The acetaminophen absorption test was a significant predictor of intolerance to enteral feeding through the nasojunal tube only in patients with severe acute pancreatitis (OR=0.834, 95% CI: 0.733–0.949, $P<0.001$ with AUC=0.894, 95% CI: 0.770–0.1 with cutoff value of 14.6).

Conclusion. Throughout the early period of acute pancreatitis, gastric fluid volume measured 60 min after the administration of 200 mL of water, accurately predicts the residual gastric volume ≥ 500 mL/day. Acetaminophen absorption test in the small intestine can reliably predict intolerance to postpyloric feeding only for patients with severe acute pancreatitis.

Keywords: pancreatitis; enteral feeding; feeding intolerance; gastric ultrasound; acetaminophen

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Обязательным спутником начальной фазы острого панкреатита (ОП) является острое повреждение желудочно-кишечного тракта, в результате которого может развиваться синдром непереносимости питания (НП), состояние, при котором адекватное энтеральное питание невозможно по какой-либо клинической причине (рвота, высокие остаточные желудочные объемы (ООЖ), диарея, вздутие живота, желудочно-кишечное кровотечение, наличие кишечно-кожных свищей и т. д.) [1]. Не существует единого, четко сформулированного симптомокомплекса и количественных характеристик, способных верифицировать и ранжировать НП. Энтеральная доставка нутриентов может быть осуществлена через назогастральный (НГ) или назоеюнальный (НЕ) зонд. Большинство работ, посвященных раннему энтеральному питанию (ЭП) при ОП выполнено до выделения в 2012 г. новой формы ОП — умеренно тяжелой (УТОП) [2]. Известно, что форма заболевания существенно влияет на непереносимость ЭП в ранний период ОП [3], а существующие предикторы тяжелого течения не всегда способны правильно предсказать, в какой форме будет протекать заболевание [4], что существенно затрудняет выбор способа доставки нутриентов. Считается, что НП есть, если ЭП составляет менее 20 ккал/кг массы тела в день за первые 72 ч или его необходимо прекратить по каким-либо причинам [1]. В настоящее время существует достаточно методов, способных оценить эвакуаторную способность желудка у тяжелобольных [5]. Од-

нако только один из них — тест абсорбции парацетамола позволяет оценить не только эвакуационную способность желудка, но и возможность кишечника всасывать нутриенты [6, 7], так как известно, что даже при минимальных функциональных изменениях кишечника снижается его способность абсорбировать питательные вещества, лекарственные препараты и, в частности, ацетаминофен [8]. При наличии необходимого оборудования не вызывает сложности установить назоеюнальный зонд дистальнее связки Трейца на 30–50 см и заполнить просвет тонкого кишечника питанием, однако метода, способного определить, в какой мере оно усвоится, нет. Поиск простого, воспроизводимого в повседневной клинической практике теста, способного определить переносимость постпилорического питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения, определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования — оценить переносимости постпилорического питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения с помощью теста абсорбции ацетаминофена и скорости опорожнения желудка.

Материал и методы

Выполнили открытое обсервационное проспективное когортное исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г.

Критериями включения были: диагноз ОП и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения.

Критерии исключения: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии, панкреатогенный шок, лактат > 4 ммоль/л, необходимость использования адреномиметиков для поддержания среднего артериального давления > 70 мм рт. ст., печеночная недостаточность, непереносимость ацетаминофена (парацетамола). Диагноз ОП устанавливали по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [2]. В качестве предикторов, ассоциирующихся с развитием тяжелых форм ОП, рассматривали: С-реактивный белок (C-reactive protein — CRP) > 150 мг/л, тяжесть по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и тяжесть по шкале SOFA > 2 баллов [9]. Скорость эвакуации содержимого из желудка оценивали два реаниматолога оригинальным способом с помощью сонографии с 08.00 до 12:00, которые прошли 6-часовую практику по методике УЗИ органов желудочно-кишечного тракта. Пациенту устанавливали назогастральный зонд (НГЗ), в положении лежа на спине с приподнятым головным концом на 30°, опорожняли желудок и затем в него вводили 200 мл воды. Сразу после введения, а затем спустя 30 и 60 минут ультразвуковым портативным сканером Mindray M7 («Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd», Китай), конвексным датчиком С 5-2 s в В-режиме проводили осмотр желудка в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, поперечной и продольной, с последующим расчетом объема (мл) по формуле $A \times B \times C \times 0,523$. После последнего определения объема проводили эвакуацию желудочного содержимого через НГЗ и выполняли тест абсорбции ацетаминофена (ААТ): через установленный фиброгастроуденоскопом на 30–50 см дистальнее связки Трейца назоюнальный зонд диаметром 7 СН вводили 0,5 г ацетаминофена («Перфалган» — действующее вещество парацетамол, производитель «Бристол-Майерс Сквибб», Франция) затем в интервале с 5-й по 20-ю минуту после введения препарата забирали 5 мл венозной крови [10] и на иммуноферментном анализаторе AxSYM «ABBOT Laboratories» USA, используя технологию флуоресцентного поляризационного иммуноанализа, определяли концентрацию ацетаминофена в сыворотке крови. В дальнейшем регистрировали баланс введенного (вода + питание) и выделившегося по НГЗ за сутки. Стандартную изокалорическую, обогащенную пищевыми волокнами смесь для ЭП, (Нутрикомп Стандарт Файбер, ББраун, Германия) в зонд вводили капельно. Дополнительно, при необходимости пациент мог пить воду. В качестве критериев непереносимости питания использовали: сброс по НГЗ ≥ 500 мл моментно или за сутки, усиление болевого синдрома, вздутие живота, диарея (жидкий стул более 3 раз в сутки), тошноту и рвоту. При возникновении явлений непереносимости скорость введения смеси уменьшали на 50% или прекращали введение. В дальнейшем, после купирования симптомов непереносимости питания, скорость постепенно увеличивали до долж-

ной. Всем, кто был прооперирован, выполняли дренирование брюшной полости лапароскопическим доступом под тотальной внутривенной анестезией с миоплегией и искусственной вентиляцией легких. Исследование выполняли при условии, чтобы после операции прошло > 6 ч. В исследование включили 39 больных, у некоторых тесты выполнили от одного до трех раз. Сформировали 6 групп показателей: первую составили все случаи наблюдений ($n=62$), во вторую вошли исследования, выполненные в первые сутки поступления в ОРИТ ($n=17$), третью — на вторые, третьи сутки ($n=23$), четвертую — на четвертые, пятые сутки ($n=22$), пятую — исследования у пациентов с последующим развитием тяжелой формы заболевания ($n=34$), шестую — у пациентов с умеренно тяжелой формой ($n=28$). Время после последнего приема парацетамола составляло более 24 ч.

Статистическую обработку материала выполнили пакетом программ SPSS — 26. После проверки на нормальность распределения, с применением критерия Шапиро-Уилка, результаты в виде среднего значения со средне квадратичным отклонением $M \pm \sigma$ или медианы с квартилями Me , [Q25; Q75]. Для сравнения групп использовали параметрические и непараметрические критерии. С помощью метода логистической регрессии выделили показатели, обладающие прогностической значимостью. Оценку совокупной объясненной дисперсии проводили методом R-квадрат Нэйджелкерка, указывали константу регрессионного уравнения. Разделительную способность показателя определили с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) на основании максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Качество модели оценивали по экспертной шкале значений Area Under Curve (AUC); 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Из представленных данных в табл. 1 видно, что число мужчин было больше, чем женщин, ИВЛ применяли только у 8 пациентов, число больных, у которых в последующем развилась тяжелая форма заболевания, практически не отличалась от тех, у кого острый панкреатит проходил в умеренно-тяжелой форме. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Вторая, третья и четвертая группы сопоставимы по тяжести состояния (APACHE II, SOFA). Пациенты в группе с последующим тяжелым течением статистически значимо были тяжелее, чем больные с умеренно-тяжелой формой. Доля пациентов, которым проводили исследование в период от 6 до 12 ч после операции, составила 43,5%.

Самым частым этиологическим фактором заболевания был алиментарный (30,6%), (табл. 2). Гипертоническая болезнь занимала первое ме-

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные пациентов в группах.

| Показатель | Значения показателей в группах | | | | | | | P (для групп 5, 6) |
|--|--------------------------------|-------------|---------------|---------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | 1 (n=62) | 2 (n=17) | 3 (n=23) | 4 (n=22) | P (для групп 2-4) | 5 (n=34) | 6 (n=28) | |
| Пол, м/ж | 43/19 | 11/6 | 16/7 | 16/6 | | 20/14 | 23/5 | |
| Возраст, лет | 50 [37; 58] | 46,4±12,4 | 52 [37; 58] | 52 [37; 58] | 0,919 ^e | 56 [44; 58] | 44,4±13,5 | 0,103 ^g |
| Шапиро–Уилка | <0,001 | 0,351 | 0,043 | 0,041 | | <0,001 | 0,103 | |
| ИМТ ^a , кг/м ² | 29,3 [24,1; 31,1] | 27,6±4,8 | 28,3±4,4 | 28,1±4,6 | 0,954 ^f | 29,6 [26,1; 30,9] | 29,0 [24,1; 32,8] | 0,635 ^g |
| Шапиро–Уилка | 0,003 | 0,6 | 0,236 | 0,131 | | 0,001 | 0,01 | |
| APACHE-II ^b , балл | 10 [7; 13] | 8,9±4,3 | 11,1±4,8 | 9 [6; 13] | 0,447 ^e | 12 [10; 15] | 7,3±3,3 | <0,001 ^g |
| Шапиро–Уилка | <0,001 | 0,716 | 0,159 | <0,001 | | 0,001 | 0,091 | |
| SOFA ^c , балл | 2 [1; 3] | 2 [1; 2] | 2,5 [2; 4] | 2 [0; 4] | 0,142 ^e | 3 [2; 4] | 1 [0; 2] | <0,001 ^g |
| Шапиро–Уилка | <0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | | <0,001 | <0,001 | |
| СРБ ^d мг/л | 154,3±58,8 | 94,7±52,0 | 179±40,3 | 175,5±46,9 | 0,001 ^f | 168,3±57,1 | 137,9±57,5 | 0,038 ^h |
| Шапиро–Уилка | 0,175 | 0,626 | 0,116 | 0,31 | | 0,404 | 0,441 | |
| Искусственная вентиляция легких, n (%) | 8/(12,9) | 1(5,9) | 3(13) | 4(18,2) | 0,324 ⁱ | 9 (26,5) | 0 (0) | 0,003 ⁱ |
| Течение, тяжелое/умеренно тяжелое, n (%) | 34/28 (54/46) | 9/8 (53/47) | 13/10 (56/44) | 12/10 (55/45) | 0,974 ^j | 34/0 (100/0) | 0/28 (0/100) | — |
| Операции от 6 до 12 ч до исследования | 27 (43,5) | 7 (41,2) | 9 (39,1) | 2 (9,1) | 0,037 ⁱ | 9 (26,5) | 9 (32,1) | 0,78 ⁱ |

Примечание. ^a — индекс массы тела; ^b — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; ^c — Sequential Organ Failure Assessment; ^d — C-reactive protein — CRP; ^e — критерий Краскела-Уоллиса; ^f — ANOVA; ^g — U-Манна-Уитни; ^h — *t*-критерий Стьюдента; ⁱ — точный критерий Фишера; ^j — Хи-квадрат Пирсона.

Самым частым этиологическим фактором заболевания был алиментарный (30,6%), (табл. 2). Гипертоническая болезнь занимала первое место по частоте встречаемости в качестве сопутствующей патологии (46,8%) (табл. 2).

Таблица 2. Частота этиологических и коморбидных факторов в группах.

| Показатель | Значения показателей в группах | | | | | | | P (для групп 5, 6) |
|--|--------------------------------|----------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|
| | 1 (n=62) | 2 (n=17) | 3 (n=23) | 4 (n=22) | P (для групп 2-4) | 5 (n=34) | 6 (n=28) | |
| Желчекаменная болезнь, n (%) | 5 (8,1) | 1 (5,9) | 2 (8,7) | 2 (9,1) | 0,926 ^b | 5 (14,7) | 0 (0) | 0,058 ^a |
| Алиментарный, n (%) | 19 (30,6) | 9 (52,9) | 13 (56,5) | 13 (59,1) | 0,929 ^b | 19 (55,8) | 16 (57,1) | 1,0 ^b |
| Алкоголь, n (%) | 35 (56,5) | 6 (35,3) | 7 (30,4) | 6 (27,3) | 0,865 ^b | 10 (29,4) | 9 (32,1) | 1,0 ^a |
| Другая, n (%) | 3 (4,8) | 1 (5,9) | 1 (4,3) | 1 (4,5) | 0,972 ^b | 0 | 3 (10,7) | 0,87 ^a |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 29 (46,8) | 7 (41,1) | 11 (47,8) | 11 (50,0) | 0,854 ^b | 20 (58,8) | 9 (32,1) | 0,044 ^a |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 13 (20,9) | 3 (17,6) | 5 (21,7) | 5 (22,7) | 0,922 ^b | 10 (29,4) | 3 (10,7) | 0,116 ^a |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 11 (17,7) | 3 (17,6) | 3 (13,0) | 3 (13,6) | 0,91 ^b | 6 (17,6) | 3 (10,7) | 0,317 ^a |
| Сахарный диабет II типа, n (%) | 3 (4,8) | 1 (5,9) | 2 (8,7) | 2 (9,1) | 0,924 ^b | 5 (14,7) | 0 (0) | 0,243 ^a |
| Другие заболевания, n (%) | 3 (4,8) | 1 (5,9) | 1 (4,3) | 1 (4,5) | 0,972 ^b | 0 | 3 (10,7) | 0,087 ^a |

Примечание. ^a — точный критерий Фишера; ^b — Хи-квадрат Пирсона.

сто по частоте встречаемости в качестве сопутствующей патологии (46,8%) (табл. 2).

Объем введенного питания в НЕЗ в четвертой группе был статистически значимо больше, чем во второй и третьей группах, но объем выпитого, суточный сброс по НГЗ и суточный баланс введенного энтерально за сутки и выделившегося по НГЗ между группами статистически значимо не отличался (табл. 3). Объем жидкости в желудке при проведении пробы на эвакуацию воды из желудка на 30 и 60 минутах, а также результаты ААТ статистически значимо не отличались между второй, третьей и четвертой группами. Значения в пятой группе (пациенты только с ТОП) статистически значимо отличались от полученных у больных с УТОП по следующим параметрам: баллам шкал APACHE II,

SOFA, концентрации СРБ, доле пациентов с гипертонической болезнью, частоте ИВЛ, вздутия живота, сброса по НГЗ > 500 мл/сут, объему, введенному в желудок, балансу по НГЗ за сутки, остаточному объему в желудке при проведении пробы на эвакуацию воды из желудка на 30-й и 60-й минутах и результатам ААТ (табл. 1–3).

С учетом полученных результатов сформировали бинарную модель, в которой в качестве зависимой переменной выбрали показатель — сброс по НГЗ > 500 мл/сут.

Во всех группах, кроме четвертой, процент правильных ответов был выше в моделях, где в качестве независимого критерия были V30 и V60 мин. Модель, где в качестве зависимой переменной выступал ААТ, была статистически значима только в первой группе

Таблица 3. Симптомы и тесты, оценивающие переносимость и баланс энтерального питания.

| Показатель | Значения показателей в группах | | | | | | P (для групп 5, 6) | |
|---|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | 1 (n=62) | 2 (n=17) | 3 (n=23) | 4 (n=22) | 5 (n=34) | 6 (n=28) | | |
| Боль, n (%) | 20 (32,3) | 9 (47,1) | 2 (8,7) | 2 (9,1) | 0,003 ^f | 8 (23,5) | 4 (14,3) | 0,521 ^e |
| Тошнота, рвота, n (%) | 39 (62,9) | 11 (64,7) | 6 (26,1) | 6 (27,3) | 0,022 ^f | 16 (47,1) | 7 (25) | 0,113 ^e |
| Вздутие живота, n (%) | 37 (59,7) | 3 (17,6) | 8 (34,8) | 8 (36,4) | 0,392 ^f | 18 (52,9) | 1 (3,6) | <0,001 ^e |
| Диарея, n (%) | 1 (1,61) | 1 (5,9) | 0 | 0 | 0,26 ^f | 0 (0) | 1 (3,6) | 0,456 ^e |
| Сброс >500 мл/сут, n (%) | 25 (40,3) | 9 (52,9) | 9 (39,1) | 7 (31,8) | 0,224 ^f | 20 (58,8) | 6 (21,4) | 0,004 ^e |
| Хоть 1 клинический признак непереносимости питания, n (%) | 36 (58) | 16 (94,1) | 11 (47,8) | 9 (40,9) | 0,002 ^f | 25 (73,5) | 11 (39,3) | 0,007 ^e |
| Кол-во жидкости в желудке после введения 200 мл воды | 196 [186; 210] | 194 [186; 219] | 198 [194; 205] | 192 [184; 210] | 0,466 ^a | 197 [189; 210] | 198,1±16,8 | 0,432 ^c |
| Шапиро–Уилка | 0,003 | 0,031 | 0,31 | 0,039 | — | 0,014 | 0,056 | — |
| V30, мл | 119,8±26,8 | 124,5±30,8 | 123,7±24,3 | 112±25,5 | 0,262 ^b | 130,2±24,2 | 107,5±24,8 | 0,001 ^d |
| Шапиро–Уилка | 0,708 | 0,928 | 0,694 | 0,802 | — | 0,592 | 0,781 | — |
| V60, мл | 25 [0; 101] | 84 [0; 104] | 25 [0; 101] | 0 [0; 84] | 0,256 ^a | 84 [0; 104] | 0 [0; 12] | 0,001 ^c |
| Шапиро–Уилка | <0,001 | 0,006 | <0,001 | <0,001 | — | 0,001 | <0,001 | — |
| AAT, мкг/мл | 17,2±9,1 | 18,8±9,9 | 16,7±7,1 | 16,6±10,4 | 0,734 ^b | 10,4 [7,1; 18,3] | 22,2±6,7 | <0,001 ^c |
| Шапиро–Уилка | 0,211 | 0,694 | 0,474 | 0,389 | — | 0,02 | 0,108 | — |
| Выпил, мл/сут | 300 [250; 500] | 250 [250; 500] | 300 [250; 350] | 325 [250; 500] | 0,717 ^a | 450 [250; 500] | 275 [250; 300] | 0,007 ^c |
| Шапиро–Уилка | <0,001 | <0,001 | 0,002 | 0,003 | — | <0,001 | <0,001 | — |
| Введено назоеюнально, мл/сут | 500 [500; 700] | 500 [350; 500] | 500 [500; 500] | 750 [700; 750] | <0,001 ^a | 500 [500; 700] | 500 [500; 750] | 0,282 ^c |
| Шапиро–Уилка | 0,001 | 0,015 | <0,001 | <0,001 | — | 0,008 | 0,043 | — |
| Сброс по назогастральному зонду, мл/сут | 350 [150; 1000] | 650 [50; 1000] | 300 [75; 950] | 275 [180; 1100] | 0,73 ^a | 722±482 | 175 [50; 400] | 0,001 ^c |
| Шапиро–Уилка | <0,001 | 0,02 | 0,005 | 0,001 | — | 0,092 | <0,001 | — |
| Баланс между введенным энтерально и сбросом по назогастральному зонду, мл/сут | 500 [-50; 800] | 173,5±469 | 525 [-50; 800] | 750 [-50; 950] | 0,065 ^a | 0 [-100; 500] | 800 [575; 837] | 0,014 ^c |
| Шапиро–Уилка | 0,001 | 0,063 | 0,031 | 0,038 | — | 0,012 | <0,001 | — |

Примечание. ^a — критерий Краскела–Уоллиса; ^b — ANOVA; ^c — *U*-Манна–Уитни; ^d — *t*-критерий Стьюдента; ^e — точный критерий Фишера; ^f — Хи-квадрат Пирсона; V30 — объем жидкости в желудке спустя 30 мин; V60 — объем жидкости в желудке спустя 1 ч; AAT — тест абсорбции ацетаминофена.

(табл. 4). Для анализа качества моделей и определения разграничительных значений выполнили ROC-анализ, результаты которого представили в табл. 5.

ROC-анализ подтвердил результаты, полученные логистической регрессией. AAT в тонком кишечнике не позволил предсказать сброс по назогастральному зонду ≥ 500 мл/сут. Создали еще одну модель, в которой в качестве зависимой бинарной переменной выбрали параметр — наличие хотя бы одного клинического признака непереносимости питания (тошнота и рвота, вздутие живота, диарея, боль) (табл. 6).

Практически во всех группах процент правильных ответов был выше при проведении AAT. Модель второй группы для AAT была не значима за счет того, что болевой синдром в этой группе, вероятнее, был связан не с приемом пищи, а являлся клиническим проявлением основного заболевания и/или недавно проведенной операции (табл. 1). Для анализа качества моделей выполнили ROC-анализ, результаты которого представили в табл. 7.

Со вторых суток прогностическая значимость AAT возрастала, в сравнении с тестом

оценки остаточных объемов в желудке. У пациентов с УТОП тест AAT был не информативен.

Обсуждение

Развитие ОП и его прогрессирование приводит к повреждению ЖКТ. В результате он становится стартером серьезных системных осложнений, поскольку нарушение кишечного барьера связано с транслокацией бактерий, воспалительных и токсических продуктов, продуцируемых в стенке кишечника, что может привести к инфицированию некротических тканей поджелудочной железы, системной воспалительной реакции и сепсису [11, 12].

Известно, что невоспалительный апоптоз кишечных эпителиальных клеток происходит каждые 4–5 дней [13]. R. Tian и соавт. обосновали, что воспалительные факторы, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и ишемия-реперфузия слизистой оболочки кишечника при ОП, вызывают тяжелый окислительный стресс, сопровождающийся значительным повышением скорости апоптоза клеток слизистой оболочки кишечника [14].

Происходит нарушение химического барьера кишечника, который состоит из муцинов,

Таблица 4. Прогностическая значимость теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка для показателя — сброс по назогастральному зонду ≥ 500 мл/сут в раннюю фазу острого панкреатита.

| Независимые переменные | p | Константа | B | R-квадрат Нэйджел-керка | ОШ | 95% доверительный интервал для ОШ | | Se | Sp | % точных ответов |
|--|--------|-----------|--------|-------------------------|-------|-----------------------------------|-----------------|-------|-------|------------------|
| | | | | | | нижняя граница | верхняя граница | | | |
| 1 группа (наблюдения за все сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,01 | 6,63 | -0,087 | 16,0 | 0,917 | 0,858 | 0,979 | 0,5 | 0,8 | 67,2 |
| V30, мл | <0,001 | -8,299 | 0,066 | 42,5 | 1,068 | 1,03 | 1,107 | 0,654 | 0,861 | 77,4 |
| V60, мл | <0,001 | -2,658 | 0,048 | 69,6 | 1,049 | 1,028 | 1,07 | 0,808 | 0,917 | 87,1 |
| 2 группа (1-е сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,373 | 1,279 | -0,48 | 6,5 | 0,953 | 0,857 | 1,06 | 0,8 | 0,286 | 58,8 |
| V30, мл | 0,071 | -7,74 | 0,67 | 45,0 | 1,069 | 0,994 | 1,15 | 0,8 | 0,714 | 76,5 |
| V60, мл | 0,013 | -2,27 | 0,045 | 67,0 | 1,046 | 1,01 | 1,084 | 85,7 | 0,9 | 88,2 |
| 3 группа (2–3-е сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,264 | 0,889 | -0,77 | 8,1 | 0,926 | 0,89 | 1,06 | 0,444 | 0,769 | 63,6 |
| V30, мл | 0,037 | -14,679 | 0,114 | 56,0 | 1,12 | 1,077 | 1,246 | 0,556 | 0,929 | 78,3 |
| V60, мл | 0,008 | -3,053 | 0,057 | 72,7 | 1,059 | 1,015 | 1,104 | 0,889 | 0,929 | 91,3 |
| 4 группа (4–5-е сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,05 | 4,139 | -0,428 | 75,5 | 0,652 | 0,425 | 1,0 | 1,0 | 0,867 | 90,9 |
| V30, мл | 0,052 | -6,313 | 0,048 | 28,9 | 1,049 | 1,0 | 1,1 | 0,571 | 0,93 | 81,8 |
| V60, мл | 0,006 | -2,637 | 0,041 | 64,0 | 1,042 | 1,012 | 1,73 | 0,857 | 0,933 | 90,9 |
| 5 группа (пациенты с тяжелой формой заболевания) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,23 | 1,11 | -0,051 | 6,0 | 0,951 | 0,875 | 1,033 | 0,8 | 0,154 | 54,5 |
| V30, мл | 0,043 | -4,669 | 0,039 | 19,4 | 1,04 | 1,001 | 1,081 | 0,8 | 0,571 | 70,6 |
| V60, мл | 0,001 | -2,036 | 0,039 | 56,5 | 1,04 | 1,016 | 1,064 | 0,9 | 0,786 | 85,3 |
| 6 группа (пациенты с умеренно-тяжелой формой заболевания) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,161 | 1,438 | -0,132 | 13,4 | 0,876 | 0,728 | 1,054 | 0 | 0,955 | 75,0 |
| V30, мл | 0,031 | -16,756 | 0,131 | 62,3 | 1,14 | 1,012 | 1,283 | 0,5 | 0,955 | 85,7 |
| V60, мл | 0,01 | -3,356 | 0,064 | 75,3 | 1,067 | 1,016 | 1,12 | 0,833 | 1,0 | 96,4 |

Примечание. Здесь и в табл. 6: ААТ — тест абсорбции ацетаминофена; V30 — объем жидкости в желудке спустя 30 мин; V60 — объем жидкости в желудке спустя 1 ч; B — коэффициенты регрессионного уравнения; ОШ — отношение шансов; Se — чувствительность; Sp — специфичность.

Таблица 5. ROC-анализ теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка в качестве прогноза сброса по назогастральному зонду ≥ 500 мл/сут.

| Параметр | p | AUC | 95% доверительный интервал для AUC | | Значение в точке отсечения | | |
|--|--------|-------|------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | нижняя граница | верхняя граница | значение | Se ^a | Sp ^b |
| 1 группа (наблюдения за все сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,004 | 0,715 | 0,582 | 0,848 | 14,6 | 0,8 | 0,538 |
| V30, мл | <0,001 | 0,830 | 0,723 | 0,936 | 111,5 | 0,885 | 0,611 |
| V60, мл | <0,001 | 0,921 | 0,843 | 0,999 | 73,5 | 0,808 | 0,944 |
| 2 группа (1-е сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,145 | 0,6 | 0,316 | 0,884 | 8,3 | 1,0 | 0,3 |
| V30, мл | 0,019 | 0,843 | 0,613 | 1,0 | 111,0 | 0,9 | 0,714 |
| V60, мл | 0,003 | 0,936 | 0,83 | 1,0 | 78,0 | 0,9 | 1,0 |
| 3 группа (2–3-е сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,483 | 0,59 | 0,334 | 0,846 | 15,25 | 0,769 | 0,556 |
| V30, мл | 0,006 | 0,849 | 0,688 | 1,0 | 120,5 | 0,889 | 0,643 |
| V60, мл | <0,001 | 0,948 | 0,852 | 1,0 | 52,5 | 0,889 | 0,929 |
| 4 группа (4–5-е сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,113 | 0,665 | 0,477 | 0,854 | 8,0 | 0,923 | 0,5 |
| V30, мл | 0,062 | 0,752 | 0,489 | 1,0 | 126,5 | 0,714 | 0,933 |
| V60, мл | 0,005 | 0,881 | 0,7 | 1,0 | 54,5 | 0,857 | 0,933 |
| 5 группа (пациенты только с тяжелой формой заболевания) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,113 | 0,665 | 0,477 | 0,854 | 11,7 | 0,615 | 0,700 |
| V30, мл | 0,026 | 0,727 | 0,553 | 0,9 | 118,5 | 0,8 | 0,571 |
| V60, мл | 0,001 | 0,875 | 0,747 | 1,0 | 52,5 | 0,9 | 0,786 |
| 6 группа (пациенты с умеренно-тяжелой формой заболевания) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,263 | 0,652 | 0,454 | 0,849 | 15,8 | 0,909 | 1,0 |
| V30, мл | 0,001 | 0,936 | 0,846 | 1,0 | 112 | 1,0 | 0,818 |
| V60, мл | 0,002 | 0,99 | 0,722 | 1,0 | 62,5 | 0,833 | 1,0 |

Примечание. Здесь и в табл. 7: ААТ — тест абсорбции ацетаминофена; V30 — объем жидкости в желудке спустя 30 мин; V60 — объем жидкости в желудке спустя 1 ч; Se — чувствительность; Sp — специфичность. AUC — площадь под кривой.

Таблица 6. Прогностическая значимость теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка для непереносимости питания в раннюю фазу острого панкреатита.

| Независимые переменные | p | Константа | B | R-квадрат | ОШ | 95% доверительный интервал для ОШ | | Se | Sp | % точных ответов |
|---|--------|-----------|--------|-----------|-------|-----------------------------------|-----------------|-------|-------|------------------|
| | | | | | | Нижняя граница | Верхняя граница | | | |
| 1 группа (наблюдения за все сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | <0,001 | 3,367 | -0,171 | 40,7 | 0,843 | 0,77 | 0,923 | 0,8 | 0,577 | 70,5 |
| V30, мл | 0,021 | -2,842 | 0,027 | 13,0 | 1,027 | 1,004 | 1,051 | 0,833 | 0,423 | 66,1 |
| V60, мл | 0,001 | -0,554 | 0,022 | 28,4 | 1,023 | 1,009 | 1,036 | 0,694 | 0,769 | 72,6 |
| 2 группа (1-е сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,445 | 15,36 | -0,433 | 50,2 | 0,649 | 0,214 | 1,971 | 1,0 | 0 | 94,1 |
| V30, мл | 0,463 | -0,326 | 0,027 | 9,1 | 1,027 | 0,956 | 1,105 | 1,0 | 0 | 94,1 |
| V60, мл | 0,998 | 1,609 | 0,323 | 33,6 | 1,385 | 0 | 2,431 | 1,0 | 0 | 94,1 |
| 3 группа (2-3-е сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,011 | 6,4 | -0,296 | 71,5 | 0,744 | 0,592 | 0,936 | 0,889 | 1,0 | 95,5 |
| V30, мл | 0,22 | -3,123 | 0,025 | 9,4 | 1,025 | 0,985 | 1,066 | 0,455 | 0,833 | 65,2 |
| V60, мл | 0,176 | -0,612 | 0,013 | 10,9 | 1,013 | 0,994 | 1,032 | 0,636 | 0,667 | 65,2 |
| 4 группа (4-5-е сутки) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,006 | 7,589 | -0,181 | 43,6 | 0,834 | 0,733 | 0,949 | 87,5 | 44,4 | 75,8 |
| V30, мл | 0,081 | -1,677 | 0,38 | 21,4 | 1,039 | 0,995 | 1,084 | 0,556 | 0,846 | 72,7 |
| V60, мл | 0,014 | -1,511 | 0,032 | 47,2 | 1,032 | 1,006 | 1,059 | 0,667 | 0,923 | 81,8 |
| 5 группа (пациенты только с тяжелой формой заболевания) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,006 | 3,722 | -0,181 | 43,6 | 0,834 | 0,733 | 0,949 | 0,875 | 0,444 | 75,8 |
| V30, мл | 0,337 | -1,176 | 0,017 | 4,2 | 1,017 | 0,982 | 1,054 | 1,0 | 0 | 73,5 |
| V60, мл | 0,04 | -0,004 | 0,018 | 19,2 | 1,019 | 1,001 | 1,037 | 0,84 | 0,667 | 79,4 |
| 6 группа (пациенты только с умеренно-тяжелой формой заболевания) | | | | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,083 | 2,355 | -0,13 | 17,0 | 0,878 | 0,758 | 1,017 | 0,455 | 0,706 | 60,7 |
| V30, мл | 0,253 | -2,544 | 0,019 | 6,6 | 1,02 | 0,986 | 1,054 | 0,273 | 0,941 | 67,9 |
| V60, мл | 0,073 | -0,871 | 0,02 | 18,5 | 1,02 | 0,998 | 1,043 | 0,364 | 0,882 | 67,9 |

Таблица 7. ROC-анализ прогностической значимости теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка для непереносимости питания в раннюю фазу острого панкреатита.

| Параметр | p | AUC | 95% доверительный интервал для AUC | | Значение в точке отсечения | | |
|---|--------|-------|------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница | Значение | Se ^a | Sp ^b |
| 1 группа (наблюдения за все сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | <0,001 | 0,83 | 0,726 | 0,934 | 14,6 | 1,0 | 0,629 |
| V30, мл | 0,009 | 0,696 | 0,564 | 0,827 | 103,5 | 0,861 | 0,423 |
| V60, мл | 0,001 | 0,752 | 0,629 | 0,875 | 79,5 | 0,528 | 0,885 |
| 2 группа (1-е сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,221 | 0,875 | 0,713 | 1,0 | 30,5 | 1,0 | 0,875 |
| V30, мл | 0,221 | 0,875 | 0,713 | 1,0 | 95,0 | 0,875 | 1,0 |
| V60, мл | 0,262 | 0,844 | 0,597 | 1,0 | 25 | 0,688 | 1,0 |
| 3 группа (2-3-е сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,001 | 0,942 | 0,838 | 1,0 | 15,2 | 1,0 | 0,8 |
| V30, мл | 0,196 | 0,659 | 0,43 | 0,888 | 111,5 | 0,909 | 0,417 |
| V60, мл | 0,176 | 0,667 | 0,440 | 0,893 | 52,5 | 0,545 | 0,650 |
| 4 группа (4-5-е сутки) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | <0,001 | 0,983 | 0,941 | 1,0 | 12,25 | 1,0 | 0,9 |
| V30, мл | 0,077 | 0,726 | 0,501 | 0,952 | 100,0 | 0,889 | 0,385 |
| V60, мл | 0,01 | 0,829 | 0,636 | 1,0 | 12,5 | 0,778 | 0,846 |
| 5 группа (пациенты только с тяжелой формой заболевания) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,001 | 0,894 | 0,777 | 1,0 | 14,6 | 1,0 | 0,875 |
| V30, мл | 0,226 | 0,638 | 0,418 | 0,858 | 118,5 | 0,720 | 0,556 |
| V60, мл | 0,114 | 0,704 | 0,481 | 0,928 | 12,5 | 0,84 | 0,667 |
| 6 группа (пациенты только с умеренно-тяжелой формой заболевания) | | | | | | | |
| ААТ, мкг/мл | 0,095 | 0,69 | 0,484 | 0,896 | 17,6 | 0,706 | 0,364 |
| V30, мл | 0,279 | 0,623 | 0,399 | 0,847 | 105,0 | 0,727 | 0,529 |
| V60, мл | 0,269 | 0,626 | 0,398 | 0,853 | 81,5 | 0,364 | 1,0 |

антимикробных пептидов и других пищеварительных ферментов. Муцины — основной компонент кишечного химического барьера, покрывающий энтероциты и формирующий слой кишечной слизи. Это первая линия барьера слизистой оболочки кишечника [15]. Кишечник

содержит внутренний и внешний слой слизи, которые ускоряют всасывание питательных веществ, обеспечивают места адгезии для симбиотических бактерий и ограничивают связывание патогенов с энтероцитами [16]. Фишман и его коллеги показали, что косвенным эффек-

том ОП является потеря слизистого слоя с последующим нарушением кишечного барьера [17].

Нарушается и биологический кишечный барьер, образованный тесной адгезией симбиотических бактерий (таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) к поверхности слизистой оболочки кишечного эпителия, который противостоит патогенным бактериям [18]. Симбиотические бактерии играют решающую роль в регулировании функции кишечного барьера и здоровья хозяина. В их функции входит: образование слизистого слоя кишечника и секреция иммуноглобулина А; формирование бактериального мембранного барьера против чужеродных патогенов [19]; регуляция параклеточной проницаемости кишечника за счет усиления межклеточных соединений с закупориванием межклеточных пространств [20]; экспрессия противовоспалительных генов, что сопровождается уменьшением воспаления кишечного эпителия [20]. Kelly et al. обнаружили, что масляная кислота, полученная из бактерий, может стабилизировать экспрессию индуцируемого гипоксией фактора и его генов-мишеней, укрепляя кишечный барьер [21]. Множество исследований показали, что кишечная микробиота значительно изменяется при ОП. Ретроспективное клиническое исследование 108 пациентов с ТОП показало, корреляцию увеличения доли *Enterococcus* и уменьшения — *Bifidobacterium* с выраженностью воспаления, полиорганной недостаточности и частотой инфекционных осложнений [22]. Zhu et al. обнаружили, что количество полезных бактерий, таких как *Blautia*, уменьшается с увеличением тяжести ОП и степень дисбактериоза микрофлоры кишечника коррелирует с тяжестью ОП [23]. Влияние бактериальной транслокации на ТОП очень велико, так как попадая в системный кровоток, бактерии и эндотоксины могут вызывать серию цепных реакций, стимулируя продукцию различных цитокинов, таких как $TNF-\alpha$, IL-6 и IL-12, способствуя возникновению системно-воспалительной реакции и полиорганной недостаточности [24]. Многочисленные исследования показали, что бактериемия при ТОП связана с повышенным риском инфекции некрозов поджелудочной железы, развитием ПОН и увеличением летальности [25–27].

Нарушается иммунный кишечный барьер, который состоит из лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, и рассеянных иммунных клеток. Лимфатические сосуды кишечника обеспечивают прямую анатомическую связь между кишечником и легкими, минуя порталное кровообращение, и напрямую транспортируют токсические компоненты из полости кишечника, включая токсины, трипсин, акти-

вированные цитокины и иммунные клетки непосредственно в малый круг кровообращения [28]. Вышеупомянутый процесс называется «ось кишечник-брыжеечная лимфа-легкие» и играет ключевую роль в развитии острого повреждения легких при ОП. Aydin и соавт. продемонстрировали 100% бактериальную транслокацию в лимфатический узел брыжейки при ОП [29]. Большинство инфекций при ТОП произошло в течение первой недели, что являлось независимым предиктором летальности [25].

Fritz и соавт. [30] в экспериментальной модели на мышах после илеостомии и селективной деконтоминации пищеварительной системы (тонкой или толстой кишки) раствором гентамицина и полимиксина В индуцировали экспериментальный ОП и доказали, что бактериальная транслокация гораздо чаще происходит из тонкой, чем из толстой кишки. Эти результаты подчеркивают важность ЭП на ранних этапах ОП для поддержания целостности кишечного барьера в тонкой кишке. Доказательством этого служит то, что ЭП при ОП связано со снижением летальности, частоты септических осложнений, сокращением количества хирургических процедур и продолжительности пребывания в больнице по сравнению с полным парентеральным питанием [31–33]. Таким образом, ЭП является ключевым элементом терапии ОП [34] и поддерживает нормальную деятельность существующих физиологических барьеров кишечника [35]. ЭП снижает общую тяжесть заболевания, измеряемую с помощью CRP, выраженность гипергликемии, и способствует более быстрому разрешению заболевания (длительности системного воспаления, продолжительности пребывания в больнице) [36].

Дополнительные преимущества ЭП включают снижение внутрибрюшного давления и улучшение послеоперационного закрытия свищей поджелудочной железы [37]. Диагностика непереносимости ЭП вызывает споры, так как на ее развитие влияют такие факторы как скорость введения питательной смеси, режим введения (непрерывный или болюсы), доступ (в желудок или постпилорический отдел), формула ЭП, индивидуальные особенности пациента, моторика кишечника, внутрибрюшное давление, а также опыт и знания проводящих питание специалистов [38].

Ряд проспективных рандомизированных исследований с малой выборкой показали, что НГ питание не уступает НЕ при оценке частоты развития инфекционных осложнений и использования анальгетиков, изменения концентрации маркеров воспаления [39, 40]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств преимущества какого-нибудь из

Заключение

этих методов [41], поэтому приемлемым являются оба способа доставки нутриентов. Переход к постпилорическому питанию рекомендован только при НП в желудок, несмотря на прием прокинетики препаратов или у пациентов с высоким риском аспирации. Рутинное применение питания в НЕЗ не поддерживается [43, 44], так как в редких случаях оно может вызвать тяжелую дилатацию тонкой кишки и ее перфорацию [1]. Известно, что на выживаемость пациента в критическом состоянии влияет количество энергии, получаемое им с питанием. Эта зависимость имеет U-образную форму. Постпилорическое питание повышает выживаемость у больных с высоким нутритивным риском и НП в желудок [45]. Учитывая это, при инициации питания через НЕЗ очень важно объективно оценить его адекватность. Выявленные закономерности могут быть использованы в качестве ориентиров в повседневной практике врачей палат интенсивной терапии для определения переносимости питания в НЕЗ, позволяя верифицировать пациентов с НП в тонкий кишечник и своевременно дополнять его парентеральным питанием для сохранения оптимального объема доставляемой энергии и белка.

Литература

- Blaser A.R., Malbrain M.L.N.G., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S., De Waele J., Braun J.P., Poeze M., Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 384–394. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y. PMID: 22310869.
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779. PMID: 23100216.
- Сивков О.Г., Сивков А.О., Попов И.Б., Зайцев Е.Ю. Тяжесть заболевания как фактор риска непереносимости энтерального питания в ранний период острого панкреатита. *Уральский медицинский журнал.* 2021; 20 (4): 53–59. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-53-59.
- Сивков О.Г., Пономарева М.А., Попов И.Б. Эпидемиология и качественные показатели лечения больных с предикторами тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита в МСЧ «Нефтяник» за 2008–2012 гг. *Медицинская наука и образование Урала.* 2014; 15 (2): 133–135 (In Russ.) eLIBRARY ID: 22580641.
- Kar P., Jones K.L., Horowitz M., Chapman M.J., Deane A.M. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr.* 2015; 34 (4): 557–564. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.003. PMID: 25491245.
- Medhus A.W., Lofthuis C.M., Bredesen J., Husebye E. Gastric emptying: the validity of the paracetamol absorption test adjusted for individual pharmacokinetics. *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13 (3): 179–185. DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00249.x. PMID: 11437980.
- Сивков О.Г., Лейдерман И.Н., Луцко М.И. Прогнозирование непереносимости энтерального питания у пациентов в критическом состоянии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020; 4: 120–126. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-120-126.
- Miyachi T., Ishikawa M., Tashiro S., Hisaeda H., Nagasawa H., Hiyama K. Acetaminophen absorption test as a marker of small bowel transplant rejection. *Transplantation.* 1997; 63 (8): 1179–1182. DOI: 10.1097/00007890-199704270-00020. PMID: 9133482.
- Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S., American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (9): 1400–1415; 1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218. PMID: 23896955.
- Сивков О.Г. Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у пациентов с распространенным вторичным перитонитом. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (1): 27–33. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-1-27-33.
- Capurso G., Zerbini G., Signoretti M., Valente R., Stigliano S., Piciucchi M., Delle Fave G. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 Suppl: S46–51. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182652096. PMID: 22955357.
- Ge P., Luo Y., Okoye C.S., Chen H., Liu J., Zhang G., Xu C., Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020; 132: 110770. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770. PMID: 33011613.
- Blander J.M. On cell death in the intestinal epithelium and its impact on gut homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34 (6): 413–419. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000481. PMID: 30169459.
- Tian R., Tan J.-T., Wang R.-L., Xie H., Qian Y.-B., Yu K.-L. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (3): 349–355. PMID: 23426538.
- Arike L., Hansson G.C. The densely O-Glycosylated MUC2 mucin protects the intestine and provides food for the commensal bacteria. *J Mol Biol.* 2016; 428 (16): 3221–3229. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.02.010. PMID: 26880333.
- Bakshani C.R., Morales-Garcia A.L., Althaus M., Wilcox M.D., Pearson J.P., Bythell J.C., Burgess J.G. Evolutionary conservation of the antimicrobial function of mucus: a first defense against infection. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2018; 4: 14. DOI: 10.1038/s41522-018-0057-2. PMID: 30002868.
- Fishman J.E., Levy G., Alli V., Zheng X., Mole D.J., Deitch E.A. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock.* 2014; 42 (3): 264–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000209. PMID: 24978882.
- Li X.-Y., He C., Zhu Y., Lu N.-H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26 (18): 2187–2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187. PMID: 32476785.
- Hynönen U., Palva A. Lactobacillus surface layer proteins: structure, function and applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013; 97 (12): 5225–5243. DOI: 10.1007/s00253-013-4962-2. PMID: 23677442.
- Hsieh C.-Y., Osaka T., Moriyama E., Date Y., Kikuchi J., Tsuneda S. Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by *Bifidobacterium bifidum*. *Physiol Rep.* 2015; 3 (3): e12327. DOI: 10.14814/phy2.12327. PMID: 25780093.

21. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ehrentraut S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 662–671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005. PMID: 25865369.
22. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T., Yuan H., Liu C., Li Y., Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015; 44 (6): 868–875. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355. PMID: 25931253.
23. Zhu Y., He C., Li X., Cai Y., Hu J., Liao Y., Zhao J., Xia L., He W., Liu L., Luo C., Shu X., Cai Q., Chen Y., Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol*. 2019; 54 (4): 347–358. DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0. PMID: 30519748.
24. Leal-Lopes C., Velloso F.J., Campopiano J.C., Sogayar M.C., Correa R.G. Roles of commensal microbiota in pancreas homeostasis and pancreatic pathologies. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 284680. DOI: 10.1155/2015/284680. PMID: 26347203.
25. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., Nieuwenhuijs V.B., van Goor H., Dejong C.H., Schaapherder A.F., Gooszen H.G., Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009; 96 (3): 267–273. DOI: 10.1002/bjs.6447. PMID: 19125434.
26. Guo Q., Li A., Xia Q., Liu X., Tian B., Mai G., Huang Z., Chen G., Tang W., Jin X., Chen W., Lu H., Ke N., Zhang Z., Hu W. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg*. 2014; 259 (6): 1201–1207. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000264. PMID: 24169172.
27. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016; 16 (5): 698–707. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.004. PMID: 27449605.
28. Sakamoto W., Masuno T., Yokota H., Takizawa T. Expression profiles and circulation dynamics of rat mesenteric lymph microRNAs. *Mol Med Rep*. 2017; 15 (4): 1989–1996. DOI: 10.3892/mmr.2017.6259. PMID: 28259929.
29. Aydin S., Isik A.T., Unal B., Comert B., Ozyurt M., Deveci S., Ozgur G., Cengiz O., Tasci I., Mas M.R. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Indian J Med Res*. 2012; 135 (5): 656–661. PMID: 22771595.
30. Fritz S., Hackert T., Hartwig W., Rossmannith F., Strobel O., Schneider L., Will-Schweiger K., Kommerell M., Büchler M.W., Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg*. 2010; 200 (1): 111–117. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019. PMID: 20637344.
31. Al-Omran M., Albalawi Z.H., Tashkandi M.F., Al-Ansary L.A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2010 (1): CD002837. DOI: 10.1002/14651858.CD002837.pub2. PMID: 20091534.
32. Petrov M.S., van Santvoort H.C., Besselink M.G., van der Heijden G.J., Windsor J.A., Gooszen H.G. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008; 143 (11): 1111–1117. DOI: 10.1001/archsurg.143.11.1111. PMID: 19015471.
33. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Luyer P., Lévy P., Maraví-Poma E., Petrov M.S., Shimosegawa T., Siriwardena A.K., Uomo G., Whitcomb D.C., Windsor J.A., Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256 (6): 875–880. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778. PMID: 22735715.
34. Murphy A.E., Codner P.A. Acute pancreatitis: exploring nutrition implications. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35 (5): 807–817. DOI: 10.1002/ncp.10479. PMID: 32181949.
35. van Dijk S.M., Hallensleben N.D.L., van Santvoort H.C., Fockens P., van Goor H., Bruno M.J., Besselink M.G., Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomized trials. *Gut*. 2017; 66 (11): 2024–2032. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313595. PMID: 28838972.
36. Hegazi R.A., DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (43): 16101–16105. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16101. PMID: 25473161.
37. Klek S., Sierzega M., Turczynowski L., Szybinski P., Szczepanek K., Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2011; 141 (1): 157–163. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.040. PMID: 21439962.
38. Chang Y-S., Fu H-Q., Xiao Y-M., Liu J-C. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2013; 17 (3): R118. DOI: 10.1186/cc12790. PMID: 23786708.
39. Singh N., Sharma B., Sharma M., Sachdev V., Bhardwaj P., Mani K., Joshi Y.K., Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a non-inferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012; 41 (1): 153–159. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8. PMID: 21775915.
40. Eatock F.C., Chong P., Menezes N., Murray L., McKay C.J., Carter C.R., Imrie C.W. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (2): 432–439. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x. PMID: 15667504.
41. Dutta A.K., Goel A., Kirubakaran R., Chacko A., Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3 (3): CD010582. DOI: 10.1002/14651858.CD010582.pub2. PMID: 32216139.
42. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. PMID: 30348463.
43. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53 (3): 318–324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x. PMID: 19243317.
44. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E.P., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., van den Berghe G., Wernerman J., Ebner C., Haril W., Heymann C., Spies C. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2006; 25 (2): 210–223. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.021. PMID: 16697087.
45. Wang W-N., Yang M-F., Wang C-Y., Hsu C-Y., Lee B-J., Fu P-K. Optimal time and target for evaluating energy delivery after adjuvant feeding with small bowel enteral nutrition in critically ill patients at high nutrition risk. *Nutrients*. 2019; 11 (3): 645. DOI: 10.3390/nu11030645. PMID: 30884840.

Поступила 12.01.2022
Принята 24.03.2022

Респираторная поддержка после кардиохирургических операций: преимущества и безопасность автоматизированного управления

А. А. Ерёмченко, Р. Д. Комнов*, Е. А. Кошек

Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского,
Россия, 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2

Для цитирования: А. А. Ерёмченко, Р. Д. Комнов, Е. А. Кошек. Респираторная поддержка после кардиохирургических операций: преимущества и безопасность автоматизированного управления. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 21–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-21-29> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность применения интеллектуальных режимов полуавтономного (ASV) и полностью автономного (Intellivent-ASV) управления респираторной поддержкой с врачом протоколом у кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы. Сравнили вентиляцию в полностью автоматизированном режиме Intellivent-ASV (40 пациентов), полуавтоматизированном режиме (ASV — 40 больных) и традиционные режимы вентиляции (40 пациентов), которой управляли 8 врачей ОРИТ.

Результаты. В группе Intellivent-ASV количество вносимых изменений в настройки респиратора было значимо ниже — 0 (0–0) против 2 (2–3) (ASV) и 4 (3–5) в контрольной группе ($p < 0,0001$).

Значимо различалась длительность респираторной поддержки в ОРИТ: 226 ± 31 мин (Intellivent-ASV) против 259 ± 66 мин (ASV) и 271 ± 78 мин (контрольная группа) ($p = 0,0042$; $p_{1-2} = 0,0167$; $p_{1-3} = 0,009$).

В группе Intellivent-ASV проводили более протективную вентиляцию легких, чем при полуавтоматическом и врачом управлении (меньшие значения driving pressure (6 (6–7) см вод. ст. против 6 (6–7) и 7 (7–9) см вод. ст. ($p < 0,0001$)), дыхательного объема (6 (6–7) против 7 (7–7,7) и 7 (7–8) мл/кг/PBW ($p < 0,0001$)), используемого FiO_2 (26 (24–30)% против 34 (30–35)% и 34 (30–38)%) при отсутствии различий между группами по индексу $\text{raO}_2/\text{FiO}_2$.

Значимых различий по частоте нежелательных событий во время респираторной поддержки, длительности госпитализации в ОРИТ не получили.

Заключение. Применение интеллектуальных технологий дает возможность интерактивно персонализировать проводимую респираторную поддержку, значительно снижая участие клинициста в этом процессе без ущерба безопасности пациента и качеству проводимой вентиляции.

Ключевые слова: *automatic weaning, Intellivent-ASV; интеллектуальные режимы ИВЛ; ASV; кардиохирургия; интенсивная терапия*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Efficacy and Safety of Automatic Modes During Respiratory Support After Cardiac Surgery

Alexander A. Yeremenko, Roman D. Komnov*, Ekaterina A. Koshek

B.V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery
2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

Summary

Aims. To compare the efficacy and safety of semiautonomous Adaptive Support Ventilation (ASV) and fully automated (closed-loop, Intellivent-ASV) mechanical ventilation and oxygenation versus conventional mechanical ventilation mode during respiratory support in cardiac surgery patients.

Material and methods. In this study, 40 adult patients were ventilated by conventional mechanical ventilation managed by 8 physicians (control group), whereas other two groups patients were ventilated by Intellivent-ASV ($n=40$) or in a semiautomatic ASV mode ($n=40$). The groups received standard care, except for the modes of ventilation.

Results. In the Intellivent-ASV group, the number of manual changes in ventilator settings was significantly lower: 0 (0–0) versus 2 (2–3) (ASV) and 4 (3–5) in the control group ($P < 0.0001$). There were significant differences in the duration of respiratory support in ICU which was 226 ± 31 min (Intellivent group) vs 259 ± 66 (ASV) and 271 ± 78 min (control) ($P = 0.0042$; $P_{1-2} = 0.0167$; $P_{1-3} = 0.009$). The Intellivent-ASV group patients received more protective ventilation than patients in the semiautomated and physician-controlled groups (lower values of driving pressure (6 (6–7) cm H_2O vs. 6 (6–7) and 7 (7–9) cm H_2O ($P < 0.0001$)), tidal volume (6 (6–7) vs. 7 (7–7.7) and

Адрес для корреспонденции:

Роман Дмитриевич Комнов
E-mail: drrkom@mail.ru

Correspondence to:

Roman D. Komnov
E-mail: drrkom@mail.ru

7 (7–8) ml/kg/PBW ($P < 0.0001$)), FiO_2 (26 (24–30)% vs. 34 (30–35)% and 34 (30–38%)) with no differences between the groups in $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$. There were no significant differences between the groups in frequency of undesirable events and duration of ICU stay.

Conclusion. The use of intelligent technologies makes it possible to interactively individualize respiratory support, significantly reducing clinician's involvement in this process without compromising patient safety and the quality of ventilation.

Keywords: *automatic weaning, Intellivent-ASV; intellectual modes of ventilation; ASV; cardiac surgery; intensive care*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Искусственная вентиляция легких — важный и неотъемлемый этап в реабилитации пациентов после оперативных вмешательств на открытом сердце. Современные протоколы и руководства по быстрому восстановлению после оперативных вмешательств рекомендуют стремиться к минимизации времени постоперационной респираторной поддержки [1]. Общемировым трендом становится перевод пациента на самостоятельное дыхание после кардиохирургической операции по согреванию пациента, достижению удовлетворительных показателей артериального газообмена, гемодинамической стабильности и уверенности в хорошем гемостазе [2]. Однако, даже при проведении кратковременной вентиляционной поддержки важно соблюдать основные принципы механической вентиляции легких: безопасность, комфорт, быстрый переход к вспомогательным режимам [3]. Большое внимание клиницисты уделяют безопасности проводимой респираторной поддержки, принимая во внимание, что описано вентилятор-ассоциированное повреждение в исходно интактных легких при установке повреждающих параметров ИВЛ: дыхательный объем больше 6 мл/кг И(П)МТ [идеальной (предсказанной) массы тела], низкий ПДКВ (РЕЕР) [4].

Таким образом, в современных условиях на врачей отделений интенсивной терапии ложится большая нагрузка по соблюдению всех стандартов протективной механической вентиляции легких у каждого пациента, а таких пациентов всегда несколько на каждого врача, и уследить за ежеминутно изменяющимися респираторными потребностями пациента на практике становится сложной задачей. Вопреки расхожему мнению на настоящий момент нет убедительных доказательств в пользу использования того или иного режима ИВЛ в клинической практике [2].

Совершенствование респираторов и уровня обратной связи дали возможность применения «интеллектуальных технологий респираторной поддержки», когда аппараты непрерывно адаптируются к особенностям дыхания пациента и его респираторным потребностям. Они осуществляют обратную связь «больной-

респиратор-больной» (работают в замкнутом цикле — closed loop control), не только снижая при этом нагрузку на медицинский персонал, но зачастую с большей скоростью и точностью подбирая оптимальные параметры вентиляции [5]. Фактически аппарат заменяет некоторые функции врача по подбору оптимального режима ИВЛ или ВВЛ.

Известны работы, показавшие эффективность и безопасность применения этих режимов у пациентов с различным поражением легочной ткани (ОРДС, бронхо-обструктивные заболевания), с поражением головного мозга, при проведении послеоперационной респираторной поддержки [8–20]. При этом практически во всех работах сравнивалась какая-либо из интеллектуальных технологий с традиционными режимами; сравнения режимов ASV и Intellivent-ASV не проводились.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности использования интеллектуальных режимов с частичным и полностью автономным управлением ИВЛ (ASV и Intellivent-ASV) и традиционного протокола с управлением параметрами вентиляции врачом-реаниматологом в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Данное одноцентровое проспективное рандомизированное обсервационное сравнительное исследование было одобрено локальным этическим комитетом РНЦХ имени академика Б.В. Петровского и выполнено на базе отделения кардиореанимации и интенсивной терапии центра. Для рандомизации использовали метод конвертов.

В исследование включили 120 пациентов, по 40 пациентов в каждой группе, которые были оперированы на сердце и магистральных сосудах с января 2016 по декабрь 2019 года. Для рандомизации по группам использовали метод конвертов. Характеристику больных представили в табл. 1. Число пациентов в группах рассчитали с использованием программы G*Power 3.1. На основании предшествующего пилотного исследования, где было 3 группы по 15 человек, определили среднее значение показателя «необходимость внесения ручных изменений в настройки респиратора», которое составило 1, 2, 4 соответственно, стандартное отклонение — 2.

Таблица 1. Общая характеристика и интраоперационные показатели пациентов.

| Показатели | Значения показателей в группах | | | p |
|--|--------------------------------|---------------|-------------------------------|--------|
| | Intellivent-ASV (n=40) | ASV (n=40) | Врачебный интерфейс (n=40) | |
| Возраст, лет | 59±8 | 59 (55–66) | 59±11 | 0,9185 |
| Пол (м/ж) | 27/13 | 24/16 | 30/10 | 0,1701 |
| Рост, см | 171±9 | 170±9 | 174 (167–177) | 0,8706 |
| Вес, кг | 84 (71–95) | 84±14 | 82±12 | 0,3755 |
| Предсказанная (идеальная) масса тела, кг | 68 (52–75) | 65±10 | 67±8 | 0,1529 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,9±4 | 28,6±4 | 27,2±3,6 | 0,9185 |
| Предоперационный SpO ₂ на воздухе | 96 (95–97) | 96 (95–96) | 96 (95–97) | 0,6971 |
| PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. перед переводом в ОРИТ | 310 (290–345) | 319±88 | 336±90 | 0,4534 |
| Дыхательный объём (Vt, мл/кг/PBW) | 8 (7–9) | 9 (8–10) | 9 (8–9) | 0,0757 |
| Положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха (PEEP, см водн. ст.) | 7(6–8) | 7 (5–8) | 6 (5–8) | 0,2159 |
| Изолированная реваскуляризация миокарда | 18 | 20 | 16 | |
| АКШ + операция на клапане | 2 | 5 | 2 | |
| Операция на сердечных клапанах (пластика или протезирование) | 12 | 9 | 12 | |
| Замена корня аорты с протезированием или реимплантацией собственного аортального клапана (David/Bentall procedure) | 8 | 4 | 10 | |
| Расширенная септальная миоэктомия | 0 | 2 | 0 | |

Примечание. В табл. 1–3 данные представлены в виде медианы (межквартильный размах) или среднего (±SD); SD — стандартное отклонение. PaO₂/FiO₂ — индекс Горовица, отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции инсуффлируемого кислорода.

Произвели расчет стандартизованной разности (effect size), которая составила 0,62. С уровнем значимости 0,05, мощностью исследования 95%, минимально необходимое общее число исследуемых составило 45 в общем или 15 в каждой группе.

По вторичной конечной точке — показателю «величина дыхательного объема в мл/кг/PBW» также произвели расчет.

Среднее значение в группах составило 6, 7, 7 соответственно, среднеквадратическое отклонение — 1. Рассчитанная стандартизованная разность составила 0,47. С уровнем значимости 0,05, мощностью исследования 95%, необходимое общее число исследуемых составило 75 в общем или 25 на каждую группу.

Для получения некоторого запаса в случае непредвиденных обстоятельств нами отобрано по 40 человек в каждую группу или 120 в общем, что превышало минимально необходимое количество.

Критериями включения служили: пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии после оперативного вмешательства на сердце и восходящем отделе аорты; возраст более 18 лет; индекс массы тела от 18 до 35 кг/м².

Критерии исключения: предоперационные — наличие у пациентов тяжелой почечной (снижение СКФ < 30 мл/мин), печеночной (повышение концентрации аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ и АЛТ) выше 80 Ед./л) или сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка менее 30%); постоперационные осложнения — послеоперационное кровотечение, периоперационный инфаркт миокарда, нестабильность гемодинамики, потребность в высоких дозах кардиотонических или вазопресорных препаратов [ВИИ (вазоинотропный индекс) > 12] или необходимость внутриаортальной баллонной контрпульсации, рефрактерная гипоксемия с PaO₂/FiO₂ менее 150 мм рт. ст., аллергическая реакция

в периоперационном периоде, развитие судорог, делирия, ОНМК.

Основной конечной точкой исследования была сравнительная оценка нагрузки на врачебный персонал ОРИТ на основании количества подходов к аппарату, манипуляций с параметрами ИВЛ и времени, затраченного на изменения ручных настроек вентилятора. Вторичной конечной точкой исследования было изучение длительности послеоперационной вентиляционной поддержки в ОРИТ, частота развития нежелательных событий в процессе отлучения пациента от аппарата, безопасность проводимой вентиляции.

Учитывали анестезиологические особенности ведения пациентов, дозы анальгетиков, гипнотиков, миорелаксантов, (значимых различий между группами не было), сравнивали показатели интраоперационной оксигенации, величин дыхательных объемов и значений PEEP, использованных в операционной (табл. 1).

В группе традиционного подхода вентиляцию осуществляли на респираторах Hamilton G-5 или C-2 фирмы Hamilton (Швейцария) и на респираторах Servo-I фирмы Maquet. Режимы Intellivent-ASV и ASV применяли на аппарате Hamilton G-5 и C-2 (ASV). Выбор режима вентиляции осуществляли при поступлении в ОРИТ методом конвертов.

Adaptive Support Ventilation (ASV) (в буквальном переводе — адаптивная поддерживающая вентиляция легких) — это частично автоматический режим, который непрерывно подстраивает респираторную поддержку под состояние и клинические потребности пациента, основываясь на показателях биомеханики дыхания. Фактически он создан для интерактивного поддержания «респираторного комфорта» и ориентирован на скорейшее «отлучение» пациента от респиратора. В данном режиме микропроцессором респиратора регулируется величина давления вдоха для

достижения целевого дыхательного объема и частоты дыханий, сводя к минимуму работу органов дыхания, основывая расчеты на уравнениях OTIS [6] и Mead [7]. Кроме того, автоматически регулируется число принудительных и самостоятельных вдохов в зависимости от сохранности респираторного драйва пациента.

Режим Intellivent-ASV обеспечивает полностью автоматическое управление параметрами вентиляции легких пациента для достижения должного газообмена путем регулировки дыхательного объема (ДО), минутного объема дыхания (МОД), PEEP и FiO₂. Данный алгоритм осуществляется за счет непрерывного мониторинга параметров биомеханики дыхания и информации, получаемой с интегрированных в аппарат пульсоксиметрического и капнографического датчиков. Давление вдоха и оптимальная частота дыханий для минимизации работы дыхания рассчитываются, как и в базовом режиме, на основании уравнений OTIS и Mead. Также в данном режиме существует опция ранней активации автоматизированного отлучения пациентов от респиратора.

После оперативного вмешательства пациенты поступали в отделение интенсивной терапии на фоне продолжающейся медикаментозной седации пропофолом (1–2 мг/кг/ч) и ИВЛ транспортным респиратором Oxylog. До согревания пациента, стабилизации показателей оксигенирующей функции легких и параметров гемодинамики (60–90 минут от поступления в ОРИТ) продолжили медикаментозную седацию (значимых различий по длительности седации между группами не было).

Лечение пациентов проводили в соответствии со стандартными протоколами ведения кардиохирургических послеоперационных больных [2]. Анальгетику осуществляли по мультимодальному протоколу комбинацией нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола с добавлением анальгетиков центрального действия (нефопам, трамадол).

Особенности респираторной поддержки в группах сравнения. В группе Intellivent-ASV при первичной настройке респиратора врач устанавливал рост и пол пациента, на основании чего микропроцессор респиратора получал вводную — «идеальная масса тела»; разрешение на автоматическое управление респиратором минутной вентиляцией, FiO₂ и уровнем PEEP, при необходимости менял границы целевых значений EtCO₂ и SpO₂; разрешение на автоматическое выполнение теста спонтанного дыхания. Далее респираторная поддержка осуществлялась в автоматическом режиме, непрерывно при необходимости менялась минутная вентиляция в соответствии с показателями EtCO₂; оптимальное соотношение частоты дыханий, уровень давления поддержки, дыхательный объем рассчитывались микропроцессором аппарата для уменьшения работы дыхания с учетом состояния легочной биомеханики, PEEP и FiO₂ регулировались также автоматически в соответствии с данными пульсоксиметрии. При восстановлении респираторного драйва и нарастания собственной дыхательной ак-

тивности пациента постепенно менялось соотношение числа принудительных и спонтанных вдохов. После полного восстановления собственной дыхательной активности пациента и короткого наблюдательного периода (10–60 минут), длительность которого устанавливалась клиницистом при настройке режима, аппарат проводил тест на эффективность спонтанного дыхания. В случае удачного прохождения теста пациентом аппарат оповещал медперсонал, который принимал решение о возможности экстубации трахеи.

В группе ASV при настройке аппарата врач устанавливал рост и вес пациента; целевое значение «замещения минутной вентиляции» в процентах [за 100% принимается «физиологическая» минутная вентиляция (у взрослых пациентов — 100 мл/кг идеальной массы тела в минуту)]. Также докторами устанавливался уровень FiO₂, и PEEP, предел максимального давления в дыхательных путях, ETS (expiratory trigger sensitivity — пороговое значение потока в процентах от максимального, при котором осуществляется переключение с вдоха на выдох), чувствительность триггера вдоха. Стоит признать, что при проведении респираторной поддержки большинство докторов оставляет начальные настройки чувствительности триггера вдоха, ETS и изменяет лишь FiO₂, PEEP и процент замещения минутной вентиляции, увеличивая или уменьшая его величину в зависимости от показателей капнографии или PaCO₂ [20].

В группе врачебного интерфейса начальным режимом вентиляции был SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) с вдохами, управляемыми по объему (volume control) или по давлению (pressure control). Врачом вручную устанавливались FiO₂, PEEP, величина дыхательного объема или давления вдоха, частота дыханий и отношение длительности вдоха к выдоху. После пробуждения пациента, восстановления мышечного тонуса врачом редуцировалось число принудительных вдохов, при необходимости менялась величина дыхательного объема, давление поддержки самостоятельных вдохов. После восстановления респираторного драйва пациента респираторная поддержка до перевода на самостоятельное дыхание осуществлялась в режиме поддержки давлением (Pressure Support Ventilation).

Параметры респираторной поддержки, решение об экстубации трахеи во всех трех группах выбирал реаниматолог, осуществлявший лечение пациента. В исследовании было задействовано 8 докторов, каждый из которых участвовал в проведении респираторной поддержки у четырех–пяти пациентов в каждой из групп. Исследователь фиксировал и документировал все действия врачей и измерял затраченное ими время.

Параметры, регистрировавшиеся исследователем:

1. Непосредственно связанные с настройкой параметров респираторной поддержки: изменения режимов ИВЛ и ВВЛ (изменение частоты принудительных и самостоятельных вдохов), частота кор-

рекции параметров; величина ДО, уровень PS и PEEP, driving pressure и FiO₂.

2. Связанные с присутствием врача около аппарата ИВЛ: количество подходов и вносимых изменений в настройки; суммарное время, проведенное около респиратора; необходимость коррекции в случае развития апноэ или брадипноэ.

3. Связанные с длительностью проводимой респираторной поддержки: общее время респираторной поддержки в ОРИТ; время искусственной и вспомогательной (без принудительных вдохов) вентиляции; время от пробуждения до перевода на самостоятельное дыхание; время от восстановления собственной дыхательной активности до перевода на ВВЛ.

Анализ артериального газообмена и кислотно-основного состояния осуществляли во время проведения ИВЛ, через 30 минут после перевода на вспомогательную вентиляцию и за 15 минут до экстубации трахеи на анализаторе газов и электролитов крови Gem Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, США).

Во всех группах готовность к экстубации трахеи оценивали в соответствии с критериями внутреннего протокола отделения, основанного на международном протоколе «Evidence — based guidelines for weaning and discontinuation of ventilatory support» [21]: восстановление ясного сознания, выполнение команд, отсутствие ажитации при FiO₂ меньше 0,4, индексе PaO₂/FiO₂ больше 200, положительном давлении в конце выдоха < 7 см вод. ст., стабильной гемодинамике, pH артериальной крови > 7,3–7,35 < PaCO₂ < 45 мм рт. ст., температура тела выше 36°C.

Для оценки безопасности проводимой респираторной поддержки анализировали величину дыхательного объема, движущее давление или разницу между давлением плато на вдохе и ПДКВ (driving pressure — ΔP), значение используемого FiO₂, уровень ПДКВ и рассчитывали mechanical power [22] посредством упрощенных уравнений [23] (mechanical power — «механическая сила или мощность», совокупный оценочный показатель агрессивности проводимой вентиляции, учитывающий частоту дыхания, уровень PEEP, величину ΔP и ДО).

Материалы исследования подвергли статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик — Stat Soft, Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Совокупности количественных показателей,

распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (*Me*) и межквартильного интервала (25 и 75 перцентилей). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. 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 χ² Пирсона и точного критерия Фишера. Значение *p*-value менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, по мере роста вовлеченности аппарата в управление ИВЛ (от врачебного управления к режимам ASV и Intellivent-ASV) прогрессивно уменьшалась степень участия врача в проведении респираторной поддержки. Время, затраченное на управление ИВЛ в группе Intellivent-ASV, оказалось практически в три раза меньше, нежели в группе ASV и в четыре раза меньше, чем в группе врачебных указаний (табл. 2). При использовании Intellivent-ASV практически не требовалась коррекция параметров, в группе ASV по сравнению с врачебным управлением параметры корректировались в два раза реже.

Также в группах сравнения статистически значимо различалось время от поступления пациента в ОРИТ до экстубации трахеи. В группе полностью автоматического управления параметрами длительность респираторной поддержки была в среднем на 15% короче, чем в группе полуавтоматического и в группе врачебных решений (табл. 2).

В группах применения интеллектуальных режимов число навязанных вдохов автоматически редуцировалось по восстановлению респираторного драйва пациента, и фактически начиналась вентиляция легких во вспомогательном режиме и к пробуждению, как правило, все вдохи уже были спонтанными. Это соответствует современным рекомендациям, согласно которым большинству пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, рекомендованы режимы вспомогательной вентиляции (без аппаратных вдохов, параметры которых заданы врачом), так как это способствует лучшему расправлению базальных отделов легких, предотвращению атрофии дыхательной мускулатуры, более равномерному распределению газа, сокращению длительности респираторной поддержки и частоты развития вен-

Таблица 2. Особенности проведения респираторной поддержки в группах сравнения.

| Показатели | Значения показателей в группах | | | p |
|--|--------------------------------|---------------|-------------------------------|---|
| | Intellivent-ASV (n=40) | ASV (n=40) | Врачебный интерфейс (n=40) | |
| Длительность респираторной поддержки в ОРИТ (время до экстубации трахеи), мин | 226±31 | 259±66 | 271±78 | 0,0042 $p_{1-2}=0,0167$ $p_{1-3}=0,009$ |
| Количество подходов клинициста к респиратору на одного пациента | 2(1-2) | 3 (2-4) | 4 (3-5) | <0,0001 $p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0112$ |
| Количество ручных вносимых изменений в настройки вентилятора на одного пациента | 0 (0-0) | 2 (2-3) | 4 (3-5) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0003$ |
| Время, потраченное врачом на респиратор на одного пациента, сек | 35 (27-45) | 99±35 | 164±69 | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0045$ |
| Во время искусственной вентиляции (с навязанными вдохами) | | | | |
| PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. | 358 (330-380) | 373±64 | 372±50 | 0,3038 |
| SpO ₂ , % | 98 (97-99) | 100 (99-100) | 99 (99-100) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ |
| FiO ₂ , % | 26 (24-30) | 34 (30-35) | 34 (30-38) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ |
| PaO ₂ , мм рт. ст. | 95 (85-104) | 123 (109-133) | 125 (107-140) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ |
| PaCO ₂ , мм рт. ст. | 42 (40-44) | 39(37-42) | 38 (37-41) | 0,0002 $p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,0003$ |
| pH | 7,39±0,04 | 7,4±0,04 | 7,41±0,04 | 0,0469 |
| Дыхательный объем (Vt), мл/кг/PBW | 6 (6-7) | 7 (6-7,7) | 7 (7-8) | <0,0001 $p_{1-2}=0,0016$ $p_{1-3}=0,0001$ |
| ΔP (движущее давление), см водн. ст. | 6 (6-7) | 6 (6-7) | 7,3 (7-9) | <0,0001 $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0005$ |
| PEEP, см. водн. ст. | 5 (5-7) | 8 (7-10) | 7 (6-9) | <0,0001 $p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0004$ |
| Механическая сила, J/мин | 8 (6-9) | 8 (6-9) | 9 (7-11) | 0,0797 |
| Длительность периода вентиляции с навязанными вдохами, мин | 132±36 | 169±68 | 189±71 | 0,0002 $p_{1-2}=0,0012$ $p_{1-3}=0,0002$ |
| Без принудительных вдохов в группах Intellivent-ASV ASV и в режиме PSV в контрольной группе | | | | |
| PaO ₂ /FiO ₂ мм рт. ст. | 371±45 | 364±62 | 385±49 | 0,19 |
| Прирост индекса PaO ₂ /FiO ₂ с момента поступления в ОРИТ, n | 34 (85%) | 29 (72,5%) | 27 (67,5%) | 0,147 |
| SpO ₂ , % | 98 (97-98) | 99 (99-100) | 99 (98-100) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ |
| FiO ₂ , % | 26±4 | 31 (30-35) | 30 (30-36) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ |
| PaO ₂ , mmHg | 91 (84-104) | 115 (105-130) | 120 (109-137) | <0,0001 $p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ |
| PaCO ₂ , mmHg | 40±2 | 38 (37-41) | 38 (36-40) | 0,0553 |
| pH | 7,39±0,03 | 7,4±0,04 | 7,4±0,03 | 0,406 |
| Дыхательный объем (Vt), мл/кг/PBW | 8 (7-8) | 7,5 (7-8) | 8 (7-9) | 0,0573 |
| PS, см водн. ст. | 5 (5-5) | 5 (5-7) | 8 (7-9) | <0,0001 $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ |
| PEEP см водн. ст. | 5 (5-5) | 7 (5-8) | 7 (5-8) | <0,0001 $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ |
| Продолжительность спонтанной вентиляции*, мин | 90 (75-103) | 80 (60- 110) | 60 (60-105) | 0,0462 $p_{1-3}=0,0162$ |

Продолжение табл. 2.

| Показатели | Значения показателей в группах | | | p |
|---|--------------------------------|---------------|-------------------------------|---|
| | Intellivent-ASV (n=40) | ASV (n=40) | Врачебный интерфейс (n=40) | |
| Время от пробуждения до перевода на спонтанные режимы, мин | 0 (0–0) | 0 (0–12) | 30 (0–60) | <0,0001 $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0087$ |
| Время между восстановлением собственной дыхательной активности и изменением числа принудительных дыханий или спонтанной вентиляции, мин | 0 | 0 | 39 (25–46) | <0,0001 $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ |
| После экстубации трахеи | | | | |
| Рейнтубация трахеи | 0 | 0 | 0 | |
| В первые 12 часов после экстубации трахеи | 2 | 1 | 1 | |
| Длительность нахождения в ОРИТ, сутки | 1 (1–1) | 1 (1–1) | 1 (1–1) | — |
| Длительность нахождения в клинике после оперативного вмешательства, сутки | 7 (7–8) | 8 (7–10) | 8 (8–10) | 0,0411 |
| Внутригоспитальная летальность, n | 0 | 0 | 0 | |

Примечание. * — здесь в качестве продолжительности спонтанной вентиляции в группах Intellivent-ASV и ASV учитывается время, проведенное без принудительных вдохов, а в контрольной группе — время, проведенное на ИВЛ с поддержкой давлением.

тилятор-ассоциированной пневмонии [24]. Также следует отметить, что уровень поддержки давлением (PS) во время проведения вспомогательной вентиляции значимо ниже при применении интеллектуальных технологий.

В группе врачебного контроля от восстановления собственной дыхательной активности до снижения врачом числа аппаратных вдохов или перевода в режим PSV проходило в среднем 39 мин, а пробуждение пациента и восстановление дыхательной активности не всегда совпадало с переводом аппарата в более щадящие режимы, и этот период в среднем составил 30 мин. Возможно, именно с этим фактом связано то, что у больных из группы, где ИВЛ управляли врачи, чаще отмечали такие нежелательные явления, как беспокойство, что сопровождалось тахикардией, постукиваниями по кровати, развитием эпизодов тахипноэ и конкуренции с аппаратом. В группе Intellivent-ASV подобные эпизоды наблюдали у пяти пациентов из 40 (12,5%), в группе ASV — у 4 из 40 (10%), в то время как в контрольной группе — у 9 из 40 (22,5%), однако различия были статистически незначимыми.

Во время перевода на самостоятельное дыхание у части пациентов развивалось брадикардия [Intellivent-ASV у 20 пациентов (50%); ASV — у 12 пациентов (30%); группа традиционных режимов у 15 пациентов (37,5%)], однако в группах применения интеллектуальных технологий автоматически включались принудительные вдохи, и механическая респираторная поддержка продолжалась вплоть до клинической возможности вновь минимизировать аппаратные дыхания, а в группе врачебного управления, при этом включалась резервная вентиляция с определенным количеством навязанных вдохов в режиме по давлению (полная ИВЛ), что влекло за собой необходимость коррекции режима вентиляции врачом и в некоторых случаях при-

водило к асинхрониям. Значимых различий между группами по данному эпизоду не обнаружили. Важно отметить, что в автоматизированных группах навязанные вдохи по возобновлению дыхательной активности пациента редуцировались автоматически, а в группе врачебного протокола это вновь требовало врачебного вмешательства.

Полученные при исследовании данные показали, что применение интеллектуальных режимов позволяет значительно снизить нагрузку на персонал, повысить безопасность послеоперационной вентиляции легких. В условиях ограниченных ресурсов использование данных технологий может явиться важным фактором для улучшения результатов лечения пациентов.

Результаты нашего исследования в целом сопоставимы с результатами исследований, проведенных у кардиохирургических пациентов: в группе Intellivent-ASV реже требовалось участие персонала в управлении работой аппарата и смена параметров вентиляции [13–15]. В группе ASV участие персонала требовалось чаще, нежели в группе полностью автоматического режима, однако и время, проведенное у респиратора и частота коррекции настроек все равно оказалась значимо ниже, нежели в группе полностью врачебного управления.

В отличие от наших результатов, в работе А. J. Beijers и Е. Fot [13, 15] длительность аппаратной поддержки в группах сравнения не отличалась, что можно объяснить разницей в локальных протоколах проведения ИВЛ. При этом в случае использования полуавтоматической технологии мы отметили, что время респираторной поддержки в группе ASV практически не отличалось от данных, полученных зарубежными исследователями, в то время как длительность вентиляции в группе традиционных режимов, выполненных за рубежом, была выше,

Таблица 3. Основные показатели респираторного мониторинга после экстубации трахеи.

| Время после экстубации трахеи | Показатель | Значения показателей в группах | | | p |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|---------------|-------------------------------|--------|
| | | Intellivent-ASV (n=40) | ASV (n=40) | Врачебный интерфейс (n=40) | |
| 30 мин | SpO ₂ | 94 (93–95) | 94±2 | 94±2 | 0,1614 |
| | PaO ₂ /FiO ₂ | 335 (321–345) | 317 (300–352) | 337 (302–365) | 0,3071 |
| | PaCO ₂ | 39 (38–41) | 39 (36–41) | 38 (37–41) | 0,3400 |
| 12 час | SpO ₂ | 95 (94–96) | 95 (93–95) | 94,5 (93–96) | 0,0489 |
| | PaO ₂ /FiO ₂ | 347 (335–361) | 338 (302–397) | 332 (300–369) | 0,2725 |
| | PaCO ₂ | 39±2 | 39 (38–41) | 39 (38–41) | 0,7742 |

что опять-таки можно объяснить разницей локальных протоколов [16–20].

Практически по всем параметрам, по которым оценивали безопасность проводимой респираторной поддержки [величина дыхательного объема, driving pressure — (ΔP), FiO₂, уровень ПДКВ], мы получили статистически значимые отличия между группами (табл. 2). Величина дыхательного объема была ниже при проведении принудительной вентиляции во время использования Intellivent-ASV, а во время вспомогательной вентиляции величины дыхательного объема были равнозначны во всех трех группах сравнения при более низкой величине PS в «интеллектуальных» группах, и, что очень важно отметить, в этих группах ниже был уровень driving pressure во время периода вентиляции с навязанными вдохами.

Уровень используемого FiO₂ и PEEP во все фазы респираторной поддержки был ниже в группе применения Intellivent-ASV. Мы считаем важным достижением возможность работы при более низких значениях FiO₂, поскольку предотвращение гипероксии является одной из целей протективной вентиляции, а негативные стороны гипероксии (увеличение количества абсорбционных ателектазов, легочного повреждения) хорошо показаны в работах S. R. Pannu, R. Panvar [25, 26]. Значимых различий по величине mechanical power не получили.

Во время проведения респираторной поддержки отметили, что величина PaO₂ и показатель SpO₂ были значимо ниже в группе Intellivent-ASV, но они были абсолютно физиологичны и не было значимых различий по индексу Горовица во всех группах: ни во время вентиляции (табл. 2), ни после перевода на самостоятельное дыхание, ни через 12 часов после экстубации трахеи (табл. 3). Несмотря на полученные различия по величинам PaCO₂, во всех группах показатели оставались в пределах физиологических значений (табл. 2 и 3).

Интеллектуальные режимы относятся к автономным роботическим и полуроботическим технологиям, функционирующим в полностью замкнутом цикле, когда на основе данных пульсоксиметрии, капнографии и механики дыхания респиратор автоматически подбирает оптимальные параметры вентиляции для достижения це-

левых показателей газообмена, по мере стабилизации состояния пациента осуществляет перевод от полной искусственной вентиляции легких через вспомогательные режимы к самостоятельному дыханию без участия медицинского персонала, который выполняет функции наблюдения и контроля, а в случае полуроботической технологии респиратор выбирает наиболее подходящий и безопасный паттерн респираторной поддержки для каждого конкретного больного, что позволяет значительно проще персонализировать проводимую респираторную поддержку без неустанный контроля клинициста.

Положительной стороной использования интеллектуальных режимов является возможность освоения современных принципов протективной вентиляции легких и последующего применения полученных навыков на практике. Отметим, что после начала применения интеллектуальных технологий нашими коллегами значительно чаще в рутинной практике устанавливаются более низкие значения давлений в фазы вдоха и выдоха, меньшие величины дыхательного объема и FiO₂, активнее и раньше осуществляется перевод на спонтанные режимы пациентов, находящихся на «традиционных» режимах вентиляции.

Ограничениями исследования можно считать «человеческий фактор», как было показано выше, в исследовании участвовало 8 врачей, каждый из которых имеет собственный опыт и устоявшиеся алгоритмы при проведении вентиляции легких. Кроме того, число подходов врача к аппарату и время, потраченное на изменение режимов вентиляции, могло зависеть от личностных характеристик и его базовой подготовки по проведению вентиляции легких.

Заключение

Сравнение интеллектуальных технологий респираторной поддержки с традиционным протоколом аппаратной вентиляции в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов показало, что их применение дает возможность интерактивно персонализировать и корректировать проводимую респираторную поддержку, значительно снижая врачебное участие в этом процессе и обеспечивая наиболее безопасные параметры вентиляции.

Литература

1. Gregory A.J., Engelman D.T., Williams J.B. Cardiac Surgery ERAS p 488. In book O. Ljungqvist, N.K. Francis, R. D. Urman Enhanced recovery after surgery: a complete guide to optimizing outcomes. Cham; Springer Nature Switzerland AG; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-33443-7 ISBN 978-3-030-33442-0.
2. Dabbagh A., Esmailian F., Aranki S. Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients. Second edition, Cham; Springer International Publishing AG, part of Springer Nature; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-75747-6 ISBN 978-3-319-75746-9.
3. Chatburn R.L., Mireles-Cabodevila E. Closed-loop control of mechanical ventilation: description and classification of targeting schemes. *Respiratory Care*. 2011; 56 (1): 85–102. DOI: 10.4187/respcare.00967. PMID: 21235841.
4. Serpa Neto A., Simonis E.D., Schultz M.J. How to ventilate patients without acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21: 65–73. DOI: 10.1097/MCC.000000000000165. PMID: 25501019.
5. Кассиль В.Л. Интеллектуальные методы ИВЛ и ВВЛ. В книге В.Л. Кассиль, А.А. Еременко, Ю.Ю. Сапичева, М. А. Выжигина: Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии. М.: МЕДпресс-информ; 2017: 225-228. ISBN 978-5-00030-507-2.
6. Otis A.B., Fenn W.O., Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol*. 1950; 2: 592–607. DOI: 10.1152/jappl.1950.2.11.592. PMID: 15436363.
7. Mead J., Turner J.M., Macklem P.T., Little J.B. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol*. 1960; 22 (1): 95–108. DOI: 10.1152/jappl.1967.22.1.95. PMID: 6017658.
8. Belliato M. Automated weaning from mechanical ventilation. *World J Respirol*. 2016; 6 (2): 49–53. DOI: 10.5320/wjr.v6.i2.49.
9. Arnal J.-M., Garnero A., Novotni D., Demory D., Ducros L., Berric A., Donati S.Y., Corno G., Jaber S., Durand-Gasselín J. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (Intellivent-ASV) in ICU patients with acute respiratory failure: a prospective observational comparative study. *Critical Care*. 2013; 17: R196. PMID: 24025234. DOI: 10.1186/cc12890.
10. Arnal J.-M., Garnero A., Novotni D., Corno G., Donati S.Y., Demory D., Quintana G., Ducros L., Laubscher T., Durand-Gasselín J. Closed loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. *Minerva Anestesiologica*. 2018; 84 (1): 58–67. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11963-2. PMID: 28679200.
11. Arnal J.-M., Saoli M., Aude Garnero A. Airway and transpulmonary driving pressures and mechanical powers selected by Intellivent-ASV in passive, mechanically ventilated ICU patients. *Heart Lung*. 2020; 49 (4): 427–434. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.11.001. PMID: 31733881.
12. Bialais E., Wittebole X., Vignaux L., Roeseler J., Wysocki M., Meyer J., Reyckler G., Novotni D., Sottiaux T., Laterre P.F., Hantson P. Closed-loop ventilation mode (Intellivent®-ASV) in intensive care unit: a randomized trial. *Minerva Anestesiologica*. 2016; 82: 657–668. PMID 26957117.
13. Beijers A.J., Roos A.N., Bindels A.J. Fully automated closed-loop ventilation is safe and effective in post-cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (5): 752–753. DOI: 10.1007/s00134-014-3234-7. PMID 24577110.
14. Lellouche E., Bouchard P.A., Simard S., L'Her E., Wysocki M. Evaluation of fully automated ventilation: a randomized controlled study in post-cardiac surgery patients. *Intensive Care Medicine*. 2013; 3: 463–471. DOI: 10.1007/s00134-012-2799-2. PMID: 23338569.
15. Fot E.V., Izotova N.N., Yudina A.S., Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Kirov M.Y. Automated weaning from mechanical ventilation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 31. DOI: 10.3389/fmed.2017.00031. PMID 28377920.
16. Gruber P.C., Gomersall C.D., Leung P., Joynt G.M., Ng S.K., Ho K.M., Underwood M.J. Randomized controlled trial comparing adaptive support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 109 (1): 81–87. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817881fc. PMID: 18580176.
17. Zhu F., Gomersall C.D., Ng S.K., Underwood M.J., Lee A. A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. *Anesthesiology*. 2015; 122 (4): 832–840. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000589. PMID: 25569810.
18. Yazdannik A., Zarei H., Massoumi G. Comparing the effects of adaptive support ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation on intubation duration and hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. *Iran Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2016; 21 (2): 207–212. DOI: 10.4103/1735-9066.178250. PMID: 27095997.
19. Tam M.K.P., Wong W.T., Gomersall C.D., Tian Q., Ng S.K., Leung C.C.H., Underwood M.J. A randomized controlled trial of 2 protocols for weaning cardiac surgical patients receiving adaptive support ventilation. *J Crit Care*. 2016; 33: 163–168. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.01.018. PMID: 27006266.
20. Еременко А.А., Комнов Р.Д. Интеллектуальный режим аппаратной вентиляции легких при ранней активизации кардиохирургических пациентов. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 4–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-4-15.
21. MacIntyre N.R., Cook D.J., Ely E.W.Jr., Epstein S.K., Fink J.B., Heffner J.E., Hess D., Hubmayer R.D., Scheinhorn D.J. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective Task Force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001; 120 (6): 375S–95S. DOI: 10.1378/chest.120.6_suppl.375S. PMID: 11742959.
22. Silva P.L., Macedo Rocco P.R., Pelosi P. Ten reasons to use mechanical power to guide ventilator settings in patients without ARDS. In book: Annual update in intensive care and emergency medicine 2020 Cham. Springer Nature Switzerland AG; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-37323-8_3. ISBN 978-3-030-73230-1.
23. Becher T., van der Staay M., Schädler D., Frerichs I., Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (9): 1321–1323. DOI: 10.1007/s00134-019-05636-8. PMID: 31101961.
24. Putensen C., Muders T., Varelmann D., Wrigge H. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2006; 12 (1): 13–18. DOI: 10.1097/01.ccx.0000198994.37319.60. PMID: 16394778.
25. Pannu S.R., Dziadzko M.A., Gajic O. How much oxygen? Oxygen titration goals during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 4–5. DOI: 10.1164/rccm.201509-1810ED. PMID: 26720783.
26. Panwar R., Hardie M., Bellomo R., Barrot L., Eastwood G.M., Young P.J., Capellier G., Harrigan P.W., Bailey M. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 43–51. DOI: 10.1164/rccm.201505-1019OC. PMID: 26334785.

Поступила 21.10.2021
Принята 24.03.2022

Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей

Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин*, Д. Л. Шукевич, Р. А. Корнелюк

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Для цитирования: Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин, Д. Л. Шукевич, Р. А. Корнелюк. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 30–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-30-37> [На русск. и англ.]

Резюме

Большое количество патогенных факторов, сопровождающих любую кардиохирургическую операцию, приводит к возникновению системного воспалительного ответа (СВО) в интраоперационном периоде. Учитывая ежегодный рост количества кардиохирургических вмешательств в мире, актуальной является задача профилактики СВО.

Цель исследования: установить влияние отказа от применения компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения у детей с септальными врожденными пороками сердца (ВПС), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), на выраженность СВО.

Материалы и методы. В проспективное, рандомизированное исследование включили 40 детей, медианный возраст которых составил 14 [12–22,5] месяцев, вес — 8,8 [7,25–11] кг. Всем пациентам проводили радикальную коррекцию септальных ВПС в условиях ИК. Пациентов разделили на 2 группы, в зависимости от использования компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения. Степень выраженности СВО оценивали с использованием четырех специфических маркеров в сыворотке крови: интерлейкин 1b (IL-1b), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 10 (IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), измеренных до начала операции, после завершения ИК и через 16 часов после оперативного вмешательства. Кроме того, провели анализ течения интра- и послеоперационного периода.

Результаты. Безопасность предложенной стратегии отказа от использования донорской крови подтвердили отсутствием каких-либо органных дисфункций у всех пациентов, а также значимой разницы по показателям баланса доставки и потребления кислорода. Помимо этого, значения маркеров СВО IL-1b (pg/ml) — 2,86 [2,7–3,11] vs 3,3 [3,2–3,48] ($p=0,003$) и TNF- α (pg/ml) — 1,33 [1,26–1,76] vs 1,81 [1,37–3,3] ($p=0,034$) имели более высокие значения среди пациентов с трансфузией в точке после завершения ИК. При этом IL-6 (pg/ml) — 31,56 [26,83–48,89] vs 48,91 [33,89–57,6] ($p=0,087$) и IL-10 (pg/ml) — 0,69 [0,6–0,83] vs 0,8 [0,76–1,43] ($p=0,005$) были статистически значимо выше в группе с использованием компонентов донорской крови через 16 часов после оперативного вмешательства.

Заключение. Обоснована и доказана безопасность и эффективность искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови для снижения выраженности системного воспалительного ответа у детей при коррекции септальных врожденных пороков сердца.

Ключевые слова: дети; кардиохирургия; искусственное кровообращение; системный воспалительный ответ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children

Dmitry V. Borisenko, Artem A. Ivkin*, Dmitry L. Shukevich, Roman A. Kornelyuk

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease
6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

Адрес для корреспонденции:

Артем Александрович Ивкин
E-mail: aai-tema@mail.ru

Correspondence to:

Artem A. Ivkin
E-mail: aai-tema@mail.ru

Summary

Various pathological factors accompanying any cardiac surgery can cause intraoperative systemic inflammatory responses (SIR). As the number of cardiac surgical interventions grows worldwide, the issue of SIR prevention appears highly relevant.

Aim of the study. To determine the effect of not using donor blood components in the priming of the cardiopulmonary bypass circuit in children with septal congenital heart defects, operated under cardiopulmonary bypass, on the severity of SIR.

Material and methods. A prospective, randomized study included 40 children with a median age of 14 [12–22.5] months and weight of 8.8 [7.25–11] kg. All patients underwent radical correction of septal defect under cardiopulmonary bypass. The patients were divided into two groups depending on the use of donor blood components for priming the CPB. The severity of SIR was assessed using four specific serum biomarkers such as interleukin 1b (IL-1b), interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), measured before the operation, after the CPB and 16 hours after the surgery. In addition, the intra- and postoperative periods were evaluated.

Results. The safety of the proposed strategy of skipping the donor blood was confirmed by lack of any organ dysfunction in all patients, as well as a significant difference in the balance of oxygen delivery and consumption. In addition, the levels of systemic inflammation markers after CPB were significantly higher in patients who had transfusion: IL-1b was 3.3 [3.2–3.48] pg/mL vs 2.86 [2.7–3.11] pg/mL ($P=0.003$) and TNF- α reached 1.81 [1.37–3.3] pg/mL vs 1.33 [1.26–1.76] pg/mL ($P=0.034$). Meanwhile, 16 hours post surgery, IL-6 and IL-10 levels were significantly higher in the group using donor blood components with IL-6 being 48.91 [33.89–57.6] pg/mL vs 31.56 [26.83–48.89] pg/mL ($P=0.087$) and IL-10 reaching 0.8 [0.76–1.43] pg/mL vs 0.69 [0.6–0.83] pg/mL ($P=0.005$).

Conclusion. The study demonstrates and confirms the safety and efficacy of cardiopulmonary bypass without using donor blood components to reduce the severity of the systemic inflammatory response in children undergoing correction of septal congenital heart defects.

Keywords: children; cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; systemic inflammatory responses

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Операция любого профиля сопровождается обширным спектром факторов, которые способны инициировать системный воспалительный ответ (СВО), как-то, действие анестетиков, изменения газового и кислотно-основного состояния крови, нестабильность гемодинамики и многие другие [1]. Все эти факторы, конечно же, присущи и операциям по коррекции врожденных пороков сердца у детей, но их отличает, во-первых, большой объем вмешательства и травмы тканей, а во-вторых, то, что в большинстве случаев проводятся они в условиях искусственного кровообращения (ИК). При этом ИК сопряжено с целым рядом патогенных факторов: контакт крови с поверхностью контура аппарата ИК и воздушной средой в кардиотомном резервуаре, гемодилюция, воздействие роликовых насосов на форменные элементы крови, неппульсирующий кровоток [2–4]. Все это вкупе с другими факторами выступает источником запуска первой фазы развития СВО с участием гуморального (система комплемента, коагуляционное звено, выброс цитокинов) и клеточного ответа (активация лейкоцитов, тромбоцитов). Далее следует вторая фаза, обусловленная воздействием ишемии-реперфузии из-за пережатия аорты и нефизиологического характера кровотока при ИК [2]. Нельзя забывать и повышенной предрасположенности детей, особенно первого года жизни и с массой тела менее 10 кг, к раз-

витию СВО, что объясняется их функциональными особенностями [5, 6].

Учитывая сложность и полиэтиологичность развития СВО, существует множество подходов к его ограничению, например, интраоперационное введение глюкокортикостероидов [7], однако существуют исследования, свидетельствующие об отсутствии их влияния на риск возникновения СВО даже в высоких дозах в виде пульс-терапии [8, 9]. Большие надежды возлагались на гипотермию, но даже глубокий ее уровень, до 24°C, во время ИК у детей также не оправдал себя, как мера борьбы с возникновением СВО [10]. Заслуживают внимания исследования, показывающие снижение концентрации медиаторов воспаления на этапе ИК в группе с гипотермией, тем не менее, она становилась сопоставимой в группах сразу же после завершения основного этапа операции, что свидетельствует о задержке их высвобождения, но не снижении общей концентрации [11]. В детской кардиохирургии хорошо себя зарекомендовали стандартная и модифицированная ультрафильтрация, значимо снижающие уровень СВО [12]. Кроме того, эффектом редукции СВО обладает и использование лейкоцитарных фильтров в ходе ИК [13].

Еще одним методом ограничения СВО при кардиохирургических операциях является рестриктивный подход к трансфузии компонентов донорской крови. Специфической особенностью операций с применением ИК является несоот-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

| Показатели | Значения показателей в группах | | p |
|--|--------------------------------|---------------------|------|
| | Исследуемая | Контрольная | |
| Число пациентов | 20 (50%) | 20 (50%) | 1 |
| Мужского пола | 7 (35%) | 9 (45%) | 0,52 |
| Женского пола | 13 (65%) | 11 (55%) | 0,52 |
| Возраст, месяцев | 15 [12–23,3] | 13 [11–21,3] | 0,27 |
| Рост, см | 81 [76–86] | 75 [71,3–84,3] | 0,14 |
| Масса тела, кг | 10,5 [9,2–11,3] | 9,2 [8,7–11,8] | 0,15 |
| Лабораторные показатели крови до операции | | | |
| Лейкоциты, $\times 10^9 / л$ | 7,4 [6,6–7,9] | 7,5 [7–9] | 0,17 |
| Эритроциты, $\times 10^{12} / л$ | 4,6 [4,5–4,75] | 4,6 [3,9–5] | 0,7 |
| Гемоглобин, г / л | 118,5 [115–121,3] | 117 [112,8–119] | 0,29 |
| Гематокрит, % | 36 [34–38] | 35 [33–37] | 0,34 |
| Прямой билирубин, $\mu\text{мол} / л$ | 2,4 [2,1–3,3] | 2,9 [2,1–3,7] | 0,54 |
| Непрямой билирубин, $\mu\text{мол} / л$ | 4,3 [2,5–5,5] | 4,5 [2,4–6,7] | 0,68 |
| Креатинин, $\mu\text{мол} / л$ | 38,5 [30,5–44,3] | 31 [24,3–43,3] | 0,23 |
| Мочевина, $\text{ммоль} / л$ | 3,8 [3,4–4,3] | 4 [3–5] | 0,98 |
| Концентрация NGAL до операции, нг/мл | 49,19 [24,3–100,1] | 45,98 [34,58–98,98] | 0,3 |
| Хирургическое вмешательство | | | |
| Диагноз | | | |
| Дефект межпредсердной перегородки | 15 (75%) | 15 (75%) | 1 |
| Дефект межжелудочковой перегородки | 5 (25%) | 5 (25%) | 1 |
| Хирургический доступ | | | |
| Срединная стернотомия | 14 (70%) | 15 (75%) | 0,85 |
| Боковая стернотомия | 6 (30%) | 5 (25%) | 0,85 |
| Длительность операции | 196 [188–203] | 189 [181–200] | 0,3 |
| Длительность ИК, мин | 40,5 [33–47] | 45 [35–49,5] | 0,5 |
| Длительность пережатия аорты, мин | 27,5 [20,3–33] | 29 [22,3–36,3] | 0,59 |

Примечание. Здесь и далее: NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ветствие объема экстракорпорального контура и объема циркулирующей крови ребенка, особенно на первом году жизни, что может приводить к критической гемодилуции. Для профилактики такого осложнения в объем первичного заполнения ИК добавляются компоненты донорской крови, наиболее часто применяемым из которых является эритроцитарная масса. При этом существуют исследования, которые показывают роль трансфузии, как фактора развития СВО [14]. На данный момент нет единой стратегии по применению или отказу от трансфузии у детей, особенно весом от 7 до 10 кг. Из всего перечисленного можно заключить, что тема так называемой «бескровной перфузии» у детей представляет интерес как с точки зрения безопасности, так и эффективности по отношению к редукции интраоперационного СВО.

Материал и методы

Исследование провели на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИ КПССЗ. Обследовали 40 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев, средний возраст составил 14 [12–22,5] месяцев, вес — 8,8 [7,5–11] кг, которым выполнили плановую радикальную коррекцию дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки в условиях ИК. Анализ мощности исследования проводили по формуле:

$$n = (t^2 \cdot P \cdot Q) / \Delta^2,$$

где **t** — критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости; в

данном исследовании — 0,05; Δ — предельно допустимая ошибка (%); **P** — доля случаев, в которых встречали изучаемый признак (%); **Q** — доля случаев, в которых не встречали изучаемый признак (100–P). Согласно данному расчету, в исследование необходимо было включить 196 пациентов. Однако, поскольку эффект ограничения трансфузии эритроцитарной массы в отношении снижения выраженности СВО был значителен, для доказательства того, что он не случаен достаточно было небольшого числа пациентов, которых включили в исследование. Данное исследование являлось пилотным, и в дальнейшем планируется обследование не менее 200 пациентов с публикацией результатов. Исследование являлось проспективным, рандомизированным и было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ).

При включении в исследование пациент проходил рандомизацию методом конвертов в одну из двух групп:

- Исследуемая группа: первичный объем заполнения аппарата ИК на основе коллоидно-кристаллоидных растворов без эритроцитарной массы (20 пациентов);
- Контрольная группа: первичный объем заполнения АИК на основе коллоидно-кристаллоидных растворов с использованием эритроцитарной массы (20 пациентов).

Характеристику пациентов представили в табл. 1.

Всем пациентам проводили анестезиологическое обеспечение по одинаковой схеме, принятой в клинике. После поступления пациента в операционную под местной анестезией выполняли катетеризацию периферической вены. Индукцию анестезии осуществляли посредством введения пропофола в дозе 2–3 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. С целью миорелаксации использовали пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее осуществляли интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. При начале оперативного вмешательства применяли болюсное введение фентанила 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала в себя постоянную инфузию пропофола в дозе 2–4 мг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлюрана в концентрации 1,0–1,5 МАК.

ИВЛ проводили аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avans по полузакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами: $FiO_2=0,25-0,3$; $Vt=6-8$ мл/кг; $Pi=10-15$ см вод. ст.; $PEEP=5-8$ см вод. ст.; $Ti : Te=1:2$. Контролировали содержание CO_2 в выдыхаемом воздухе.

ИК осуществляли по единой методике, принятой в клинике. Использовали аппарат Maquet HL 20. В качестве оксигенатора использовали мембранные оксигенаторы: Terumo Baby Fx-05, Sorin Dideco D101. Объем первичного заполнения составлял 300 мл для обоих видов оксигенаторов. Выбор оксигенатора зависел от расчетной объемной скорости перфузии на ИК. В объем первичного заполнения всем пациентам входил 15% раствор маннита из расчета 500 мг/кг, 5% раствор натрия бикарбоната из расчета 1,5 мл/кг и гепарин — 6 ЕД на каждый мл объема первичного заполнения. В роли коллоидного раствора выступал 10 % раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела (добавляли только в ИГ). Кристаллоидным раствором был стерофундин, его количество рассчитывали как разность между тотальным объемом первичного заполнения и остальными компонентами. Эритроцитарную взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем, срок хранения которой не превышал 5 суток, добавляли в КГ из расчета 10 мл/кг. До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 300 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем АСТ. Состав первичного заполнения в группах представили в табл. 2.

ИК проводили с перфузионным индексом 3,0 л/мин/м² в нормотермическом режиме (температура по назофарингеальному датчику — 37°C, без использования режима пульсации). Поток газовой смеси в оксигенатор составлял в среднем 0,5 от объ-

емной скорости перфузии. Фракцию кислорода в газовой смеси регулировали согласно данным КОС, и она составляла составляла 40–60%. Напряжение CO_2 в крови контролировали по анализу артериальной крови и регулировали объемом вдоха газовой смеси.

С целью кардиopleгии применяли охлажденный раствор Кустодиол в дозировке 50 мл/кг, экспозиция — не менее 8 минут. Доставку кардиopleгического раствора осуществляли антеградно, в корень аорты. Для подачи раствора использовали специальные приставки с теплообменником фирмы Medtronic. Отработанный кардиopleгический раствор аспирировали в кардиотомный резервуар оксигенатора. Избыточной гемодилюции при кардиopleгии и после нее удалось избежать так как во время всего ИК проводили ультрафильтрацию с целью элиминации избыточного количества жидкой части перфузата. Использовали ультрафильтрационную колонку Maquet BC 20 plus. Забор крови для колонки осуществляли из артериальной магистрали, после ее выхода из оксигенатора для Terumo Baby Fx-05 и после артериального фильтра для Sorin Dideco D101. Возврат крови из колонки проводили в венозную магистраль в месте ее соединения с кардиотомным резервуаром. Необходимое разряжение для возможности ультрафильтрации создавали вакуумным насосом, подключенным к колонке.

После окончания ИК всем пациентам проводили модифицированную ультрафильтрацию с такой же схемой подключения для забора крови, как при обычной ультрафильтрации, описанной выше, но с возвратом концентрированной крови в канюлю нижней полой вены.

После завершения модифицированной ультрафильтрации проводили вакуумную ультрафильтрацию оставшегося в кардиотоме перфузата по разработанной и внедренной нами новой медицинской технологии. После этого концентрированную кровь из колонки ультрафильтрации вводили пациенту. Данная техника необходима для максимального сбережения крови пациента и позволяла поддерживать уровень гемоглобина и гематокрита без применения трансфузии.

В исследовании использовали ряд специфических маркеров — интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 10 (IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), по концентрации которых в сыворотке крови, согласно данным многочисленных исследований, объективно можно оценить степень выраженности СВО [1, 15]

Анализ крови для измерений содержания перечисленных маркеров проводили в трех контроль-

Таблица 2. Состав первичного заполнения контура искусственного кровообращения в группах.

| Компоненты, мл | Средние значения объема компонента в группах | | p |
|-----------------------|--|---------------------|------|
| | Исследуемая | Контрольная | |
| Стерофундин | 199,1 [192,2–212,8] | 166,8 [154,2–174,9] | 0,08 |
| Раствор маннитола 15% | 34,0 [29,4–36,3] | 29,7 [27,9–32,5] | 0,05 |
| Раствор соды 5% | 15,5 [13,7–16,5] | 13,5 [13,0–14,8] | 0,06 |
| Раствор альбумина 10% | 51,5 [44,5–55,0] | — | — |
| Эритроцитарная взвесь | — | 90 [84,5–98,5] | — |

ных точках: 1 — при поступлении пациента в операционную, после катетеризации магистральной вены, до начала операции; 2 — сразу же после окончания ИК; 3 — спустя 16–18 часов после операции. Забор крови выполняли из центрального венозного катетера во внутренней яремной вене.

В периоперационном периоде контролировали также ряд лабораторных и инструментальных показателей на всех этапах оперативного вмешательства и через 16–18 часов после него. В таблицах представили результаты наблюдений в трех контрольных точках: этап «до начала операции» — значения фиксировали после установки центрального венозного катетера; этап «во время ИК» — значения фиксировали на 15 минуте после начала ИК; этап «в конце операции» — значения фиксировали после завершения кожных швов.

Соответствие доставки и потребления кислорода тканями оценивали с помощью показателей сатурации венозной крови, лактата крови и церебральной оксиметрии (tSO_2), кроме того, оценивали данные пульсоксиметрии (SpO_2). Функцию почек контролировали по концентрации мочевины и креатинина в первые послеоперационные сутки, а также маркера почечного повреждения — Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) [16], печени — по концентрации прямого и непрямого билирубина. Оценка течения ближайшего послеоперационного периода, помимо всего вышеперечисленного, включала также дренажные потери, длительность ИВЛ и нахождения в отделении реанимации, частоту применения и дозировку инотропных препаратов. Во всех случаях применения инотропных препаратов использовали эпинефрин в дозе 0,05 мкг/кг/мин. По длительности гемодинамической поддержки группы статистически значимо не отличались. Для внутривенной инфузии использовали полиионный раствор (Стерофундин) и раствор глюкозы 5% в соотношении 1:1. Объем введенной жидкости и объем диуреза учитывали за период 16 часов после оперативного вмешательства.

Статистические данные обработали с помощью программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду дискретного характера большинства данных и их не нормальному распределению (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$) применяли непараметрические методы анализа. Данные представили в виде медианы (Me), верхнего ($Q1$) и нижнего квартилей ($Q3$). Сравнительный анализ количественных переменных проводили с использованием критерия Манна–Уитни [17], для связанных выборок использовали критерий Уилкоксона. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью таблицы сопряжения 2×2 и критерия Хи-квадрата для абсолютных показателей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интраоперационные показатели в обеих группах сравнили в табл. 3. Значения гемоглобина и гематокрита были статистически значимо выше

во время и после завершения ИК в КГ — с применением эритроцитарной массы. Однако, несмотря на риск развития гемической гипоксии в ИГ, показатели баланса доставки и потребления кислорода не имели отклонений от нормативных значений. Сатурация венозной крови не имела различий в группах в периоде ИК, но различалась в конце операции, составляя 71% [69,8–73] и 73% [71,8–77] ($p = 0,01$) с большими значениями в КГ. При этом концентрация лактата крови не различалась в группах в обеих контрольных точках. Мониторинг кислородного статуса показал, что значения пульсоксиметрии на всех этапах значимых отличий также не имели. При оценке риска нарушений перфузии головного мозга стоит отметить, что разницу в группах по параметрам NIRS-мониторинга отмечали только в конце операции. При этом, обратившись к исследованиям в данной области, важно указать, что значение имеют не столько абсолютные цифры NIRS-мониторинга, сколько их отношение к базовому уровню. Так, опасность представляет снижение на 20% [18], а по некоторым данным, даже на 10% показателей NIRS от начального уровня [19], чего не наблюдали ни у одного из обследованных пациентов.

Характеристику показателей послеоперационного периода представили в табл. 4. Соотношение гемоглобина и гематокрита не изменилось относительно интраоперационного периода, являясь значимо более высокими в группе с применением трансфузии, как и содержание эритроцитов в крови.

Аналогичным образом сатурация венозной крови выше в КГ, чем в ИГ — 76,5% [73–80] и 70% [68,8–73,3], соответственно ($p < 0,001$), при отсутствии различий по концентрации лактата крови. Помимо этого, группы отличались по числу лейкоцитов крови — $8,5 \times 10^9$ [7,9–11,1] и $10,8 \times 10^9$ [9,3–12,8] ($p = 0,013$) с большими значениями среди пациентов, получившим эритроцитарную массу в интраоперационном периоде. Концентрация прямого билирубина в группах не различалась, а концентрация непрямого билирубина была выше в КГ — 9,5 мкмоль/л [4,9–13], чем в ИГ — 3,8 мкмоль/л [2,7–4,9] ($p = 0,013$). Хотя содержание билирубина оценивали, как нормативное в обеих группах, значимое повышение его не прямой фракции в КГ, вероятно, является следствием гемолиза донорских эритроцитов [20], а не говорит о каком-либо повреждении печени. Концентрация креатинина в крови в послеоперационном периоде составляла: 26,5 мкмоль/л [19,8–31] в ИГ и 32,5 мкмоль/л [26–40] в КГ ($p = 0,015$). Концентрация мочевины в крови: 3,7 ммоль/л [3,1–4,9] среди пациентов ИГ и 4,5 ммоль/л [4–5,5] среди пациентов КГ ($p = 0,032$). Содержание NGAL не различалось в группах перед операцией (49,19 нг/мл [24,3–100,1] и

Таблица 3. Характеристика показателей интраоперационного периода.

| Показатели | Значения показателей в группах | | p |
|--|--------------------------------|---------------------|--------|
| | Исследуемая | Контрольная | |
| Лабораторные | | | |
| Гемоглобин во время ИК, г/л | 87 [81,0–91,3] | 92 [87,3–97,3] | 0,008 |
| Гематокрит во время ИК, % | 25,5 [24,0–27,0] | 29 [27,8–31,0] | <0,001 |
| Гемоглобин в конце операции, г/л | 106,0 [101,8–110,3] | 130,5 [104,0–125,5] | <0,001 |
| Гематокрит в конце операции, % | 31,5 [30–33,3] | 40,0 [38,8–41,5] | <0,001 |
| Сатурация венозной крови во время ИК, % | 85,0 [83,8–89,0] | 88,5 [86,0–90,0] | 0,26 |
| Сатурация венозной крови в конце операции, % | 71,0 [69,8–73,0] | 73,0 [71,8–77,0] | 0,01 |
| Лактат крови во время ИК, ммол/л | 1,5 [1,3–1,8] | 1,5 [1,2–1,9] | 0,87 |
| Лактат крови в конце операции, ммол/л | 1,5 [1,3–1,7] | 1,5 [1,2–1,7] | 0,46 |
| Концентрация NGAL до операции, нг/мл | 49,2 [24,3–100,1] | 46,0 [34,6–99,0] | 0,3 |
| Мониторинг, % | | | |
| SpO ₂ до операции | 97,0 [90,5–98,0] | 98,0 [95,5–98,5] | 0,33 |
| SpO ₂ в конце операции | 99,0 [98,0–99,0] | 99,0 [99,0–100,0] | 0,03 |
| rSO ₂ до операции | 65,0 [61,5–73,5] | 67,0 [61,5–70,5] | 0,77 |
| rSO ₂ во время ИК | 83,0 [80,5–86,5] | 85,0 [81,5–87,0] | 0,40 |
| rSO ₂ в конце операции | 70,5 [69,8–75,0] | 77,0 [74,5–78,0] | 0,008 |
| Инотропные препараты | | | |
| Число пациентов с инотропной поддержкой | 4 (20 %) | 5 (25 %) | 0,7 |
| Водный баланс, мл/кг | | | |
| Объем внутривенной инфузии | 15,6 [13,5–16,4] | 15,7 [12,8–17,4] | 0,31 |
| Объем диуреза | 11,0 [9,0–12,4] | 10,5 [9,3–12,3] | 0,43 |
| Объем ультрафильтрации во время ИК | 11,0 [10,1–13,3] | 11,7 [10,2–13,5] | 0,37 |

Примечание. Объем введенной жидкости и диуреза учитывали за весь интраоперационный период. Для в/в инфузии использовали полиионный раствор (Стерофундин). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 4. Характеристика показателей послеоперационного периода.

| Показатели | Значения показателей в группах | | p |
|---|--------------------------------|---------------------|--------|
| | Исследуемая | Контрольная | |
| Лабораторные | | | |
| Гемоглобин, г/л | 101,0 [98,8–107,0] | 124,0 [113,0–127,0] | <0,001 |
| Гематокрит, % | 30,0 [29,0–32,0] | 34,0 [33,0–36,0] | <0,001 |
| Сатурация венозной крови, % | 70,0 [68,8–73,3] | 76,5 [73,0–80,0] | <0,001 |
| Лактат крови, ммол/л | 1,2 [1,1–1,35] | 1,2 [1,08–1,3] | 0,67 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,8 [3,6–4,1] | 4,8 [4,5–5,0] | <0,001 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 8,5 [7,9–11,1] | 10,8 [9,3–12,8] | 0,013 |
| Прямой билирубин, $\mu\text{мол}/л$ | 2,9 [2,2–3,2] | 3,3 [2,3–4,4] | 0,29 |
| Непрямой билирубин, $\mu\text{мол}/л$ | 3,8 [2,7–4,9] | 9,5 [4,9–13,0] | <0,001 |
| Креатинин, $\mu\text{мол}/л$ | 26,5 [19,8–31,0] | 32,5 [26,0–40,0] | 0,015 |
| Мочевина, ммол/л | 3,7 [3,1–4,9] | 4,5 [4,0–5,5] | 0,032 |
| Послеоперационная концентрация NGAL, нг/мл | 87,3 [41,3–159,1] | 74,5 [49,5–136,2] | 0,46 |
| Мониторинг | | | |
| Дренажные потери за первые послеоперационные сутки, мл/кг | 54,6 [46,4–84,0] | 68,0 [53,3–82,4] | 0,3 |
| Длительность пребывания в ОРИТ, час | 23,5 [21,0–29,0] | 23,0 [21,8–41,5] | 0,97 |
| Длительность ИВЛ, час | 7,0 [6,0–8,0] | 8,0 [6,8–9,0] | 0,34 |
| Инотропные препараты | | | |
| Число пациентов с инотропной поддержкой | 4 (20 %) | 5 (25 %) | 0,7 |
| Водный баланс, мл | | | |
| Объем вводимой жидкости за период пребывания в ОРИТ | 64,0 [62,70–69,2] | 61,0 [59,4–64,9] | 0,1 |
| Объем диуреза в период нахождения в ОРИТ | 24,0 [22,0–26,5] | 28,0 [22,5–30,0] | 0,08 |

Примечание. Все показатели в данной таблице указаны для следующего за операцией дня. Длительность ИВЛ определяли как период с момента интубации пациента до момента экстубации и перевода на самостоятельное дыхание. Объем введенной жидкости включал в себя внутривенную инфузию + энтеральный прием жидкости. Для в/в инфузии использовали полиионный раствор (Стерофундин). Объем введенной жидкости и диуреза учитывали за весь интраоперационный период. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

45,98 нг/мл [34,58–98,98] для ИГ и КГ, соответственно, и через 16 часов после нее (87,3 нг/мл [41,3–159,02] для ИГ и 74,5 нг/мл [49,46–136,15] для КГ). Повышение содержания NGAL на следующие сутки после операции относительно начального значения было статистически значимо как для ИГ ($p=0,036$), так и для КГ ($p=0,039$). По объему дренажных потерь, длительности ИВЛ и пребывания

в отделении реанимации, а также частоте применения инотропных препаратов статистических различий между группами не обнаружили.

Концентрация ИЛ-1 достигала максимума во 2-й контрольной точке, то есть после завершения ИК (ИГ — 2,86 нг/мл; КГ — 3,3 нг/мл) для обеих групп, и была значимо выше ($p < 0,001$) начальных значений (ИГ — 2,57 нг/мл; КГ —

Таблица 5. Динамика маркеров СВО.

| Показатели | Значения показателей в группах | | p |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|-------|
| | Исследуемая | Контрольная | |
| IL-1b до операции | 2,6 [2,2–2,8] | 2,6 [2,5–3,0] | 0,16 |
| IL-1b в конце операции | 2,9 [2,7–3,1] | 3,3 [3,2–3,5] | 0,003 |
| IL-1b 16 час после операции | 2,7 [2,6–3,1] | 2,8 [2,7–3,1] | 0,46 |
| IL-6 до операции | 2,5 [2,4–2,7] | 2,6 [2,4–5,9] | 0,21 |
| IL-6 в конце операции | 29,1 [15,5–40,6] | 27,6 [16,9–48,5] | 0,18 |
| IL-6 16 час после операции | 31,6 [26,8–48,9] | 48,9 [33,9–57,6] | 0,087 |
| IL-10 до операции | 0,6 [0,6–0,7] | 0,6 [0,6–0,9] | 0,39 |
| IL-10 в конце операции | 7,9 [4,5–12,1] | 8,8 [5,6–38,5] | 0,07 |
| IL-10 16 час после операции | 0,7 [0,6–0,8] | 0,8 [0,8–1,4] | 0,005 |
| TNF- α до операции | 1,3 [1,1–1,5] | 1,2 [1,2–1,3] | 0,19 |
| TNF- α в конце операции | 1,3 [1,3–1,8] | 1,81 [1,4–3,3] | 0,034 |
| TNF- α 16 час после операции | 1,2 [1,1–1,6] | 1,3 [1,2–1,9] | 0,1 |

Примечание. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

2,58 нг/мл). Через 16 часов после операции концентрация этого маркера снизилась, оставаясь при этом значимо выше начальной (ИГ — 2,72 нг/мл; КГ — 2,82 нг/мл) ($p < 0,001$). Межгрупповое сравнение выявило статистически значимую разницу только во 2-й контрольной точке ($p = 0,003$) с более высокой концентрацией ИЛ-1 в группе с использованием трансфузии.

Пиковую концентрацию ИЛ-6, в отличие от предыдущего маркера, определяли в 3-й контрольной точке для обеих групп. Содержание в крови ИЛ-6 была значимо выше в ИГ и КГ по сравнению с базовыми значениями (ИГ — 2,47 нг/мл; КГ — 2,64 нг/мл), как после завершения ИК (ИГ — 29,1 нг/мл; КГ — 27,58 нг/мл), так и на утро после операции (ИГ — 31,56 нг/мл; КГ — 48,91 нг/мл) ($p < 0,001$). Отметим тенденцию различий по этому показателю между группами в 3 контрольной точке ($p = 0,087$).

Концентрация ИЛ-10 значимо увеличилась относительно исходных значений (ИГ — 0,62 нг/мл; КГ — 0,62 нг/мл) после завершения ИК (ИГ — 7,92 нг/мл; КГ — 8,78 нг/мл) ($p < 0,001$). Однако, на следующие сутки в ИГ она (0,69 нг/мл) уже значимо не отличалась от исходной ($p = 0,49$), в отличие от КГ (0,8 нг/мл), где она была значимо выше ($p = 0,006$). Межгрупповую разницу выявили через 16 часов после операции — концентрация ИЛ-10 была статистически значимо выше в КГ ($p = 0,005$). После завершения ИК выявили только тенденцию к повышению этого маркера ($p = 0,07$).

TNF- α не различался между группами пациентов при начальном измерении (ИГ — 1,29 нг/мл; КГ — 1,21 нг/мл) ($p = 0,19$). Его максимальную концентрацию отметили во 2-й контрольной точке в обеих группах (ИГ — 1,33 нг/мл; КГ — 1,81 нг/мл), тем не менее, в ИГ он не отличался значимо от исходного уровня ($p = 0,21$), в отличие от КГ ($p = 0,006$). В 3-й контрольной точке значения TNF- α в ИГ не отличались от исходных. Концентрация TNF- α после завершения ИК в группе с использованием эритроцитарной массы значимо превышала таковую в ИГ ($p = 0,034$).

С точки зрения развития СВО представляет интерес то, что в группе с применением трансфузии количество лейкоцитов в крови, как одного из показателей воспаления, в первые послеоперационные сутки было значимо выше (табл. 5).

При анализе динамики специфических маркеров СВО, подобное различие становится понятным — 3 из 4 исследованных маркеров (IL-1,10 и TNF- α) имели более высокую концентрацию в группе с применением эритроцитарной массы сразу же после завершения ИК. Такая связь с трансфузией имеет свое объяснение: любой компонент донорской крови является чужеродным агентом для иммунной системы пациента и активация воспалительной реакции на него вполне логична, что показано во многих современных работах [21–23].

В проведенном исследовании не установили каких-либо других, кроме более высокого уровня СВО, негативных последствий трансфузии. При этом многие научные работы свидетельствуют о ряде факторов риска трансфузий, как-то: увеличение летальности инфицирования, повреждения легких [24, 25] и даже фактора развития послеоперационного делирия [26, 27]. Все это свидетельствует об актуальности продолжения исследований по данной тематике. Однако, уже сейчас можно однозначно утверждать, что разработка методик, которые позволят сократить периоперационное применение компонентов донорской крови, является перспективной и в современной кардиоанестезиологии это стало одним из значимых трендов [28].

Заключение

Обоснована и доказана безопасность и эффективность искусственного кровообращения без использования компонентов донорской крови для снижения выраженности системного воспалительного ответа у детей при коррекции септалных врожденных пороков сердца.

Литература

1. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*. 2001; 20 (5): 21–28. DOI: 110.1891/0730-0832.20.5.21. PMID: 12144219.
2. Warren O.J, Smith A.J, Alexiou C., Rogers P.L.B, Jawad N., Vincent C., Darzi A.W, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1-mechanisms of pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009; 23: 223–231. DOI: 10.1053/ jcvca.2008.08.007. PMID: 18930659.
3. Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. *Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an BMC Pediatric*. 2019; 8; 19 (1): 11. DOI: 10.1186/s12887-018-1364-8.
4. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomyotomy suction. *Perfusion* 2018; 33 (7): 538–545. DOI: 10.1177/0267659118766157. PMID: 29638199.
5. Guener M., Korun O., Demirturk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *J Card Surg*. 2015; 30 (1): 92–96. DOI: 10.1111/jocs.12465. PMID: 25382731.
6. Boettcher W., Merkle F., Huebler M., Koster A., Schulz F., Kopitz M., Kuppe H., Lange P., Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *J Extra Corpor Technol*. 2005; 37 (3): 282–285. PMID: 16350381.
7. Fudulu D.P., Gibbison B., Upton T., Stoica S.C., Caputo M., Lightman S., Angelini G.D. Corticosteroids in pediatric heart surgery: myth or reality. *Front Pediatr*. 2018; 6: 112. DOI: 10.3389/fped.2018.00112. PMID: 29732365.
8. Keski-Nisula J., Pesonen E., Olkkola K.T., Ahlroth T., Puntilla J., Andersson S., Neuwonen P.J., Suominen P.K. High-dose methylprednisolone has no benefit over moderate dose for the correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102 (3): 870–876. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.089. PMID: 27154159.
9. Dreher M., Glatz A.C., Kennedy A., Rosenthal T., Gaynor J.W. A single-center analysis of methylprednisolone use during pediatric cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2015; 47 (3): 155–159. PMID: 26543249.
10. Xiong Y., Sun Y., Ji B., Liu J., Wang G., Zheng Z. Systematic review and meta-analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25 (2): 135–142. DOI: 10.1111/pan.12560. PMID: 25331483.
11. Stocker C.E., Shekerdemian L.S., Horton S.B., Lee K.J., Eyres R., D'Udekem Y., Brizard C.P. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142 (1): 174–180. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.059. PMID: 21420106.
12. Bierer J., Stanzel R., Henderson M., Sett S., Horne D. Ultrafiltration in pediatric cardiac surgery review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019; 10 (6): 778–788. DOI: 10.1177/2150135119870176. PMID: 31701831.
13. Alexiou C., Tang A.A.T., Sheppard S.V., Smith D.C., Gibbs R., Livesey S.A., Monro J.L., Haw M.P. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26: 294–300. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.017. PMID: 15296886.
14. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. Massive transfusion in cardiac surgery: the impact of blood component ratios on clinical outcomes and survival. *Anesth Analg*. 2017; 124 (6): 1777–1782. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001926. PMID: 28333704.
15. Smok B., Domagalski K., Pawłowska M. Diagnostic and prognostic value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and sepsis in children. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 8201585. DOI: 10.1155/2020/8201585. PMID: 32655314.
16. Staples A., LeBlond R., Watkins S., Wong C., Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 2321–2326. DOI: 10.1007/s00467-010-1598-7. PMID: 20652327.
17. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013; 379; ISBN 978-5-9704-2567-1.
18. Clark R.K., Lee E.V., Fish C.J., White R.F., Price W.J., Jonak Z.L., Feuerstein G.Z., Barone F.C. Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study. *Brain Research Bull*. 1993; 31 (5): 565–572. DOI: 10.1016/0361-9230(93)90124-t.
19. Yao F.S.F., Tseng C.C.A., Ho C.Y.A., Levin S.K., Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18 (5): 552–558. DOI: 10.1053/jcvca.2004.07.007. PMID: 15578464.
20. Panch S.R., Montemayor-Garcia C., Klein H.G. Hemolytic transfusion reactions. *N Engl J Med*. 2019; 381 (2): 150–162. DOI: 10.1056/NEJMra1802338. PMID: 31291517.
21. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg*. 2013; 205 (4): 457–465. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.042. PMID: 23414633.
22. Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Цепочкина А.В., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 4: 54–61. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104154.
23. Boehne M., Sasse M., Karch A., Dziuba F., Horke A., Kaussen T., Mikolajczyk R., Beerbaum P., Jack T. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg*. 2017; 32 (2): 116–125. DOI: 10.1111/jocs.12879. PMID: 27928843.
24. Mulder H.D., Augustijn Q.J., van Woensel J.B., Bos A.P., Juffermans N.P., Wösten-van Asperen R.M. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in critically ill children: a retrospective study. *J Crit Care*. 2015; 30 (1): 55–59. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.10.005. PMID: 25457117.
25. Atwa Z.T., Abdel Wahed W.Y. Transfusion transmitted infections in frequently transfused thalassemic children living in Fayoum Governorate, Egypt: Current prevalence and risk factors. *J Infect Public Health*. 2017; 10 (6): 870–874. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.02.012. PMID: 28292647.
26. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепочкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (2): 62–68. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68.
27. Naguib A.N., Winch P.D., Tobias J.D., Simcs J., Hersey D., Nicol K., Preston T., Gomez D., McConnell P., Galantowicz M. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25 (5): 477–486. DOI: 10.1111/pan.12604. PMID: 25581204.
28. Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Борисенко Д.В., Нохрин А.В., Шукевич Д.Л. Искусственное кровообращение без использования компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 кг: клинический случай. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018; 20 (2): 62–67. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-63-67.

Поступила 29.09.2021
 Принята 24.03.2022

Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями

А. Ю. Симонова^{1,2*}, К. К. Ильяшенко^{1,2}, Е. В. Клычникова¹, А. К. Евсеев¹,
М. М. Поцхверия¹, М. В. Белова¹, Е. В. Тазина¹, А. К. Шабанов^{1,3}, А. Н. Кузовлев³

¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

² Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 7

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. Ю. Симонова, К. К. Ильяшенко, Е. В. Клычникова, А. К. Евсеев, М. М. Поцхверия, М. В. Белова, Е. В. Тазина, А. К. Шабанов, А. Н. Кузовлев. Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 38–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-38-44> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Изучение оксидантно-антиоксидантного статуса у гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами в раннем периоде отравления.

Материалы и методы. Выполнили открытое проспективное наблюдательное исследование с ретроспективным контролем у 80 пациентов (возраст ≥ 60 лет) с острыми экзотоксикозами, из них — 49 больных в возрасте $72,1 \pm 9,55$ лет с отравлением препаратами психофармакологического действия (ОПФП), 31 — в возрасте $73,0 \pm 10,3$ года с отравлением веществами разъедающего действия (ОВРД). Критериями исключения являлись ОПФП и ОВРД легкой степени. В группе контроля обследовали 39 добровольцев в возрасте $68,3 \pm 6,3$ года. Оценивали концентрацию малонового диальдегида (МДА), общую антиокислительную активность (ОАА), содержание в крови стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx), коэффициент окислительного стресса (КМДА/ОАА) на 1-е, 3-и и 5-е сутки после поступления в стационар.

Результаты. При анализе динамики показателей системы оксиданты-антиоксиданты отметили, что для больных как с ОПФП, так и с ОВРД характерны более низкие значения исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой. У больных с ОПФП наблюдали снижение показателей: МДА на 1-е и 3-и сутки в 1,2 раза ($p=0,002$; $p=0,008$), NOx на всех этапах исследования в 1,7 раза ($p<0,001$), КМДА/ОАА — в 2,4–2,9 раза ($p<0,001$); у больных с ОВРД отмечали снижение МДА на всем протяжении исследования в 1,1–1,2 раза ($p=0,003$; $p=0,010$; $p=0,046$), NOx — в 1,4–1,6 раза ($p=0,012$; $p=0,004$; $p=0,023$), КМДА/ОАА — в 2,3–2,4 раза ($p<0,001$). При сравнении пациентов с благоприятным и летальным исходом выявили, что при благоприятном течении заболевания к 5-ым суткам нарастал КМДА/ОАА на фоне увеличения уровня NOx при отсутствии значительных изменений МДА и ОАА, в то время как при летальных исходах КМДА/ОАА продолжал снижаться за счет продолжающегося падения уровня NOx, достигая величин в 2,8–2,9 раза ($p<0,001$) ниже контрольных значений.

Заключение. У гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия отмечается неадекватная реакция со стороны системы оксиданты-антиоксиданты, которая проявляется снижением концентрации продуктов перекисного окисления в крови больных при нормальном или несколько сниженном содержании компонентов антиоксидантной защиты. Имеет место окислительный стресс, усугубление которого сопровождается развитием летального исхода.

Ключевые слова: острые отравления; окислительный стресс; пожилые пациенты; гериатрические пациенты; перекисное окисление липидов; антиоксидантная активность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parameters of the Blood Oxidant/Antioxidant System in Elderly Patients with Acute Poisoning

Anastasia Yu. Simonova^{1,2*}, Kapitolina K. Ilyashenko^{1,2}, E.V. Klychnikova¹,
Anatoly K. Evseev¹, Mikhail M. Potkhveriya¹, Maria V. Belova¹,
Elizaveta V. Tazina¹, Aslan K. Shabanov^{1,3}, Artem N. Kuzovlev³

Адрес для корреспонденции:

Анастасия Юрьевна Симонова
E-mail: simonovatoxy@mail.ru

Correspondence to:

Anastasiya Yu. Simonova
E-mail: simonovatoxy@mail.ru

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Toxicology, Federal Medical-Biological Agency of Russia,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 7, 129090 Moscow, Russia

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to assess the oxidant/antioxidant status in elderly patients in the early period of acute poisoning by psychotropic drugs or corrosive substances.

Material and methods. An open prospective observational study with retrospective control was conducted in 80 patients (age ≥ 60 years) with acute poisoning, of which 49 patients aged 72.1 ± 9.55 years had psychotropic drug poisoning (PDP) and 31 subjects aged 73.0 ± 10.3 years had corrosive substance poisoning (CSP). Patients with mild poisoning were excluded from the study. The control group consisted of 39 volunteers aged 68.3 ± 6.3 years. Total antioxidant status (TAS), blood levels of malondialdehyde (MDA), stable nitric oxide metabolites (nitrite/nitrate, NOx), and oxidative stress index (MDA/TAS) were measured on days 1, 3 and 5 after hospital admission.

Results. When analyzing the changes in the parameters of the oxidant/antioxidant system, we observed lower values of the studied parameters in patients with both PDP and CSP compared to the control group. In patients with PDP, several parameters were reduced: MDA by 1.2 times on days 1 and 3 ($P=0.002$; $P=0.008$, respectively), NOx by 1.7 times ($P<0.001$) at all stages of the study, MDA/TAS by 2.4–2.9 times ($P<0.001$). In patients with CSP, MDA level decreased by 1.1–1.2 times at all study timepoints ($P=0.003$; $P=0.010$; $P=0.046$, respectively), NOx dropped 1.4–1.6-fold ($P=0.012$; $P=0.004$; $P=0.023$, respectively), and MDA/TAS decreased by 2.3–2.4 times ($P<0.001$). While comparing patients with favorable and fatal outcome, we found that in survived patients an increase of MDA/TAS along with growing NOx level was seen by day 5 with no significant changes of MDA and TAS, while in non-survivors MDA/TAS dropped continuously due to progressive fall of NOx level, reaching values 2.8–2.9 times ($P<0.001$) lower than those of the controls.

Conclusion. In elderly patients with acute poisonings due to psychotropic drugs or corrosive substances, an inadequate response of the oxidant/antioxidant system occurs manifesting as a reduced blood level of peroxidation products with simultaneous normal or slightly decreased concentration of antioxidant protection system components. Thus, the oxidative stress develops, which contributes to the death of the patients.

Keywords: acute poisoning; oxidative stress; elderly patients; lipid peroxidation; antioxidant activity

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Острые отравления химической этиологии являются одной из актуальных проблем современной медицины и важным фактором, определяющим демографическую ситуацию в России, поскольку приводят к значительному медико-социальному и экономическому ущербу [1, 2]. Известно, что в патогенезе острых химических отравлений принимают участие нарушения различных функций и систем организма, включая перекисный гомеостаз [3, 4].

В настоящее время исследователи большое внимание уделяют понятию «окислительный (оксидативный) стресс», как ключевому патогенетическому фактору развития различных хронических и острых заболеваний [5–8]. Он приводит к дезорганизации клеточных структур, изменению их функциональной активности, и в конечном итоге — к их гибели [3, 7, 8].

Доказано, что перекисные процессы имеют большое значение в патогенезе острой химической травмы [3, 4, 9]. Пусковым механизмом является поступление в организм токсиканта, в последующем окислительный стресс поддерживается развитием эндотоксикоза [10]. В настоящее время существует достаточно сведений о нарушениях перекисного гомеостаза у паци-

ентов трудоспособного возраста с острым экзотоксикозом.

В то время как проблеме острых отравлений химической этиологии у гериатрических пациентов посвящено малое количество работ, в особенности — сравнительных исследований у пациентов разных возрастных групп. Хотя для лиц пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц трудоспособного возраста, характерны, например, более высокие значения уровня малонового диальдегида ($4,2 (3,74–4,59)$ против $2,27 (2,11–2,47)$ мкмоль/л) и более низкие значения показателя общей антиоксидантной активности ($1,5 (1,28–1,59)$ против $1,61 (1,56–1,68)$ ммоль/л) [9]. На примере отравления веществами разъедающего действия было также показано отсутствие адекватной реакции на острую химическую травму у пациентов пожилого и старческого возраста, что проявлялось первичной активацией апоптоза лимфоцитов венозной крови, а только затем процессов перекисидации [9]. С возрастом снижаются изменяется структура и функциональные возможности органов и систем организма [11].

Цель работы — изучение оксиданто-антиоксидантного статуса у гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофарма-

кологических препаратами и разъедающими веществами в раннем периоде отравления.

Материал и методы

Выполнили открытое проспективное наблюдательное исследование с ретроспективным контролем на базе отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период 2015–2020 гг. после получения одобрения комитета по биомедицинской этике. Критериями включения в исследование являлись: отравление препаратами психофармакологического действия (ОПФП) средней и тяжелой степени, согласно классификации Е. А. Лужникова [1]; отравление веществами разъедающего действия (ОВРД) средней и тяжелой степени согласно классификации С. В. Волкова и соавт., дополн. Пинчук [12, 13]; возраст 60 лет и старше. Всем пациентам с ОВРД выполняли эзофагогастродуоденоскопию с целью определения глубины и протяженности химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Критериями исключения являлись ОПФП и ОВРД легкой степени.

Обследовали 80 пациентов с острыми экзотоксикозами, из них — 49 больных в возрасте 72,1±9,55 лет с ОПФП, 31 человек в возрасте 73,0±10,3 года — с ОВРД. Каждую из этих групп разделили на подгруппы: с благоприятным и летальным исходом. Показатели системы прооксиданты-антиоксиданты исследовали также у 39 добровольцев в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст — 68,3±6,3 года) (контрольная группа). Из включенных в исследование 119 пациентов 82 (68,9%) составили женщины, 37 (31,1%) — мужчины. Среди больных с ОПФП преобладали женщины (86%), а ОВРД — мужчины (71%). Это, вероятно, связано с тем, что у мужчин чаще происходит случайные отравления ВРД на фоне алкогольного опьянения.

Пациентам с ОПФП проводили форсированный диурез, кишечный лаваж с использованием энтерального раствора, инфузионную и симптоматическую терапию. Пациентам с ОВРД — инфузионную, обезболивающую, спазмолитическую, гормональную и местную терапию.

Первичными исследовательскими точками служили концентрация малонового диальдегида (МДА), как продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ), общая антиокислительная активность крови (ОАА) — для оценки состояния антиоксидантной защиты (АОЗ), содержание в крови стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx), коэффициент окислительного стресса (КМДА/ОАА). Вторичной точкой — летальность. Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли по методу Гаврилова [14], ОАА — спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). NOx измеряли в крови по методу Голикова П. П. и Николаевой Н. Ю. [15]. КМДА/ОАА для каждого пациента рассчитывали, как отношение уровня

МДА в сыворотке крови к показателю ОАА сыворотки крови, приведенное к их нормальным значениям. Исследуемые показатели регистрировали на раннем этапе острых отравлений: на 1-е, 3-и и 5-е сутки после поступления в стационар.

Статистическую обработку материала выполнили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). При нормальном распределении определяли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для непараметрических данных определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля в виде $Me (Q25–Q75)$. Количественные данные между группами сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента ($M \pm Q$) (нормальное распределение) и критерия Манна–Уитни (независимые группы), критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони (связанные группы) (распределение признака отличается от нормального). Относительные показатели между группами сравнивали, используя точный критерий Фишера. Для оценки силы связей между различными показателями провели корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации МДА в сыворотке крови у больных с ОПФП как на 1-е, так и на 3-и сутки пребывания в стационаре были статистически значимо ниже контрольных значений на 16%. На 5-е сутки отметили их приближение к контрольным показателям (табл. 1).

При этом на всех этапах исследования статистически значимых отличий значений ОАА от показателей контрольной группы не обнаружили. На этом фоне КМДА/ОАА у данной категории пациентов на всех этапах исследования был ниже возрастной нормы в 2,4–2,9 раз ($p < 0,001$). Содержание в крови NOx в течение всего периода наблюдения было снижено относительно значений контрольной группы в 1,7 раз ($p < 0,001$).

В табл. 2 представили сходную динамику показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у гериатрических пациентов при ОВРД.

Выявили статистически значимое снижение КМДА/ОАА на протяжении всего исследования: на первых двух этапах в 2,4 и 2,3 раза соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), на 5-е сутки — его увеличение до 1,19 (0,19–1,4) ус. ед., что было в 1,9 раза ниже нормы ($p < 0,001$). Указанные изменения коэффициента окислительного стресса к 5-м суткам происходили за счет незначительного усиления процессов ПОЛ и существенного снижения антиоксидантной активности плазмы крови. Отметим статистически значимую разницу содержания в сыворотке крови метабо-

Таблица 1. Динамика показателей системы прооксиданты-антиоксиданты у гериатрических пациентов при острых отравлениях психофармакологическими препаратами.

| Показатели | Значения показателей на этапах исследования | | | |
|-------------------|---|---|--|---|
| | Контрольные | 1-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки |
| МДА, мкмоль/л | 4,2 (3,74–4,59) | 3,5 (2,9–4,22) ¹ <i>p</i> =0,002* | 3,52 (3,0–4,3) ¹ <i>p</i> =0,008* ² <i>p</i> =0,584 | 4,0 (3,12–4,8) ¹ <i>p</i> =0,356 ² <i>p</i> =0,007* ³ <i>p</i> =0,169 |
| ОАА, ммоль/л | 1,5 (1,28–1,59) | 1,47 (1,27–1,91) ¹ <i>p</i> =0,347 | 1,46 (1,24–1,7) ¹ <i>p</i> =0,256 ² <i>p</i> =0,437 | 1,57 (1,29–1,83) ¹ <i>p</i> =0,237 ² <i>p</i> =0,167 ³ <i>p</i> =0,182 |
| КМДА/ОАА, ус. ед. | 2,26 (1,86–2,76) | 0,78 (0,67–1,02) ¹ <i>p</i> <0,001* | 0,86 (0,73–1,06) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,004* | 0,93 (0,71–1,33) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,118 ³ <i>p</i> =0,520 |
| NOx, мкмоль/л | 27,2 (18,9–31,4) | 15,8 (12,4–21,9) ¹ <i>p</i> <0,001* | 15,6 (8,12–23,5) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,846 | 15,4 (10,5–26,5) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,745 ³ <i>p</i> =0,634 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: ¹ — различия показателей по сравнению с контрольными значениями (*p*<0,05) (критерий Манна–Уитни); ² — по сравнению с 1-ми сутками (*p*<0,017) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони); ³ — по сравнению с 3-ми сутками (*p*<0,017) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони). * — различия статистически значимы. Данные представлены в виде *Me* (Q25–Q75).

Таблица 2. Динамика показателей системы прооксиданты-антиоксиданты у гериатрических пациентов пожилого и старческого возраста при острых отравлениях веществами разъедающего действия.

| Показатели | Значения показателей на этапах исследования | | | |
|-------------------|---|---|---|--|
| | Контрольные | 1-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки |
| МДА, мкмоль/л | 4,2 (3,74–4,59) | 3,48 (3,34–4,05) ¹ <i>p</i> =0,003* | 3,81 (3,34–4,07) ¹ <i>p</i> =0,010* ² <i>p</i> =0,312 | 3,92 (3,16–4,28) ¹ <i>p</i> =0,046* ² <i>p</i> =0,431 ³ <i>p</i> =0,644 |
| ОАА, ммоль/л | 1,5 (1,28–1,59) | 1,35 (1,19–1,65) ¹ <i>p</i> =0,103 | 1,38 (1,2–1,57) ¹ <i>p</i> =0,132 ² <i>p</i> =0,312 | 1,19 (1,01–1,33) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> <0,001* ³ <i>p</i> =0,018 |
| КМДА/ОАА, ус. ед. | 2,26 (1,86–2,76) | 0,92 (0,78–1,18) ¹ <i>p</i> <0,001* | 0,99 (0,76–1,2) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,645 | 1,19 (0,94–1,4) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> <0,001* ³ <i>p</i> =0,265 |
| NOx, мкмоль/л | 27,2 (18,9–31,4) | 18,0 (11,2–23,4) ¹ <i>p</i> =0,012* | 16,7 (13,8–26,6) ¹ <i>p</i> =0,004* ² <i>p</i> =0,925 | 19,8 (13,3–24,1) ¹ <i>p</i> =0,023* ² <i>p</i> =0,728 ³ <i>p</i> =0,225 |

литов оксида азота по сравнению с контрольными показателями на всем протяжении исследования (в 1,5, 1,6 и 1,4 раза).

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что при благоприятном течении заболевания содержание в крови МДА и ОАА на 3-и и 5-е сутки не имело статистически значимых отличий от исходных значений. При этом к 5-м суткам обнаружили рост содержания NOx в 1,3 раза по сравнению с исходным значением.

Коэффициент окислительного стресса к 5-м суткам увеличивался, превышая исходный показатель в 1,2 раза (*p*=0,049). В случаях летального исхода к 5-м суткам выявили тенденцию к увеличению МДА и ОАА при содержании NOx в 2,5 раза ниже контрольных значений (*p*<0,001). При этом коэффициент окислительного стресса на всех этапах исследования был ниже контрольных значений в 2,9, 2,5 и в 2,9 раз (*p*<0,001).

У лиц с благоприятным течением ОВРД к 5-м суткам отмечали увеличение исходно низкого содержания в крови МДА и NOx и соответствующее «расходование» ОАА (табл. 4).

Обнаружили тенденцию к росту коэффициента окислительного стресса — на 5-е сутки в 1,12 раза выше исходных значений. В случаях летального исхода отмечали снижение коэффициента окислительного стресса, к 5-м суткам он составил всего 35% от нормального значения (*p*<0,001) и был в 1,54 раза ниже исходного показателя (*p*=0,063). Это сопровождалось одновременным снижением к этому этапу наблюдения содержания в крови МДА, NOx и ОАА.

У пациентов с ОПФП выявили корреляционную связь между показателями МДА и NOx на всех этапах исследования (на 1-е сутки — *r*=0,75, *p*<0,001; на 3-и сутки — *r*=0,78, *p*<0,001; на 5-е сутки — *r*=0,84, *p*<0,001) и об-

Таблица 3. Показатели системы прооксиданты-антиоксиданты при благоприятном и летальном исходах острых отравлений психофармакологическими препаратами у гериатрических пациентов.

| Показатели | Контрольные значения (n=39) | Исход | | | | | |
|-------------------|-----------------------------|--|--|--|--|---|---|
| | | Благоприятный (n=33) | | | Летальный (n=16) | | |
| | | 1-е сут. | 3-и сут. | 5-е сут. | 1-е сут. | 3-и сут. | 5-е сут. |
| МДА, мкмоль/л | 4,2 (3,74–4,59) | 3,73 (2,95–4,42) ¹ p=0,028* | 3,61 (2,92–4,31) ¹ p=0,015* ³ p=0,276 | 3,69 (3,27–4,93) ¹ p=0,026* ³ p=0,435 ⁴ p=0,835 | 3,47 (3,18–4,05) ¹ p=0,002* ² p=0,198 | 3,85 (3,33–4,24) ¹ p=0,165 ² p=0,276 ³ p=0,287 | 4,3 (3,7–4,43) ¹ p=0,527 ² p=0,165 ³ p=0,126 ⁴ p=0,476 |
| ОАА, ммоль/л | 1,5 (1,28–1,59) | 1,6 (1,33–1,92) ¹ p=0,645 | 1,6 (1,29–1,77) ¹ p=0,745 ² p=0,894 | 1,5 (1,26–1,78) ¹ p=0,832 ³ p=0,745 ⁴ p=0,834 | 1,4 (1,27–1,88) ¹ p=0,672 ² p=0,378 | 1,46 (1,29–1,77) ¹ p=0,728 ² p=0,498 ³ p=0,827 | 1,67 (1,47–2,0) ¹ p=0,698 ² p=0,892 ³ p=0,038 ⁴ p=0,049 |
| КМДА/ОАА, ус. ед. | 2,26 (1,86–2,76) | 0,77 (0,64–1,05) ¹ p<0,001* | 0,81 (0,71–0,98) ¹ p<0,001* ³ p=0,598 | 0,93 (0,71–1,66) ¹ p<0,001* ³ p=0,049 ⁴ p=0,167 | 0,79 (0,68–2,76) ¹ p<0,001* ² p=0,823 | 0,89 (0,76–1,03) ¹ p<0,001* ² p=0,623 ³ p=0,276 | 0,79 (0,65–0,96) ¹ p<0,001* ² p=0,287 ³ p=0,923 ⁴ p=0,027 |
| NOx, мкмоль/л | 27,2 (18,9–31,4) | 15,7 (12,3–23,1) ¹ p<0,001* | 18,8 (11,8–24,4) ¹ p<0,001* ³ p=0,267 | 20,2 (13,1–28,3) ¹ p=0,004* ³ p=0,105 ⁴ p=0,328 | 15,8 (12,8–19,3) ¹ p<0,001* ² p=0,834 | 11,7 (4,62–20,6) ¹ p<0,001* ² p=0,046* ³ p=0,083 | 11,0 (8,02–23,0) ¹ p<0,001* ² p=0,034* ³ p=0,113 ⁴ p=0,623 |

Примечание. Здесь и в табл. 4: ¹ — различия показателей по сравнению с контрольными значениями ($p<0,05$) (критерий Манна–Уитни); ² — между группами (благоприятный и летальный исход) ($p<0,05$) (критерий Манна–Уитни); ³ — по сравнению с 1-ми сутками ($p<0,017$) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони); ⁴ — по сравнению с 3-ми сутками ($p<0,017$) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони). * — различия статистически значимы. Данные представлены в виде $Me (Q25–Q75)$.

ратную связь средней и высокой силы между показателями ОАА и NOx (на 1-е сутки — $r=-0,67$, $p<0,001$; на 3-и сутки — $r=-0,74$, $p<0,001$; на 5-е сутки — $r=-0,78$, $p<0,001$).

У пациентов с отравлениями ВРД на 1-е сутки имела место теснота связи средней силы между показателями NOx и ОАА (по Чеддоку — заметная сила корреляционной связи) ($r=0,63$, $p<0,001$). На втором этапе исследования корреляционная связь между данными показателями была слабой ($r=0,23$, $p=0,025$). На 5-е сутки оценка тесноты связи показала статистически значимую корреляцию средней силы ($r=0,51$, $p=0,018$).

Обсуждение

В настоящее время перекисному окислению липидов и нарушениям антиоксидантной защиты придают большое значение в течении и исходе различных заболеваний, в том числе острых отравлений [3, 4, 9]. Известно, что активные формы кислорода и свободнорадикальные реакции в условиях стресса выполняют регуляторную функцию и, при адекватном уровне продукции, увеличивают резистентность организма. Однако чрезмерное накопление перекисных продуктов приводит к развитию дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, который способствует дезорганизации клеточных структур, изменению их функциональной активности [7–9, 16–23].

В патофизиологии окислительного стресса одним из важных звеньев является продукция NO. Эта активная форма кислорода, быстро взаимодействующая с супероксидным анион-радикалом, образует сильнейший окислительный агент — пероксинитрит, который участвует в инициации окислительного стресса. NO является также мощным эндогенным вазодилататором, под его влиянием меняется тканевая перфузия, снижается адгезия лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, агрегация тромбоцитов, что способствует предотвращению критической стадии воспалительного процесса [10, 24–27].

Установлено, что при системном воспалительном ответе, сепсисе, травме груди и живота и ряде заболеваний, в том числе ревматоидном артрите, системной красной волчанке и др., количество стабильных метаболитов (NOx) увеличивалось вследствие повышения активности индуцибельной NO-синтазы (NOS) [24, 26].

В ряде исследований, наоборот, наблюдали снижение концентрации NOx в крови. Так, у пациенток с преэклампсией содержание в крови NOx значительно ниже, чем у женщин с нормотензивной беременностью. Авторы связывали это с ингибированием эндотелиальной конститутивной синтазы — NOS [26, 28, 29]. У больных с инфарктом миокарда низкий уровень NOx в крови на 1-е сутки оценивали как критерий тяжелого течения заболевания и неблагопри-

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей системы прооксиданты-антиоксиданты при благоприятном и летальном исходах острых отравлений веществами разъедающего действия у гериатрических пациентов.

| Показатели | Контрольные значения (n=39) | Исход | | | | | |
|-------------------|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | | Благоприятный (n=22) | | | Летальный (n=9) | | |
| | | 1-е сут. | 3-и сут. | 5-е сут. | 1-е сут. | 3-и сут. | 5-е сут. |
| МДА, мкмоль/л | 4,2 (3,74–4,59) | 3,61 (3,39–4,26) ¹ p=0,019* | 3,84 (3,3–4,18) ¹ p=0,218 ³ p=0,187 | 4,0 (3,43–4,31) ¹ p=0,329 ² p=0,176 ⁴ p=0,285 | 3,35 (3,23–3,57) ¹ p=0,006* | 3,56 (3,35–3,78) ¹ p=0,009* ² p=0,219 ³ p=0,295 | 3,16 (3,1–4,28) ¹ p=0,003* ² p=0,094 ³ p=0,385 ⁴ p=0,178 |
| ОАА, ммоль/л | 1,5 (1,28–1,59) | 1,36 (1,19–1,65) ¹ p=0,179 | 1,37 (1,24–1,42) ¹ p=0,139 ³ p=0,829 | 1,23 (0,99–1,4) ¹ p=0,003* ³ p=0,003* ⁴ p=0,041 | 1,45 (1,29–2,43) ¹ p=0,692 ² p=0,132 | 1,38 (1,21–1,61) ¹ p=0,193 ² p=0,729 ³ p=0,149 | 1,13 (1,09–1,19) ¹ p=0,004* ² p=0,259 ³ p=0,167 ⁴ p=0,394 |
| КМДА/ОАА, ус. ед. | 2,26 (1,86–2,76) | 0,96 (0,78–1,33) ¹ p<0,001* | 1,07 (0,85–1,33) ¹ p<0,001* ³ p=0,828 | 1,08 (0,71–1,66) ¹ p<0,001* ³ p=0,729 ⁴ p=0,839 | 1,22 (1,02–1,48) ¹ p<0,001* ² p=0,328 | 0,89 (0,76–1,03) ¹ p<0,001* ² p=0,428 ³ p=0,332 | 0,79 (0,65–0,96) ¹ p<0,001* ² p=0,182 ³ p=0,063 ⁴ p=0,628 |
| NOx, мкмоль/л | 27,2 (18,9–31,4) | 17,5 (11,8–31,7) ¹ p=0,008* | 16,7 (13,9–26,1) ¹ p=0,004* ³ p=0,628 | 20,4 (15,7–26,0) ¹ p=0,078* ³ p=0,259 ⁴ p=0,217 | 22,2 (18,2–23,2) ¹ p=0,176* ² p=0,329 | 19,6 (14,2–26,6) ¹ p=0,093* ² p=0,294 ³ p=0,318 | 17,1 (13,3–19,5) ¹ p=0,021* ² p=0,145 ³ p=0,192 ⁴ p=0,584 |

ятного исхода [24]. Следует отметить, что противоречивые данные об уровне NOx не всегда представляется объяснить однозначно.

На всех этапах выполненного исследования у гериатрических пациентов при ОПФП и ОВРД обнаружили снижение содержания NOx в крови по сравнению с показателями контрольной группы. Однако корреляционную связь сильной тесноты между МДА и NOx выявили на всех этапах только при ОПФП. Нельзя исключить, что дефицит NO в организме связан с ингибированием активности NOS. Ранее у лиц трудоспособного возраста при отравлении лепонексом было обнаружено значительное усиление генерации NO, обусловленное активацией NOS. При отравлении метанолом, напротив, выявлено снижение продукции NO лейкоцитами в 2 раза и тромбоцитами в 6,4 раза по сравнению с контролем, а также уменьшение концентрации нитрита в крови в 16,5 раз [24]. Следует отметить, что в настоящее время не существует единого мнения о взаимодействии указанных показателей при различных заболеваниях и их роли в развитии патологического процесса.

В проведенном исследовании нарушения исследуемых показателей мы оценивали по отношению к контрольным значениям. У лиц пожилого и старческого возраста с ОПФП и ОВРД имел место неадекватный ответ со стороны системы ПОЛ-АОЗ, что проявлялось низким перекисным потенциалом, обусловленным сниженной концентрацией NO и МДА на всех этапах исследования при низких или нормальных

значениях ОАА. Коэффициент окислительного стресса в период наблюдения имел низкие значения. На наш взгляд, такая ситуация указывает на развитие окислительного стресса, что способствует более тяжелому течению заболевания у данного контингента больных по сравнению с лицами трудоспособного возраста. Нельзя исключить, что это обусловлено общим низким адаптационным потенциалом организма, ранее выявленным нами у гериатрических больных с отравлениями ПФП [30].

Сравнительная оценка показателей перекисного гомеостаза при благоприятном и неблагоприятном течении ОПФП показала, что у выживших пациентов содержание МДА и ОАА в течение периода наблюдения не отличались от исходных значений. При этом к 5-м суткам обнаружили рост содержания NOx. Такая ситуация обеспечивала тенденцию к увеличению исходно сниженного в 2,9 раз коэффициента окислительного стресса к 5-м суткам. В случаях летального исхода выявили рост МДА и ОАА к этому этапу исследования при низких значениях NOx, что вероятно, суммарно не могло обеспечить увеличение исходно низкого КМДА/ОАА. Такая ситуация может свидетельствовать о нарушении саморегуляции системы перекисного гомеостаза и усугублении окислительного стресса.

При благоприятном течении ОВРД также отметили рост окислительного потенциала и КМДА/ОАА, т. е., по нашему мнению, функционирование системы ПОЛ-АОЗ осуществлялось в физиологическом режиме. Наступление ле-

тального исхода, как и при ОПФП, сопровождалось окислительным стрессом. На это указывало снижение в крови к 5-м суткам МДА, ОАА, NOx, в результате чего происходило выраженное снижение коэффициента окислительного стресса.

Таким образом, у гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия отмечается неадекватная реакция со стороны системы оксиданты-антиоксиданты, которая проявляется снижением концентрации продуктов перекисного окисления в крови больных при нормальном или несколько сниженном содержании компонентов антиоксидантной защиты. Имеет место окислительный стресс, усугубление которого способствует развитию летального исхода.

Ограничением настоящего исследования является небольшая выборка пациентов. Тре-

Литература

1. Лужников Е.А. (ред.) Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР — Медиа. 2012: 928. ISBN 978-5-9704-2971-6.
2. Хоффман Р, Нельсон Л., Хауланд М.-Э., Льюин Н., Фломентаум Н., Голдфранк Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М. Практика. 2010: 1440. ISBN: 978-5-89816-095-1.
3. Белова М.В., Леженина Н.Ф., Голиков П.П., Гольдфарб Ю.С., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б., Лисовик Ж.А., Федорова Н.В., Евграфов С.Ю. Изменения лабораторных показателей экзо- и эндотоксемии при токсико-гипоксическом энцефалопатии, возникающей вследствие острых отравлений психофармакологическими средствами. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; (6): 15–19. ISSN 0201-7563.
4. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Давыдов Б.В., Петров С.И., Батурова И.В., Нимаев Ж.Д., Лужников Е.А. Особенности окислительного стресса в остром периоде химической болезни. *Токсикологический вестник*. 2007; (2): 12–15.
5. Rodríguez M.L., Pérez S., Mena-Mollá S., Desco M.C., Ortega Á.L. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4940825. DOI: 10.1155/2019/4940825. PMID: 31814880.
6. Violi F, Loffredo L., Carnevale R., Pignatelli P., Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 27 (14): 1083–1124. DOI: 10.1089/ars.2016.6963. PMID: 28816059.
7. Bielli A., Scioli M.G., Mazzaglia D., Doldo E., Orlandi A. Antioxidants and vascular health. *Life Sci*. 2015; 143: 209–216. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.11.012. PMID: 26585821.
8. Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Dmitriev A.A., Alekseev B.Y., Kardymon O.L., Sadrudinova A.E., Fedorova M.S., Pokrovsky A.V., Melnikova N.V., Kaprin A.D., Moskalev A.A., Snezhkina A.V. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (29): 44879–44905. DOI: 10.18632/oncotarget.9821. PMID: 27270647.
9. Ильяшенко К.К., Евсеев А.К., Боровкова Н.В., Клычнкова Е.В., Горнчаровская И.В., Тазина Е.В., Ельков А.Н., Поцхверия М.М., Шабанов А.К., Андреев Ю.В. Особенности нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови в ранние сроки острых отравлений коррозионными веществами. *Токсикологический вестник*. 2021; (2): 23–32. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-23-32.
10. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 40–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-40.
11. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 976. ISBN 978-5-9704-0786-8.
12. Волков С.В., Ермолов А.С., Лужников Е.А. Химические ожоги пищевода и желудка: эндоскопическая диагностика и лазеротерапия. М.: Медпрактика-М; 2005: 120. ISBN 5-98803-006-8.
13. Пинчук Т.П., Абакумов М.М., Лужников Е.А., Ильяшенко К.К., Савинцева Е.А., Гуляев А.А., Дементьева И.В., Тропская Н.С., Азаров Я.Б. Эзофагоимпедансометрия при химических ожогах пищевода. *Токсикологический вестник*. 2005; (3): 15–18.
14. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 33 (1): 118–122. PMID: 2437702.
15. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия*. 2004; 50 (1): 79–85. PMID: 15108630.

буется проведение дальнейшего исследования на большем количестве пациентов.

Заключение

У гериатрических больных с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами раздражающего однонаправленные изменения показателей ПОЛ и АОС характеризуются снижением содержания в крови МДА, NOx на фоне сниженных или субнормальных значений АОЗ.

Снижение коэффициента окислительного стресса при отравлениях психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия в 2,4–2,9 раз и в 1,9–2,4 раза, соответственно, на всех этапах исследования соответственно указывает на развитие окислительного стресса.

16. Daenen K., Andries A., Mekahli D., Van Schepdael A., Jouret F., Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2019; 34 (6): 975–991. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4. PMID: 30105414.
17. Senoner T., Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: 10.3390/nu11092090. PMID: 31487802.
18. van der Pol A., van Gilst W.H., Voors A.A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (4): 425–35. DOI: 10.1002/ejhf.1320. PMID: 30338885.
19. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018; (3): 18–26. DOI: 10.36946/0869-7922-2018-3-18-26.
20. Farahmand S.K., Samini F., Samini M., Samarghandian S. Safranal ameliorates antioxidant enzymes and suppresses lipid peroxidation and nitric oxide formation in aged male rat liver. *Biogerontology*. 2013; 14 (1): 63–71. DOI: 10.1007/s10522-012-9409-0. PMID: 23179288.
21. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513. PMID: 29731617.
22. Choudhury G., MacNee W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD*. 2017; 14 (1): 122–135. DOI: 10.1080/15412555.2016.1214948. PMID: 27624918.
23. Baierle M., Nascimento S.N., Moro A.M., Brucker N., Freitas F., Gauer B., Durgante J., Bordignon S., Zibetti M., Trentini C.M., Duarte M.M., Grune T., Breusing N., Garcia S.C. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 804198. DOI: 10.1155/2015/804198. PMID: 25874023.
24. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М; 2004: 180. ISBN 5-901654-84-6.
25. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2017; 120 (4): 713–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326. PMID: 28209797.
26. Wang Z., Zhu Y. The role of plasma placental isoferritin in pathogenesis of preeclampsia and its predictive value for preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. (in Chinese). 2001; 36 (4): 209–211. PMID: 11783362.
27. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути. *Биохимия*. 1998; 63 (7): 966–975. УДК 577.152.6.
28. Seligman S.P., Buyon J.P., Clancy R.M., Young B.K., Abramson S.B. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171 (4): 944–948. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70064-8. PMID: 7943106.
29. Chandrasekaran A., Idelchik M.D.P.S., Melendez J.A. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*. 2017; 11: 91–102. DOI: 10.1016/j.redox.2016.11.005. PMID: 27889642.
30. Сухолодова Г.Н., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю., Леженина Н.Ф. Особенности вариабельности ритма сердца в первые часы острых отравлений психофармакологическими препаратами у лиц трудоспособного и пожилого возраста. *Medline. Ru. Российский биомедицинский журнал*. 2015; 16 (1): 285–292.

Поступила 02.12.2021
Принята 24.03.2022

Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор)

И. А. Лисиченко*, В. Г. Гусаров

Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Для цитирования: И. А. Лисиченко, В. Г. Гусаров. Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 45–58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-45-58> [На русск. и англ.]

Резюме

Оказание помощи пациентам пожилого и старческого возраста представляет серьезную проблему в связи с выраженной коморбидностью; особенно это касается оперативных вмешательств в условиях общей анестезии.

Цель обзора. Выявление оптимального способа проведения анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов старшей возрастной группы на основе имеющихся клинических и экспериментальных исследований.

Поиск источников осуществили в базах данных PubMed, Medline, e-library. Из первично проанализированных более 300 публикаций в обзор включили 113 источников литературы (с 1951 по 2021 годы), из них 80 — опубликованных в течение последних пяти лет (2016–2021 гг.) Критериями включения являлись высокая информативность и актуальные данные, за исключением источников, приведенных в качестве исторической справки. В обзор включили как рандомизированные многоцентровые исследования, так и отдельные сообщения. Критериями исключения служили малая информативность, устаревшие и повторяющиеся данные.

Рассмотрели особенности функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста, различные варианты анестезиологического пособия, особенности применения нейроксиальных методов и периферических регионарных блокад, общей анестезии на основе ксенона. Оценили преимущества и недостатки каждого метода, осветили вопросы мониторинга глубины анестезии и проблем интранаркозного пробуждения при эндопротезировании коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста

Заключение. Выбор метода анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста требует учета риска декомпенсации сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений. Ни один из известных методов анестезии не является идеальным с точки зрения безопасности. Применение ксенона в качестве основного анестетика представляется перспективным с точки зрения наличия кардиопротективных и нейропротективных свойств. Однако относительная дороговизна ограничивает его применение, в связи с чем поиск оптимальной (сниженной в сравнении с рекомендуемой) концентрации на вдохе, возможно, позволит расширить область его применения у пациентов пожилого и старческого возраста. В то же время, применение более низких концентраций ксенона сопряжено с проблемой интранаркозного пробуждения и необходимостью комбинации с наркотическими анальгетиками или препаратами, вызывающими амнестический эффект, что не является оптимальным. Кроме того, эффект ретроградной амнезии ксенона, позволяющий защитить пациента от интраоперационного стресса при непреднамеренном интранаркозном пробуждении, не изучен, а рутинные методы мониторинга глубины анестезии при использовании ксенона часто дают искаженные результаты измерений, не соответствующие клинике анестезии.

В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся изучения свойств ксенона в отношении эффекта ретроградной амнезии, и поиск оптимальных методов оценки глубины анестезии при его использовании, позволяющих безопасно снизить концентрацию этого анестетика на вдохе.

Ключевые слова: ксенон; ЭЭГ; мониторинг глубины анестезии; интранаркозное пробуждение; эндопротезирование коленного сустава; безопасность анестезии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of Anesthesia for Orthopedic Surgery in Elderly and Senile Patients (Review)

Ivan A. Lisichenko*, Vitaly G. Gusarov

N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, 70 Nizhnyaya Pervomayskaya Str., 105203 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Иван Александрович Лисиченко
E-mail: Lisichenko2007@yandex.ru

Correspondence to:

Ivan A. Lisichenko
E-mail: Lisichenko2007@yandex.ru

Summary

Management of elderly and senile patients is a major challenge due to significant comorbidity, especially in surgery under general anesthesia.

The aim of the review was to identify the optimal method of anesthesia for knee arthroplasty in elderly patients based on the available clinical and experimental studies.

We searched PubMed, Medline, and Elibrary.ru databases for relevant sources. Out of more than 300 publications initially analyzed, 113 literature sources (dating from 1951 to 2021) were included in the review, of which 80 were published within the last five years (2016–2021). The inclusion criteria were high informative value and relevance, except for sources cited as historical references. Both randomized multicenter studies and individual case reports were included in the review. Exclusion criteria were low informative value, outdated and repetitive data.

We reviewed the physiology of elderly and senile patients, various variants of anesthesia, the use of neuroaxial anesthesia and peripheral regional blocks, xenon-based general anesthesia, assessed the advantages and drawbacks of each method, and discussed the monitoring of the depth of anesthesia and the issues of intraoperative awareness during knee arthroplasty in elderly and senile patients.

Conclusion. The choice of anesthesia for knee arthroplasty in elderly and senile patients should be based on the risks of decompensation of cardiovascular comorbidities and cognitive impairment. No known anesthetic method is ideal in terms of safety. The use of xenon as the main anesthetic seems promising due to its cardio- and neuroprotective properties. However, its use is limited due to relatively high cost. Therefore, the search for optimal (lower than recommended) inhalation concentrations may lead to expanding use of xenon in elderly and senile patients. At the same time, the use of lower concentrations of the drug is associated with the intraoperative awakening and the need for its combination with narcotic analgesics or amnestic agents, which may not be optimal. In addition, the protective effect of xenon retrograde amnesia against the stress of unintended intraoperative awakening has not been studied, and routine methods of monitoring the depth of hypnosis when using xenon often yield skewed measurement results inconsistent with the clinical manifestations of anesthesia.

Therefore, there is a need for further studies concerning the retrograde amnesic effect of xenon and search for optimal methods of assessing the depth of hypnosis when using this gas to safely reduce its inhalation concentration.

Keywords: *xenon; EEG; monitoring the depth of hypnosis; intraoperative awakening; knee arthroplasty; anesthesia safety*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Выраженность тенденции старения населения на планете неуклонно нарастает. По данным организации объединенных наций (ООН), к 2050 г. в мире будет более 1 миллиарда людей в возрасте старше 60 лет [1]. В нашей стране средняя продолжительность жизни населения в 2019 г. составляла 67,8 лет у мужчин и 72,9 лет у женщин [2]. Другой тенденцией является увеличение числа пациентов с дегенеративно-деструктивными заболеваниями крупных суставов нижних конечностей, среди которых остеоартроз коленных суставов занимает лидирующие позиции в перечне заболеваний, ограничивающих двигательную активность и инвалидирующих больных [3–5]. По современным оценкам, 18% женщин и около 10% мужчин старшей возрастной группы имеют гонартроз, в том числе тяжелой степени. Наиболее эффективным способом лечения данной патологии остается оперативное. Операции эндопротезирования коленного сустава относятся к вмешательствам высокой степени травматичности и рефлексогенности, которые часто сопровождаются выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде [6]. Оказание медицинской помощи таким пациентам представляют серьезную проблему в связи с выраженной комор-

бидностью, особенно это касается оперативных вмешательств в условиях общей анестезии [7, 8], поэтому подбор метода анестезии представляет собой важную задачу, целью которой является выбор максимально безопасной методики, при которой риск декомпенсации сопутствующих заболеваний сводится к минимуму. До сих пор ведутся исследования по поиску оптимальных вариантов анестезиологического обеспечения операций эндопротезирования коленного сустава у пациентов старшей возрастной группы, но проблема в настоящее время в полной мере не решена [6, 9, 10].

Цель обзора — выявление оптимального способа проведения анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов старшей возрастной группы на основе клинических и экспериментальных исследований.

Поиск источников осуществили в базах данных PubMed, Medline, e-library. Из первично проанализированных более 300 публикаций, в обзор включили 113 источников литературы (с 1951 по 2021 гг.), из них 80 работ, опубликованных в течение последних пяти лет (2016–2021 гг.) Критериями включения являлись высокая информативность и актуальные данные, за исключением источников, приведенных в качестве

исторической справки. В обзор включили как рандомизированные многоцентровые исследования, так и отдельные сообщения. Критериями исключения служили малая информативность, устаревшие и повторяющиеся данные.

Особенности функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста

При планировании анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста нужно помнить о функциональном состоянии пожилых, а также учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, применяемых в периоперационном периоде.

Более 30% пациентов старшей возрастной группы имеют от трех до пяти заболеваний различных органов и систем организма. Возрастное снижение функций организма является закономерным процессом при старении и составляет примерно 1% в год после 40 лет. Происходит постепенное изменение реактивности организма, что, в свою очередь, ограничивает адекватный ответ на стрессорные факторы, к которым относятся хирургическое вмешательство, анестезия, а также подготовка к ним в предоперационном периоде [11]. К возрастным изменениям сердца можно отнести нарушение диастолической функции и гипертрофию миокарда левого желудочка, уменьшение количества кардиомиоцитов, очаговую дистрофию мышечных волокон, увеличение содержания соединительной ткани, снижение активности синусового узла, уменьшение скорости проведения импульса по межпредсердной перегородке, что может приводить к снижению фракции выброса и аритмиям.

Увеличивается чувствительность к катехоламинам, ацетилхолину, что также может провоцировать аритмии. У пожилых уменьшается чувствительность барорецепторов, изменяется восприимчивость к ангиотензину II, что обуславливает невозможность своевременного ответа на интраоперационное изменение артериального давления и гиповолемию. Возрастает жесткость стенок кровеносных сосудов, это связано с возрастным разрушением коллагена и эластина. Важным моментом можно считать снижение толерантности к нагрузке: в покое фракция выброса может быть сохранена, но при нагрузке сердце теряет возможность полноценно отвечать увеличением частоты и сократимости в зависимости от конечно-диастолического объема (волемии), тем самым увеличивается риск развития ишемического повреждения органов и тканей [8, 11]. Снижение

легочной функции происходит в основном из-за уменьшения легочного комплайенса, количества эластических элементов в легких, как следствие повышается риск коллапса мелких бронхов на выдохе, что приводит к увеличению мертвого пространства, снижению диффузионной способности, ухудшению газообмена [8, 11].

Изменения в почках у пациентов старшей возрастной группы сводятся к уменьшению их массы до 35%, потере способности к концентрации и дилуции мочи, вследствие атрофии преимущественно коркового слоя, и уменьшения количества функционирующих клубочков. Снижается способность к регуляции обмена ионов натрия, что проявляется увеличением их реабсорбции и накоплением жидкости в межклеточном пространстве. Нарушение функции почек также может быть связано с нефротоксическим эффектом длительно принимаемых лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов АПФ [12]. Наблюдается замедление биотрансформации лекарственных средств вследствие возрастной атрофии печени и уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности ферментов и замедления метаболизма — кровоток в печени сокращается на 10% в течение каждых 10 лет жизни после 50 лет. Нарушается активность цитохрома P-450, ферментов немикросомного окисления I фазы и II фазы печеночного метаболизма; в итоге клиренс печеночной экскреции снижается до 40% [12].

Нарушение функционирования церебральных сосудов, снижение концентрации таких нейромедиаторов как дофамин, ацетилхолин, норадреналин и серотонин вносит весомый вклад в частоту развития делирия и когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. У пожилых отмечается уменьшение площади эпидурального пространства, снижение количества спинномозговой жидкости. В периферических нервах уменьшается расстояние между шванновскими клетками, вследствие чего пожилые люди более чувствительны к нейроактивным методикам и блокадам. Уменьшение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и увеличение тонуса симпатического отдела приводит к ограничению компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления при повышении преднагрузки.

Часто встречающаяся анемия у пожилых, вероятно, связана с резистентностью к эритропоэтину и «старением» стволовых клеток. Снижение иммунореактивности организма обуславливает его неспособность эффективно противостоять инфекциям, препятствует бы-

струму заживлению ран [12]. У пациентов старшей возрастной группы увеличивается масса жировой ткани до 40%, воды до 15%, уменьшается масса мышечной ткани, даже при поддержании постоянной массы тела. Снижение объема и функции мышц, сниженная подвижность увеличивают распространенность тромбоемболических осложнений [11].

Нужно отметить значительные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста. Старение организма сопровождается снижением содержания альбумина в плазме крови в среднем на 10–25% вследствие уменьшения потребления белков с пищей и снижения белково-синтетической функции печени. Гипоальбуминемия приводит к уменьшению связанной фракции препаратов и увеличению концентрации свободной фракции, что влияет на распределение лекарственных средств и увеличивает их фармакологическую эффективность, повышая риск передозировки, появления токсических реакций [13]. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) ингаляционных анестетиков снижается каждое десятилетие после 40 лет в среднем на 6%. Для внутривенных гипнотиков (пропофол) необходимо уменьшение индукционной дозы на 20%. Основным осложнением при применении опиоидов у пожилых является остановка дыхания за счет сниженного клиренса лекарственного средства при хроническом почечной недостаточности. С возрастом повышается чувствительность к фентанилу, что объясняется сенситизацией рецепторов мозга. Фентанил у пациентов старшей возрастной группы проявляет вдвое большую активность. Фармакодинамика миорелаксантов существенно не изменяется с возрастом. Фармакокинетика может изменяться в сторону увеличения продолжительности их действия за счет снижения печеночного метаболизма и выделительной функции почек. Применение местных анестетиков у пожилых пациентов не увеличивает риск нежелательных явлений, однако необходимо учитывать системную токсичность при выборе этих препаратов [8].

Виды и способы анестезиологического обеспечения операций тотального эндопротезирования коленного сустава

При анестезиологическом обеспечении во время проведения тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) применяют как общую анестезию, так и регионарные методы. Последние по праву являются методом выбо-

ра [14, 15], их применение приводит к меньшему по выраженности интра- и послеоперационному стрессу, обеспечивая надежную блокаду ноцицептивной афферентации. «Стандартная» общая анестезия часто не обеспечивает адекватной защиты центральной нервной системы от периоперационного стресса в связи со сложностью подбора адекватной дозы опиоидных анальгетиков в интраоперационном периоде [15]. В этой связи анестезиологи могут использовать сочетанную анестезию, что особенно актуально у пациентов старшей возрастной группы, дополняя ее различными компонентами регионарных методов анестезии с целью обеспечения достаточного уровня обезболивания и минимизации осложнений.

Общая анестезия

В настоящее время для анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств наиболее часто используют галогенсодержащие анестетики второго и третьего поколений (изофлуран, севофлуран, десфлуран). Все они имеют идентичный механизм действия, который сводится к усилению ингибирующего эффекта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) путем взаимодействия с ГАМК-рецепторами центральной нервной системы [16, 17].

Плюсами общей анестезии на основе галогенсодержащих анестетиков являются доступность и широкая линейка наркозных аппаратов для работы с данными анестетиками, отсутствие необходимости в дополнительном углубленном обучении врачей методике работы при переходе на следующее поколение анестетиков, невысокая стоимость анестезии. Также можно выделить отчетливый бронходилатирующий эффект, достаточные миорелаксирующие свойства, эффект анестетического preconditionирования миокарда, свойственный этой группе анестетиков [18–20].

В то же время, данные анестетики могут вызвать побочные эффекты и осложнения у пациентов старшей возрастной группы. Так, ингаляционный анестетик второго поколения изофлуран может оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки бронхов, повышать секрецию бронхиальных желез, увеличивая скопление слизи в дыхательных путях, что в дальнейшем может приводить к обтурации и ателектазированию легкого [16]. Галогенсодержащие анестетики в высокой концентрации (более 1 МАК) снижают периферическое сосудистое сопротивление, сократимость левого и правого желудочков сердца, диастолическую функцию левого желудочка и ослабляют рефлекторный контроль артериального давления, реализуемый барорецепторами [21]. Это может

негативно сказываться на пациентах с ограниченными функциональными резервами сердечно-сосудистой системы. Также галогенсодержащие анестетики могут выступать триггерами развития злокачественной гипертермии [22–24].

Применение наркотических анальгетиков у пациентов старшей возрастной группы в периоперационном периоде в качестве компонента общей анестезии увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений с возможными делириозными проявлениями [25, 26]. Это впоследствии требует проведения дополнительной седации, ограничивает возможность ранней активизации и, безусловно, может приводить к повышению риска срывов компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы, декомпенсации сопутствующих заболеваний, развитию разного рода осложнений, в том числе инфекционных, и как следствие — удлинению сроков госпитализации.

В настоящее время наиболее часто используемой, эффективной и надежной методикой обеспечения проходимости дыхательных путей является интубация трахеи. Но этот метод не лишен недостатков, что обусловлено его инвазивностью и возможным травмирующим действием (прямая ларингоскопия, интубация трахеи, перераздувание манжетки с риском повреждения трахеи, возможность травматизации пищевода и бронхов), гипердинамической реакцией системы кровообращения, появлению отека слизистой гортани, ларингоспазма, необходимостью применения миорелаксантов и наркотических анальгетиков [27].

В последние десятилетия в мире широкое распространение получило применение ларингеальных масок (надгортанных воздухопроводов) как альтернативы для интубации трахеи. Впервые описанная британским анестезиологом Арчибальдом Брейном в 1983 г., ларингеальная маска быстро достигла популярности во всем мире [28]. Уже в 1992 г. в Великобритании 59% всех общих анестезий было проведено с помощью этого надгортанного воздуховода [29]. Методика ее установки является неинвазивной и исключает негативные моменты, связанные с интубацией трахеи [30, 31]. Применение ларингеальной маски практически не оказывает негативного эффекта на фарингеальные и ларингеальные структуры, тем самым снижая риск их травматизации.

Установка маски в гортаноглотке вызывает минимальные рефлексогенные изменения и гемодинамические сдвиги со стороны сердечно-сосудистой системы, более комфортно переносятся пациентами после окончания оперативного вмешательства [32]. У данной методики также существуют свои ограничения. В частно-

сти, длительность расположения в ротоглотке ларингеальной маски не должна превышать 4 часов, имеются относительные противопоказания к ее применению у пациентов с массой тела, превышающей 100 кг, абсолютные — при укладке пациента на живот. Встречаются такие осложнения, как травма слизистой оболочки ротовой полости, гематома в месте установки маски, в редких случаях — вывих черпаловидных хрящей, паралич язычных и возвратных гортанных нервов. Установка ларингеальной маски также нежелательна больным, которые находятся в недостаточно глубокой седации [28].

Нейроаксиальные блокады

Одним из методов анестезиологического пособия, который широко применяется на сегодняшний день при операциях эндопротезирования коленного сустава, является спинальная анестезия. Основные риски при спинальной анестезии сводятся к выраженной артериальной гипотензии, брадикардии при развитии высокой симпатической блокады [33, 34] и, как следствие, возможной декомпенсации сердечно-сосудистой системы. Обычно период обезболивания при использовании этого метода длится не более 11–13 часов и реализуется, в том числе, за счет использования адъювантов (клонидин, морфин). Применение вспомогательных препаратов может приводить к таким побочным эффектам как угнетение дыхания, тошнота, рвота, усиливать выраженность седации, вызывать задержку мочи, кожный зуд, снижать артериальное давление [35]. Несмотря на все положительные эффекты, рентабельность и экономическую рациональность, роль этого метода для послеоперационного обезболивания сомнительна из-за возможных негативных эффектов адъювантов [15].

Достаточно эффективным методом анестезиологического обеспечения при операциях эндопротезирования коленного сустава можно считать эпидуральную анальгезию. Этот метод также, как и применение опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде, обеспечивает достаточный уровень обезболивания, не уступает в эффективности блокадам периферических нервов [35]. Имеются данные, что у пациентов старшей возрастной группы применение регионарного обезболивания снижает риск развития делирия [36]. К наиболее серьезным недостаткам нейроаксиальных блокад можно отнести инфекционные осложнения в месте пункции анестетика, постпункционные головные боли [37]. В современной анестезиологии эпидуральная анальгезия должна быть использована по строгим показаниям с обязательной оценкой соотношения риск/польза [38].

Блокада периферических нервов

Эффективным методом с высоким профилем безопасности является блокада периферических нервов. Она эффективно купирует острую послеоперационную боль, по данным ряда исследований, предупреждает ее хронизацию [39], а также снижает применение опиоидных анальгетиков, и, как следствие, повышает уровень удовлетворенности пациента качеством лечения [40]. Есть мнение о том, что блокада периферических нервов нижних конечностей может способствовать появлению моторной нейропатии четырехглавой мышцы бедра [41], что может приводить к удлинению сроков восстановления моторной функции и тем самым повышать риск падения пациентов [42]. Turbitt L. и соавт. в своей работе описывают факторы, повышающие риск падения больных в стационаре. К ним относятся мужской пол, водно-электролитные нарушения, ожирение, делирий, пожилой возраст и анемия. В этой работе не было выявлено значимой связи между частотой падений и методом проводимой анестезии. При общей анестезии риск падения составил 1,6%, при применении блокад периферических нервов 1,3% [43].

Также указывается на возможность развития системной токсичности местных анестетиков при различных регионарных блокадах [35]. Все современные местные анестетики эффективно применяются для инфильтрационной анестезии, но все же предпочтительными являются анестетики, период действия которых наибольший, а токсичность наименьшая. Левобупивакаин и ропивакаин имеют клинический профиль, схожий с бупивакаином, но различия между ними состоят в выраженности анальгетического эффекта: бупивакаин > левобупивакаин > ропивакаин [14]. При этом более низкая токсичность предполагает использование левобупивакаина и ропивакаина в ситуациях, когда риск, связанный с непреднамеренным внутрисосудистым введением или передозировкой, достаточно высокий: например, при блокаде периферических нервных стволов. Обладающий низкой токсичностью ропивакаин можно считать анестетиком выбора для выполнения регионарных блокад нижних конечностей, учитывая его достаточный анальгетический эффект и продолжительность действия.

Регионарные блокады можно отнести к методам с высоким профилем безопасности, вызывающим минимальные отклонения стабильности гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста, что, безусловно, важно для больных с низкими функциональными резервами, несмотря на побочные эффекты, частота развития которых невелика.

Ультразвуковая навигация при блокаде периферических нервов

Опыт многолетнего применения методов дополнительной ультразвуковой (УЗ) визуализации при выполнении блокад периферических нервов убедительно доказал их целесообразность. По мнению экспертов, нет значимого преимущества ультразвуковой навигации перед нейростимуляцией [38]. Бесспорно, к важным позитивным свойствам ультразвуковой навигации относят визуализацию кончика иглы и окружающих тканей, а также возможность визуальной оценки распространения анестетика, что с опытом приводит к уменьшению времени выполнения манипуляции [44], снижению объема вводимого анестетика, и как следствие — к уменьшению риска системной токсичности. Есть мнение о снижении риска послеоперационных нейропатий при применении ультразвука, что связано с возможностью визуализации нерва и тем самым предотвращением периневрального введения анестетика, чего невозможно полностью избежать при использовании нейростимуляции из-за особенностей моторного ответа нерва [45]. Главными ограничениями для использования ультразвуковой навигации является стоимость УЗ-аппаратов и необходимость дополнительного обучения врачей.

Таким образом, различные методы анестезии не могут быть признаны идеальными и имеют свои очевидные плюсы и минусы. Особенно сложен выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов старшей возрастной группы с коморбидным фоном. При эндопротезировании коленного сустава у данной группы пациентов анестезия должна оказывать достаточный обезболивающий эффект при минимальном применении опиоидных анальгетиков, обладать кардиопротективными и нейропротективными свойствами при отсутствии значимого влияния на гемодинамику. Эти защитные эффекты позволяют избежать декомпенсации функций жизненно важных систем организма в послеоперационном периоде. Данным требованиям может соответствовать сочетание проводниковой блокады периферических нервов нижней конечности и общей анестезии на основе ксенона с применением ларингеальной маски, хотя применение моноанестезии ксеноном имеет известные ограничения, возможность нивелирования которых в мировой литературе пока изучена недостаточно.

Ксенон

Ксенон (Xe) называют «благородным» газом, потому что он присутствует в атмосфере в очень малом количестве, всего 0,0000087%. Первенство открытия ксенона принадлежит английским

ученым W. Ramsay и M. Travers в 1898 г. Они подвергли медленному испарению жидкий воздух и спектроскопическим методом исследовали его наиболее труднолетучие фракции. Этот газ нашел свое применение при создании лазеров, в наполнении ламп накаливания, также его используют для пассивации металлов, рентгеновских трубок, в космической индустрии. Очень интересна история его применения в медицине с целью седации и анестезии [46, 47]. Около 70 лет используется ксенон в анестезиологии [48]. За этот период времени удалось накопить большой объем клинических данных, которые достоверно демонстрируют его безопасность и эффективность [49], отсутствие тератогенных и токсических свойств [50]. Различные исследователи продемонстрировали многочисленные положительные эффекты ксенона при сравнении с ингаляционными анестетиками других классов. Ксенон имеет самый низкий коэффициент растворимости кровь/газ (0,14), вследствие этого формируется более быстрое его начало и окончание действия [51]. У ксенона отсутствует угнетающее действие на показатели сердечно-сосудистой системы, и тем самым обеспечивается стабильность гемодинамики [52]. Он обладает нейропротективными и органопротективными свойствами, что имеет большое значение у пациентов старшей возрастной группы с коморбидной патологией [53, 54], ему присущи достаточные анальгетические свойства [55].

Кроме того, ксенон — это газ, который характеризуется высоким классом экологической безопасности и отсутствием озон-разрушающих свойств. Расширение применения ксеноновой анестезии в клинической практике сдерживает его высокая стоимость и необходимость использования специального наркозно-дыхательного оборудования, работающего по закрытому контуру, а также потребность в дополнительном обучении персонала работе с ксеноном. Рециклинг, совершенствование технологии производства и применения ксенона, отказ от ингаляций без закрытого контура могли бы привести к уменьшению стоимости анестезии и фармакоэкономически оправдать его расходы на лечение [56].

Механизм анестетического действия ксенона

Механизм действия и «мишени» ксенона остаются пока недостаточно известными. В работах исследователей можно встретить мнение о том, что основным механизмом анестетического действия ксенона является ингибирование N-метил-D-аспаратат рецепторов (NMDA-рецепторов). Franks N. и соавт. показали, что под влиянием ксенона в концентрации до 80% активность NMDA-рецепторов снижается на

60% [57]. У ксенона есть отличия от других препаратов с подобным действием — антагонистов NMDA-рецепторов. Описывается подавление ксеноном 5HT₃-рецепторов (механизм послеоперационной тошноты и рвоты, центральной и периферической ноцицепции) [58].

Анестезиологические особенности применения ксенона

Минимальная альвеолярная концентрация ксенона может составлять от 63 до 71% [59]. По этой причине его использование в виде моноанестезии представляет обоснованный риск из-за небезопасного снижения фракции кислорода на вдохе ниже 30% для достижения концентрации уровня в 1 МАК, что может быть особенно опасно у пациентов, имеющих ограниченные функциональные резервы. МАК пробуждения ксенона составляет 33% (0,46 от 1 МАК), что меньше, чем у закиси азота (0,61 МАК), но больше, чем у галогенсодержащих анестетиков второго и третьего поколений севофлурана и изофлурана (0,35 МАК). Длительная ингаляция ксеноновой смесью не влияла на итоговое увеличение времени пробуждения [60]. Убедительно продемонстрировано более быстрое восстановление сознания у пациентов, которым проводилась анестезия ксеноном по сравнению с анестезией пропофолом (3 мин 11 сек против 25 мин 23 сек), и более быстрый период пробуждения и восстановления у пациентов старше 60 лет (260 сек против 590 сек) [61]. У пациентов пожилого и старческого возраста пробуждение после анестезии ксеноном, в сравнении с анестезией десфлураном, происходило также быстрее, с полным возвратом когнитивных функций в течение получаса после окончания анестезии [62].

В. В. Лихванцев описывает мощностные характеристики ксенона следующим образом: «В одних случаях, например, для выполнения резекции желудка, бывает достаточно его (Xe) применения как единственного анестетика, в других не хватает для «банальной» герниопластики» [63]. В клинике при анестезии ксеноновой смесью у пациентов отмечается увеличение частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) в сравнении с анестезией, проводимой пропофолом [58]. Частота послеоперационной тошноты и рвоты составила 66,2% в группе анестезии ксеноном и 26,8% в группе пропофола [64]. Фармакоэкономическая нагрузка при применении анестезии ксеноном варьирует в пределах 60 долларов за 1 литр ксенона в США, в европейских странах — от 30 долларов [65]. Возможные перспективы снижения стоимости пока видятся неоднозначными. По собственным данным, средний расход ксенона в экономичном автоматическом режиме аппарата Таема (Фран-

ция) составляет примерно 20 литров при анестезии продолжительностью около 3 часов. Дополнительная сложность заключается в том, что не все современные наркозные аппараты способны работать по закрытому контуру, как этого требуют условия для экономичного расхода ксенона и возможностей его дальнейшего рециклинга.

Влияние анестезии ксеноном на систему кровообращения

По многочисленным данным литературы и полученным клиническим данным, анестезиологическое пособие на основе ингаляционного анестетика ксенона значительно отличается стабильностью показателей гемодинамики и отсутствием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему в периоперационном периоде [66–70]. Многократно фиксированное и наблюдаемое в клинической практике снижение частоты сердечных сокращений при анестезии ксеноном объясняется воздействием на симпатовагальный баланс [71]. В мета-анализе 2018 г., в который включено 13 исследований, сравнивается анестезия на основе ксенона с тотальной внутривенной анестезией пропофолом. Показано, что анестезия ксеноном обеспечивает более высокие показатели среднего артериального давления (срАД) в интраоперационном периоде (ксенон $87,5 \pm 14,06$ мм рт. ст.; пропофол $80,3 \pm 14,53$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), более низкую частоту сердечных сокращений (ксенон $56,75 \pm 10,78$ мин⁻¹, пропофол $65,87 \pm 12,37$ мин⁻¹; $p < 0,01$) [59]. Более выраженное уменьшение частоты сердечных сокращений при анестезии ксеноном в сравнении с пропофолом было описано и в работе Höcker J. и соавт.: периодичность применения кардиотонических и вазопрессорных препаратов в обеих группах не отличалась [72]. Авторы, которые в своих исследованиях основываются на стабильности уровня эпинефрина и кортизола в плазме, описывают, что гемодинамическая стабильность во время анестезии ксеноном является результатом симпатической стимуляции в ответ на хирургический стресс [73]. В работе А. В. Белова и соавт. отмечено, что показатели гемодинамики имели большую стабильность на протяжении всего периода оперативного лечения в группе ксенона по сравнению с группой закиси азота при выполнении эндоскопических операций в гинекологии [74]. В работах, выполненных на животных, можно встретить данные о кардиопротективных свойствах прекодиционирования ксеноном при окклюзии передней межжелудочковой артерии у свиней в течение 60 мин [75]. В других экспериментальных работах описано, что гемодинамические изменения при ингаля-

ции 50% ксеноновой смеси в сравнении с 50% закисью азота и 95% кислорода значительно не отличались, коронарное перфузионное давление составило (O_2 95% — 44 ± 1 мм рт. ст.; Xe — 50% 40 ± 1 мм рт. ст.; N_2O — 38 ± 2 мм рт. ст.), давление в левом желудочке (O_2 95% — 102 ± 3 мм рт. ст.; Xe 50% — 66 ± 3 мм рт. ст.; N_2O 50% — 73 ± 4 мм рт. ст.). Снижение этих показателей при использовании анестетиков было обусловлено в основном за счет общего уменьшения доставки кислорода (DO_2) при снижении его фракции в дыхательной смеси (O_2 95% — 130 ± 4 мл/мин; O_2 45% — 66 ± 2 мл/мин) [76]. В эксперименте 60 самцов крыс подвергали 60-минутной окклюзии коронарной артерии и затем 120-минутной реперфузии; было показано, что через 4 недели в группе ксенона отмечается меньшее снижение сердечного выброса ($62 \pm 9\%$), чем в группе изофлюрана ($49 \pm 7\%$) [77]. В экспериментальных работах на свиньях имеются данные о снижении сердечного выброса при ингаляции 70% ксеноном в среднем на 30% и повышении эластичности легочной артерии на 60%, что в итоге приводило к снижению фракции выброса правого желудочка на 25% [78]. В другой работе показано, что ксенон при 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией в концентрации 20%, в сочетании с гипотермией до 34°C, уменьшал размер инфаркта миокарда у крыс [79]. В экспериментах на кроликах с дисфункцией левого желудочка (после лигирования коронарной артерии) при ингаляции 50% концентрацией ксенона не было отмечено снижения работы миокарда и значимых изменений на электрокардиограмме [80].

Нейропротективные свойства ксенона

Нейропротективные свойства ксенона убедительно показаны Schapira A. N. V. [81]. Повреждающие эффекты в отношении головного мозга при геморрагическом или ишемическом инсульте, черепно-мозговой травме, остановке сердечной деятельности имеют схожий патогенез. Механизмы, которые вызывают повреждение нейронов, многофакторны, но эксайтотоксичность является основным из них. Активность NMDA-рецептора имеет значение для многих неврологических функций, которым важна синаптическая податливость, контроль настроения, формирование памяти, мотиваций, уровень прогрессии мозговой активности и нейронной выживаемости [82–85]. В то же время, избыточная активация NMDA-рецепторов в стрессовых условиях может приводить к нейрональной гибели, этот процесс и описывается как эксайтотоксичность [83, 86]. Она возникает в условиях, когда нейроны испытывают воз-

действие высоких доз глутамата, что приводит к увеличению поступления в них кальция через кальциевые каналы и мобилизует избыточно высокий приток внеклеточного кальция [87, 88]. Эксайтотоксичность — фактор, который определяет патогенез многих нейродегенеративных расстройств, как острых (травмы головного мозга, инсульты), так и хронических (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера). После появления данных о механизме действия ксенона (ингибитор NMDA-рецепторов) опубликованы работы о защитных эффектах ксенона, оказывающих свое влияние на экспериментальные нейрональные культуры клеток при помощи действия глутамата или кислородно-глюкозной депривации [89, 90].

Описана реализация эффекта нейропротекции ксеноном через двупоровые калиевые каналы (TREK-1), через которые обеспечивается ионный ток, уменьшающий возбудимость нейронов, обеспечивая их защиту от повреждающего действия (подобный механизм отмечен для эффекта прекодиционирования севофлураном [58]).

По настоящее время продолжают дискуссии о значении АТФ-чувствительных калиевых каналов плазмалеммы в механизме нейропротективных свойств ксенона. В исследованиях *in vitro* отмечено, что в культуре нейронов ксенон проявлял защитные эффекты за счет активации АТФ-чувствительных калиевых каналов в плазмалемме [91].

При экспериментальной черепно-мозговой травме отмечено, что длительная ингаляция ксенона (не менее 3 часов) улучшала вестибуломоторную функцию и память в позднем периоде травмы. Показано, что нейропротекторные эффекты ксенона связаны со снижением воспаления в областях мозга, которые играют важную роль в реализации ассоциативной памяти. Отмечено, что ксенон проявляет нейропротективные свойства до 20 месяцев после травмы [92].

Установлено, что при нарушении мозгового кровообращения ингаляция ксеноном после транзиторной атаки у крыс приводила к редукции доли инфаркта и снижению неврологического дефицита в течение 7 суток после ишемии [53].

В исследовании R. Laitio и соавт. показано, что ингаляция 40% ксенона в сочетании с гипотермией в течение суток после внебольничной остановки кровообращения приводит к уменьшению повреждения головного мозга пациентов в сравнении с группой, в которой использовалась только гипотермия. В дальнейшем это было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии. Полугодовая летальность

составила 27% в группе ксенона с гипотермией и 35% в группе гипотермии, значимой разницы между группами получено не было ($p=0,053$) за счет недостаточной количественной выборки (110 пациентов). Схожие результаты были отмечены и в экспериментальных работах [93, 94].

Проблема интранаркозного пробуждения и оценки глубины анестезии ксеноном

Несмотря на указанные выше преимущества ксенона с точки зрения анестезиологического обеспечения пациентов высокого риска, существует и ряд трудно решаемых задач при его использовании в анестезиологии. В частности, это касается объективной инструментальной оценки глубины анестезии, которая напрямую связана с проблемой интранаркозного пробуждения. Американское общество анестезиологов (ASA) признало важность изучения эпизодов интранаркозного пробуждения и в марте 2007 года открыло реестр для сбора подробной и актуальной информации с целью расширения знаний об интраоперационном пробуждении и факторах риска.

Непреднамеренное интранаркозное пробуждение может происходить у пациентов по различным причинам. После таких эпизодов у больных в послеоперационном периоде могут развиваться психологические нарушения разной степени тяжести [95]. Нарушения сна отмечали 19% пациентов, ночные кошмары 21%, страх перед будущими наркозами выявлен у 20% пациентов, а стойкая тревога — у 17%. Отсроченные психологические симптомы, которые могут приводить к посттравматическому стрессовому расстройству, впервые описаны Meyer и Blacher в 1961 г. По данным Samuelsson и соавт., такая симптоматика развивается у 33% пациентов, перенесших эпизод интранаркозного пробуждения [96]. Нужно отметить, что количество эпизодов интранаркозного пробуждения по мере совершенствования анестезиологических технологий снизилось с 1,2 и 0,8% в 1960-х и 1970-х гг. до нынешнего показателя в 0,1–0,2% [97, 98].

Для профилактики интранаркозного пробуждения, в том числе при операциях, во время которых используют ингаляционные анестетики в концентрации ниже 0,7 МАК, следует рассмотреть возможность применения в предоперационном периоде небольших доз мидазолама, субанестетических доз кетамина, либо превентивное введение антидотов миорелаксантов при отключении гипнотика в конце операции или сочетания общей анестезии ингаляционными анестетиками с регионарной анестезией [99].

Применение мониторинга глубины анестезии призвано снизить частоту эпизодов интранаркозного пробуждения, а также является полезным с точки зрения профилактики избыточной седации, которая может приводить к увеличению риска развития декомпенсации когнитивных функций, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [100, 101]. В анестезиологии по настоящее время продолжают поиски способов эффективной оценки глубины анестезии ксеноном, но вопрос остается до конца не изученным.

Наиболее распространенным методом объективной инструментальной оценки глубины анестезии является мониторинг биспектрального индекса (BIS). Есть данные работ, где описана относительно невысокая информативность BIS во время анестезии ксеноном [102]. В публикациях описано, что BIS-алгоритм основан на архиве электроэнцефалограмм (ЭЭГ) валидированных на препаратах, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами (пропофол), но этот метод совершенно неоптимален в отношении анестетиков с NMDA-антагонистическими свойствами (кетамин, ксенон) [103, 59]. Данные литературы о соответствии уровня показателей BIS и клинической картины разноречивы [104]. Höcker J. и соавт. сделали выводы о возможной сопоставимости показателей BIS мониторинга во время анестезии ксеноновой смесью и анестезии пропофолом у пациентов старшей возрастной группы, но в это же время эти авторы не полностью уверены в своих заключениях [105].

В начале 2000-х годов появился цифровой метод спектральной оценки ЭЭГ — на основе энтропии [106]. В своих работах по оценке уровня изменений BIS и энтропии во время анестезии пропофолом и ксеноном Höcker J. и соавт. показали, что уровень энтропии был значительно ниже аналогичного уровня BIS-индекса в группе анестезии ксеноном, в то же время в группе анестезии пропофолом данные были сравнимы [72]. Laitio R. и соавт. показали, что данные уровня BIS-мониторинга и энтропии оказались сравнимыми с клинической картиной во время основного этапа оперативного лечения в период глубокой анестезии, но не соответствовали клинической картине на этапе индукции и при окончании анестезии, во время пробуждения при использовании ксенона. Указывается, что использовать технологии BIS и энтропии при анестезии ксеноном можно только как дополнительный метод, обязательно обращая внимание на данные клинической картины [107].

Метод, основанный на измерении слуховых вызванных потенциалов (СВП), может использоваться при оценке глубины угнетения сознания и на этапе пробуждения [108]. Эта методика

мониторинга использует механизм измерения ослабления вызванных слуховых потенциалов в процессе оперативного лечения под воздействием препаратов, применяемых в ходе анестезии. Увеличение латентности и уменьшение пиков СВП соответствует увеличению концентрации анестетика и прямо коррелирует с уровнем глубины седации пациента. В одно из рандомизированных исследований, было включено 60 пациентов, которым проводили анестезию ксеноном, севофлураном и изофлураном в сочетании с эпидуральной анестезией, Goto T. и соавт. продемонстрировали, что СВП достоверно соотносились с клинической картиной пробуждения и восстановления после анестезии [109]. Методика СВП используется в клинической практике не часто, сведений о несоответствии ее результатов клинической картине при применении ксенона обнаружить не удалось.

ЭЭГ-мониторинг предоставляет более полную и объективную информацию о глубине анестезии по сравнению с обработанными индексами ЭЭГ (BIS, СВП, энтропия) даже после введения миорелаксантов, гипнотиков или наркотических анальгетиков [110]. Когда пациент бодрствует, необработанная ЭЭГ обычно имеет преобладающую бета-активность (от 20 до 30 Гц), у бодрствующего пациента с закрытыми глазами регистрируют последовательные волны альфа-ритма (8–14 Гц), при переходе от начальной стадии сна к глубокой отмечается прирост медленноволновых тета- (4–8 Гц) и дельта-ритмов (0,5–3 Гц) [111]. Необработанная форма волны ЭЭГ во время общей анестезии варьирует в зависимости от классов и комбинаций вводимых анестетиков и представляется более ценной при наличии обученных специалистов в операционной. Есть данные, которые убедительно показывают возможность оценивать глубину седации по изменениям ЭЭГ во время анестезии по валидированной шкале Куллера, в которой стадии глубины седации разделены на 16 уровней в зависимости от преобладания разновидности ритма ЭЭГ на момент снятия сигнала [112]. В клинической практике это сложно реализовать по причине необходимости расшифровки ЭЭГ сигналов, получаемых во время проведения оперативного вмешательства в операционной.

В свою очередь, характер изменений ЭЭГ при анестезии ксеноном описан в отдельных работах, что может быть использовано для оценки глубины анестезии. Электроэнцефалограмма меняется идентично во время анестезии ксеноновой смесью и закистью азота — происходит снижение активности альфа-ритма и увеличение выраженности тета- и дельта-волн по мере повышения концентрации газа в смеси [107]. Потиевской В. И. и соавт. оценивали

изменение ЭЭГ при ингаляции ксенон-кислородной смеси; они также отметили, что при нарастании концентрации ксенон-кислородной смеси на вдохе клинически отмечается увеличение глубины седации (до –2 баллов по шкале RASS), определяется замещение быстроволнового альфа-ритма медленноволновыми тета и дельта-волнами с последующим постепенным восстановлением до исходных их соотношений при уменьшении концентрации ксенона во вдыхаемой смеси [113].

Данных литературы об изменениях ЭЭГ, соответствующих стадиям наркоза ксеноном, сопоставимых с валидированной шкалой Куглера, случаях интранаркозного пробуждения, связанного с анестезией ксеноном, а также эффекте ретроградной амнезии при использовании ксенона, не обнаружили. Данный вопрос требует дополнительных исследований.

Заключение

Выбор метода анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста требует учета рисков декомпенсации сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений. Ни один из известных методов анестезии не является идеальным с точки зрения безопасности. Применение ксенона в качестве основ-

ного анестетика представляется перспективным с точки зрения наличия у него кардиопротективных и нейропротективных свойств. Однако относительная дороговизна ограничивает применение ксенона, в связи с чем поиск оптимальной (сниженной в сравнении с рекомендуемой) концентрации на вдохе, возможно, позволит расширить область его применения у пациентов пожилого и старческого возраста. В то же время, применение более низких концентраций сопряжено с проблемой интранаркозного пробуждения и необходимостью комбинации с наркотическими анальгетиками или препаратами, вызывающими амнестический эффект. Кроме того, эффект ретроградной амнезии ксенона, позволяющий защитить пациента от интраоперационного стресса при непреднамеренном интранаркозном пробуждении не изучен, а рутинные методы мониторинга глубины анестезии при использовании ксенона часто дают искаженные результаты измерений, не соответствующие клинике анестезии. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся изучения свойств ксенона в отношении эффекта ретроградной амнезии и поиск оптимальных методов оценки глубины анестезии при его использовании, позволяющих безопасно снизить концентрацию на вдохе.

Литература

1. Петросян А.Н., Шевчук Е.И., Кириллов П.Л., Мозгунов Н.А. Географические особенности старения населения России. *Демографическое обозрение*. 2019; 6 (2): 55–83. DOI: 10.17323/demreviw.v6i2.9872.
2. Социальное положение и уровень жизни населения России. 2019: 69. *Стат. сб. Росстат*. М. 2019: 352. ISBN 978-5-89476-478-8. DOI: 10.1016/j.jphys.2017.04.004. PMID: 28633882.
3. Nazari G. Knee osteoarthritis. *J Physiotherapy*. 2017; 63 (3): 188. DOI: 10.1016/j.jphys.2017.04.004. PMID: 28633882.
4. Lespasio M.J., Pizzuti N.S., Husni E.M., Muschler G.F., Guarino A., Monti M.A. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2017; 21: 16–183. DOI: 10.7812/TPP/16-183. PMID: 29035179.
5. Driban J.B., Harkey M.S., Barbe M.E., Ward R.J., MacKay J.W., Davis J.E., Lu B., Price L.L., Eaton C.B., Lo G.H., McAlindon T.E. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21 (1): 332. DOI: 10.1186/s12891-020-03367-2. PMID: 32471412.
6. Parratte S., Ollivier M., Argenson J-N. Primary total knee arthroplasty for acute fracture around the knee. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018; 104 (1S): S71-S80. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.05.029. PMID: 29199087.
7. Kotekar N., Shenkar A., Nagaraaj R. Postoperative cognitive dysfunction — current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 2267–2273. DOI: 10.2147/CIA.S133896. PMID: 30519008.
8. Куклин В.Н. Возрастные изменения физиологии систем кровообращения и дыхания и особенности анестезиологического обеспечения пациентам старше 60 лет. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 4: 47–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-47-57.
9. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Мещеряков В.А., Кайков В.С. Остеоартроз коленного сустава у пожилых — всегда ли оправдано эндопротезирование? *Вестник РГМУ* 2019; 2: 77–82. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.020.
10. Najfeld M., Hube R., Kujat A-K., Mayr H.O., Thiele K. Is changing the postoperative pain management in total knee arthroplasty from femoral nerve block to local infiltration analgesia successful? Retrospective trial with the first and last 100 patients. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15 (1): 480. DOI: 10.1186/s13018-020-01981-3. PMID: 33076950.
11. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021; 9 (1): 15–24. DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24.
12. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии. *Клиническая геронтология*. 2018; 7–8: 32–39. DOI: 10.26347/1607-2499201807-08032-039.
13. Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Хадарцева К.А. Некоторые аспекты лекарственной терапии в пожилом возрасте. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019; 2. Публикация 1–13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-13.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16401.
14. Марочков А.В., Печерский В.Г., Литницкий А.Л., Абелевич А.И., Артюхова А.А. Спинальная анестезия и содержание кортизола у пациентов при операциях на нижних конечностях. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12 (2): 91–97. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-2-91-97.
15. Политов М.Е., Панов Н.В., Овечкин А.М., Соколовский С.В. Влияние метода анестезии и аналгезии на формирование хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 1: 25–32. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-25-32.
16. Макарова М.Н. Применение ингаляционной анестезии в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; 04: 13–28. DOI: 10/29926/2618723X-2020-04-02.
17. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24 (2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
18. Sali I., Sali M. Postoperative cognitive dysfunction. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021; 65: 41–47. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-65-1-41-47.
19. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Фармакологическое прекодиционирование. *Интегративная физиология*. 2020; 1 (1): 32–39. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39.
20. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н., Бершадский Ф.Ф., Строительева Е.М. Ингаляционная седация у кардиохирургических больных в отделении интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (5): 46–53. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-46-53.
21. Козлов И.А., Кричевский Л.А., Дзыбинская Е.В., Харламова И.Е. Влияние севофурана на центральную и внутрисердечную

- гемодинамик. *Альманах анестезиологии и реаниматологии* 2007; 7: 33–34.
22. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res.* 2019; 34 (2): 75–85. DOI: 10.7555/JBR.33.20180089. PMID: 32305961.
 23. Johannsen S, Schuster F [Malignant hyperthermia — update on pathophysiology, diagnostics and treatment]. *Anesthesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* (in Germ.). 2019; 54 (9): 527–537. DOI: 10.1055/a-0725-7541. PMID: 31525786.
 24. Киреев С.С., Бериашвили О.С. Злокачественная гипертермия. *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал.* 2018; 2. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16012.
 25. Davani A.B., Snyder S.H., Oh E.S., Mears S.C., Crews D.C., Wang N-Y, Sieber F.E. Kidney function modifies the effect of intraoperative opioid dosage on postoperative delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69 (1): 191–196. DOI: 10.1111/jgs.16870. PMID: 33043446.
 26. Bohringer C., Astorga C., Liu H. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it. *Transl Perioper Pain Med.* 2020; 7 (1): 152–157. PMID: 31712783.
 27. Арсентьев Л.В., Андреев А.А., Тетмуев А.Т., Халиков А.Д., Говорушкина В.П., Богомолов Б.Н., Климов А.Г., Щеголев А.В. Оценка эффективности применения и частоты осложнений при использовании надгортанных воздухопроводов второго поколения при лапароскопических вмешательствах в положении Тренделенбурга. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9 (4): 586–592. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-586-592.
 28. Dembinski R., Scholtyschik D. [The laryngeal mask — step by step]. (in Germ) *Dtsch Med Wochenschr.* 2019; 144 (10): 690–694. DOI: 10.1055/a-0665-6508. PMID: 31083739.
 29. Benumof J. Laryngeal mask airway. Indications and contraindications. *Anesthesiology.* 1992; 77 (5): 843–846. DOI: 10.1097/0000542-199211000-00001. PMID: 1443734.
 30. Gong Y, Xu X, Wang J, Che L, Wang W, Yi J. Laryngeal mask airway reduces incidence of post-operative sore throat after thyroid surgery compared with endotracheal tube: a single-blinded randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20 (1): 16. DOI: 10.1186/s12871-020-0932-2. PMID: 31937238.
 31. Song Z., Tan J., Fang J., Bian Q., Gu L. Comparison of laryngeal mask airway and endotracheal intubation in gynecological cancer operation. *Oncol Lett.* 2019; 17 (2): 2344–2350. DOI: 10.3892/ol.2018.9813. PMID: 30675300.
 32. Воротынцева С.И. Использование надгортанных воздухопроводов для слепой интубации трахеи у пациентов с ожирением в сознании. *Медицина неотложных состояний.* 2018; 4 (91): 81–85. DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137862.
 33. Wong C.A. Spinal anesthesia-induced hypotension: is it more than just a pesky nuisance? *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223 (5): 621–623. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.105. PMID: 33131652.
 34. Овечкин А.М., Политов М.Е., Морозов Д.В. Неврологические осложнения регионарной анестезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2018; 12 (1): 6–14. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-6-14.
 35. Курганский А.В., Храпов К.Н. Подходы к послеоперационному обезболиванию при операциях тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (4): 76–85. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-76-85.
 36. Соколов С.В., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. Профилактика послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста в ортопедической практике. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2018; 12 (1): 41–46. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46.
 37. Григорьев С.В., Перцов В.И. Способ минимизации типичных осложнений при спинальной анестезии. *Медицина неотложных состояний.* 2019; 3: 61–64. DOI: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165479.
 38. Тарасов Д.А., Лычагин А.В., Ружин Я.А., Кожневиков В.А., Яворовский А.Г., Строков А.В. Послеоперационное обезбоживание при тотальном эндопротезировании коленного сустава: сравнительный анализ эффективности современных методик. *Травматология и ортопедия России.* 2019; 25 (2): 31–41. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-31-41.
 39. Ходьков Е.К., Болобошко К.Б., Ходькова Ю.В. Комплексный подход к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава. Обзор литературы. *Вестник ВГМУ.* 2019; 18 (2): 16–27. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.2.16.
 40. Овечкин А.М., Сокологорский С.В., Политов М.Е. Безопиоидная анестезия и аналгезия — дань моде или веление времени? *Новости хирургии* 2019; 27 (6): 700–715. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700.
 41. Hohmann E. Editorial Commentary: Femoral nerve block: don't kill the motor branch *Arthroscopy.* 2020; 36 (7): 1981–1982. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.05.020. PMID: 32454082.
 42. Nielsen N.D. Peripheral nerve blocks for analgesia after elective total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64 (6): 829–830. DOI: 10.1111/aas.13567. PMID: 32078152.
 43. Turbitt L.R., McHardy P.G., Casanova M., Shapiro J, Li L, Choi S. Analysis of inpatient falls after total knee arthroplasty in patients with continuous femoral nerve block. *Anesth Analg.* 2018; 127 (1): 224–227. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002703. PMID: 29239954.
 44. Liu H, Brown M., Sun L., Patel S.P., Li J, Corbett E.M., Urman R.D., Fox C.J., Kaye A.D. Complications and liability related to regional and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019; 33 (4): 487–497. DOI: 10.1016/j.bjpa.2019.07.007. PMID: 31791565.
 45. Bouness J., Taylor A. Ultrasound-guided regional anaesthesia: visualising the nerve and needle. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1235: 19–34. DOI: 10.1007/978-3-030-37639-0_2. PMID: 32488634.
 46. Jin Z., Piazza O., Ma D., Scarpati G., De Robertis E. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (1): 83–89. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12909-9. PMID: 30019577.
 47. Bertini P. Xenon: towards a tailored anesthetic approach? *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (1): 13–14. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.13303-7. PMID: 30394076.
 48. Cullen S.C., Gross E.G. The anaesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science.* 1951; 113 (2942): 580–582. DOI: 10.1126/science.113.2942.580. PMID: 14834873.
 49. Сабинина Т.С., Багаев В.Г., Алексеев И.Ф. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15 (5): 390–395. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1961.
 50. Lane G.A., Nahrwold M.L., Tait A.R., Taylor-Busch M., Cohen P.J., Beaudoin A.R. Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science.* 1980; 210 (4472): 899–901. DOI: 10.1126/science.7434002. PMID: 7434002.
 51. Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41 (9): 1157–1161. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04858.x. PMID: 9366936.
 52. Шпичко А.И., Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шабанов А.К., Шпичко Н.П., Каданцева К.К. Кардиопротективные свойства ксенона. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9 (2): 264–272. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272.
 53. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Петриков С.С. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2020; 9 (1): 85–95. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
 54. Розенко Д.А., Шихлярова А.И., Попова Н.Н., Вереникина Е.В., Меньшичина А.П., Арджа А.Ю., Шульга А.В. Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптационного статуса у пациенток с онкопатологией репродуктивной системы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2020; 2 (1): 14–25. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-2.
 55. Лазарев В. В., Халиуллин Д. М. Анестезия и ксенон в детской стоматологии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019; 16 (4): 31–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37.
 56. Потиевская В.И., Шветский Ф.М. Процедура седации ксеноном при диагностической эзофагогастродуоденоскопии. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2017; 4: 42–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-42-46.
 57. De Sousa S.L., Dickinson R., Lieb W.R., Franks N.P. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology.* 2000; 92 (4): 1055–1066. DOI: 10.1097/0000542-200004000-00024. PMID: 10754626.
 58. Roehl A., Rossaint R., Coburn M. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6. PMID: 32096000.
 59. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (20): e10758. DOI: 10.1097/MD.00000000000010758. PMID: 29768360.
 60. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M., Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br. J. Anaesth.* 1998; 80 (2): 255–256. DOI: 10.1093/bja/80.2.255. PMID: 9602599.
 61. Rassmussen L.S., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (2): 154–159. DOI: 10.1093/bja/ael141. PMID: 16782975.
 62. Coburn M., Baumert J-H, Roertgen D., Thiel V., Fries M., Hein M., Kunitz O., Fimm B., Rossaint R. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98 (6): 756–762. DOI: 10.1093/bja/aem103. PMID: 17485435.
 63. Likhvantsev V.V., Basov V.E., Bol'shedvorov R.V., Sungurov V.A. [Inhalation anesthesia: view of the problem] (in Russ.). *Anesteziol. Reanimatol.* 2010; (3): 57–59. PMID: 20734848.
 64. Coburn M., Kunitz O., Apfel C.C., Hein M., Fries M., Rossaint R. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (6): 787–791. DOI: 10.1093/bja/aen077. PMID: 18397921.
 65. Rawat S., Dingley J. Closed-circuit xenon delivery using a standard anaesthesia workstation. *Anesth Analg.* 2010; 110 (1): 101–109. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181be0e17. PMID: 19861365.
 66. Schäfer P., Fahlenkamp A., Rossaint R., Coburn M., Kowark A. Better haemodynamic stability under xenon anaesthesia than under

- isoflurane anaesthesia during partial nephrectomy — a secondary analysis of a randomised controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19 (1): 125. DOI: 10.1186/s12871-019-0799-2. PMID: 31288740.
67. Saraste A, Ballo H, Arola O, Laitio R, Airaksinen J, Hynninen M., Bäcklund M., Ylikoski E., Wennervirta J., Pietilä M., Roine R.O., Harjola V-P, Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Scheinin H., Maze M., Vahlberg T, Laitio T. Effect of inhaled xenon on cardiac function in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest — a substudy of the xenon in combination with hypothermia after cardiac arrest trial. *Crit Care Explor.* 2021; 3 (8): e0502. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000502. PMID: 34345828.
 68. Devroe S., Lemiere J., Van Hese L., Gewillig M., Boshoff D., Poesen K., Van de Velde M., Rex S. The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: a randomized controlled pilot trial. *Paediatr Anaesth.* 2018; 28 (8): 726–738. DOI: 10.1111/pan.13444. PMID: 30004615.
 69. Сахнов С. Н., Масникова В. В., Дереза С. В., Головатая М. В., Романов А. В. Периоперационное ведение пациентов пожилого возраста в офтальмохирургии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2019; 22 (3): 93–100.
 70. Al Taimi L., Devroe S., Dewinter G., Van de Velde M., Poortmans G., Meyns B., Meuris B., Coburn M., Rex S. Xenon as an adjuvant to propofol anesthesia in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a pragmatic randomized controlled clinical trial. *Anesth Analg.* 2017; 125 (4): 1118–1128. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002179. PMID: 28598913.
 71. Baumert J-H., Hein M., Hecker K.E., Satlow S., Schnoor J., Rossaint R. Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk. *Br J Anaesth.* 2007; 98 (6): 722–727. DOI: 10.1093/bja/aem083. PMID: 17468494.
 72. Höcker J., Raitschew B., Meybohm P., Broch O., Stapelfeldt C., Grue-newald M., Cavus E., Steinfath M., Bein B. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010; 65 (6): 595–600. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06344.x. PMID: 20412149.
 73. Boomsma F., Rupprecht J., Man In't Veld A.J., de Jong F.H., Dzijic M., Lachmann B. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia.* 1990; 45 (4): 273–278. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1990.tb14731.x. PMID: 2337209.
 74. Belov A.V., Sokolgorokii S.V., Shifman E.M. [A comparative analysis of haemodynamics and oxygen transport during xenon and nitrous oxide anaesthesia in endoscopic surgery in gynaecology]. *Anesteziol. Reanimatol.* (in Russ.). 2010; (6): 25–29. PMID: 21400793.
 75. Baumert J.H., Roehl A.B., Funcke S., Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med Gas Res.* 2016; 6 (3): 130–137. DOI: 10.4103/2045-9912.191358. PMID: 27867480.
 76. Nakayama H., Takahashi H., Okubo N., Miyabe M., Toyooka H. Xenon and nitrous oxide do not depress cardiac function in an isolated rat heart model. *Can. J Anaesth.* 2002; 49 (4): 375–379. DOI: 10.1007/BF03017325. PMID: 11927476.
 77. Roehl A.B., Funcke S., Becker M.M., Goetzenich A., Bleilevens C., Rossaint R., Steendijk P., Hein M. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat. *Anesth-esiology.* 2013; 118 (6): 1385–1394. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828744c0. PMID: 23364599.
 78. Hein M., Baumert J.H., Roehl A.B., Pasch L., Schnoor J., Coburn M., Rossaint R. Xenon alters right ventricular function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (8): 1056–1063. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01696.x. PMID: 18840104.
 79. Schwiebert C., Huhn R., Heinen A., Weber N.C., Hollmann M.W., Schlack W., Preckel B. Postconditioning by xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (8): 734–739. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328335fc. PMID: 20051868.
 80. Preckel B., Schlack W., Heibel T., Rutten H. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. *Br J Anaesth.* 2002; 88 (2): 264–269. DOI: 10.1093/bja/88.2.264. PMID: 11878658.
 81. Schapira Anthony H.V. Neuroprotection in Parkinson's Disease. Chapter 18. In: *Anthony H.V. Schapira, Anthony E.T. Lang, Stanley Fahh* (eds.). *Movement Disorders 4. Blue Books of Neurology. Vol. 34.* Elsevier Inc; 2010: 301–320. <https://www.sciencedirect.com/books/series/bluebooks-of-neurology/vol/34/suppl/C>.
 82. Raja S.N., Sivanesan E., Guan Y. Central sensitization, N-methyl-D-aspartate receptors, and human experimental pain models: bridging the gap between target discovery and drug development. *Anesthesiology.* 2019; 131 (2): 233–235. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002808. PMID: 31233408.
 83. Huang H., Liu S., Kornberg T.B. Glutamate signaling at cytoneme synapses. *Science.* 2019; 363 (6430): 948–955. DOI: 10.1126/science.aat5053. PMID: 30819957.
 84. Kaneko Y., Tuazon J.P., Ji X., Borlongan C.V. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide elicits neuroprotection against acute ischemic neuronal cell death associated with NMDA receptors. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 51 (4): 1982–1995. DOI: 10.1159/000495722. PMID: 30513524.
 85. Liu Y., Li A.Q., Ma W., Gao Y.B., Deng L.Q., Zhang C., Meng J.H. Limb remote ischemic preconditioning reduces repeated ketamine exposure induced adverse effects in the developing brain of rats. *J. Mol. Neurosci.* 2019; 68 (1): 58–65. DOI: 10.1007/s12031-019-01282-3. PMID: 30847723.
 86. Yang Q., Huang Q., Hu Z., Tang X. Potential neuroprotective treatment of stroke: targeting excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1036. DOI: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768.
 87. Kim U.J., Lee B.H., Lee K.H. Neuroprotective effects of a protein tyrosine phosphatase inhibitor against hippocampal excitotoxic injury. *Brain Res.* 2019; 1719: 133–139. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.05.027. PMID: 31128098.
 88. Andreassen S.R., Lundbye C.J., Christensen T.B., Thielsen K.D., Schmitt-John T., Holm M.M. Excitatory-inhibitory imbalance in the brain of the bobler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis substantiated by riluzole and diazepam. *Neurosci Lett.* 2017; 658: 85–90. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.033. PMID: 28823891.
 89. Franks N.P., Dickinson R., de Sousa S.L., Hall A.C., Lieb W.R. How does xenon produce anaesthesia? *Nature.* 1998; 396 (6709): 324. DOI: 10.1038/24525. PMID: 9845069.
 90. Wilhelm S., Ma D., Maze M., Franks N.P. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology.* 2002; 96 (6): 1485–1491. DOI: 10.1097/00005542-200206000-00031. PMID: 12170064.
 91. Bantel C., Maze M., Trapp S. Neuronal preconditioning by inhalational anesthetics: evidence for the role of plasmalemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology.* 2009; 110 (5): 986–995. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819dad67. PMID: 19352153.
 92. Campos-Piries R., Himet T., Valeo F., Ong B.E., Radyushkin K., Aldhoun J., Saville J., Edge C.J., Franks N.P., Thal S.C., Dickinson R.C. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032. PMID: 31122738.
 93. Laitio R., Hynninen M., Arola O., Virtanen S., Parkkola R., Saunavaara J., Roine R.O., Grönlund J., Ylikoski E., Wennervirta J., Bäcklund M., Silvasti P., Nukarinen E., Tiainen M., Saraste A., Pietilä M., Airaksinen J., Valanne L., Martola J., Silvennoinen H., Scheinin H., Harjola V-P, Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Inkinen O., Olkkola K.T., Maze M., Vahlberg T, Laitio T. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315 (11): 1120–1128. DOI: 10.1001/jama.2016.1933. PMID: 26978207.
 94. Campos-Pires R., Koziakova M., Yonis A., Pau A., Macdonald W., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., Mahoney P.E., Dickinson R. Xenon protects against blast-induced traumatic brain injury in an in vitro model. *J Neurotrauma.* 2018; 35 (8): 1037–1044. DOI: 10.1089/neu.2017.5360. PMID: 29285980.
 95. Tamire T., Demelash H., Yetneberk T., Kibret S. Magnitude and associated factors of awareness with recall under general anesthesia in Amhara regional state referral hospitals, 2018. *Anesthesiol Res Pract.* 2019; 7043279. DOI: 10.1155/2019/7043279. PMID: 31360165.
 96. Samuelsson P., Brudin L., Sandin R.H. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology.* 2007; 106 (1): 26–32. DOI: 10.1097/00005542-200701000-00009. PMID: 17197842.
 97. Sebel P.S., Bowdle T.A., Ghoneim M.M., Rampil I.J., Padilla R.E., Gan T.J., Domino K.B. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (3): 833–839. DOI: 10.1213/01.ANE.0000130261.90896.6C. PMID: 15333419.
 98. Ghoneim M.M. Incidence and risk factors for awareness during anesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21 (3): 327–343. DOI: 10.1016/j.bpa.2007.05.002. PMID: 17900012.
 99. Tasbihgou S.R., Vogels M.E., Absalom A.R. Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia.* 2018; 73 (1): 112–122. DOI: 10.1111/anae.14124. PMID: 29210043.
 100. Lewis S.R., Pritchard M.W., Fawcett L.J., Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 26; 9 (9): CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub4. PMID: 31557307.
 101. Janssen T.L., Alberts A.R., Hooft L., Mattace-Raso E., Mosk C.A., van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 1095–1117. DOI: 10.2147/CIA.S201323. PMID: 31354253.
 102. Goto T., Nakata Y., Saito H., Ishiguro Y., Niimi Y., Suwa K., Morita S. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2000; 85 (3): 359–363. DOI: 10.1093/bja/85.3.359. PMID: 11103174.
 103. Schüler S.S., Petersen C.L., West N.C., Ansermino J.M., Merchant R.N., Görges M. The effect of ketamine on depth of hypnosis indices during total intravenous anesthesia — a comparative study using a novel electroencephalography case replay system. *J Clin Monit Comput.* 2021; 35 (5): 1027–1036. DOI: 10.1007/s10877-020-00565-0. PMID: 32712762.
 104. Rylova A.V., Sazonova O.V., Lubnin A.Iu., Masherov E.L. Changes in brain bioelectrical activity during xenon anesthesia in neurosurgical

- patients. *Anesteziol. Reanimatol.* (in Russ.). 2010; (2): 31–33. PMID: 20524327.
105. Höcker J., Stapelfeldt C., Leindecker J., Meybohm P., Hanss R., Scholz J., Bein B. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology*. 2009; 110 (5): 1068–1076. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819dad92. PMID: 19352169.
106. Viertio-Oja H., Maja V., Sarkela M., Talja P., Tenkanen N., Tolvanen-Laakso H., Paloheimo M., Vakkuri A., Yli-Hankala A., Meriläinen P. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48 (2): 154–161. DOI: 10.1111/j.0001-5172.2004.00322.x. PMID: 14995936.
107. Laitio R.M., Kaskinoro K., Sarkela M.O.K., Kaisti K.K., Salmi E., Maksimow A., Långsjö J.W., Aantaa R., Kangas K., Jääskeläinen S., Scheinin H. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 63–70. DOI: 10.1097/01.anes.0000296106.52472.a6. PMID: 18156883.
108. Довбыш Н.Ю., Бичурин Р.А., Грицан А.И. Интраоперационная оценка адекватности анальгезии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; (6): 97–100. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-97-100.
109. Goto T., Nakata Y., Saito H., Ishiguro Y., Niimi Y., Morita S. The mid-latency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology*. 2001; 94 (5): 782–789. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00015. PMID: 11388528.
110. Obert D.P., Schweizer C., Zinn S., Kratzer S., Hight D., Sleigh J., Schneider G., Garcia P.S., Kreuzer M. The influence of age on EEG-based anaesthesia indices. *J Clin Anesth*. 2021; 73: 110325. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110325. PMID: 33975095.
111. Chan M.T.V., Hedrick T.L., Egan T.D., Garcia P.S., Koch S., Purdon P.L., Ramsay M.A., Miller T.E., McEvoy M.D., Gan T.J., Perioperative Quality Initiative (POQI) 6 Workgroup. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on the role of neuromonitoring in perioperative outcomes: electroencephalography. *Anesth Analg*. 2020; 130 (5): 1278–1291. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004502. PMID: 31764163.
112. Doenicke A.W., Kugler J., Kochs E., Rau J., Mückter H., Hoernecke R., Conzen P., Bromber H., Schneider G. The Narcotrend monitor and the electroencephalogram in propofol-induced sedation. *Anesth. Analg*. 2007; 105 (4): 982–992. DOI: 10.1213/01.ane.0000281145.46541.de. PMID: 17898377.
113. Потиевская В.И., Шветский Ф.М., Потиевский М.Б. Исследование биоэлектрической активности головного мозга при проведении процедуры масочной ингаляции ксенон-кислородной смесью. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 1: 94–99. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-94-99.

Поступила 28.09.2021
Принята 24.03.2022

Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор)

С. В. Масолитин^{1*}, Д. Н. Проценко^{2,3}, И. Н. Тюрин², О. А. Мамонтова³, М. А. Магомедов^{1,3}

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8

² Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 108814, г. Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Мамонтова, М. А. Магомедов. Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации для при рабдомиолизе (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 59–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-59-68> [На русск. и англ.]

Резюме

Рабдомиолиз это синдром, обусловленный разрушением и некрозом мышечной ткани, который сопровождается выбросом внутриклеточного содержимого в системный кровоток. Этиология рабдомиолиза многогранна, однако при нем, вне зависимости от этиологического фактора, центральным элементом патофизиологического процесса, является развитие системного эндотоксикоза и синдрома полиорганной недостаточности. Одним из частых проявлений органной дисфункции является острое почечное повреждение. Учитывая патогенетическую модель развития системного эндотоксикоза, весьма перспективным и целесообразным видится своевременное применение экстракорпоральной терапии, позволяющей снизить вероятность летального исхода при развитии органной дисфункции. Все применяемые методы экстракорпоральной терапии по физическим принципам можно поделить на конвекционные (гемофильтрация), диффузионные (гемодиализ), конвекционно-диффузионные (гемодиафильтрация), сорбционные (гемоперфузия) и плазмообменные методы лечения (плазмаферез, плазмообмен, плазмасорбция и др.).

Цель обзора. Обобщить имеющиеся клинические данные по экстракорпоральным методам лечения при рабдомиолизе. Оценить целесообразность применения и точки приложения методов с точки зрения современной патогенетической модели развития рабдомиолиза.

Материал. Поиск информации осуществляли в базах данных: Web of Science, Scopus, Medline, PubMed, РИНЦ, E-library и др. Отобрали 81 литературный источник, содержащий современные лечебные подходы в решении поставленной задачи, а также актуальные данные клинических и научных исследований по теме обзора.

Результаты. В данном обзоре рассмотрели основные этиологические, эпидемиологические и патогенетические модели развития острого почечного повреждения при рабдомиолизе. С современной точки зрения рассмотрели и проанализировали основные методы экстракорпоральной терапии и привели актуальные клинические данные по их эффективности.

Заключение. Выбор оптимального экстракорпорального метода лечения, время начала и длительность проведения процедур в настоящее время является дискуссионной и не решенной научной проблемой. Решение данной задачи, может способствовать не только коррекции электролитных нарушений, но протекции органной дисфункции и как следствие — улучшению результатов лечения больных с рабдомиолизом.

Ключевые слова: рабдомиолиз; острое повреждение почек; заместительная почечная терапия; плазмообмен; селективная гемосорбция; обзор литературы

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

Current View on the Use of Extracorporeal Detoxification Methods for the Treatment of Rhabdomyolysis (Review)

Sergey V. Masolitin¹, Denis N. Protsenko^{2,3}, Igor N. Tyurin², Olga A. Mamontova³, Marat A. Magomedov^{1,3}

¹ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow City Health Department
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 40, Moscow Department of Health
8 Sosensky Stan Str., Kommunarka settlement, 108814 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Сергей Викторович Масолитин
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Correspondence to:

Sergey V. Masolitin
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Summary

Rhabdomyolysis is a syndrome caused by destruction and necrosis of muscle tissue, which is accompanied by the release of intracellular contents into the systemic circulation. The etiology of rhabdomyolysis is multifaceted, however, regardless of the etiological factor, the central element of its pathophysiology is systemic endotoxemia with multiple organ failure syndrome. Acute renal failure is one of the most common manifestations of organ dysfunction. Considering the pathogenetic model of the development of systemic endotoxemia, the timely use of extracorporeal therapy, which reduces mortality in organ failure, seems promising. All the current types of extracorporeal therapy can be divided into convection (hemofiltration), diffusion (hemodialysis), convection/diffusion (hemodiafiltration), sorption (hemoperfusion) and plasma exchange (plasmapheresis, plasma exchange, plasma sorption, etc.) methods based on physical principle.

The aim of the review was to summarize the available clinical data on extracorporeal treatments for rhabdomyolysis and to assess the feasibility and best indications for these methods based on the current pathogenetic model of rhabdomyolysis.

Material and methods. The search for information was carried out in the Web of Science, Scopus, Medline, PubMed, RSCI, E-library and other databases. Eighty-one sources were identified containing current therapeutic approaches and relevant data of clinical and scientific research on the subject of this review.

Results. In this review, the main etiological, epidemiological and pathogenetic models of acute renal injury in rhabdomyolysis have been discussed. The main methods of extracorporeal therapy have been reviewed and evaluated based on current understanding, and latest clinical data on their effectiveness have been summarized.

Conclusion. The choice of the optimal extracorporeal treatment method, the time of initiation and duration of the procedure still remain controversial. The solution to this issue can potentially help to better correct the electrolyte disturbances and could protect against organ dysfunction, which would improve the outcome in patients with rhabdomyolysis.

Keywords: *rhabdomyolysis; acute kidney injury; renal replacement therapy; plasma exchange; selective hemoperfusion; review*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Частота развития острого повреждения почек (ОПП) при рабдомиолизе находится в диапазоне от 10 до 55% [1–5]. При этом среди всех причин развития ОПП доля рабдомиолиза составляет 5–25%, а летальность среди пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, достигает более 10% [6–9]. Специфическую и значимую роль в патогенезе развития ОПП при рабдомиолизе играет миоглобин, обуславливающий возникновение эндогенной интоксикации. С целью удаления из системного кровотока миоглобина в состав комплексного лечения рабдомиолиза включают различные методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) [11–13]. Эффективность применения различных методик ЭКД на разных стадиях течения данного патологического процесса остается дискуссионной. По мнению современных авторов, предпочтение необходимо отдать гемодиализу и гемофильтрации, либо гемодиализу с использованием сверхвысокопоточной мембраны [11, 14–16]. В литературе описано немало количество исследований, посвященных применению методов ЭКД при рабдомиолизе, связанных с плазмосепарацией, а также неселективных методов афереза — плазмафереза и плазмообмена. Применение этих методов, тем не менее, ограничивается недостаточной безопасностью и низкой эффективностью [17–19]. В настоящее время наиболее перспективным и безопасным из них представляется применение селективной гемосорбции. Однако, данный метод наиболее

широко применяется при лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком [20].

Выбор оптимального и безопасного метода экстракорпорального лечения является немаловажной проблемой современной медицины, а в литературе отсутствуют данные об эффективности различных устройств у пациентов с рабдомиолизом, осложненного ОПП.

Определение и эпидемиология

Рабдомиолиз — клиничко-лабораторный синдром, развивающийся в результате повреждения и деструкции миоцитов поперечно-полосатой мышечной ткани, сопровождающийся высвобождением продуктов миолиза, попаданием их в системный кровоток и формированием токсемии различной степени выраженности [21, 22]. Частота встречаемости рабдомиолиза остается неизвестной, но выявлены группы риска (пациенты с высоким индексом массы тела 40 кг/м² и более; пациенты, длительно принимающие гиполипидемические препараты; пациенты после оперативного вмешательства) [23].

Наиболее опасным и распространенным осложнением рабдомиолиза является острая пигментная нефропатия, нередко обозначаемая в современной литературе термином «миоглобинурическое острое повреждение почек».

Частота развития острого повреждения почек (ОПП) при рабдомиолизе находится в диапазоне от 10 до 55% [24, 25]. При этом среди всех причин развития ОПП доля рабдомиолиза

составляет 5–25% [26, 27], а летальность среди пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, достигает 10% [28, 29].

По литературным данным в 60% случаев рабдомиолиз развивается вследствие различных экзогенных отравлений (алкоголь и наркотические средства) [30, 31]. Синдром длительного сдавления (краш-синдром) также является одной из частых причин возникновения данного синдрома [32, 33]. Чрезмерная физическая нагрузка нередко приводит к развитию постнагрузочного рабдомиолиза [34–36]. Также встречается рабдомиолиз, возникающий на фоне злокачественной гипертермии во время общей анестезии [37]. Обобщая, среди этиологических факторов рабдомиолиза можно выделить: физические (травмы, электротравмы, гипертермия, ожоги) и нефизические (токсические вещества, лекарственные средства, метаболические миопатии, электролитные нарушения, инфекционные заболевания, эндокринологические нарушения).

Патогенез острого повреждения почек при рабдомиолизе

Наиболее частым и жизнеугрожающим осложнением рабдомиолиза является ОПП, которое во многом определяет исход заболевания [38]. В патогенезе ОПП при рабдомиолизе выделяют три основных механизма: констрикция почечных сосудов; образование цилиндров в почечных канальцах; прямое цитотоксическое воздействие гема [39, 40].

Специфическую и значимую роль в патогенезе развития ОПП при рабдомиолизе играет миоглобин. В процессе фильтрации миоглобин свободно проникает через базальную гломерулярную мембрану и накапливается в почечных канальцах. В канальцах за счет реабсорбции воды концентрация миоглобина повышается, что приводит к его преципитации и осаждению с формированием цилиндров. Сформированные цилиндры обтурируют просвет канальцев [41, 42]. Помимо этого, миоглобин потенцирует спазм гладкой мускулатуры, приводя к почечной вазоконстрикции, которая на фоне дегидратации способствует повышению реабсорбции воды и снижению тока жидкости по почечным канальцам [43–45].

При массивном повреждении мышечной ткани происходит значительное увеличение продукции и экскреции с мочой мочевиной кислоты с образованием ее кристаллов, которые дополнительно обтурируют просвет канальцев. Преципитации миоглобина и мочевиной кислоты также способствует внутриканальцевый ацидоз [46].

Повреждающее действие на почки оказывает свободное железо, высвобождающееся в резуль-

тате распада миоглобина. В свою очередь, свободное железо приводит к активации перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое воздействие на почечные канальцы [47, 48].

Кроме того, имеющаяся на начальных стадиях рабдомиолиза дегидратация может обуславливать развитие системной гипоперфузии и, как следствие, ишемии органов, в том числе и кишечника. Ишемия кишечника приводит к транслокации микрофлоры в системный кровоток с развитием эндотоксинемии, цитокинемии с последующим развитием сепсиса и септического шока. Данные состояния усугубляют гипоперфузию почек и способствуют прогрессированию ОПП [49, 50].

Применение методов экстракорпоральной детоксикации в лечении рабдомиолиза

При повреждении мышечной ткани в системный кровоток поступают различные вещества, обуславливающие развитие эндогенной интоксикации. На фоне развивающейся несостоятельности органов детоксикации в качестве необходимого компонента патогенетической терапии обосновано применение методов, способных удалить из кровотока данные вещества. В попытке достижения этой цели в составе комплексного лечения рабдомиолиза применяют различные методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). В современной литературе эффективность применения различных методик ЭКД на разных стадиях течения рабдомиолиза остается дискуссионной.

Наиболее часто в лечении рабдомиолиза используют различные модификации заместительной почечной терапии (ЗПТ) [51, 52]. Как правило, их включение в состав комплексной терапии происходит, когда уже возникло ОПП с целью замещения утраченной функции почек и предотвращения дальнейшего повреждения почек циркулирующими в кровотоке факторами эндогенной интоксикации. Концепция упреждающего применения ЗПТ, заключающаяся в ее начале до развития клинически значимого ОПП при рабдомиолизе, к настоящему моменту времени не получила признания ввиду отсутствия доказательств эффективности. В современных литературных источниках описаны результаты лечения пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, в состав комплексной интенсивной терапии которых включали методики ЗПТ, в основе которых лежит диффузионный или конвекционный массоперенос и методики, сочетающие оба вида массопереноса. Учитывая тот факт, что основным патогенетическим фактором

повреждения почек при рабдомиолизе является миоглобин, то предупреждение дальнейшего прогрессирования ОПП должно заключаться в применении методик ЗПТ, позволяющих его элиминировать. Известно, что молекулярная масса миоглобина составляет 17,8 кДа, следовательно, применение методики ЗПТ в режиме гемодиализа с использованием стандартных диализаторов, позволяющих удалять низкомолекулярные вещества, неэффективно [53, 54].

Учитывая патогенез рабдомиолиза и механизмы повреждения почек, определяющим критерием для выбора методики ЗПТ является т. н. точка отсечения (cut-off point) мембраны гемофильтра и диаметр ее пор. По мнению современных авторов, с целью коррекции имеющихся у пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния, уровня гиперазотемии и достижения эффективной элиминации миоглобина, предпочтение необходимо отдать таким режимам ЗПТ как гемодиализация и гемофильтрация, либо гемодиализу с использованием сверхвысокопоточных мембраны [55]. Применение продолжительной гемофильтрации с использованием гемофильтра со сверхвысокопроницаемой мембраной (точка отсечения 100 кДа) характеризуется более высокими значениями коэффициента просеивания, клиренса и степени снижения сывороточной концентрации миоглобина, чем применение продолжительной гемофильтрации с использованием стандартного полисульфонового гемофильтра с точкой отсечения 20 кДа [56] при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза.

Показана высокая степень элиминации миоглобина при проведении ЗПТ в режиме гемофильтрации при лечении рабдомиолиза с ОПП [57]. По результатам этого исследования, клиренс миоглобина через 2, 6, 12 и 24 часа от начала проведения продолжительной гемофильтрации составил $14,3 \pm 3,1$, $11,5 \pm 3,2$, $7,5 \pm 0,9$, $5,6 \pm 1,0$ мл/мин, соответственно.

Также, по мнению многих авторов, наиболее эффективной в отношении удаления миоглобина из системного кровотока является методика ЗПТ — гемодиализация, сочетающая диффузионный и конвекционный механизмы массопереноса. Применение гемодиализации отличается более высокими значениями клиренса миоглобина и степени снижения его концентрации в крови в сравнении с применением гемофильтрации с использованием аналогичных гемофильтров. Полученный результат связывают с реализацией двух видов массопереноса во время проведения гемодиализации [58].

В литературе представлено наблюдение, в котором проводилось сравнение эффективности применения гемодиализации в режиме пре- и постдиализации и гемофильтрации в режимах пре- и постдиализации при лечении пациента с постнагрузочным рабдомиолизом, осложнившимся ОПП. Эффективность различных вариантов ЗПТ оценивали по клиренсу и элиминации (относительному клиренсу) миоглобина. Было показано, что клиренс и элиминация миоглобина при проведении гемодиализации в режимах пре- и постдиализации составил 10,8 мл/мин и 4,3%, 69 мл/мин и 23,1%, а при проведении гемофильтрации в режимах пре- и постдиализации — 13,3 мл/мин и 5,3%, 17,5 мл/мин и 5,8%, соответственно. Полученный результат свидетельствует о большей эффективности гемодиализации в режиме постдиализации по сравнению с другими исследуемыми вариантами ЗПТ [59].

Проведенное проспективное клиническое исследование также подтвердило эффективность применения гемодиализации с целью снижения уровня миоглобина крови. 18 пациентам с тяжелым ОПП, осложнившим течение рабдомиолиза, проводили ЗПТ с использованием сверхвысокопоточных гемофильтров (точка отсечения 45 кДа). Клиренс миоглобина в течении одной операции находился на уровне 90–94 мл/мин, а степень снижения его уровня в крови составила 80%. При этом сообщили, что половина миоглобина была элиминирована за первые 3–5 часов от начала ЗПТ и последующий час — 7% от общего количества удаленного миоглобина за одну операцию [60].

Ряд исследователей считают, что применение ЗПТ, в основе которой лежит диффузионный механизм массопереноса, также обладает высокой эффективностью при рабдомиолизе, осложненном ОПП, в условиях использования массообменного устройства с высокой точкой отсечения. Так, результаты исследования, в котором изучали эффективность проведения гемодиализа с диализаторами, обладающими различной проницаемостью, при ОПП на фоне рабдомиолиза показали, что применение диализатора с точкой отсечения 60 кДа приводит к снижению миоглобина на 50% за 4 часа операции ЗПТ. В свою очередь, при проведении гемодиализа с использованием стандартного диализатора с точкой отсечения 15 кДа снижение содержания миоглобина в крови не отмечалось [61]. Более современное исследование подтвердило эффективность применения продолжительного гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых диализаторов при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза [62]. Помимо этого, в литературе описан опыт эффективного применения интермиттирующего ге-

модиализа с использованием сверхвысокопроницаемых массообменных устройств [63].

Таким образом, результаты исследований, представленных в современной литературе, свидетельствуют о достаточно высокой эффективности применения ЗПТ как на основе диффузионного, так и на основе конвекционного массопереноса, с использованием высоко- и сверхвысокопроницаемых диализаторов при лечении рабдомиолиза, осложненного ОПП, не только в отношении замещения утраченной функции почек, но и с целью удаления из системного кровотока факторов эндогенной интоксикации, в первую очередь миоглобина, тем самым препятствуя прогрессированию и способствуя устранению имеющегося ОПП. Подытоживая описанные в литературе результаты исследований, можно сделать вывод о том, что предпочтительным выбором методики ЗПТ при рабдомиолизе, осложненном ОПП, является гемодиализация, которая позволяет с большей эффективностью удалять миоглобин и факторы эндогенной интоксикации из системного кровотока за счет реализации диффузионного и конвекционного массопереноса. Повысить эффективность ЗПТ можно за счет использования диализаторов с более высокой точкой отсеивания и увеличения длительности операции ЗПТ.

Применение методов плазмосепарации

К настоящему моменту времени в литературе приведено немало исследований, посвященных применению методов ЭКД, связанных с плазмосепарацией. Наиболее широкое применение получил плазмаферез, заключающийся в неселективном удалении плазмы со всеми содержащимися в ней веществами, включая миоглобин и вещества, обуславливающие развитие и поддержание эндогенной интоксикации. К основным преимуществам плазмафереза относят простоту технического выполнения, доступность и относительную дешевизну. Все это дает возможность провести операцию плазмафереза в условиях практически любого стационара. Кроме того, описан опыт применения плазмафереза при лечении пострадавших с травматическим рабдомиолизом на догоспитальном этапе в полевых условиях. При проведении плазмафереза плазмосепарацию можно осуществлять с помощью специальных аппаратов с использованием плазмофильтров, гравитационным методом на центрифуге или безаппаратным способом [39].

Применение плазмафереза в опубликованной литературе освещено через описание единичных клинических наблюдений. Описано

применение данной методики ЭКД у пациента с постнагрузочным рабдомиолизом, которому выполнили три операции плазмафереза с объемом замещения плазмы 1300–1500 мл. Применение такого лечебного подхода сопровождалось существенным снижением миоглобина в крови и моче, также было отмечено восстановление функции почек [64]. Подобные положительные результаты были получены при применении плазмафереза с объемом замещения 29,3% (1000 мл) у пациента с синдромом длительного сдавления вследствие острого отравления героином [65]. В литературе также представлено наблюдение успешного применения плазмафереза у пациента с токсическим рабдомиолизом на фоне приема симвастатина и гемифиброзила [66]. Эффективность использования плазмафереза в комплексном лечении рабдомиолиза многие исследователи объясняют удалением из системного кровотока среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации, в том числе миоглобина. Удаление упомянутых веществ из кровотока может в ряде случаев предупредить повреждение органов-мишеней, к которым относятся и почки, и как следствие, привести к улучшению состояния пациента и повысить вероятность благоприятного исхода [67]. Учитывая тот факт, что весь объем миоглобина и других токсических веществ сосредоточен не только в плазме, а распределен по всем жидкостным секторам организма, выполнение одной операции плазмафереза с замещением до 50% объема циркулирующей плазмы не может привести к стойкому снижению концентрации этих веществ в крови. Данное обстоятельство является существенным недостатком, ограничивающим эффективное применение плазмафереза у пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, с целью детоксикации. Частично нивелировать этот недостаток возможно за счет проведения курса операций, причем детоксикационная эффективность плазмафереза в таком случае может повыситься при условии прекращения поступления в системный кровоток факторов эндогенной интоксикации в результате продолжающейся их продукции и реперфузии. Однако, в большинстве случаев даже курсовое проведение операций плазмафереза не может обеспечить необходимый детоксикационный эффект [68].

С целью повышения детоксикационной эффективности плазмафереза, некоторые исследователи предложили модифицировать его методику. Суть модификации заключается в увеличении объема замещаемой плазмы (более 50% объема циркулирующей плазмы). При этом была выявлена прямая зависимость между объемом замещения и степенью удаления токсических веществ из крови. Так, в литературе

описано успешное применение плазмафереза при лечении рабдомиолиза, вызванного приемом фибратов, у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек [69]. Число опубликованных в специализированной литературе наблюдений успешного применения неселективного плазмафереза в комплексном лечении рабдомиолиза мало.

В современных публикациях авторы в основном акцентируют внимание на недостатках неселективного плазмообмена. Данный метод ЭКД имеет ограничения по объему замещаемой плазмы, который должен составлять не более 1,5–2,0 объема циркулирующей плазмы, что зачастую соответствует 4–6 литрам плазмы. Такой объем замещения от общего объема жидкостных сред организма, в которых распределены вещества эндогенной интоксикации, мал для достижения значимого и стойкого снижения содержания токсических веществ.

Применение неселективного плазмообмена сопровождается неизбежным снижением концентрации альбумина крови, иммуноглобулинов и факторов свертывания, что само по себе может привести к развитию серьезных осложнений.

Таким образом, в настоящее время большинство современных авторов не рекомендуют широкое и рутинное применение неселективных методов афереза, таких как плазмаферез и плазмообмен, при рабдомиолизе, что обусловлено недостаточной безопасностью и ограниченной эффективностью их применения [51, 68, 70].

Потенциально более широкое применение может получить селективный плазмообмен. Данный вариант плазмообмена нивелирует значимые недостатки неселективного плазмообмена, что делает его применение более безопасным и эффективным. Селективный плазмообмен заключается в фильтрации воды и некоторых растворенных в плазме крови веществ через микропористую мембрану. При этом спектр удаляемых из крови веществ определяется размером пор мембраны и, соответственно, молекулярной массой веществ, содержащихся в плазме крови. Максимальная молекулярная масса удаляемых веществ сопоставима или меньше, чем молекулярная масса альбумина (около 66 кДа). Данная особенность метода позволяет удалить из системного кровотока токсические вещества со средней молекулярной массой и сохранить важные крупномолекулярные вещества, в число которых входят иммуноглобулины и факторы системы гемостаза [71].

Существует определенное разнообразие плазмосепараторов, различающихся размером пор мембраны, который определяет точку отсечения и коэффициент просеивания и, соответственно, спектр удаляемых веществ из плаз-

мы. Количество альбумина, удаляемого из плазмы, напрямую зависит от размера пор мембраны. В зависимости от поставленных целей и уровня альбумина крови пациента для проведения селективного плазмообмена можно использовать наиболее соответствующий клиническим задачам плазмосепаратор [71, 72]. Использование плазмосепаратора с меньшим размером пор приводит к меньшим потерям альбумина, но позволяет элиминировать более узкий спектр факторов эндогенной интоксикации по сравнению с использованием плазмосепараторов с большим размером пор [71]. Если сравнивать неселективный плазмообмен с селективным, то последний обладает большим детоксикационным эффектом за счет большего объема замещения плазмы при использовании одинакового объема трансфузионных сред (свежезамороженной плазмы и/или растворов альбумина) [73]. Исходя из обзора литературы, посвященного данной теме, селективный плазмообмен применяют в основном при лечении печеночной недостаточности [74]. Что касается применения данного метода ЭКД при рабдомиолизе, то в литературе найти такие данные не удалось.

Хотя в литературе имеются многочисленные свидетельства успешного применения плазмафереза и неселективного плазмообмена в лечении пациентов с рабдомиолизом с целью предупреждения развития ОПП или его прогрессирования, большинство современных авторов считают, что приводимые доказательства не могут убедительно свидетельствовать о положительном влиянии этих методов на результаты лечения. Кроме того, некоторые авторы указывают на то, что применение аферезных методов ЭКД на ранних стадиях рабдомиолиза может привести к задержке и несвоевременной реализации интенсивной терапии или затруднить ее проведение.

Сорбционные методы экстракорпоральной детоксикации

Создание новых селективных адсорбирующих устройств, способных удалять из системного кровотока определенный спектр веществ эндогенной интоксикации, послужило толчком для изучения эффективности применения сорбционных методик ЭКД при рабдомиолизе. Особенно возрос интерес к данной теме, когда разработали адсорбирующее устройство CytoSorb (Cytosorbents Corp., США) для экстракорпорального связывания веществ эндогенной интоксикации с молекулярной массой менее 55 кДа. Данное свойство позволяет удалять среднемолекулярные вещества, к которым относят различные интерлейкины и другие цитокины, патоген-ассоциированные молекулярные паттер-

ны (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) и молекулы, связанные с повреждением собственных клеток и тканей (damage-associated molecular pattern, DAMP). Для устройства CytoSorb характерна повышенная элиминация веществ, имеющих высокую концентрацию. При этом эффективность их удаления снижается по мере снижения их концентрации в крови. Такой эффект обусловлен физико-химическими особенностями гидрофобных взаимодействий, которые препятствуют полному удалению из кровотока ряда медиаторов [70, 75, 76].

Исходя из приведенных свойств, селективная гемосорбция с использованием устройства CytoSorb получила наиболее широкое применение при развитии сепсиса и септического шока. Именно данному направлению применения гемосорбции посвящено большинство опубликованных работ [77]. Однако, учитывая молекулярную массу миоглобина, которая составляет 17,8 кДа, проведение селективной гемосорбции с использованием устройства CytoSorb может привести к клинически эффективному удалению миоглобина из крови и, соответственно, теоретически улучшить результаты лечения. Так, за последние несколько лет в литературе стали появляться публикации, в которых описываются отдельные клинические наблюдения применения адсорбирующего устройства CytoSorb для проведения селективной гемосорбции при лечении пациентов с рабдомиолизом.

В одной из подобных публикаций, представлены результаты лечения пациента с травматическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. Экстракорпоральная детоксикация начиналась с продолжительной ЗПТ с использованием сверхвысокопроницаемого гемофильтра. Выбранная тактика не привела к значимому уменьшению проявлений патологического процесса. В виду отсутствия положительной динамики в интенсивную терапию включалась селективная гемосорбция, после проведения которой наблюдалось снижение миоглобина крови на фоне сохраняющей ишемии тканей [78].

Группой авторов из Индии, описан рабдомиолиз с ОПП, который развился в следствии лихорадки на фоне течения гриппа В и энтеровирусной инфекции. Лечение с применением селективной гемосорбции посредством устройства CytoSorb привело к благоприятному исходу [79]. В литературе также представлено наблюдение лечения пациента с отравлением 3,4-метилendioксиметамфетамином, которое осложнилось рабдомиолизом и развитием полиорганной недостаточности. Проведение селективной гемосорбции с использованием адсорбирующего устройства CytoSorb сопровождалось существенным снижением концентрации

отравляющего вещества, миоглобина и интерлейкина-6. Лечение этого пациента также привело к благоприятному исходу [80].

Одно из наиболее крупных исследований по данной теме, результаты которого опубликованы в литературе, проведено группой немецких исследователей. В него включали 43 пациента с тяжелым течением рабдомиолиза. Критериями включения в исследование были: наличие ОПП с анурией; концентрация миоглобина в крови выше 5000 нг/мл до начала проведения селективной гемосорбции с использованием адсорбирующего устройства CytoSorb в течение не менее 90 мин. В ходе исследования оценивали в динамике концентрацию миоглобина в крови за 24–36 часов до начала проведения гемосорбции, непосредственно перед операцией ЭКД и через 12–24 часа после начала перфузии. Результаты исследования свидетельствовали о достоверном снижении концентрации миоглобина в крови за время проведения селективной гемосорбции. Медиана содержания миоглобина редуцировала на 29% [81].

Приведенные в литературе данные о селективной гемосорбции цитокинов с использованием устройства CytoSorb при рабдомиолизе, осложненном ОПП, указывают на достаточно высокую эффективность данного метода ЭКД, что обусловлено в первую очередь высокой степенью элиминации миоглобина из системного кровотока. За счет реализации этих механизмов может достигаться также нефропротективный эффект, заключающийся в предотвращении дальнейшего прогрессирования повреждения почек и/или в регрессе имеющегося ОПП. Несмотря на данные результаты, эффективность применения селективной гемосорбции с использованием устройства CytoSorb нельзя считать доказанной, так как в литературе, посвященной данной тематике, описывают, в основном, отдельные клинические наблюдения. Кроме того, крупное проведенное исследование по данной проблеме, результаты которого опубликованы в литературе, имеет недостатки, связанные с отсутствием контрольной группы [81]. На основании имеющихся данных сложно обоснованно судить о влиянии включения селективной гемосорбции цитокинов на результаты лечения пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП.

Помимо CytoSorb, разработаны и другие адсорбирующие устройства для проведения селективной гемосорбции, которые потенциально могут удалять миоглобин из кровотока. К числу таких устройств относятся: Десепта (Гемос-ДС, Россия), Эфферон ЦТ (Эфферон, Россия), НА330 (Jafron Biomedical, КНР). Данные устройства зарегистрированы в России и уже используются в практи-

ческой медицине. Однако, к настоящему моменту времени в литературе нет никаких данных об эффективности применения данных устройств при проведении селективной гемосорбции у пациентов с рабдомиолозом, осложненным ОПП.

Заключение

Исходя из данных, полученных при обзоре литературы, посвященной рабдомиолизу, следует, что лечение пациентов с рабдомиолизом, особенно при его тяжелых формах, на сегодняшний день остается актуальной проблемой. Наибольший интерес современных исследователей направлен внедрение в состав комплексной интенсивной терапии различных методов

ЭКД, способных удалять из системного кровотока основной фактор развития эндогенной интоксикации и ОПП при рабдомиолизе — миоглобин. Имеющиеся в литературе результаты исследований не обеспечивают необходимую доказательность эффективности применения плазмозамещающих методик ЭКД. Наиболее эффективными признаны методики с использованием массообменных устройств с высокой точкой отсечения. Из режимов ЗПТ наибольшей эффективностью по мнению большинства авторов обладает гемодиализация. Перспективным направлением является изучение эффективности сочетанного применения ЗПТ с селективной гемосорбцией.

Литература

1. Saverymuthu A., Teo R., Zain J.M., Cheah S.K., Yusof A.M., Rahman R.A. Acute kidney injury following rhabdomyolysis in critically ill patients. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2021; 7 (4): 267–271. DOI: 10.2478/jccm-2021-0025. PMID: 34934816.
2. Flynn Makic M.B. Rhabdomyolysis: recognizing risks. *J Perianesth Nurs*. 2019; 34 (6): 1282–1283. DOI: 10.1016/j.jopan.2019.08.001. PMID: 31619324.
3. Kim H.W., Kim S., Ohn J.H., Kim N-H, Lee J., Kim E.S., Lim Y., Cho J.H., Park H.S., Ryu J., Kim S.W. Role of bicarbonate and volume therapy in the prevention of acute kidney injury in rhabdomyolysis: a retrospective propensity score-matched cohort study. *Kidney Res Clin Pract*. 2021 Dec 2. Online ahead of print. DOI: 10.23876/j.krcp.21.093. PMID: 34974654.
4. Riccardi J., Fredericks C.J., Callcut R.A. Trauma and COVID-induced severe rhabdomyolysis. *Am Surg*. 2022; 88 (5): 1003–1005. DOI: 10.1177/00031348211063569. PMID: 34957839.
5. Stahl K., Rastelli E., Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020; 267 (4): 877–882. DOI: 10.1007/s00415-019-09185-4. PMID: 30617905.
6. Albaba L., Chopra A., Al-Tarbsheh A.H., Feustel P.J., Mustafa M., Oweis J., Parimi S.A., Santelises Robledo E.M., Mehta S. Incidence, risk factors, and outcomes of rhabdomyolysis in hospitalized patients with COVID-19 infection. *Cureus*. 2021; 13 (11): e19802. DOI: 10.7759/cureus.19802. PMID: 34956789.
7. Paternostro C., Gopp L., Tomschik M., Krenn M., Weng R., Bointner K., Jäger F., Zulehner G., Rath J., Berger T., Zimprich F., Cetin H. Incidence and clinical spectrum of rhabdomyolysis in general neurology: a retrospective cohort study. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31 (12): 1227–1234. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.09.012. PMID: 34711480.
8. Parish L.P., Cutshall T., Duhart B. Acute kidney injury and rhabdomyolysis due to ticagrelor and rosuvastatin. *Nurse Pract*. 2021; 46 (11): 12–16. DOI: 10.1097/01.NPR.0000794540.96561.51. PMID: 34695045.
9. Somagutta M.R., Pagad S., Sridharan S., Nanthakumaran S., Arnold A.A., May V., Malik B.H. Role of bicarbonates and mannitol in rhabdomyolysis: a comprehensive review. *Cureus*. 2020; 12 (8): e9742. DOI: 10.7759/cureus.9742. PMID: 32944457.
10. Osborn H., Grossman D., Kochhar S., Kanukuntla A., Kata P., Cheryath P. A rare case of delayed onset multi-drug interaction resulting in rhabdomyolysis in a 66-year-old male. *Cureus*. 2021; 13 (11): e20035. DOI: 10.7759/cureus.20035. PMID: 34987920.
11. Maheshwari M., Athiraman H. «Speedballing» to severe rhabdomyolysis and hemodialysis in a 27-year-old male. *Cureus*. 2021; 13 (12): e20667. DOI: 10.7759/cureus.20667. PMID: 34976547.
12. Kodikara P., Walker R., Wilson S. Renal physiology and kidney injury during intense (CrossFit®) exercise. *Intern Med J*. 2021 Dec 22. Online ahead of print. DOI: 10.1111/imj.15667. PMID: 34935262.
13. Wilson M.T., Reeder B.J. The peroxidatic activities of myoglobin and hemoglobin, their pathological consequences and possible medical interventions. *Mol Aspects Med*. 2022; 84: 101045. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101045. PMID: 34654576.
14. Sawhney J.S., Kasotakis G., Galdenberg A., Abramson S., Dodgion C., Patel N., Khan M., Como J.J. Management of rhabdomyolysis: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Am J Surg*. 2021; S0002-9610 (21)00681-4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.11.022. PMID: 34836603.
15. Hui W.F., Hon K.L., Lun K.S., Leung K.K.Y., Cheung W.L., Leung A.K.C. Successful treatment of rhabdomyolysis-associated acute kidney injury with haemoadsorption and continuous renal replacement therapy. *Case Rep Pediatr*. 2021; 2021: 2148024. DOI: 10.1155/2021/2148024. PMID: 34646583.
16. Long B., Koyfman A., Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med*. 2019; 37 (3): 518–523. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.12.061. PMID: 30630682.
17. Lee G.X., Duong D.K. Rhabdomyolysis: evidence-based management in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2020; 22 (12): 1–20. PMID: 33211443.
18. Gupta N., Nusbaum J. Points & pearls: rhabdomyolysis: evidence-based management in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2020; 22 (Suppl 12): 1–2. PMID: 33259708.
19. Long B., Targonsky E., Koyfman A. Just the facts: diagnosis and management of rhabdomyolysis. *CJEM*. 2020; 22 (6): 745–748. DOI: 10.1017/cem.2020.37. PMID: 32390586.
20. Ankawi G., Xie Y., Yang B., Xie Y., Xie P., Ronco C. What have we learned about the use of cytosorb adsorption columns? *Blood Purif*. 2019; 48 (3): 196–202. DOI: 10.1159/000500013. PMID: 31039564.
21. Жарский С.Л., Слободянюк О.Н., Слободянюк С.Н. Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой у лиц молодого возраста. *Клиническая медицина*. 2013; 3: 62–65.
22. Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*. 2007; 2 (3): 210–218. DOI: 10.1007/s11739-007-0060-8. PMID: 17909702.
23. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 135. DOI: 10.1186/s13054-016-1314-5. PMID: 27301374.
24. Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361 (1): 62–72. DOI: 10.1056/NEJMra0801327. PMID: 19571284.
25. Taxbro K., Kahlow H., Wulcan H., Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020; 13 (9): 237616. DOI: 10.1136/bcr-2020-237616. PMID: 32878841.
26. Warren J.D., Blumbergs P.C., Thompson P.D. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002; 332–347. DOI: 10.1002/mus.10053. PMID: 11870710.
27. Panizo N., Rubio-Navarro A., Amaro-Villalobos J.M., Egado J., Moreno J.A. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Kidney Blood Press. Res*. 2015; 40 (5): 520–532. DOI: 10.1159/000368528. PMID: 26512883.
28. Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit. Care*. 2014; 18 (3): 224. DOI: 10.1186/cc13897. PMID: 25043142.
29. Kwiatkowska M., Chomiczka I., Malyszko J. Rhabdomyolysis — induced acute kidney injury — an underestimated problem. *Wiad. Lek.* 2020; 73 (11): 2543–2548. PMID: 33454698.
30. Oshima Y. Characteristics of drug-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug Administration. *Intern. Med*. 2011; 50 (8): 845–853. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4484. PMID: 21498932.
31. Debelmas A., Benchetrit D., Galanaud D., Khonsari R.H. Case 251: nontraumatic drug-associated rhabdomyolysis of head and neck muscles. *Radiology*. 2018; 286 (3): 1088–1092. DOI: 10.1148/radiol.2018152594. PMID: 29461948.
32. Nelson D.A., Deuster P.A., Carter R., Hill O.T., Woolcott V.L., Kurina L.M. Sickle cell trait, rhabdomyolysis, and mortality among U.S. army soldiers. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375 (5): 435–442. DOI: 10.1056/NEJMoa1516257. PMID: 27518662.
33. Gordon W.T., Talbot M., Shero J.C., Osier C.J., Johnson A.E., Balsamo L.H., Stockinger Z.T. Acute extremity compartment syndrome and the role of fasciotomy in extremity war wounds. *Mil Med*. 2018; 183 (suppl_2): 108–111. DOI: 10.1093/milmed/usy084. PMID: 30189076.
34. Rawson E.S., Clarkson P.M., Tarnopolsky M.A. Perspectives on exertional rhabdomyolysis. *Sports Med*. 2017; 47: 33–49. DOI: 10.1007/s40279-017-0689-z. PMID: 28332112.
35. Meyer M., Sundaram S., Schafhalter-Zoppoth I. Exertional and crossfit-induced rhabdomyolysis. *Clin J Sport Med*. 2018; 28 (6): 92–94. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000480. PMID: 28727638.

36. Fernandes P.M., Davenport R.J. How to do it: investigate exertional rhabdomyolysis (or not). *Pract Neurol*. 2019; 19 (1): 43–48. DOI: 10.1136/practneurol-2018-002008. PMID: 30305378.
37. Kaur H., Katyal N., Yelam A., Kumar K., Srivastava H., Govindarajan R. Malignant hyperthermia. *Mo Med*. 2019; 116 (2): 154–159. PMID: 31040503.
38. Yang C.W., Li S., Dong Y., Paliwal N., Wang Y. Epidemiology and the impact of acute kidney injury on outcomes in patients with rhabdomyolysis. *J Clin Med*. 2021; 10 (9): 1950. DOI: 10.3390/jcm10091950. PMID: 34062839.
39. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Патогенез, диагностика и эффективное лечение рабдомиолиза, осложненного острой почечной недостаточностью. *Тверской медицинский журнал*. 2017; 5: 45–51. eLIBRARY ID: 30022440.
40. Tehrani P.P., Malek H. Early detection of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury through machine learning approaches. *Arch Acad Emerg Med*. 2021; 9 (1): 29. DOI: 10.22037/aaem.v9i1.1059. PMID: 34027424.
41. Baeza-Trinidad R., Brea-Hernando A., Morera-Rodriguez S., Brito-Diaz Y., Sanchez-Hernandez S., El Bikri L., Ramalle-Gomara E., Garcia-Alvarez J.L. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J*. 2015; 45 (11): 1173–1178. DOI: 10.1111/imj.12815. PMID: 26010490.
42. Michelsen J., Cordtz J., Liboriussen L., Behzadi M.T., Ibsen M., Damholt M.B., Møller M.H., Wiis J. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury — A DASA/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019; 63 (5): 576–586. DOI: 10.1111/aas.13308. PMID: 30644084.
43. Holt S., Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol*. 2000; 8 (2): 72–76. DOI: 10.1159/000020651. PMID: 10729745.
44. Kasaoka S., Todani M., Kaneko T., Kawamura Y., Oda Y., Tsuruta R., Maekawa T. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *J Crit Care*. 2010; 25 (4): 601–604. DOI: 10.1016/j.jccr.2010.04.002. PMID: 20537502.
45. Zorova L.D., Pevzner I.B., Chupyrkina A.A., Zorov S.D., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact*. 2016; 256: 64–70. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.020. PMID: 27329933.
46. Ahmed M., Frederickson J., Khan K., Bashir K. Rhabdomyolysis after total abdominal hysterectomy requiring urgent hemodialysis due to hyperkalemia. *Cureus*. 2021; 13 (4): 14757. DOI: 10.7759/cureus.14757. PMID: 34084681.
47. Chavez L.O., Leon M., Einaev S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 135. DOI: 10.1186/s13054-016-1314-5. PMID: 27301374.
48. Buitendag J.J.P., Patel M.Q., Variawa S., Fichardt J., Mostert B., Goliath A., Clarke D.L., Oosthuizen G.V. Venous bicarbonate and creatine kinase as diagnostic and prognostic tools in the setting of acute traumatic rhabdomyolysis. *S Afr Med J*. 2021; 111 (4): 333–337. DOI: 10.7196/SAMJ.2021.v111i4.14915. PMID: 33944766.
49. Ahmad S., Anees M., Elahi I., Fazal-E-Mateen. Rhabdomyolysis leading to acute kidney injury. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 31 (2): 235–237. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.02.235. PMID: 33645199.
50. Vanholder R., Sükrü Sever M., Lameire N. Kidney problems in disaster situations. *Nephrol Ther*. 2021; 17S: S27–36. DOI: 10.1016/j.nephro.2020.02.009. PMID: 33910695.
51. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit Care*. 2005; 9 (2): 141–142. DOI: 10.1186/cc3055. PMID: 15774064.
52. Donati G., Cappuccilli M., Di Filippo F., Nicoletti S., Ruggeri M., Scrivo A., Angeletti A., La Manna G. The use of supra-hemodiafiltration in traumatic rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case report. *Case Rep Nephrol Dial*. 2021; 11 (1): 26–35. DOI: 10.1159/000507424. PMID: 33708797.
53. Guzman N., Podoll A.S., Bell C.S., Finkel K.W. Myoglobin removal using high-volume high-flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. *Blood Purif*. 2013; 36 (2): 107–111. DOI: 10.1159/000354727. PMID: 24080745.
54. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33 (3): iii12–iii21. DOI: 10.1093/ndt/gyf224. PMID: 30281129.
55. Heyne N., Guthoff M., Krieger J., Haap M., Häring H.-U. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract*. 2012; 121 (3–4): 159–164. DOI: 10.1159/000343564. PMID: 23327834.
56. Naka T., Jones D., Baldwin I., Fealy N., Bates S., Goehl H., Morgera S., Neumayer H.H., Bellomo R. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care*. 2005; 9 (2): R90–95. DOI: 10.1186/cc3034. PMID: 15774055.
57. Zhang L., Kang Y., Fu P., Cao Y., Shi Y., Liu F., Hu Z., Su B., Tang W., Qin W. Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: a case series. *Injury*. 2012; 43 (5): 619–623. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.031. PMID: 20843513.
58. Weidhase L., Haussig E., Haussig S., Kaiser T., de Fallois J., Petros S. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019; 14 (4): 0215823. DOI: 10.1371/journal.pone.0215823. PMID: 31026303.
59. Бельских А.Н., Захаров М.В., Марухов А.В., Корольков О.А. Сравнение эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении постнагрузочного рабдомиолиза, осложненного острым почечным повреждением. *Военно-медицинский журнал*. 2019; 340 (6): 49–54. DOI: 10.17816/RMMJ81896.
60. Premru V., Kovač J., Buturović-Ponikvar J., Ponikvar R. Some kinetic considerations in high cut-off hemodiafiltration for acute myoglobinuric renal failure. *Ther Apher Dial*. 2013; 17 (4): 396–401. DOI: 10.1111/1744-9987.12085. PMID: 23931878.
61. Albert C., Haase M., Bellomo R., Mertens P.R. High cut-off and high-flux membrane haemodialysis in a patient with rhabdomyolysis-associated acute kidney injury. *Crit Care Resusc*. 2012; 14 (2): 159–162. PMID: 22697626.
62. Weidhase L., de Fallois J., Haussig E., Kaiser T., Mende M., Petros S. Myoglobin clearance with continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff dialyzer versus continuous veno-venous hemodiafiltration using high-flux dialyzer: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 644. DOI: 10.1186/s13054-020-03366-8. PMID: 33176824.
63. Gubensek J., Persic V., Jerman A., Premru V. Extracorporeal myoglobin removal in severe rhabdomyolysis with high cut-off membranes-intermittent dialysis achieves much greater clearances than continuous methods. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 97. DOI: 10.1186/s13054-021-03531-7. PMID: 3375039.
64. Конева О.А., Руденко М.Ю., Ганич Э.С. Случай успешного раннего применения плазмафереза при рабдомиолизе. *Нефрология и диализ*. 2001; 3 (2): 197.
65. Завертайло Л.Л., Мальков О.А. Случай успешного лечения синдрома позиционного сдавления, осложнившегося паренхиматозной ОПН, сочетанным применением эфферентных методик НПЗП и плазмафереза (клиническое наблюдение). *Интенсивная терапия*. 2005; 1: 3–9.
66. Swaroop R., Zabaneh R., Parimoo N. Plasmapheresis in a patient with rhabdomyolysis: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 8138. DOI: 10.4076/1757-1626-2-8138. PMID: 19918458.
67. Теплова Н.Н. Рабдомиолиз в клинической практике. *Вятский медицинский вестник*. 2016; 52 (4): 37–45. eLIBRARY ID: 28789214.
68. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., Kim H.C., Linenberger M.L., Marques M.B., Sarode R., Schwartz J., Weinstein R., Shaz B.H. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010; 25 (3): 83–177. DOI: 10.1002/jca.20240. PMID: 20568098.
69. Yang K.C., Fang C.C., Su T.C., Lee Y.T. Treatment of fibrin-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45 (3): 57–60. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.12.003. PMID: 15754265.
70. Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В., Пасечник И.Н., Хабарина Н.В. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 2: 102–109. DOI: 10.26269/4n94-0746.
71. Ogawa T., Yoshino H., Sasaki Y., Kanayama Y., Sano T., Kogure Y., Kanazawa K., Hasegawa H. Our approaches to selective plasma exchange. *Contrib Nephrol*. 2018; 196: 194–199. DOI: 10.1159/000485722. PMID: 30041227.
72. Taniguchi K., Miyahara T. EVACURETM — membrane plasma separator with unique permeability properties. *Med Sci Digest*. 2002; 28 (6): 29–33.
73. Li M., Xue J., Liu J., Kuang D., Gu Y., Lin S. Efficacy of cytokine removal by plasmadiafiltration using a selective plasma separator: in vitro sepsis model. *Ther Apher Dial*. 2011; 15 (1): 98–108. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00850.x. PMID: 21272259.
74. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (2): 219–245. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219. PMID: 31988586.
75. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., Singbartl K. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: a literature review. *Blood Purif*. 2018; 46 (4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379. PMID: 30176653.
76. Poli E.C., Rimmelé T., Schneider A.G. Hemoadsorption with CytoSorb®. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (2): 236–239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6. PMID: 30446798.
77. Zuccari S., Damiani E., Domizi R., Scorcella C., D'Arezzo M., Carsetti A., Pantanetti S., Vannicola S., Casarotta E., Ranghino A., Donati A., Adrario E. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with CytoSorb. *Blood Purif*. 2020; 49 (1–2): 107–113. DOI: 10.1159/000502540. PMID: 31434083.

Reviews

78. *Dilken O., Ince C., van der Hoven B., Thijsse S., Ormskerk P., de Geus H.R.H.* Successful reduction of creatine kinase and myoglobin levels in severe rhabdomyolysis using extracorporeal blood purification (CytoSorb®). *Blood Purif.* 2020; 49 (6): 743–747. DOI: 10.1159/000505899. PMID: 32114569.
79. *Padiyar S., Deokar A., Birajdar S., Walawalkar A., Doshi H.* Cytosorb for management of acute kidney injury due to rhabdomyolysis in a child. *Indian Pediatr.* 2019; 56 (11): 974–976. PMID: 31729332.
80. *Lang C.N., Sommer M.J., Neukamm M.A., Staudacher D.L., Supady A., Bode C., Duerschmied D., Lother A.* Use of the CytoSorb adsorption device in MDMA intoxication: a first-in-man application and in vitro study. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 21. DOI: 10.1186/s40635-020-00313-3. PMID: 32542550.
81. *Scharf C., Liebchen U., Paal M., Irlbeck M., Zoller M., Schroeder I.* Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 41. DOI: 10.1186/s13054-021-03468-x. PMID: 33509234.

Поступила 15.12.2021
Принята 28.04.2022

Все, что нужно знать об **INVERSE**



30-40%

составляет летальность при ОРДС
средней степени тяжести

Гипотеза исследования

Севофлуран предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции, которая является неотъемлемой частью патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома.



Цель исследования

Оценить влияние метода седации у пациентов с ОРДС средней степени тяжести на исходы лечения.



Пропофол

VS



Севофлуран

Дизайн исследования

Многоцентровое
рандомизированное
активно-контролируемое
двойное слепое
исследование



Продолжение на последней странице обложки



Будем рады сотрудничеству!

Главный исследователь: Лихванцев Валерий Владимирович, д.м.н., профессор
Email: lik0704@gmail.com