



www.reanimatology.com
ISSN 2411-7110 (online)

GENERAL REANIMATOLOGY ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL
научно-практический журнал

Volume 18

Том 18

№ 6

MOSCOW
Москва
2022

Уважаемые Авторы!

Благодарим вас за выбор журнала «Общая реаниматология» для публикации своих статей.

Информируем, что в 2023 г. редакция особенно приветствует статьи, содержащие результаты фундаментальных клинических и экспериментальных исследований по тематике журнала.

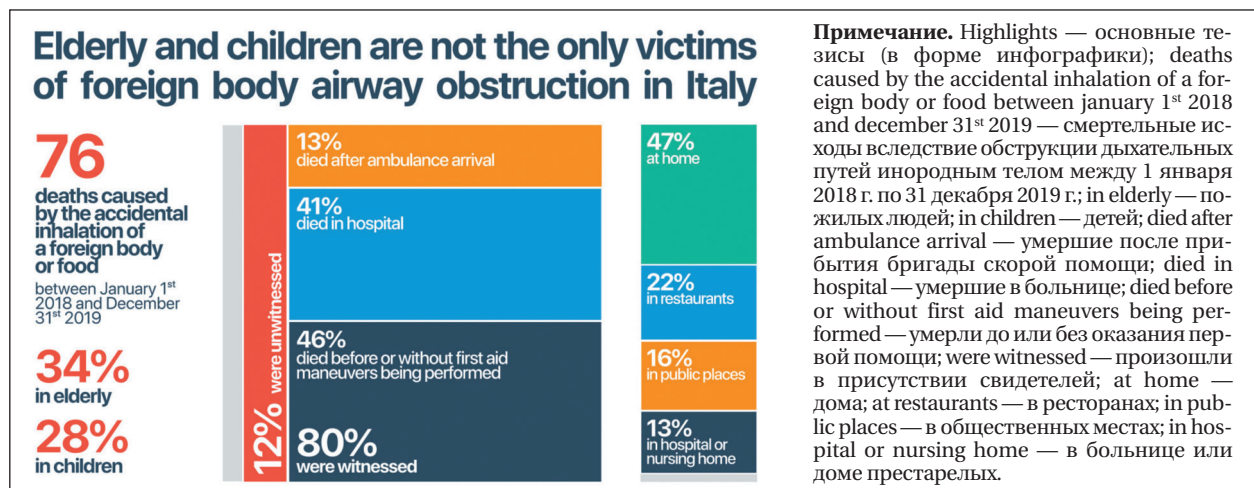
Для сопровождения своих статей рекомендуем дополнительно использовать графическую форму резюме и хайлайта (главных тезисов статьи), а также аудио- или видео-форматы (mp3, mp4, не более 2 минут). В них вы можете представить резюме статьи, кратко прокомментировать полученные результаты и/или представить авторскую точку зрения на основные проблемы в исследуемой области, задать дискуссионные вопросы профессиональному сообществу по теме вашего исследования.

Дополнительные аудио- и видео-файлы после предпубликационной подготовки будут размещены вместе с вашей принятой к публикации статьей на сайте журнала «Общая реаниматология»: www.reanimatology.com

Применение графического, аудио- и видео-форматов в сопровождении статьи расширяет аудиторию читателей, повышает интерес к представленному материалу, способствует лучшему пониманию результатов и, как следствие, увеличивает их цитирование.

Пример графического хайлайта:

Highlights



Для цитирования: Дж. Ландони, Т. Сквиццато, А. Г. Яворовский, А. Зангрилло, С. Сильветти. Пожилые люди и дети — не единственные жертвы обструкции дыхательных путей инородными предметами в Италии (Национальное исследование на основе анализа СМИ). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-4-15> [На русск. и англ.]

Желаем успехов в вашей научной и практической деятельности и дальнейшего взаимно плодотворного сотрудничества!

Редакция журнала «Общая реаниматология»

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ**OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ**

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, 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 (ФНКЦ РР), Москва, Россия

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

При поддержке Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

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)

GENERAL REANIMATOLOGY**OBŠHCHAYA 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, 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:

Издатель: Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Publisher:

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

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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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, Федеральный центр медицины катастроф (г. Москва, Россия)

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

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

М. Ю. КИРОВ, член-корр. РАН, 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 Питтсбурга (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 им. А. И. Евдокимова (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)

Н. 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: 14.12.2022

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

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Center for Disaster Medicine (Moscow, Russia)

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

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, Corr. Member of RAS, Professor, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, 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. PEREPELITSA, 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: 14.12.2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Регионарная анестезия при каротидной эндартерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта
О. В. Симонов, А. Д. Прямыков, Р. Ю. Лолуев, В. С. Суряхин, Е. В. Переведенцева, М. А. Сафронова, А. Л. Красников, П. С. Есипов, А. Б. Миронков, А. И. Хрипун
- 6 Regional Anesthesia for Carotid Endarterectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke
Oleg V. Simonov, Aleksandr D. Pryamikov, Ruslan Yu. Loluev, Viktor S. Suryakhin, Elena V. Perevedentseva, Marina A. Safronova, Andrey L. Krasnikov, Pavel S. Esipov, Alexander A. Churkin, Aleksey B. Mironkov, Aleksey I. Khripun
- Выбор целевого уровня среднего артериального давления у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком
А. А. Клеузович, В. В. Казеннов, Г. П. Плотников, А. Н. Кудрявцев, А. В. Гейзе, А. А. Алексеев
- 12 Selection of Target Mean Arterial Pressure in Severely Burned Patients with Septic Shock
Artem A. Kleuzovich, Vladimir V. Kazyonov, Anton N. Kudryavtsev, Anton V. Geyze, Georgiy P. Plotnikov, Andrey A. Alekseyev
- Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением
С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, Л. А. Гришина, А. О. Быков, Е. Б. Гельфанд, О. В. Игнатенко
- 22 The Early Use of Selective Hemoadsorption Based on a Hyper-Crosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer in Patients with Toxic Rhabdomyolysis Complicated by Acute Kidney Injury
Sergey V. Masolit, Denis N. Protsenko, Igor N. Tyurin, Marat A. Magomedov, Timur G. Kim, Lyudmila A. Grishina, Andrey O. Bykov, Elizaveta B. Gelfand, Olga V. Ignatenko
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ
- Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19
А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, В. А. Колеров, А. В. Воронин, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун
- 30 Treating Complications of Extracorporeal Life Support in a Patient with COVID-19
Andrey S. Rybalko, Svetlana N. Galkina, Aidys S. Saryglar, Viktor A. Kolerov, Aleksandr V. Voronin, Sergey N. Perekhodov, Nikolai A. Karpun
- ОБЗОРЫ
- Патогенез и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей (обзор)
А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес
- 37 Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review)
Alexander V. Golomidov, Evgeny V. Grigoriev, Vadim G. Moses, Kira B. Moses
- Выбор конечно-экспираторного давления при механической респираторной поддержке (обзор)
Р. Ю. Овсянников, К. М. Лебединский
- 50 Selection of the End-Expiratory Pressure for Mechanical Respiratory Support (Review)
Roman Y. Ovsyannikov, Konstantin M. Lebedinskiy
- ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
- Компетентностный подход в обучении сердечно-легочной реанимации
С. А. Перепелица
- 59 Competency-Based Approach in Teaching Cardiopulmonary Resuscitation
Svetlana A. Perepelitsa

Регионарная анестезия при каротидной эндартерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (пилотное исследование)

О. В. Симонов^{1*}, А. Д. Прямиков^{1,2}, Р. Ю. Лолуев¹, В. С. Суряхин¹,
Е. В. Переведенцева¹, М. А. Сафронова¹, А. Л. Красников¹, П. С. Есипов¹,
А. А. Чуркин¹, А. Б. МIRONKOV^{1,2}, А. И. Хрипун²

¹ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: О. В. Симонов, А. Д. Прямиков, Р. Ю. Лолуев, В. С. Суряхин, Е. В. Переведенцева, М. А. Сафронова, А. Л. Красников, П. С. Есипов, А. А. Чуркин, А. Б. МIRONKOV, А. И. Хрипун. Регионарная анестезия при каротидной эндартерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-4-11> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Олег Владимирович Симонов, dr.sov@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка безопасности регионарной анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. В одностороннее проспективное когортное исследование включили 66 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, соответствующего атеротромботическому подтипу по классификации TOAST, которым была выполнена КЭЭ. Критериями включения являлись: ишемический инсульт атеротромботического подтипа (первые 28 дней), ипсилатеральный ишемическому инсульту стеноз ВСА 50% и более, неврологический дефицит 1–4 балла по модифицированной шкале Rankin, неврологический дефицит 1–13 баллов по шкале инсульта NIHSS, размер ишемического очага в головном мозге не более 4 см. Сравнили два анестезиологических подхода — регионарную анестезию (РА) и общую анестезию (ОА). У 46 пациентов применяли РА, у 20 больных — ОА. РА выполняли под ультразвуковой навигацией в объеме блокады поверхностного и глубокого шейных сплетений на стороне операции.

Результаты. Статистически значимых различий в исходных характеристиках пациентов, особенностях хирургических операций и клинических исходах между группами не выявили. Токсических реакций на местный анестетик в виде неврологических или сердечно-сосудистых реакций не отметили. Конверсии с РА на ОА не выполняли. На госпитальном этапе повторного ишемического ипсилатерального инсульта, инфаркта миокарда, раневых геморрагических осложнений, а также летальных исходов в группе РА не произошло.

Закключение. В пилотном исследовании продемонстрировали безопасность РА при выполнении КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. РА позволяет осуществлять адекватный нейромониторинг и своевременную интраоперационную диагностику «новых» ишемических осложнений. Для сравнения эффективности РА и ОА при КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; регионарная анестезия; блокада шейного сплетения; ишемический инсульт

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Regional Anesthesia for Carotid Endarterectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke (Pilot Study)

Oleg V. Simonov^{1*}, Aleksandr D. Pryamikov^{1,2}, Ruslan Yu. Loluev¹, Viktor S. Suryakhin¹,
Elena V. Perevedentseva¹, Marina A. Safronova¹, Andrey L. Krasnikov¹,
Pavel S. Esipov¹, Alexander A. Churkin¹, Aleksey B. Mironkov^{1,2}, Aleksey I. Khripun²

¹ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, 26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

Summary

Objective. The aim of this study is to assess the safety of the use of regional anesthesia for performing carotid endarterectomy (CEA) in patients in the acute phase of ischemic stroke.

Material and methods. The study included 66 patients in the acute phase of ischemic stroke (atherothrombotic subtype according to the TOAST classification) who underwent carotid endarterectomy. The inclusion criteria for the study were as follows: acute phase of atherothrombotic ischemic stroke (first 28 days), ipsilateral symptomatic $\geq 50\%$ stenosis of the internal carotid artery, 1–4 points neurological deficit according to the modified Rankin Scale (mRS), 1–13 points neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), size of the cerebral ischemic lesion ≤ 4 cm. This single-center prospective cohort study compared two anesthetic approaches, regional anesthesia (RA, 46 patients) and general anesthesia (GA, 20 patients). The RA techniques included ultrasound-guided superficial and deep cervical plexus blocks on the side of the surgery.

Results. The study found no significant differences in the baseline patient characteristics, surgery techniques and clinical outcomes between the groups. There were no neurological or cardiovascular toxic reactions to the local anesthetics. Conversions from RA to GA were not performed. In the RA group, recurrent ipsilateral ischemic strokes, myocardial infarctions, wound hemorrhagic complications and lethal outcomes did not occur.

Conclusion. This pilot study has demonstrated the safety of RA for performing CEA in patients in the acute phase of ischemic stroke. RA provides adequate neuromonitoring and timely intraoperative recognition of «new» ischemic complications. To compare the efficacy of RA and GA for performing CEA in patients with acute ischemic stroke, large randomized controlled trials are needed.

Keywords: carotid endarterectomy; regional anesthesia; cervical plexus block; ischemic stroke

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

В настоящее время существует три основных вида анестезии для выполнения каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) — регионарная анестезия (РА), общая анестезия (ОА) и комбинированная (сочетанная) анестезия [1–3]. Чаще всего между собой сравнивают РА и ОА как два диаметрально противоположных анестезиологических подхода [4, 5]. При РА у пациента сохраняется сознание (от уровня бодрствования до поверхностной седации) и спонтанное дыхание. При ОА сознание и спонтанное дыхание пациента медикаментозно выключаются. В различных работах указываются как преимущества, так и недостатки каждого подхода.

С одной стороны, РА обеспечивает более адекватный нейромониторинг оперируемого пациента (определение уровня сознания, появление или нарастание двигательных нарушений в контралатеральных конечностях, изменение речи), меньшее влияние на цереброваскулярную ауторегуляцию, стабильность гемодинамики, лучшее послеоперационное обезболивание, меньшую частоту использования временного внутрипросветного шунта (ВВШ) и более короткую госпитализацию [2, 5–7]. С другой стороны, среди недостатков РА перечисляются такие факторы как дополнительный психоэмоциональный стресс, сложность в надежном контроле за функцией внешнего дыхания, отсутствие церебропротекции и миорелаксации, которые обеспечиваются при ОА [8–10].

В Национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013) указывается, что в каротидной хирургии ОА и РА обладают одинаковой безопасностью [4]. Вид анестезии определяется совместным решением анестезиолога и хирурга, и согласовывается с пациентом [4]. Данные рекомендации во многом основываются на единственном крупном рандомизированном исследовании GALA (General Anaesthesia versus Local

Anaesthesia for Carotid Surgery, 2008), сравнившем РА ($n=1773$) и ОА ($n=1753$) у 3526 пациентов, оперированных в объеме КЭЭ [5, 11]. Преимуществ того или другого вида анестезии выявлено не было [5, 11]. Однако в исследовании GALA не включались пациенты в остром периоде ишемического инсульта, а КЭЭ выполнялась как при симптомном, так и асимптомном поражении внутренней сонной артерии (ВСА) [5].

Под острым периодом ишемического инсульта мы подразумеваем первые 28 дней от начала заболевания [12]. В Руководстве Американской Ассоциации Сердца (АНА) и Американской Ассоциации Инсульта (АША) по раннему ведению острого ишемического инсульта от 2019 г. выполнение экстренной или срочной КЭЭ при остром ишемическом инсульте относят к рекомендациям IIIb класса с уровнем доказательности B-NR [13]. Однозначных рекомендаций относительно вида анестезии для выполнения КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на сегодняшний день не существует [13].

Цель исследования — оценка безопасности РА для выполнения КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

В пилотное исследование включили 66 пациентов с симптомным стенозом ВСА, которым в остром периоде ишемического инсульта выполнили операцию КЭЭ в Городской клинической больнице им. В. М. Буянова в период с 2015 по 2021 гг.

Гипотеза исследования. РА является безопасным видом анестезии для выполнения КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Дизайн исследования. Одноцентровое проспективное когортное исследование. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (протокол № 2 от 27.01.2016 г.). Перед операцией

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в группах РА и ОА.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Регионарная анестезия, n=46	Общая анестезия, n=20	
Возраст, лет	64,9±7,0	63,6±10,6	0,65
Мужчины, n (%)	34 (73,9)	13 (65)	0,46
Сопутствующая патология, n (%)			
Артериальная гипертензия	45 (97,8)	19 (95)	0,54
ИБС	18 (39,1)	9 (45)	0,66
ИМ в анамнезе	7 (15,2)	5 (25)	0,34
Инсульт в анамнезе	10 (21,7)	6 (30)	0,47
Сахарный диабет	15 (32,6)	5 (25)	0,54
Курение	21 (45,7)	7 (35)	0,42
Исходный неврологический дефицит, баллы			
Шкала mRS	3,4±0,7	3,3±0,8	0,8
Шкала NIHSS	5,8±2,8	5,6±2,8	0,95
Количество и размер ишемических очагов головного мозга			
Один очаг, n (%)	23 (50)	8 (40)	0,45*
Несколько очагов, n (%)	23 (50)	12 (60)	
Размеры очага, мм	15,9±10,4	17,6±13,7	0,81
Тромболизис			
Системная тромболитическая терапия, n (%)	3 (6,5)	2 (10)	0,62

Примечание. * — использовали критерий Хи-квадрат для многопольных таблиц.

все пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Критерии включения в исследование:

- ишемический инсульт атеротромботического подтипа (первые 28 дней);
- ипсилатеральный ишемическому инсульту стеноз ВСА 50% и более;
- неврологический дефицит 1–4 балла по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS);
- неврологический дефицит 1–13 баллов по шкале инсульта Национального Института Здоровья США (NIHSS), соответствующий неврологическим нарушениям легкой и средней степени тяжести;
- размер ишемического очага в головном мозге не более 4 см.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующего нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий);
- ипсилатеральный стеноз ВСА менее 50%;
- неврологический дефицит ≥ 5 баллов по шкале mRS;
- неврологический дефицит ≥ 14 баллов по шкале NIHSS;
- размер ишемического очага в головном мозге более 4 см;
- выполнение эндоваскулярных процедур на брахиоцефальных и мозговых артериях.

Пациентов с сопутствующим нарушением ритма сердца в данную работу не включали. Таким образом, с определенной долей уверенности можно утверждать, что все отобранные больные имели ишемический инсульт атеротромботического подтипа по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), т. е. основной причиной болезни являлся атеросклероз крупных артерий [14].

Первичная конечная точка — ипсилатеральный ишемический инсульт в послеоперационном периоде.

Вторичные конечные точки — любой инсульт, инфаркт миокарда, раневые геморрагические осложнения, использование ВВШ, длительность послеоперационного периода, летальный исход.

У 46 пациентов (69,7%) применяли РА, у 20 больных (30,3%) выбрали ОА. Обе группы были сопоставимы по исходным характеристикам пациентов (табл. 1).

РА осуществляли под ультразвуковой навигацией с помощью аппарата «LOGIQ e» (GE Healthcare, США). В асептических условиях выполняли блокаду поверхностного и глубокого шейного сплетения на стороне операции 0,5–0,75% раствором ропивакаина или 0,5% раствором левобупивакаина в общей дозе 150–300 мг. Эффективность проведенной РА оценивали путем определения болевой и тактильной чувствительности на соответствующей передне-боковой поверхности шеи от края нижней челюсти до ключицы. Среднее время от выполнения блокады до начала операции составило 29,9±5,7 минут. Интраоперационно при необходимости (сохранение болевой чувствительности) хирургом дополнительно проводилось орошение операционной раны 2% раствором лидокаина. После вскрытия каротидной фасциальной оболочки практически всем пациентам дополнительно требовалось орошение сонных артерий местным анестетиком (5 мл 2% раствора лидокаина) в связи с развитием болевого синдрома при их мобилизации. Кроме того, всем пациентам рутинно выполняли орошение сонного гломуса местным анестетиком (5 мл 2% раствора лидокаина). Во всех случаях РА дополняли внутривенными дробными введениями фентанила в общей дозе 200–300 мкг с целью оптимальной аналгезии и поверхностной седации. Для предотвращения непроизвольных движений руками и профилактики падения пациента с операционного стола во время операции использовали фиксаторы для запястий и ремень для бедер. В

Таблица 2. Сравнительные результаты применения РА и ОА при КЭЭ в остром периоде ишемического инсульта.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Регионарная анестезия, n=46	Общая анестезия, n=20	
Время от инсульта до операции, сутки	8,8±5,3	7,0±4,3	0,26
Операция в первые 72 часа от начала инсульта, n (%)	5 (10,9)	3 (15)	0,64
Длительность операции, мин	97,2±26,0	91,8±18,8	0,56
Длительность пережатия ВСА, мин	26,8±11,0	26,6±15,4	0,78
Временный внутрисосудистый шунт, n (%)	11 (23,9)	7 (35)	0,35
Длительность послеоперационного периода, сутки	5,2±1,8	5,6±2,0	0,46
Продолжительность госпитализации, сутки	11,6±5,3	11,2±4,2	1,0
Летальный исход, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,0
Послеоперационные осложнения, n (%)			
Ипсилатеральный ишемический инсульт	0 (0)	0 (0)	1,0
Любой инсульт	2 (4,4)	0 (0)	0,34
Инфаркт миокарда	0 (0)	0 (0)	1,0
Раневые геморрагические осложнения	0 (0)	1 (5)	0,13
Неврологический статус при выписке, баллы			
Шкала mRS	1,1±1,1	1,0±1,1	0,5
Шкала NIHSS	1,9±2,1	2,0±1,7	0,67

контралатеральную кисть помещали игрушку-пищалку для невербальной связи с пациентом.

В группе ОА применяли комбинированный эндотрахеальный наркоз. Введение в анестезию осуществляли с помощью фентанила, пропофола и миорелаксанта средней продолжительности действия (атракурий, цисатракурий или рокуроний); поддержание анестезии — с помощью фентанила, севофлурана и миорелаксанта. Экстубацию трахеи выполняли на операционном столе через 10–20 минут после окончания операции для проведения скорейшей оценки неврологического статуса пациента.

Мониторинг оксигенации осуществляли при помощи пульсоксиметрии с целевыми значениями 99–100%. Инвазивный мониторинг артериального давления проводили через катетер 20G, установленный в лучевую артерию. Его начинали до введения в анестезию и продолжали в течение 24 часов. Во время кросс-клампинга обеспечивали управляемую артериальную гипертензию (на 20–30% выше привычного уровня АД). Кроме того, осуществляли контроль ЭКГ с оценкой сегмента ST, темпа диуреза. При ОА дополнительно оценивали биспектральный индекс/церебральную оксиметрию, показатели механики дыхания, состава газовой смеси в дыхательном контуре. Перед пережатием сонных артерий всем пациентам внутривенно вводили нефракционированный гепарин из расчета 75–100 МЕ/кг.

Интраоперационно толерантность головного мозга к ишемии оценивали объективно и субъективно. В качестве объективного критерия всем пациентам (группы РА и ОА) измеряли ретроградное давление в ВСА во время пережатия общей и наружной сонных артерий. В случае ретроградного давления в ВСА менее 30 мм рт. ст. и отсутствия характерной ретроградной пульсовой волны выставляли показания к установке ВВШ. В группе РА дополнительно использовали субъективные критерии оценки толерантности головного мозга к кросс-

клампингу — так называемый динамический нейромониторинг: оценивали уровень сознания пациента, когнитивный статус, двигательную функцию контралатеральной кисти (путем сжимания и разжимания резиновой игрушки), а также речь. Субъективными показаниями к установке ВВШ являлись: развитие угнетения или спутанности сознания, появление или усиление пареза в контралатеральной кисти, появление или усиление афазии. Динамический нейромониторинг продолжали в течение всего периода кросс-клампинга, что позволяло отслеживать малейшие изменения неврологического статуса пациента. Кроме того, с 2020 г. всем пациентам в нашем исследовании начали рутинно проводить церебральную оксиметрию обоих полушарий головного мозга по технологии INVOS. Таким образом у нас появился второй объективный критерий в оценке толерантности к пережатию — это абсолютные значения ипсилатерального rSO₂ ниже 40–50%.

Полученные результаты обработали статистически с использованием программного обеспечения Statistica 12 для Windows (StatSoft Inc., USA). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ нормальности распределения данных проводили с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок; для сравнения переменных, не имевших нормального распределения — *U*-критерий Манна–Уитни. Номинальные данные сравнивали с использованием критерия Хи-квадрата Пирсона. Значения *p*<0,05 считали статистически значимыми при выявлении различий между группами.

Результаты

Различий в особенностях хирургических операций и клинических исходах между группами не выявили (табл. 2). Токсических реакций

на местный анестетик в виде неврологических или сердечно-сосудистых реакций не было. Конверсии с РА на ОА не выполняли.

Частота применения ВВШ была меньше в группе РА (23,9 против 35%), однако статистическую значимость не выявили, вероятно, в связи с малым размером исследуемых групп ($p=0,35$). На госпитальном этапе в группе РА повторного ишемического ипсилатерального инсульта, инфаркта миокарда, раневых геморрагических осложнений, потребовавших ревизии раны и гемостаза, а также летальных исходов не произошло. В группе РА развились 2 (4,4%) нарушения мозгового кровообращения: внутримозговая гематома в области старых очагов глиоза и кистозных образований на стороне операции (1 пациент) и контралатеральный ишемический инсульт (1 больной). Оба пациента были выписаны из стационара с умеренным неврологическим дефицитом. В группе ОА в одном случае (5%) в раннем послеоперационном периоде сформировалась гематома послеоперационной раны, потребовавшая ее ревизии и гемостаза.

Обсуждение

В настоящее время РА становится все более популярным методом обезболивания в каротидной хирургии, хотя во многом использование того или иного вида анестезии определяется предпочтениями сосудистого хирурга, анестезиолога и самого пациента [2, 5, 6]. Распространению РА способствовало широкое внедрение ультразвуковой навигации и нейростимуляции, а также появление более эффективных и безопасных местных анестетиков и седативных препаратов [7, 15, 16]. Кроме того, популярность РА именно в каротидной хирургии объясняется несовершенством суррогатных методов нейромониторинга (церебральная оксиметрия, транскраниальная доплерография, биспектральный индекс, электроэнцефалография, соматосенсорные вызванные потенциалы), использующихся во время ОА и не всегда точно отражающих состояние головного мозга во время кросс-клампинга [6, 17, 18]. Следует отметить, что при операциях под РА сотрудничество с пациентом является ключевым фактором. Поэтому психические расстройства, неадекватное или непредсказуемое поведение, клаустрофобия являются противопоказаниями к РА.

Недостаточное протективное действие РА в отношении хирургического стресса в настоящее время успешно дополняется с помощью медикаментозной седации [10]. Большинство работ указывают на необходимость применения наркотических анальгетиков (фентанил, ремифентанил) и седативных средств (дексметомидин, клонидин, бензодиазепины, про-

пофол и др.) при выполнении КЭЭ под РА, что снижает уровень периоперационного стресса, обеспечивает необходимый психологический комфорт пациента, особенно в случае неполного обезболивания [10, 19].

На основании измерения уровня кортизола в плазме крови, Р. М. Szabó с соавторами (2020) продемонстрировали, что дополнительная инфузия пропофола по целевой концентрации во время РА оказывает значимое положительное влияние на операционный стресс [10]. В нашем исследовании с целью полноценной аналгезии вводили фентанил, а медикаментозную седацию рутинно не применяли. Однако ее подключали в случае необходимости использования ВВШ — с целью нейропротекции и предотвращения развития психомоторного возбуждения больного во время кросс-клампинга. У пациентов, оперируемых в остром периоде инсульта, поддержка с установкой ВВШ или артериографией может создать угрозу развития новых ишемических церебральных осложнений. Поэтому до пережатия сонных артерий, артериотомии и установки шунта вводили болюс пропофола в дозе 50–100 мг и начинали внутривенную инфузию пропофола со скоростью 300–400 мг/час. После достижения необходимого уровня седации (по шкале Richmond –3 или –4 балла, по шкале Ramsay 5 баллов), артерии пережимали и устанавливали ВВШ. Аналогичные шаги делали перед извлечением ВВШ и артериографией. Инфузию пропофола продолжали в течение периодов кросс-клампинга. Во время седации следили за сохранением адекватного спонтанного дыхания у пациента, а после восстановления ясного сознания оценивали движения в контралатеральной кисти и речь.

Временный внутрипросветный шунт. Мнения по поводу использования ВВШ при КЭЭ противоречивы, а частота его применения у пациентов, оперированных под РА, по данным литературы, колеблется от 8,9 до 31,6% [20–22]. ВВШ использовали в 23,9% случаев в группе РА и в 35% случаев в группе ОА (различие недостоверно). Снижение частоты временного шунтирования является действительно важным, так как само по себе интраоперационное применение ВВШ может являться дополнительным фактором риска ишемических церебральных осложнений [18, 23]. J. M. Rocha-Neves с соавторами (2020) показали, что использование ВВШ не продемонстрировало преимуществ по частоте периоперационных осложнений КЭЭ (инсульт, гиперперфузионный синдром, инфаркт миокарда, хирургическая гематома) среди пациентов, нетолерантных к кросс-клампингу [21]. Н. Р. Закиржанову с соавт. (2021) вообще удалось избежать использования ВВШ

у пациентов в острой стадии ишемического инсульта [23]. Авторы применяли РА, которая в сочетании с интраоперационной транскраниальной доплерографией и динамическим нейромониторингом обеспечивала точную и качественную оценку толерантности головного мозга к ишемии во время пережатия сонных артерий [23].

Неврологические осложнения. В крупнейшем рандомизированном исследовании GALA частота инсульта в группе РА составила 3,7% (при этом 7 из 66 инсультов были контралатеральными к стороне операции), а в группе ОА — 4% (15 из 70 инсультов были контралатеральными); разница между группами незначимая [5].

М. Orlický и соавт. (2019) сравнили частоту развития бессимптомных инсультов (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии головного мозга) у пациентов, перенесших КЭЭ под РА ($n=105$) и ОА ($n=105$). МРТ выполняли до операции и спустя 24 часа после нее. Частота выявленных бессимптомных ишемических очагов была значимо ниже в группе РА: 6,7% против 17,1% ($p=0,031$). Большинство повреждений после РА (71,4%) были связаны с эмболией, а более половины новых ишемических повреждений после ОА (55,5%) были обусловлены гипоперфузией головного мозга [24]. Авторы полагают, что такие бессимптомные ишемические повреждения в дальнейшем могут ухудшить когнитивные функции [24]. По частоте инсультов, транзиторных ишемических атак и других периоперационных осложнений значимой разницы получено не было [24].

В литературе описаны различные реакции на гипоперфузию головного мозга во время пережатия сонных артерий под РА: изменение или угнетение сознания, психомоторное возбуждение, афазия, парез контралатеральных конечностей или судороги [7, 18, 21].

По данным литературы, частота конверсии РА в ОА при КЭЭ колеблется от 0,3 до 14,3% [5, 19]. Основными причинами конверсии являются недостаточное обезболивание, психомоторное возбуждение пациента, клаустрофобия, внутрисосудистое введение местного анестетика, явления выраженной дыхательной недостаточности, удлинение сроков оперативного лечения из-за различных причин [5, 19, 20, 25]. В нашем исследовании конверсию РА в ОА не выполняли, а появление боли при расширении операционного поля или при вскрытии фасциальной оболочки сонных артерий купировали орошением операционного поля 2% раствором лидокаина и дополнительным введением опиоидов. Развитие болевого синдрома при мобилизации сонных артерий связано с тем, что их фасциальная оболочка обильно иннервируется язы-

коглоточным и блуждающим нервами и не может быть обезболена за счет блокады шейных сплетений [15]. Орошение сонного гломуса местным анестетиком (5 мл 2% раствора лидокаина) выполняли для подавления нежелательных гемодинамических реакций (брадикардия, чрезмерная артериальная гипертензия, колебания артериального давления). Подчеркнем, что мы используем именно технику орошения вместо инъекционной техники, чтобы исключить возможность введения местного анестетика в сосудистое русло.

По данным А. N. Grieff и соавт. (2021), РА сопровождается значимо меньшей частотой повреждения черепно-мозговых нервов по сравнению с ОА: 1,7 против 2,9% соответственно ($p<0,002$) [26]. Анализ литературы показал, что наиболее часто во время КЭЭ травмируются подъязычный нерв и краевая нижнечелюстная ветвь лицевого нерва, реже — языкоглоточный, блуждающий и добавочный нервы [7, 26]. Повреждение подъязычного нерва проявляется девиацией языка в сторону травмы. Повреждение краевой нижнечелюстной ветви лицевого нерва вызывает паралич мышц соответствующей половины нижней губы и проявляется опущением угла рта и асимметричной улыбкой [27]. Манипуляции с блуждающим нервом вызывают гемодинамические реакции (брадикардия, гипотензия), тошноту и рвоту. Повреждение блуждающего нерва (например, после его длительного сдавления крючком Фарабефа) проявляется стойкой синусовой тахикардией после операции. Большинство параличей черепно-мозговых нервов спонтанно разрешается в течение 1 года, за исключением паралича добавочного нерва, повреждение которого может быть необратимым [26].

Ишемия и инфаркт миокарда. В крупнейшем рандомизированном исследовании GALA частота инфаркта миокарда в группе РА составила 0,5% против 0,2% в группе ОА (различие статистически незначимо) [5]. R. B. Grobбен и соавт. (2016) выявили, что у 15,1% пациентов, которым была выполнена КЭЭ под ОА, отмечалось повышение уровня тропонина I в первые трое суток после операции, а инфаркт миокарда в первые 30 дней развился у 3,6% [28]. Таким образом, клинически подтвержденный инфаркт миокарда наблюдался лишь у 23,5% пациентов с повышенным уровнем тропонина I после операции под ОА [28]. J. Pereira-Macedo и соавт. (2019) выявили, что у 15,3% пациентов, оперированных под РА в объеме КЭЭ, встречается повышение тропонина I в первые двое суток после операции [29]. В отдаленном периоде наблюдения у пациентов с диагностированным повреждением миокарда после КЭЭ сохранялся высо-

кий риск развития инфаркта миокарда и других серьезных сердечно-сосудистых событий [29]. В более раннем исследовании E. Sbarigia и соавт. (1999) интраоперационно проводили мониторинг ST-сегмента в 12 отведениях электрокардиограммы. В общей выборке явления ишемии миокарда были обнаружены у 18% пациентов, оперированных под РА, и у 23% пациентов, оперированных под ОА (разница незначимая) [22]. При выделении подгрупп в зависимости от наличия/отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) и вида анестезии (РА или ОА), наиболее часто явления ишемии миокарда встречались в подгруппе ИБС-ОА (83%). Это может свидетельствовать о предпочтении использования РА при КЭЭ у пациентов высокого кардиального риска [22].

Осложнения РА. Осложнения РА развиваются у 0–4,4% пациентов [5, 7, 15]. Наиболее опасны осложнения, связанные с введением местного анестетика в просвет сосуда, вызывающие системные токсические реакции (вплоть до генерализованных судорог, комы, рефрактерной асистолии). Дыхательные нарушения могут развиваться в результате непреднамеренной блокады диафрагмального или возвратного гортанного нервов. Односторонняя блокада диафрагмального нерва является частым осложнением анестезии глубокого шейного сплетения (55–80%), но протекает, как правило, бессимптомно [15]. Клинически значимые дыхательные нарушения (полный паралич диафрагмы, асфиксия), могут возникать в случае наличия предшествующего пареза контралатерального диафрагмального или возвратного гортанного нервов [7]. Среди сердечно-сосудистых осложнений РА возможно возникновение гипертонического криза, ангинозного приступа, тахи- и брадиаритмий [5]. Развитие осложнений РА ставит мультидисциплинарную команду перед непростым выбором — осуществить конверсию на ОА и выполнить запланированную операцию или отложить оперативное вмешательство. Решение принимается в каждом случае индивидуально, но всегда коллегиально.

В одном из последних систематических обзоров с мета-анализом, выполненном A. Narky и соавт. (2020), сравнивались две большие выборки пациентов, оперированных под РА ($n=26094$) и ОА ($n=126282$), в которые были включены как когортные (проспективные и ретроспективные), так и рандомизированные контролируемые исследования [30]. Сравнительный анализ продемонстрировал значимые преимущества РА практически по всем позициям: неврологические и сердечно-сосудистые осложнения, длительность пребывания в отде-

лении реанимации и стационаре, а главное — летальность. Однако при отдельном сравнении РА ($n=1987$) и ОА ($n=1969$) у пациентов, включенных только в рандомизированные контролируемые исследования, значимой разницы получено не было ни по одной позиции [30].

В мировой литературе мы не обнаружили крупных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих разные виды анестезии для выполнения КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Наше предпочтение РА при выполнении КЭЭ у пациентов в острейшем (до 72 часов) и остром (до 28 суток) периодах ишемического инсульта обусловлено следующими соображениями. Основным преимуществом РА является возможность проведения динамического нейромониторинга во время всей операции. В случае ухудшения исходного неврологического дефицита или развития нового, данное осложнение диагностируется незамедлительно и вовремя принимаются необходимые меры для коррекции лечебной тактики. Как указывал M. D. Stoneham (2015), наблюдение за пациентом, бодрствующим во время пережатия ВСА, является наиболее надежным методом оценки его неврологического статуса [7]. В случае ОА, интраоперационный повторный инсульт может быть диагностирован только после восстановления сознания и экстубации трахеи, с потерей драгоценного времени.

Вторым преимуществом РА является снижение частоты применения ВВШ, который может являться дополнительным фактором риска ишемических церебральных осложнений во время операции.

Третьим преимуществом РА, по нашему мнению, является возможность выполнения экстренной ревизии зоны операции в первые 6–8 часов после КЭЭ без использования дополнительной анестезии, что бывает крайне важно в случае развития местных послеоперационных осложнений (гематома шеи, кровотечение, тромбоз артерии).

Ограничения исследования

1. Не использовали рандомизацию для равномерного и случайного распределения пациентов между группами РА и ОА. Вид анестезии определяли в каждом случае индивидуально, с учетом пожеланий сосудистого хирурга, анестезиолога и пациента.

2. В силу объективных причин исследование не могло быть проведено вслепую — вся мультидисциплинарная команда врачей и сами пациенты точно знали о виде анестезии.

3. На основании многолетнего опыта работы в каротидной хирургии у исследователей сформировалось явное предпочтение методу РА.

Заключение

Данное пилотное исследование продемонстрировало безопасность РА для выполнения КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. РА позволяет наиболее полноценно контролировать и оценивать на-

рушенный неврологический статус больного во время операции. Для сравнения эффективности РА и ОА при КЭЭ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Литература

- Mracek J., Kletecka J., Mork J., Stepanek D., Dostal J., Mrackova J., Priban V. Indications for general versus local anesthesia during carotid endarterectomy. *Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2019; 80 (4): 250–254. DOI: 10.1055/s-0039-1678601. PMID: 30887487.
- Симонов О.В., Тюрин И.Н., Прямыков А.Д., Миронков А.Б. Выбор метода анестезии при каротидной эндартерэктомии (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 95–113. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-95-113. [Simonov O.V., Tyurin I.N., Pryamikov A.D., Mironov A.B. The choice of the type of anesthesia for carotid endarterectomy (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2018; 14 (6): 95–113. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-95-113].
- Осипенко Д.В., Марочков А.В. Общая комбинированная анестезия в сочетании с блокадой поверхностного шейного сплетения при операциях на сонных артериях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 47–52. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-47. [Osipenko D.V., Marochkov A.V. General combined anesthesia in combination with superficial cervical plexus block during carotid artery surgery. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 47–52. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-47].
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российская Федерация; 2013: 1–70. URL: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf. [National guidelines for management of patients with diseases of brachiocephalic arteries. Russian Federation; 2013: 1–70. (in Russ.). URL: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf].
- GALA Trial Collaborative Group. Lewis S.C., Warlow C.P., Bodenham A.R., Colam B., Rothwell P.M., Torgerson D., Dellagrammaticas D., Horrocks M., Liapis C., Bannan A.P., Gough M., Gough M.J. General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9656): 2132–2142. DOI: 10.1016/S0140-6736 (08)61699-2. PMID: 19041130.
- Macfarlane A.J.R., Vlassakou K., Elkassabany N. Regional anesthesia for vascular surgery: does the anesthetic choice influence outcome? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019; 32 (5): 690–696. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000781. PMID: 31415047.
- Stoneham M.D., Stamou D., Mason J. Regional anaesthesia for carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*. 2015; 114 (3): 372–383. DOI: 10.1093/bja/aeu304. PMID: 25173766.
- Ericsson A., Hult C., Kumlien C. Patients' experiences during carotid endarterectomy performed under local anesthesia. *J Perianesth Nurs*. 2018; 33 (6): 946–955. DOI: 10.1016/j.jopan.2017.09.011. PMID: 30449443.
- Licker M. *Eur J Anaesthesiol*. 2016; 33 (4): 241–243. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000376. PMID: 26928169.
- Szabó P., Mayer M., Horváth-Szalai Z., Tóth K., Márton S., Menyhei G., Sinay L., Molnár T. Awake sedation with propofol attenuates intraoperative stress of carotid endarterectomy in regional anesthesia. *Ann Vasc Surg*. 2020; 63: 311–318. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.06.047. PMID: 31563659.
- Gough M.J. The GALA Trial — a summary of the findings. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 36 (5): 505–506. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.09.001. PMID: 18815058.
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 688. ISBN 978-5-9704-4405-4. [Gusev E.I., Kononov A.N., Gekt A.B. Neurology. National manual. Compendium. M.: GEOTAR-Media; 2018: 688. ISBN 978-5-9704-4405-4].
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50 (12): e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211. PMID: 31662037.
- Adams Jr H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
- Rössel T., Uhlig C., Pietsch J., Ludwig S., Koch T., Richter T., Spieth P.M., Kersting S. Effects of regional anesthesia techniques on local anesthetic plasma levels and complications in carotid surgery: a randomized controlled pilot trial. *BMC Anesthesiol*. 2019; 19 (1): 218. DOI: 10.1186/s12871-019-0890-8. PMID: 31771512.
- Zeidan A., Hayek F. Nerve stimulator-guided cervical plexus block for carotid endarterectomy. *Anaesthesia*. 2007; 62 (3): 299–300. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05017.x. PMID: 17300326.
- Chongruksut W., Vaniyapong T., Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6: CD000190. DOI: 10.1002/14651858. CD000190.pub3. PMID: 24956204.
- Guay J. Regional anesthesia for carotid surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21 (5): 638–644. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328308bb70. PMID: 18784492.
- Pasin L., Nardelli P., Landoni G., Cornero G., Magrin S., Tshomba Y., Chiesa R., Zangrillo A. Examination of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2015; 62 (3): 631–634.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.03.074. PMID: 26141693.
- Forssell C., Takolander R., Bergqvist D., Johansson A., Persson N.H. Local versus general anaesthesia in carotid surgery. A prospective, randomised study. *Eur J Vasc Surg*. 1989; 3 (6): 503–509. DOI: 10.1016/S0950-821X (89)80124-0. PMID: 2696648.
- Rocha-Neves J.M., Pereira-Macedo J., Dias-Neto M.F., Andrade J.P., Mansilha A.A. Benefit of selective shunt use during carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Vascular*. 2020; 28 (5): 505–512. DOI: 10.1177/1708538120922098. PMID: 32356684.
- Sbarile E., DarioVizza C., Antonini M., Speziale F., Maritti M., Fiorani B., Fedele F., Fiorani P. Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial. *J Vasc Surg*. 1999; 30 (1): 131–138. DOI: 10.1016/S0741-5214 (99)70185-0. PMID: 10394163.
- Закиржанов Н.Р., Комаров Р.Н., Халилов И.Г., Баязова Н.И., Евсеева В.В. Сравнительный анализ безопасности выполнения каротидной эндартерэктомии в острейший и острый периоды ишемического инсульта. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021; 27 (1): 97–106. DOI: 10.33529/ANGIO2021103. [Zakirzhanov N.R., Komarov R.N., Khalilov I.G., Baiazova N.I., Evseeva V.V. Comparative analysis of safety of carotid endarterectomy performed in the acute and acute periods of ischemic stroke. *Angiology and vascular surgery/ Angiol Sosud Khir*. 2021; 27 (1): 97–106. (in Russ.). DOI: 10.33529/ANGIO2021103. PMID: 33825735].
- Orlický M., Hrbáč T., Sameš M., Vachata P., Hejčl A., Otáhal D., Havelka J., Netuka D., Herzig R., Langová K., Školoudík D. Anesthesia type determines risk of cerebral infarction after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2019; 70 (1): 138–147. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.066. PMID: 30792052.
- Davies M.J., Silbert B.S., Scott D.A., Cook R.J., Mooney P.H., Blyth C. Superficial and deep cervical plexus block for carotid artery surgery: a prospective study of 1000 blocks. *Reg Anesth*. 1997; 22 (5): 442–446. DOI: 10.1016/S1098-7339 (97)80031-4. PMID: 9338906.
- Grieff A.N., Dombrowskiy V., Beckerman W., Ventarola D., Truong H., Huntress L., Rahimi S. Anesthesia type is associated with decreased cranial nerve injury in carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2021; 70: 318–325. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.12.033. PMID: 31917229.
- Batra A.P.S., Mahajan A., Gupta K. Marginal mandibular branch of the facial nerve: an anatomical study. *Indian J Plast Surg*. 2010; 43 (1): 60–64. DOI: 10.4103/0970-0358.63968. PMID: 20924452.
- Grobben R.B., Vrijenhoek J.E.P., Nathoe H.M., Den Ruijter H.M., van Waes J.A.R., Peelen L.M., van Klei W.A., de Borst G.J. Clinical relevance of cardiac troponin assessment in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 51 (4): 473–480. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.09.023. PMID: 26553374.
- Pereira-Macedo J., Rocha-Neves J.P., Dias-Neto M.F., Andrade J.P.V. Prognostic effect of troponin elevation in patients undergoing carotid endarterectomy with regional anesthesia — a prospective study. *Int J Surg*. 2019; 71: 66–71. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.09.015. PMID: 31542388.
- Harky A., Chan J.S.K., Kot T.K.M., Sanli D., Rahimli R., Belamiric Z., Ng M., Kwan I.Y.Y., Bithas C., Makar R., Chandrasekar R., Dimitri S. General anesthesia versus local anesthesia in carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34 (1): 219–234. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.029. PMID: 31072705.

Поступила 06.06.2022
Принята в печать 18.11.2022

Выбор целевого среднего артериального давления у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком

А. А. Клеузович*, В. В. Казеннов, А. Н. Кудрявцев,
А. В. Гейзе, Г. П. Плотников, А. А. Алексеев

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России
Россия, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Для цитирования: А. А. Клеузович, В. В. Казеннов, А. Н. Кудрявцев, А. В. Гейзе, Г. П. Плотников, А. А. Алексеев. Выбор целевого среднего артериального давления у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 12–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-12-21> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Артем Александрович Клеузович, akleuzovich@gmail.com

Резюме

Для тяжелообожженных пациентов существует проблема диагностики как сепсиса, так и септического шока. Важное место имеют методы мониторинга, позволяющие своевременно диагностировать развитие органной дисфункции. Скорость клубочковой фильтрации с параметрами центральной гемодинамики может быть рассмотрена в составе комплексного мониторинга эффективности терапии септического шока.

Цель. Определение взаимосвязи целевого среднего артериального давления с параметрами скорости клубочковой фильтрации при лечении тяжелообожженных пациентов с септическим шоком.

Материалы и методы. В исследование включили 158 тяжелообожженных пациентов с септическим шоком — 121 представляли ретроспективную историческую группу, 37 пациентов — проспективную. Основными критериями эффективности лечения являлись показатели 28-дневной и госпитальной летальности.

Результаты. У больных на проспективном этапе исследования 28-дневная летальность снизилась до 16,2% по сравнению с 33,9% в ретроспективной группе, и госпитальная — до 29,7% по сравнению с 42,1%, соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Включение в комплексную интенсивную терапию пациентов с тяжелой ожоговой травмой при развитии септического шока расширенного гемодинамического и метаболического (оценка почечной функции) мониторинга позволяет целенаправленно корректировать инфузионную терапию и обеспечить более раннее начало экстракорпоральной гемокоррекции, что, в свою очередь, обеспечивает лучшую выживаемость больных.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; ожоги; центральная гемодинамика; гемодинамический мониторинг; инфузионная терапия; вазопрессоры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selection of Target Mean Arterial Pressure in Severely Burned Patients with Septic Shock

Artem A. Kleuzovich*, Vladimir V. Kazyonov, Anton N. Kudryavtsev,
Anton V. Geyze, Georgiy P. Plotnikov, Andrey A. Alekseyev

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation
27 Bolshaya Serpuhovskaya Str., 115093 Moscow, Russia

Summary

The timely diagnosis of both sepsis and septic shock can be challenging in severely burned patients. Monitoring methods providing early diagnosis of organ dysfunction development are of great importance. Assessment of the glomerular filtration rate with central hemodynamic parameters can be considered as a component of comprehensive monitoring of effectiveness of septic shock therapy.

Aim: to determine the relationship between the target mean arterial pressure and glomerular filtration rate parameters in the treatment of severely burned patients with septic shock.

Material and methods. 158 severely burned patients with septic shock were included in the study, of them 121 patients represented a retrospective historical group, and 37 patients constituted a prospective group. The main criteria of treatment efficacy were 28-day and hospital mortality.

Results. In the patients of prospective group, 28-days mortality decreased down to 16.2% compared with 33.9% in the retrospective group, and hospital mortality dropped down to 29.7% vs 42.1%, respectively ($P < 0.05$).

Conclusion. Extended hemodynamic and metabolic (renal function assessment) monitoring of intensive therapy of severely burned patients with septic shock helps targeted adjustment of fluid therapy and provides earlier beginning of extracorporeal blood therapy thus favoring better survival rate.

Keywords: *sepsis; septic shock; burns; central hemodynamics; hemodynamic monitoring; fluid therapy; vasopressors*

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

В современной классификации септический шок характеризуется циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, повышением концентрации лактата более 2 ммоль/л (несмотря на адекватную инфузию), и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. [1]. Кроме того, комплекс мероприятий интенсивной терапии, предложенный E. Rivers с коллегами [2], направленных на оптимизацию доставки кислорода (увеличение производительности сердца, повышение оксигенации и концентрации гемоглобина, в зависимости от клинических условий) с четкими целями и алгоритмом мониторинга способствовал существенному снижению летальности: 44,3 против 56,9%.

В то же время ряд исследователей показали, что стартовые показатели сократительной функции миокарда были удовлетворительными (систолическую дисфункцию отмечали лишь у 20% больных), а негативно реагируют на инфузию пациенты с диастолической дисфункцией (50%) [3–7] — и в этих случаях любой объем внутривенно введенной жидкости может оказаться избыточным, а программа инфузионной терапии будет рассматриваться как агрессивная, провоцирующая усугубление диастолической дисфункции [8]. При этом отмечено влияние повышенного венозного давления на функцию почек за счет снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что, безусловно, прямо или косвенно усугубляет органную дисфункцию [9, 10]. В концепции «трех ударов» при септическом шоке [11] только на этапе «первого удара» — при гипотензии, гиповолемии, олигурии — контроль среднего артериального давления, сатурации центрально-венозной крови, темпа диуреза и концентрации лактата эффективно обеспечивают безопасность пациента, отражая адекватность лечения.

В отношении тяжелообожженных больных проблема диагностики как сепсиса, так и септического шока еще более актуальна, чем в других группах пациентов [12]. В ранние сроки от получения ожоговой травмы клинический статус пациента может соответствовать «второму удару» септического шока, что связано как непосредственно с механизмом и тяжестью полученной травмы, так и с синдромом гипергидратации вследствие гиперинфузии. При

этом ранний ожоговый сепсис/септический шок характеризуется крайне тяжелым и часто молниеносным течением с высоким риском летального исхода [13, 14]. Особое значение будут иметь методы мониторинга, позволяющие точно и специфично диагностировать причины нарушения органной перфузии. Несмотря на все свои недостатки, измерение системного артериального давления остается неотъемлемым компонентом современного комплексного гемодинамического мониторинга — все остальные компоненты, уточняющие дефект тех или иных параметров и их вклад в развитие центральных нарушений гемодинамики, базируются именно на определении системного артериального давления.

Наиболее современные концепции терапии шока, в том числе четырехфазная модель инфузионной терапии при шоке (концепция ROS-D/ROSE: rescue, optimization, stabilization, de-escalation), предлагающая фазовый подход к гемодинамическому контролю с последовательным включением в комплексное мониторирование гемодинамических нарушений с помощью эхокардиографии, дуплексного сканирования органного кровотока, постоянного исследования лактата крови и сатурации центрально-венозной крови, а также специфических волевических измерений, все-таки исходно базируются на измерении показателей кровяного давления [15–17].

Введены предпосылки индивидуализации представлений о приемлемых уровнях системного давления крови в разных группах пациентов, например, у пациентов с септическим шоком и исходной артериальной гипертензией рекомендуется поддерживать более высокие показатели артериального давления [18]. Обнаружено, что при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/м² риск смерти от сердечно-сосудистой недостаточности повышается в несколько раз по сравнению с таковым при показателях в интервале от 75 до 60 мл/мин/м² [17, 19, 20]. Включение контроля СКФ в комплексный мониторинг эффективности терапии септического шока позволяет, кроме всего прочего, персонализировать оптимальные показатели гемодинамики в каждом конкретном случае [21, 22].

Цель исследования — определение взаимосвязи целевого среднего артериального давления с параметрами скорости клубочковой фильтрации при лечении тяжелообожженных пациентов с септическим шоком.

Материал и методы

Выполнили одноцентровое скрининговое исследование у 328 пациентов с ожоговой травмой, проходивших лечение в отделе термических поражений НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в 2011–2021 гг., включающее ретроспективный анализ историй болезни 277 пациентов за период 2011–2017 гг., проспективное исследование у 51 пациента в период 2018–2021 гг. Критериями включения служили: наличие септического шока (РАСХИ 2004, «SSC 2008» — в ретроспективной группе 2012–2016 гг. и РАСХИ 2016, «Сепсис 3» — в проспективной [1, 23–26]); данных гемодинамического мониторинга; показателей концентрации лактата; темпа диуреза; биохимического исследования суточной мочи; биомаркеров генерализации инфекционного процесса; сведений о проводимом лечении и его эффектах. Критериями исключения были возраст < 18 лет, отсутствие вышеперечисленных данных, наличие артериальной гипотензии при инфузионной терапии и применении катехоламинов на момент скрининга. В соответствии с заявленными критериями в исследование включили 158 пациентов (121 — в ретроспективной и 37 — в проспективной группах).

При этом ход анализа потребовал выделения подгруппы пациентов, исходно имевших артериальную гипертензию (подгруппа АртГипер). На момент включения в исследование они значительно отличались от остальных пациентов в группе без артериальной гипертензии как более возрастные (60,3 и 57,0 лет, соответственно).

Пациентов на проспективном этапе лечения в соответствии с данными гемодинамического мониторинга и результатами ретроспективного этапа исследования разделили на три подгруппы: с вазоплегическим типом нарушения гемодинамики ($n=30$),

вазоплегически-гиповолемическим ($n=4$) и с кардиомиопатическим типом ($n=2$).

Подавляющее большинство больных, 151 (95,6%), пострадали от ожогов пламенем и имели ожоги на площади поверхности тела более 30%. У 7 (4,4%) имела место общая электротравма в сочетании с термическим поражением кожных покровов пламенем Вольтовой дуги. Термоингаляционную травму диагностировали у 38 (24,1%) пациентов. Общую тяжесть состояния больных при переводе в отделение реанимации оценивали с использованием шкалы степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3 [27, 28], прогноз летальности достигал уровня 73,55 ($\pm 11,2$)% в ретроспективной группе и 74,6 ($\pm 5,8$)% в проспективной (табл.).

Ввиду того, что материалы в группах накапливали и систематизировали в разные временные периоды, основываясь на различных руководствах по лечению сепсиса и при различных терапевтических целях, однородность групп не имела исследовательской ценности при сравнительном анализе. Тогда как результаты лечения оценивали по универсальным критериям на основании показателя летальности на фоне общности тяжести основной патологии.

В большинстве случаев, у 76,9% пациентов, источником септического шока выступала раневая инфекция. Пневмониогенный сепсис имел место в 23,1% случаях. Инфекционный характер осложнений определяли типичными клиническими признаками, характерными для системного ответа на воспаление. Дополнительно имели данные о существенном увеличении биомаркеров инфекционного процесса — увеличении концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (табл.).

Всем пациентам проводили комплексную интенсивную терапию, соответствующую актуальным на тот момент международным и отечественным рекомендациям профессиональных медицинских

Общая характеристика пациентов и исходные критерии инфекционного процесса.

Показатели	Значения показателей в группах	
	Ретроспективная, $n=121$	Проспективная, $n=37$
Пол (м/ж), n	69/52	18/19
Возраст, лет	58 $\pm$ 15,7	51 $\pm$ 11,3
Индекс Франка, ед (min–max)	94 (83–188)	91 (76–179)
Повреждения кожи, мягких тканей, n	93	36
Повреждения органов грудной полости, n	28	1
ХСН, NYHA II–III, n (%)	6 (4,9)	8 (21,6)
ХДН II–III степени, n (%)	4 (3,3)	1 (2,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (35,5)	8 (21,6)
Инсулинозавис. сахарный диабет, n (%)	16 (13,2)	3 (8,1)
Ожирение, n (%)	13 (10,7)	8 (21,6)
Шкала SOFA (баллы)	8,5 $\pm$ 1,9	9,3 $\pm$ 0,7
Шкала SAPS 3, %	73,55 ($\pm 11,2$)	74,6 ($\pm 5,8$)
ЧСС, уд/мин	112,4 (94; 143) SD 17,5	116,5 (42; 139) SD 13,1
Т тела, °C	38,4 (35,4; 38,9) SD 2,3	38,6 (35,1; 39,4) SD 1,4
ПКТ, нг/мл	14,2 (2,4; 97,4) SD 17,1	13,2 (1,7; 43,2) SD 12,1
CRP, мг/л	256,5 (53,6; 413) SD 62,4	356,5 (43,2; 489) SD 41,4
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	17,2 (2,7; 49,6) SD 8,3	24,2 (3,2; 39,7) SD 6,4
Нейтрофилы, %	25,3 (13; 43) SD 8,3	23,6 (9,7; 42,8) SD 7,2

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХДН — хроническая дыхательная недостаточность; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; SAPS — Simplified Acute Physiology Score. ЧСС — частота сердечных сокращений; Т — температура; ПКТ — прокальцитонин; CRP — С-реактивный белок. Данные последних 6-и строк представили в виде M (min; max).

сообществ по лечению септического шока и коррекции органной дисфункции — искусственную вентиляцию легких, инфузионно-трансфузионную терапию, вазопрессорную поддержку, введение антикоагулянтов. Антимикробные препараты назначали в зависимости от исходных эпидемиологических данных эмпирически или целенаправленно при подтверждении инфекционного характера системного воспалительного ответа по данным положительных микробиологических исследований отделяемого из предполагаемого очага инфекции (тканевые биоптаты, отделяемое дыхательных путей, выявленная микрофлора в крови).

Проводили комплексный инвазивный мониторинг по технологии PiCCO (Pulsion Medical Systems, Мюнхен, Германия) — регистрировали следующие показатели: значения сердечного индекса (СИ), глобального конечно-диастолического объема (ГКДО); индекса внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ), а также данные общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС). Данные об изменениях гемодинамического профиля с фиксацией термодилуционных кривых обновляли каждые 8 часов на протяжении 72 часов лечения. Нарушения гемодинамики и методы ее коррекции интерпретировали в соответствии с методическими рекомендациями кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета [29].

Оценивали уровень сатурации центрально-венозной крови ($ScvO_2$), концентрацию лактата и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) каждые 4 часа от момента подключения к монитору и первичной оценки типа нарушения кровообращения. Непрерывный контроль респираторной механики и газообмена осуществляли за счет возможностей аппарата искусственной вентиляции легких и модуля газоанализа мониторинговых комплексов. По показателям мониторингового комплекса фиксировали также параметры электрофизиологической деятельности сердца с анализом сердечного ритма и пульсоксиметрии. Биохимическое исследование суточной мочи (каждые 24 часа с момента подключения пациента к мониторинговому комплексу) проводили с целью определения азотистого баланса и контроля натрийуреза в связи с высоким риском развития гипернатриемии и гиперосмолярного синдрома у тяжелообожженных пациентов, а также для контроля гиперметаболизма. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали ретроспективно на основании данных измерения клиренса эндогенного креатинина с использованием результатов биохимического исследования суточной мочи по методу Реберга–Тареева [30, 31].

Вывод о стабилизации гемодинамики делали на основании достижения показателей среднего артериального давления (САД), достаточного для обеспечения скорости клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/м². Если данного показателя не удавалось

достичь к 12–24 часам наблюдения (вне зависимости от соответствующих показателей гемодинамики) больным начинали заместительную почечную терапию в режиме продленной вено-венозной гемо(диа)фильтрации (доза из расчета 20–35 мл/кг/час). Основные клиничко-лабораторные параметры в проспективной группе регистрировали в соотношении с этапами получения данных на ретроспективном этапе. В качестве основных критериев эффективности при сравнении терапевтических программ на ретроспективном и проспективном этапах избрали 28-дневную и госпитальную летальность.

Для регистрации полученных результатов использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Характер распределения данных определяли на основании теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения для анализа и представления использовали показатели средних значений (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений (SD — standard deviation). Если распределение оказывалось отличным от нормального, использовали моду Md и 25–75-й перцентили. В соответствии с типом распределения данных для определения различий между независимыми группами использовали *t*-тест для независимых выборок, в качестве непараметрической альтернативы ему применяли *U*-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney *U* Test). При необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли *t*-критерий для зависимых выборок, с непараметрической альтернативой, при необходимости в виде критерия Вилкоксона для зависимых переменных (Wilcoxon Matched Pairs Test). При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

В ретроспективной группе больных включали в исследование в соответствии с принятыми на тот момент критериями диагностики септического шока, и все включенные в исследование имели исходно низкие показатели среднего артериального давления (в среднем, менее 60 мм рт. ст.). При этом отмечали удовлетворительные показатели производительности сердца со средними значениями индекса ударного объема более 50 мл/м² (сердечного индекса — до 4,1 л/мин/м²), концентрация лактата в артериальной крови составляла более 2 ммоль/л, средние показатели сатурации центрально-венозной крови не превышали 61,8%, а значения индекса глобального конечно-диастолического объема достигали 1000 мл/м². Индекс внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) составил более 12 мл/кг. На стартовом этапе у подавляющего большинства больных регистрировали резкое снижение показателей ин-

декса общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС), которые оказались значимо ниже показателя $1000 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5} / \text{м}^2$. Общий объем внутривенно введенной жидкости к этому моменту (за период в 60–120 минут от момента обнаружения артериальной гипотензии) составил 1105,6 (SD 210,4) мл. Средняя доза вазопрессорной поддержки норадреналином составила 0,19 мкг/кг/мин (SD 0,39). На ретроспективном этапе оценку почечной функции на основании скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по данным биохимического анализа суточной мочи через 24 часа от момента поступления больных в отделение реанимации. Восстановление темпа диуреза и удовлетворительные показатели СКФ отметили у 77 пациентов. В ходе линейного регрессионного анализа зависимости темпа диуреза и среднего артериального давления при достижении СКФ $> 60 \text{ мл/мин/м}^2$ у пациентов ретроспективной группы выявили положительную корреляцию с коэффициентом $R=0,81$. Примечательно, что показатель среднего артериального давления, при котором отметили восстановление соответствующего СКФ, у больных с артериальной гипертензией (подгруппа АртГипер) были значимо выше 75,2 (SD 13,4) мм рт. ст. против 68,8 (SD 11,3) мм рт. ст. Более высоким оказался и темп диуреза (рис. 1). Значимых отличий в дозировках норадреналина не обнаружили.

К концу первых суток наблюдения у пациентов с удовлетворительными показателями СКФ отмечали нормализацию как волюметрических, так и динамических показателей центральной гемодинамики. Максимальное значение среднего артериального давления, при котором восстановилась удовлетворительная почечная функция, составило 87,9 мм рт. ст. Показатели же среднего артериального давления и общего сосудистого сопротивления оказались значимо выше по сравнению со стартовыми параметрами. Существенных различий параметров центральной гемодинамики (СИ, ИОПСС, ЦВД, ВУО, ИВГОК, ИВСВЛ) между пациентами с артериальной гипертензией и без нее в ретроспективной группе не выявили. Органная дисфункция у них разрешалась с практически полным восстановлением утраченных жизненно-важных функций на 5–7-й день наблюдения.

У остальных пациентов (44 (39,6%) человека) почечная функция не восстановилась к первым суткам наблюдения. В период от 24

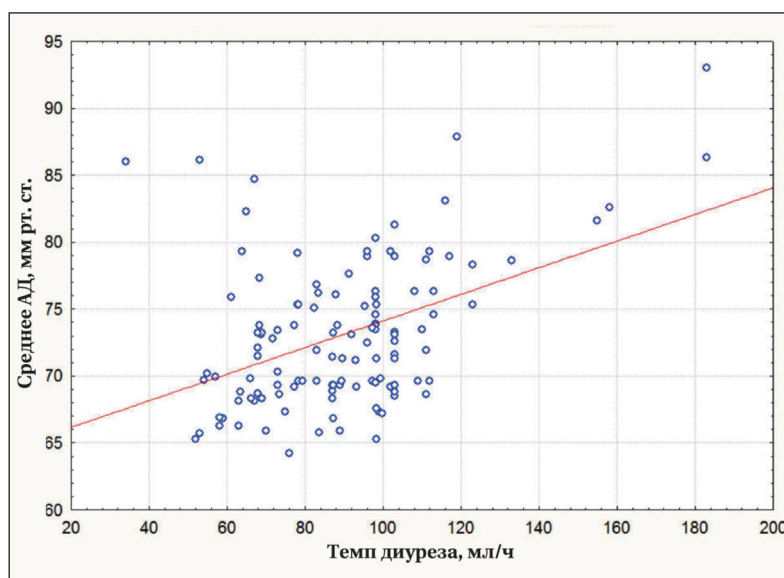


Рис. 1. Линейный регрессионный анализ зависимости темпа диуреза и САД при достижении СКФ $> 60 \text{ мл/мин}$ в общей когорте пациентов.

до 48 часов лечения им была начата почечная заместительная терапия (среднее время ее начала — 26,4 часа от момента диагностирования септического шока), в соответствии с принятым на тот момент в отделении регламентом. Всем больным проводили продленную вено-венозную гемо(диа)фильтрацию (доза из расчета 20–35 мл/кг/час) с положительным клиническим эффектом у 36 пациентов, проявившимся относительной стабилизацией гемодинамических показателей и респираторного статуса в период от 48 до 72 часов лечения.

У 8 пациентов ретроспективной группы не удалось достичь показателей среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. Артериальная гипоксемия у этих пациентов носила более выраженный характер со снижением индекса оксигенации до 142,32 (SD 12,05) мм рт. ст. Индекс глобального конечно-диастолического объема при этом не превышал 700 мл/м^2 , а ИВСВЛ — 10 мл/кг, вариабельность ударного объема достигала 23% (SD 3,9%). Все эти пациенты в течение первого часа пребывания в отделении получили инфузионную терапию в среднем объеме 1000 мл кристаллоидных растворов в связи с актуальными на тот момент принципами ранней целенаправленной терапии стабилизации гемодинамики. Последующие показатели сердечного индекса оставались крайне низкими, а индекс общего периферического сопротивления во всех случаях превышал показатель $2000 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5} / \text{м}^2$. Индекс сократимости левого желудочка не достигал 1000 мм рт. ст. Данные показатели являлись основанием для назначения таким больным добутина в дозах от 2,5 до 11 мкг/кг/мин на фоне вазопрес-

сорной поддержки (норадреналин до 3 мкг/кг/мин). Несмотря на последующее статистически значимое увеличение сердечного индекса, уменьшение выраженности артериальной гипоксемии, снижение лактата (в том числе и на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации), у этих больных отмечали рост ИВСВЛ до 14,7 (SD 0,24) мл/кг и повышение ЦВД до 15,68 (SD 1,6) мм рт. ст. В динамике наблюдения сохранялся низкий глобальный конечно-диастолический объем, высокая вариабельность ударного объема, отмечали существенный рост индекса общего периферического сопротивления сосудов. При этом статистически значимого прироста артериального давления не регистрировали. Содержание лактата оставались высоким. Все больные, имевшие подобные особенности гемодинамического профиля, умерли. Средние показатели СКФ у этих пациентов не превышали 4,3 (SD 16,8) мл/мин/м².

Всего в ретроспективной группе к 28-му дню лечения умер 41 (33,9%), пациент общая госпитальная летальность составила 42,1%. Показатели среднего артериального давления у выживших пациентов оказались значимо выше, чем у умерших больных (75,2 (SD 4,8) мм рт. ст. против 68,01 (SD 7,3) мм рт. ст. при $p < 0,001$).

У пациентов на проспективном этапе лечения наиболее часто наблюдали вазоплегический тип нарушения гемодинамики ($n=30$). Основой терапевтической стратегии у таких больных являлось назначение норадреналина в средних дозировках 0,12 (SD 0,36) мкг/кг/мин, оказавшихся незначимо ниже средних дозировок норадреналина у пациентов ретроспективной группы с вазоплегическим типом кровообращения. Инфузионную терапию в рамках программы раннего целенаправленного лечения септического шока не проводили ввиду удовлетворительных волюметрических показателей преднагрузки.

У четырех больных наблюдали вазоплегически-гиповолемические нарушения. Все эти пациенты в ходе теста увеличения преднагрузки с пассивным подъемом нижних конечностей (passive leg raising test) имели прирост ударного объема более 15% и положительно ответили на проведение инфузионной терапии. При этом общий объем инфузионной терапии за первые 24 часа наблюдения у пациентов на проспективном этапе оказался значимо ниже, чем в ретроспективной группе (1605,8 мл и 2046,9 мл, соответственно, при $p=0,027$) (рис. 2).

Двое пациентов, включенных в исследование на проспективном этапе, имели гемодинамический профиль, соответствующий кардиомиопатическому типу. Они исходно отличались

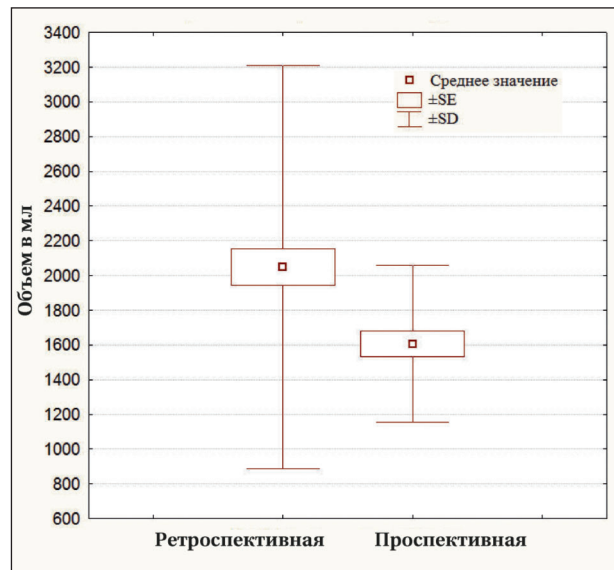


Рис. 2. Сравнение объемов инфузионной терапии за первые 24 часа лечения в ретроспективной и проспективной группах.

наличием артериальной гипертензии (подгруппа АртГипер) и атеросклеротическим поражением сосудов почек, сердца, головного мозга.

У одной пациентки в ходе динамического наблюдения выявили развитие артериального тромбоза в бассейне верхнебрыжеечной артерии, разрешенного в ходе эндоваскулярного вмешательства. Течение септического шока у данных пациентов имело рефрактерный характер, они не ответили приростом производительности сердца в ходе теста с пассивным подъемом нижних конечностей. В качестве дополнительных средств коррекции гемодинамики к стандартным дозам норадреналина и добутамина эти пациенты получали инфузию гидрокортизона до 200 мг в сутки.

У всех пациентов в ходе проспективного этапа исследования каждые 4 часа наблюдения определяли скорость клубочковой фильтрации. К 12 часам исследования удовлетворительных показателей СКФ удалось добиться у 22 (59,5%) пациентов. При этом в зависимости от типа гемодинамики использовали различные терапевтические стратегии до достижения удовлетворительных показателей среднего артериального давления. САД повышали с учетом полученных на ретроспективном этапе данных. Среднее значение САД у больных без артериальной гипертензии оказалось 80,7 (SD 10,4) мм рт. ст., у больных с исходной артериальной гипертензией (подгруппа АртГипер) — 82,4 (SD 9,7) мм рт. ст. (различия статистически не значимые $p \geq 0,05$). У одного пациента из подгруппы АртГипер нормализации СКФ удалось добиться при САД 101 мм рт.ст. При этом у пациентов из подгруппы АртГипер оказались

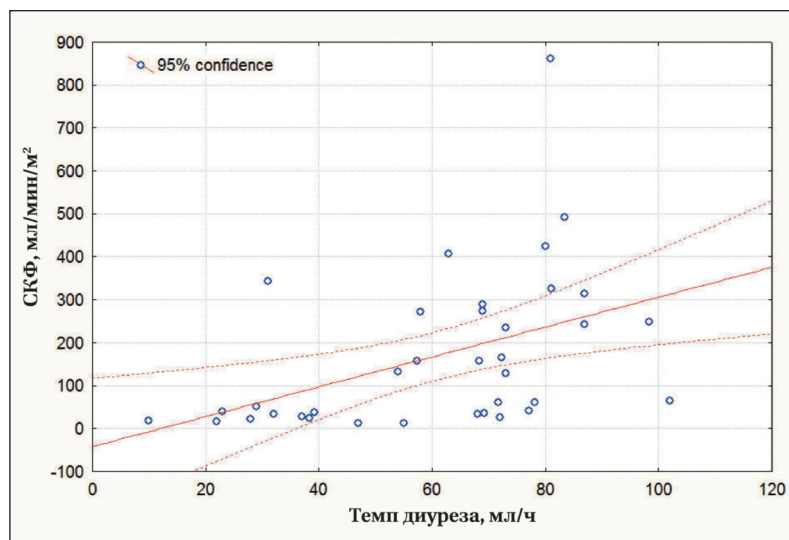


Рис. 3. Коэффициент парной корреляции между показателями СКФ и темпа диуреза у пациентов на проспективном этапе лечения.

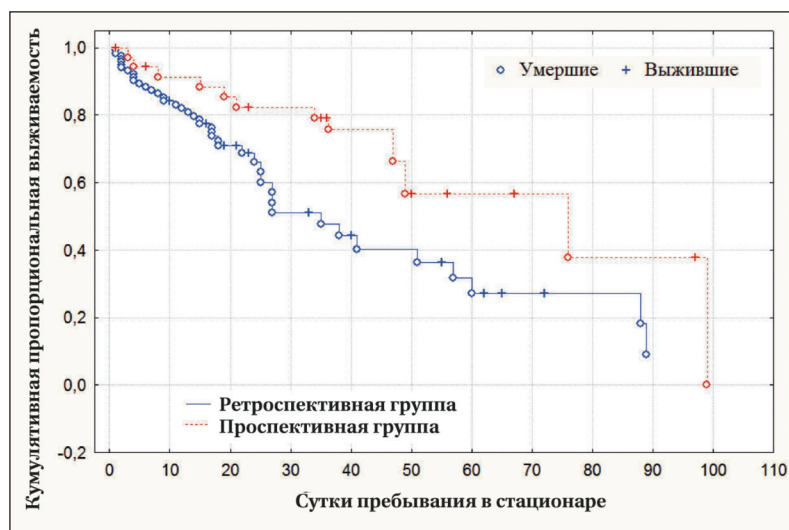


Рис. 4. Кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов по Каплану–Майеру у пациентов в ретроспективной и проспективной группах.

значимо более высокие показатели индекса общего периферического сопротивления сосудов, а вот индекс внесосудистой воды в легких оказался меньше. С учетом данных ретроспективного этапа дальнейшее повышение среднего артериального давления не имело клинической перспективы в отношении восстановления адекватной почечной функции. При этом, как и у пациентов ретроспективной группы, отмечали наличие слабой положительной корреляции между показателями темпа диуреза и скорости клубочковой фильтрации (рис. 3).

В согласии с планом исследования, у пациентов с удовлетворительными показателями гемодинамики и темпа диуреза без нормализации СКФ, начинали почечную заместительную

терапию ($n=15$ (40,5%)), в среднем через 12,4 (SD 0,4) часа, что оказалось значимо раньше, чем у пациентов ретроспективной группы. К 72 часам наблюдения положительные клинические эффекты наблюдали у 9 больных, у 6 пациентов (в том числе у 2 с кардиомиопатическим гемодинамическим профилем) течение шока было рефрактерным. Эти пациенты погибли, определив 28-дневную летальность у больных на проспективном этапе в 16,2%, что практически в два раза ниже по сравнению с ретроспективным этапом (33,9%). Госпитальная летальность у пациентов на проспективном этапе оказалась также значимо ниже, всего умерло 11 больных (29,7% vs. 42,1%) (рис. 4).

Обсуждение

В течение последних десятилетий в качестве типичного гемодинамического профиля пациентов с септическим шоком рассматривали вариант его течения с относительной гиповолемией и снижением производительности сердца вследствие недостаточности преднагрузки из-за дистрибуции жидкости в экстравасальное пространство [32–34]. Однако большинство пациентов в исследовании имели признаки гипердинамической реакции сердечно-сосудистой системы в сочетании с резким снижением показателей общего периферического сопротивления сосудов при удовлетворительных значениях преднагрузки.

По мнению отечественных экспертов В. В. Кузькова и М. Ю. Кирова, данный гемодинамический профиль соответствует наиболее типичному варианту течения септического шока [35]. Подобная ситуация, скорее всего, связана с проведением агрессивной инфузионной терапии на всех этапах лечения ожоговой болезни. Она отражает общие представления о патогенетическом лечении ожоговой травмы, особенно на ранних стадиях. Положительный жидкостный баланс — одна из типичных особенностей интенсивной терапии больных с ожогами в этот период [13]. По всей видимости, именно проведение инфузионной терапии в рамках программы раннего целенаправленного лечения септического шока предопределило

более тяжелое клиническое течение пациентов в ретроспективной группе. Этим пациентам не проводили первичную оценку волемического статуса и пробы с повышением преднагрузки, хотя практически у всех отмечали признаки усиления глобальной проницаемости сосудов. На последующих этапах гемодинамического мониторинга закономерно отмечали рост внесосудистой воды в легких и усугубление артериальной гипоксемии. Особенно ярко данные изменения проявились у тех пациентов ретроспективной группы, у которых тип кровообращения мог быть определен как кардиомиопатический-гиподинамический из-за признаков миокардиальной дисфункции с тотальным снижением производительности сердца и ростом общего периферического сопротивления вследствие использования вазопрессоров. На проспективном этапе подобных пациентов классифицировали как не ответивших на пробу с преднагрузкой. При этом у этих пациентов отмечали значимое снижение индекса сократимости левого желудочка (менее 1000 мм рт. ст.), которое расценивали как проявление ассоциированной с сепсисом миокардиальной депрессии, а некоторой стабилизации их состояния достигали при назначении добутамина [36]. Норадреналин во всех случаях использовали как основной вазопрессорный агент. Дозы у большинства больных не превышали 0,5 мкг/кг/мин. Длительность применения норадреналина у пациентов на обоих этапах исследования в среднем составила 2,8 (SD 0,04) дня.

После стабилизации гемодинамики у пациентов с септическим шоком скорость клубочковой фильтрации восстанавливалась при значениях САД, колеблющихся в широком диапазоне от 65 до 101 мм рт. ст. В ходе проспективного этапа исследования подтвердили, что повышение САД более 75 мм рт. ст. может обладать нефропротективными эффектами у пациентов и без исходной артериальной гипертензии. Примечательно, что повышение САД не сопровождалось негативными эффектами норадреналина. В ходе ретроспективного анализа данных отметили, что отсутствие восстановления адекватной почечной функции в первые 24 часа на фоне удовлетворительных показателей гемодинамики не приводило к разрешению почечной недостаточности и в последующие двое суток наблюдения, вне зависимости от повышения артериального давления до пороговых значений. При этом восстановление адекватной почечной функции имело место при значимо более высоких показателях САД. У выживших пациентов показатели среднего артериального давления оказались значимо больше, чем у умерших.

Тяжелообожженные пациенты с исходной артериальной гипертензией в обеих группах восстанавливали адекватные показатели скорости клубочковой фильтрации при уровнях среднего артериального давления значимо более высоких, чем у пациентов с нормальными показателями артериального давления в анамнезе. Существенным явилось обнаружение части больных, тип гемодинамики у которых соответствовал нарушениям с признаками миокардиальной дисфункции. Несмотря на выявленные признаки гиповолемии, данные пациенты негативно отвечали на тест с повышением преднагрузки, а при назначении вазопрессоров — реагировали выраженным повышением индекса общего периферического сопротивления сосудов с еще большим снижением производительности сердца. Восстановления адекватной почечной функции в такой ситуации добиться не удалось. Проведение инфузионной терапии в рамках раннего целенаправленного лечения септического шока без предварительного анализа нарушений гемодинамики в ретроспективной группе приводило к значимому ухудшению состояния пациентов. К сожалению, все пациенты с подобным типом кровообращения погибли, несмотря на дифференцированную терапию выявленных нарушений. По всей видимости, данную реакцию гемодинамики при септическом шоке спровоцировало выраженное атеросклеротическое поражение сосудов.

Закономерности гемодинамических нарушений, выявленные у пациентов в ходе ретроспективного анализа данных, и дифференциация принципов контроля и лечения на проспективном этапе позволили в более ранние сроки определять необходимость проведения заместительной почечной терапии, что совместно с поддержанием оптимального среднего артериального давления определило улучшение результатов лечения.

Заключение

Тяжелообожженные пациенты при развитии септического шока нуждаются в дифференциальном подходе к поддержанию уровня среднего артериального давления с целью обеспечения адекватной перфузии органов и тканей.

Показатель скорости клубочковой фильтрации, регистрируемой по результатам прямой пробы Реберга–Тареева, может служить метаболическим маркером достаточности почечного кровотока.

С целью определения вида терапевтического воздействия, оптимально компенсирующего гемодинамические нарушения при септическом шоке у больных с термической травмой, малоинвазивный мониторинг гемодина-

мики на основании анализа транспульмональной термодилуции может являться методом выбора.

Раннее начало заместительной почечной терапии у больных, не восстановивших адекватную (по показателям уровня скорости клу-

бочковой фильтрации) почечную функцию в течение 24 часов, способствует выживанию пациентов данной группы. Темп диуреза изолированно не всегда является достаточно адекватным маркером почечной перфузии у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком.

Литература

1. Руднов В. А., Кулабухов В. В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (4). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11. [Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2016; 13 (4). (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11].
2. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M., Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169.
3. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N., Landesberg G., Benedetto U., Foex P., Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015; 41(6): 1004–1013. DOI: 10.1007/s00134-015-3748-7. PMID: 25800584.
4. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S., Avidan A., Beeri R., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012; 33(7): 895–903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351. PMID: 21911341.
5. Brown S.M., Pittman J.E., Hirshberg E.L., Jones J.P., Lanspa M.J., Kuttler K.G., Litwin S.E., Grissom C.K. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J*. 2012; 4(1): 8. DOI: 10.1186/2036-7902-4-8. PMID: 22870900.
6. Pieske B., Wachter R. Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23 (4): 340–349. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3283031ab3. PMID: 18520718.
7. Russo C., Jin Z., Homma S., Rundek T., Elkind M.S.V., Sacco R.L., Di Tullio M.R. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(12): 1368–1374. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.042. PMID: 21414533.
8. Сайлауова Р., Садыкова Д., Адильбекова Б. Измерение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии как показатель увеличения кардиоваскулярного риска. *Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление*. 2019; 4: 47–50. [Sailauova R., Sadykova D., Adilbekova B. Measurement of glomerular filtration rate in arterial hypertension as an indicator of increased cardiovascular risk. *Valeology: Health, Illness, Recovery/Valeologiya: Zdorovie, Bolezn, Vyzdorovlenie*. 2019; 4: 47–50. (In Russ.).].
9. Prowle J.R., Kirwan C.J., Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10 (1): 37–47. DOI: 10.1038/nrneph.2013.232. PMID: 24217464.
10. Alvarado Sanchez J.I., Caicedo Ruiz J.D., Diaztagle Fernandez J.J., Zuñiga W.E.A., Ospina-Tascón G.A., Martínez L.E.C. Predictors of fluid responsiveness in critically ill patients mechanically ventilated at low tidal volumes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2021; 11 (1): 28. DOI: 10.1186/s13613-021-00817-5. PMID: 33555488.
11. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W., Malbrain M.L. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012; 2. (Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1. PMID: 22873410.
12. Шлык И.В., Полушин Ю.С., Крылов К.М., Пивоварова Л.П., Ильина В.А. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009; 6 (5): 16–24. eLIBRARY ID: 13758882. [Shlyk I. V., Polushin Yu. S., Krylov K.M., Pivovarova L.P., Ilyina V.A. Sepsis post burn: features of development and early diagnosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2009; 6 (5): 16–24. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13758882].
13. Алексеев А.А., Ушакова Т.А. Ожоговый шок: проблемы остаются. Сб. науч. тр. IV съезда комбустиологов России. 14–16 октября 2013 г. М.; 2013: 40. [Alexeev A.A., Ushakova T.A. Burn shock: problems remain. Coll. Scientif. Papers. IV Congress of kombustologists of Russia. 14–16 October, 2013. M.; 2013: 40. (In Russ.).].
14. Вазина И.Р., Бугров С.Н. Основные причины смерти обожженных в восьмидесятые и девяностые годы двадцатого века. Актуальные проблемы термической травмы. Мат.-лы междунар. конф. 2002; т. 70. [Vazina I.R., Bugrov S.N. The leading causes of death after burn injury in the eighties and nineties of the twentieth century. Actual problems of thermal injury. Mater. international conf. 2002; vol. 70. (In Russ.).].
15. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C.S., Mehta R., Vincent J.-L., Yates D., Kellum J.A., Mythen M.G., Shaw A. D. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014; 113 (5): 740–747. DOI: 10.1093/bja/aeu300. PMID: 25204700.
16. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., De Tavernier B., Van Gaal P.J., Joannes-Boyau O., Teboul J.-L., Rice T.W., Mythen M., Monnet X. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018; 8 (1): 66. DOI: 10.1186/s13613-018-0402-x. PMID: 29789983.
17. Chapalain X., Gargadennec T., Huet O. Fluid balance during septic shock: it's time to optimize. In Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Ed. J.-L.Vincent. 2017: 55–67. Springer.
18. Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., Beale R., Bakker J., Hofer C., Jaeschke R., Mebazaa A., Pinsky M.R., Teboul J.L., Vincent J.-L., Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (12): 1795–1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z. PMID: 25392034.
19. Правкина Е.А. К проблеме определения функции почек у пациентов с гипертонической болезнью (литературный обзор). Медицина и образование в Сибири. 2014; 6: 31. eLIBRARY ID: 22955494. [Pravkina E. A. The problem of function definition of kidney at patients with the idiopathic hypertension (literary review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014; 6: 31. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22955494].
20. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., Gansevoort R.T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9731): 2073–2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. PMID: 20483451.
21. Cecconi M., Hernandez G., Dunser M., Antonelli M., Baker T., Bakker J., Duranteau J., Einav S., Groeneveld A.B.J., Harris T., Jog S., Machado E.R., Mer M., Garcia M.I.M., Myatra S.N., Perner A., Teboul J.-L., Vincent J.-L., De Backer D. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESCM task force. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (1): 21–32. DOI: 10.1007/s00134-018-5415-2. PMID: 30456467.
22. Thooft A., Favory R., Salgado D.R., Taccone ES., Donadello K., De Backer D., Vincent J.-L. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (5): R222. DOI: 10.1186/cc10462. PMID: 21936903.
23. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.-F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.-L. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008. 34(1): 17–60. DOI: 10.1007/s00134-007-0934-2. PMID: 18058085.
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado E.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.-L., Moreno R., Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
25. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochuerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.-D., Cooper-Smith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones

- A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.-L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
26. Савельев В.С., Федоров В.Д., Воробьев А.И., Гостищев В.К., Гельфанд Б.Р., Ерюхин И.А., Ефименко Н.А., Затевахин И.И., Руднов В.А., Звягин А.А., Проценко Д.Н., Мишнев О.Д., Светухин А.М., Сидоренко С.В., Шляпников С.А., Яковлев С.В. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. Савельева В. С., Гельфанда Б. Р. М.: Литтерра; 2006: 176. [Saveliev V.S., Fedorov V.D., Vorobyev A.I., Gostishev V.K., Gelfand B.R., Yeryukhin I.A., Efimenko N.A., Zatevakhin I.I., Rudnov V.A., Zvyagin A.A., Protsenko D.N., Mishnev O.D., Svetukhin A.M., Sidorenko S.V., Shlyapnikov S.A., Yakovlev S.V. Sepsis at the beginning of the XXI century. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Pathoanatomic diagnostics: a practical guide. Ed. Saveliev V. S., Gelfand B. R. M.: Litterra; 2006: 176. (in Russ.).]
 27. Metnitz P.G.H., Moreno R.P., Almeida, E. Jordan B., Bauer P., Campos R.A., Iapichino G., Edbrooke D., Capuzzo M., Le Gall J.-R., SAPS 3 Investigators. SAPS 3 — from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1336–1344. DOI: 10.1007/s00134-005-2762-6. PMID: 16132893.
 28. Moreno R.P., Metnitz P.G.H., Almeida, E. Jordan B., Bauer P., Campos R.A., Iapichino G., Edbrooke D., Capuzzo M., Le Gall J.-R., SAPS 3 Investigators. SAPS 3 — from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005; 31(10): 1345–1355. DOI:10.1007/s00134-005-2763-5. PMID: 16132892.
 29. Киров М.Ю. Транспульмональная термодилуция и волюметрический мониторинг в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии: метод. реком. М. Ю. Киров. Архангельск. 2004: 1–24. [Kirov M.Yu. Transpulmonary thermodilution and volumetric monitoring in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care: method. recom. M. Yu. Kirov. Arkhangelsk. 2004: 1–24. (in Russ.).]
 30. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Сухарева О.Ю., Видулова О.К., Мартынов С. А., Тарасов Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. Москва. Российская ассоциация эндокринологов. 2014. [Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Ya., Sukhareva O.Yu., Vikulova O.K., Martynov S.A., Tarasov E.V. National clinical guidelines for the diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. Moscow. Russian Association of Endocrinologists. 2014. (in Russ.).]
 31. Переверзева Е.В., Гулько А.Ю., Вабищевич Ю.Э., Осайн В.М., Переверзев В.А. Сопоставление показателей скорости клубочковой фильтрации, определенных разными методами, у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016; 15 (1). [Pereverzeva E.V., Gulko A.Yu., Vabishevich Yu.E., Osain V.M., Pereverzev V.A. Comparison of glomerular filtration rate indicators measured using different methods in men of military age with arterial hypertension. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy/Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii.* 2016; 15 (1). (in Russ.).]
 32. Sanfilippo F., Huang S., Messina A., Franchi F., Oliveri F., Vieillard-Baron A., Cecconi M., Astuto M. Systolic dysfunction as evaluated by tissue Doppler imaging echocardiography and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021; 62: 256–264. DOI: 10.1016/j.jcrr.2020.12.026. PMID: 33461118.
 33. Brengelmann G.L. Venous return and the physical connection between distribution of segmental pressures and volumes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 317 (5): H939–H953. DOI: 10.1152/ajpheart.00381.2019. PMID: 31518160.
 34. Marik P.E., Linde-Zwirble W.T., Bittner E.A., Sahatjian J., Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (5): 625–632. DOI: 10.1007/s00134-016-4675-y. PMID: 28130687.
 35. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск. Правда Севера. 2008. [Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology. Arkhangelsk. Pravda Severa. 2008. (in Russ.).]
 36. Malbrain M.L.N.G., De Potter T.J.R., Dits H., Reuter D.A. Global and right ventricular end-diastolic volumes correlate better with preload after correction for ejection fraction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54 (5): 622–631. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02202.x. PMID: 20085545.

Поступила 11.03.2022

Принята в печать 09.12.2022

Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением (мультицентровое рандомизированное клиническое исследование)

С. В. Масолитин¹, Д. Н. Проценко^{2,3*}, И. Н. Тюрин², М. А. Магомедов^{1,3}, Т. Г. Ким¹,
Л. А. Гришина¹, А. О. Быков^{2,3}, Е. Б. Гельфанд³, О. В. Игнатенко^{3,4}

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

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 108814, 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

⁴ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4

Для цитирования: С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, Л. А. Гришина, А. О. Быков, Е. Б. Гельфанд, О. В. Игнатенко. Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением (мультицентровое рандомизированное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 22–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-22-29> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Денис Николаевич Проценко, drprotsenko@me.com

Резюме

Рабдомиолиз (РМ) — это клиничко-лабораторный синдром, в основе которого лежит деструкция миоцитов и высвобождение внутриклеточного детрита в системный кровоток. Более чем в 55% случаев РМ осложняется острым почечным повреждением (ОПП), что обуславливает необходимость проведения различных методов экстракорпоральной детоксикации, выбор которых является в настоящее время дискуссионным вопросом.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с РМ токсического генеза, осложненного ОПП, путем применения метода ранней селективной гемосорбции (СГ).

Материалы и методы. Обследовали 36 пациентов, которых разделили на две группы. В группу 1 включили 24 пациента, которым применяли стандартную терапию и гемодиализацию (ГДФ) по жизненным показаниям. Во 2-ю группу — 12 пациентов, которым выполнили раннюю СГ с целью предупреждения прогрессирования ОПП. Выполнили сравнительный анализ клиничко-лабораторных показателей и результатов лечения между группами.

Результаты. Применение СГ позволило снизить концентрацию миоглобина к 5-м суткам терапии с 384,1 до 112,4 мкг/л (70,7%), по сравнению с консервативной терапией — с 335,15 до 219,1 мкг/л (34,6%). К 7-м суткам терапии его концентрация равнялась 18,8 (95,1%) и 142,4 (57,5%), соответственно ($p=0,012$). Концентрация цистатина-С в группе 2 снизилась к 5-м суткам с 17,3 до 3,2 мг/л (81,5%), а в группе 1 — с 14,9 до 11,7 мг/л (21,5%). К 7-м суткам отметили его снижение до 2,5 (85,6%) и 14,1 (5,3%) мг/л, соответственно ($p=0,001$). Продолжительность лечения в ОРИТ в группе 2 составила 7 (6; 9) суток, а в группе с консервативной терапией — 12 (7; 13) суток ($p=0,04$). Продолжительность лечения в стационаре — 12 (10; 16) и 22 (14,5; 24,5) суток, соответственно ($p=0,028$).

Заключение. Включение метода ранней СГ в комплексную интенсивную терапию позволило снизить концентрацию маркеров эндогенной интоксикации, выраженность ОПП, улучшить фильтрационную способность почек, уменьшить сроки пребывания в ОРИТ и стационаре.

Ключевые слова: рабдомиолиз, гемосорбция; миоглобин; цистатин-С; гемодиализация; острое почечное повреждение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Early Use of Selective Hemoadsorption Based on a Hyper-Crosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer in Patients with Toxic Rhabdomyolysis Complicated by Acute Kidney Injury (Multicenter Randomized Clinical Trial)

Sergey V. Masolitin¹, Denis N. Protsenko^{2,3*}, Denis N. Tyurin²,
Marat A. Magomedov^{1,3}, Timur G. Kim¹, Lyudmila A. Grishina¹,
Andrey O. Bykov¹, Elizaveta B. Gelfand¹, Olga V. Ignatenko^{3,4}

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

² Moscow Multispecialized Clinical Center «Kommunarka», Moscow City Health Department,
8 Sosensky Stan Str. Kommunarka settlement, 108814 Russia

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

⁴ Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
4 Kolomensky Proezd, 115446 Moscow, Russia

Summary

Rhabdomyolysis (RM) is a clinical and laboratory syndrome with the underlying destruction of myocytes and the release of intracellular debris into the systemic circulation. In more than 55% of cases, RM is complicated by acute kidney injury (AKI), which necessitates various methods of extracorporeal detoxification and currently is a controversial issue.

Aim: to improve the results of treatment of patients with RM of toxic origin complicated by AKI by using early selective hemoadsorption (SH).

Material and methods. The study included 36 patients divided into 2 groups. Group 1 included 24 patients who received standard therapy and hemodiafiltration (HDF) as a life-saving intervention. Group 2 comprised 12 patients who underwent early SH to prevent the progression of AKI. We performed a comparative analysis of clinical and laboratory parameters and treatment outcomes in the groups.

Results. The use of SH was associated with reduced level of myoglobin on day 5 of therapy from 384.1 to 112.4 µg/l (70.7%) vs 335.15 to 219.1 µg/l (34.6%) reduction in the conservative therapy group. By day 7, this parameter was 18.8 (95.1%) and 142.4 (57.5%), respectively ($P=0.012$). The level of cystatin-C decreased on day 5 from 17.3 to 3.2 mg/l (81.5%) in group 2 and from 14.9 to 11.7 mg/l (21.5%) in group 1. By day 7, this parameter decreased to 2.5 (85.6%) and 14.1 (5.3%) mg/l, respectively ($P=0.001$). The length of ICU stay in group 2 was 7 (6; 9) days, while in the conservative therapy group it was 12 (7; 13) days ($P=0.04$). The hospital stay was 12 (10; 16) and 22 (14,5; 24,5) days, respectively ($P=0.028$).

Conclusion. The early use of SH in the intensive therapy helped decrease the levels of markers of endogenous intoxication, AKI severity, improve the filtration capacity of the kidneys, and reduced the length of stay in the ICU and hospital.

Keywords: *rhabdomyolysis; hemoperfusion; myoglobin; cystatin-C; hemodiafiltration; acute kidney injury*

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Рабдомиолиз (РМ) — это клинико-лабораторный синдром, в основе которого лежит повреждение поперечнополосатых мышц (миоцитов) различной этиологии с освобождением внутриклеточного содержимого в системный кровоток [1, 2].

В результате повреждения и деградации миоцитов в кровоток поступает огромное количество внутриклеточных субстанций: миоглобин, КФК (креатинфосфокиназа), лизосомальные и митохондриальные ферменты, гистамин, серотонин, компоненты клеточной стенки, олиго-, полипептиды и др. Результатом этого процесса является системный токсикоз с развитием синдрома полиорганной недостаточности [3]. Наиболее частым и распространенным осложнением при РМ является синдром острого почечного повреждения (ОПП), что сопряжено с неблагоприятным клиническим течением и исходом заболевания в целом [4, 5]. Основополагающая роль в развитии и прогрессировании ОПП отводится миоглобину [6, 7].

В настоящее время основная концепция применения экстракорпоральной детоксикации направлена на удаление из системного кровотока миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации [8, 9]. Использование различных

методик и режимов ЗПТ сопровождается различной эффективностью в отношении снижения содержания миоглобина в крови [4, 10–13]. Однако стоит отметить, что раннее включение различных методов ЭКД с целью предупреждения развития и прогрессирования ОПП в настоящее время не имеет доказательной базы и не может быть рекомендовано к широкому применению [5, 6, 14].

Потенциально эффективным методом ЗПТ при лечении ОПП является использование новых устройств для селективной гемосорбции, поскольку они способны удалять из системного кровотока определенный спектр веществ эндогенной интоксикации, в число которых, исходя из молекулярной массы, входит миоглобин. Однако применение данных сорбционных систем носит единичный характер и описано в немногочисленных работах [15–18].

Разработка и применение новых сорбционных систем, способных селективно удалять из системного кровотока определенный спектр веществ, побуждает к дальнейшему изучению их возможного эффективного изолированного или комбинированного применения при лечении РМ, осложненного ОПП [19–21].

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с РМ токсического

генеза, осложненного ОПП, путем применения метода ранней селективной гемосорбции (СГ).

Материал и методы

В проспективное мультицентровое рандомизированное исследование включили 36 пациентов в возрасте от 20 до 41 года, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова и ГКБ им. С. С. Юдина с 2017 по 2020 гг. с диагнозом «Рабдомиолиз токсического генеза, осложненный ОПП». Рандомизацию пациентов проводили методом «конвертов». Исследование провели в соответствии с Хельсинкской декларацией после получения разрешения локального этического комитета Городской клинической больницы им. Н. И. Пирогова №1 от 13.01.2017 г. Критериями включения пациентов в исследование являлись: анамнестические, клинические и/или химико-токсикологические данные, свидетельствующие о наличии у пациента острого отравления; развитие рабдомиолиза (содержание КФК (креатинфосфокиназы) выше 1000 ЕД/л); наличие клинических и лабораторных признаков ОПП. Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, беременность, хронические заболевания мышц (мышечные дистрофии, воспалительные миопатии и др.), травмы любой локализации и оперативное лечение; абсолютные противопоказания к применению методов ЭКД (продолжающееся кровотечение, агональное состояние).

У всех пациентов с РМ, включенных в исследование, имелись клинические и лабораторные признаки развития ОПП, выраженность которого не снижалась на фоне проведения базового комплекса стандартной интенсивной терапии в течение 12–24 часов от момента поступления в ОРИТ. Стандартная интенсивная терапия, проводимая всем пациентам при поступлении в стационар, включала: инфузионную терапию, направленную на коррекцию нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ); стимуляцию диуреза; предупреждение тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта; нутриционную поддержку, а также, в случае наличия показаний, респираторную и инотропную/вазопрессорную поддержку.

На момент включения в исследование клинические группы были полностью сопоставимы и статистически значимо не отличались между собой ($p > 0,05$ для всех параметров, табл. 1).

Всем пациентам в ходе проведения интенсивной терапии выполняли стандартный мониторинг гемодинамических показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и клинико-лабораторных показателей (клинический анализ крови с морфологией лейкоцитов, биохимический анализ, коагулограмма, общий анализ мочи, анализ кислотно-основного состояния). При прове-

дении статистического анализа учитывали худший из зарегистрированных в течение суток параметров. В качестве оценки эндогенной интоксикации и выраженности РМ оценивали содержание КФК и миоглобина плазмы. Выраженность органной дисфункции ежедневно оценивали по шкале SOFA, а риск неблагоприятного исхода — по шкале APACHE II. Диагностику ОПП у всех пациентов осуществляли с учетом рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) на момент поступления и далее ежедневно. С целью оценки маркеров ОПП определяли концентрацию цистатина-С плазмы крови, а с целью оценки динамики почечной функции оценивали темп диуреза и рассчитывали СКФ по клиренсу эндогенного креатинина крови и мочи (Проба Реберга–Тареева). В ходе статистического анализа учитывали наихудший показатель за сутки.

В ходе исследования пациентов рандомизировали на две клинические группы. В состав 1 группы включили 24 пациента, лечение которых с применением мероприятий стандартной интенсивной терапии в течение первых 24 часов нахождения в ОРИТ не привело к снижению выраженности ОПП. В ходе лечения пациентов 1 группы придерживались стандартных показаний к началу ЗПТ, заключавшихся в развитии выраженных нарушений функций почек, представляющих непосредственную угрозу жизни, несмотря на базовый комплекс интенсивной терапии, проводимый в полном объеме. Такими показаниями являлись: выраженная уремия с повышением концентрации мочевины в крови более 40 ммоль/л; анурия или олигурия, рефрактерная к применению диуретиков; повышение концентрации калия в крови более 6,5 ммоль/л; тяжелый метаболический ацидоз с pH менее 7,15, рефрактерный к проведению инфузионной терапии. Представленные выше показания к неотложному началу ЗПТ выявили в процессе лечения у 21 пациента из состава 1 группы, что составило 87,5% случаев. Замещение функции почек проводили в режиме ГДФ (гемодиализа).

Во 2-ю группу включили 12 пациентов с РМ токсического генеза, осложненным ОПП, проведение базовой интенсивной терапии которым в течение первых суток после поступления в ОРИТ не сопровождалось снижением выраженности ОПП. В связи с отсутствием положительной динамики от проводимой базовой интенсивной терапии в течение 12–24 часов от момента поступления в ОРИТ пациентам этой группы с целью активной детоксикации и нефропротекции на ранних стадиях ОПП (1 или 2 стадия по KDIGO) в составе интенсивной терапии применяли селективную гемосорбцию (СГ). При развитии выраженной почечной недостаточности, непосредственно угрожающей жизни пациента, начинали ЗПТ в режиме ГДФ. В данной группе пациентов показания к неотложному началу ЗПТ выявили в процессе лечения у 9 пациентов, что составило 75% случаев.

ГДФ проводили в режиме постдиализа с помощью гемопроцессора 5008S (Fresenius Medical Care,

Таблица 1. Исходные значения клинических и основных лабораторных показателей, *Me (Q1; Q3)*.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	1, n=24	2, n=12	
Клинические показатели			
Мужчин, n	17	9	1,0
Женщин, n	7	3	
Возраст, лет	34 (27; 36)	35 (20; 41)	0,74
Масса тела, кг	86 (73; 98)	92 (84; 103)	0,83
SOFA, баллы	5 (5; 7)	6 (5; 8)	0,92
APACHE II, баллы	17 (17; 20)	18 (15; 21)	0,58
KDIGO, стадия	0–I	0–I	1,0
САД, мм рт. ст.	68 (52; 74)	62 (50,1; 70,2)	0,38
ЧСС, мин ⁻¹	107 (102; 114)	111 (99; 121)	0,81
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84 (50,5; 87)	75 (55; 80)	0,28
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	291 (282; 308)	287 (270; 312)	0,41
ЦВД, см водн. ст	0 (0; 1)	1 (0; 1)	0,56
Диурез почасовой, мл	43 (37; 61)	40 (32; 54)	0,29
Лабораторные показатели			
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,64 (4,46; 5,28)	5,13 (4,7; 5,88)	0,17
Гемоглобин, г/л	162 (159; 165)	163 (153; 177)	0,78
Гематокрит, %	42,9 (40,3; 46,7)	51,3 (48,9; 55,9)	0,26
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	221 (196; 243)	210 (196; 232)	0,83
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,2 (6,8; 11,7)	11,1 (7,2; 13,7)	0,38
pH	7,1 (7,08; 7,3)	7,12 (6,9; 7,2)	0,31
BE, ммоль/л	−4,2 (−5,5; −3,15)	−5,3 (−6,3; −3,6)	0,26
Калий, ммоль/л	3,8 (3,4; 4,2)	3,7 (3,2; 4,6)	0,42
Натрий, ммоль/л	138 (132; 144)	133 (129; 142)	0,67
Кальций, ммоль/л	0,58 (0,44; 0,82)	0,6 (0,51; 0,77)	0,29
Хлор, ммоль/л	106 (95,1; 109)	104 (92,3; 107,7)	0,81
Лактат, ммоль/л	6,2 (4,6; 8,1)	5,9 (5,1; 7,3)	0,32
Общий белок, г/л	69 (61,1; 73,8)	67,7 (61,2; 78,3)	0,41
Альбумин, г/л	33,2 (30,3; 35,5)	34,1 (31,2; 41,4)	0,54
Мочевина, ммоль/л	11,1 (7,45; 14,25)	12,5 (10,6; 13,7)	0,83
Креатинин, мкмоль/л	148,2 (124,5; 181,8)	182,6 (135,6; 197,5)	0,21
АлАТ, ЕД/л	64 (47,5; 107,5)	106 (68,4; 487,6)	0,31
АсАт, ЕД/л	160,1 (133,1; 213,1)	202,1 (180,2; 281,2)	0,44
Общий билирубин, мкмоль/л	11,9 (8,2; 15,4)	15,1 (8,3; 20,6)	0,72
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	98 (72; 123)	128 (98,1; 145)	0,51
ЛДГ, МЕ/л	245,1 (130,3; 348,15)	315,5 (101,5; 693,85)	0,92
КФК, ЕД/л	10745 (6726,3; 14192)	9288 (8124; 17282)	0,76
Мочевина, ммоль/л	11,2 (7,45; 14,25)	12,6 (10,6; 13,7)	0,83
Креатинин, мкмоль/л	148,2 (124,5; 181,8)	182 (135; 197,5)	0,21
СРБ, мг/л	89 (45,7; 99,5)	74 (50,8; 88,3)	0,69
РСТ, нг/мл	4,1 (2,61; 6,2)	3,86 (3,47; 5,3)	0,61
Миоглобин, мкг/л	335,15 (266; 413,7)	384,1 (296,5; 428,8)	0,74
Цистатин-С, мг/л	14,9 (12,5; 18,5)	17,3 (14; 18,95)	0,86
АЧТВ, сек	26,6 (23; 27,5)	25,5 (23,9; 25,6)	0,14
МНО	1,08 (1,02; 1,13)	1,06 (0,9; 1,1)	0,49
Фибриноген, г/л	4,4 (3,4; 4,9)	4,3 (3,7; 5,3)	0,95

Примечание. Статистические различия между группами (*p*-значение) оценивали с помощью *U*-теста Манна–Уитни, для количественных (бинарных) данных точного теста Фишера. САД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЦВД — центральное венозное давление; PaO₂/FiO₂ — отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе (син. — индекс оксигенации, индекс гипоксемии, индекс Горовица); АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАт — аспаратаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; СРБ — С-реактивный белок; РСТ — прокальцитонин; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

ФРГ). В качестве массообменного устройства использовали высокопроницаемые гемофильтры FX800HDF или FX1000HDF (B Braun Avitum AG, ФРГ). Во время проведения гемодиализа применяли следующие параметры: скорость кровотока 250–300 мл/мин, поток диализата 500–600 мл/мин, скорость ультрафильтрации в час определяли выраженностью гипергидратации, и она составляла от 100 до 1000 мл/ч. Операцию ЗПТ проводили в течение 4–6 часов ежедневно или через день до восстановления функции почек.

СГ проводили посредством аппарата Multifiltrate (Fresenius Medical Care, ФРГ) в режиме гемоперфузии с помощью сорбционной системы «Эфферон ЦТ» (Россия) с использованием стандартного картриджа «multiFiltrateCassette» (Fresenius Medical Care, ФРГ). СГ осуществляли со скоростью кровотока 100–150 мл/мин. Продолжительность операции составляла от 6 до 8 часов. Антикоагуляцию выполняли непрерывной инфузией нефракционированного гепарина из расчета 500–1000 ЕД/час под контролем

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей с 1-х по 7-е сутки лечения, *Me (Q1; Q3)*.

Группа	Показатели по суткам лечения			
	1-е	3-и	5-е	7-е
Миоглобин, мкг/л				
1, n=24	335,15 (266; 413,7)	318,25 (215,2; 355,8)	219,1 (168,4; 268,7)	142,4 (129,3; 158,4)
2, n=12	384,1 (296,5; 428,8)	236,1 (187,3; 253,3)	112,4 (94,9; 122,45)	18,8 (15,4; 19,4)
p		0,28	0,003	0,012
КФК, Ед/л				
1, n=24	10745 (6726; 14192)	2549 (2036; 5606)	1356 (1104; 3355)	789 (619; 1119)
2, n=12	9288 (8002; 17282)	1424 (1241; 2941)	520 (256; 702)	101 (99; 146)
p		0,24	0,02	0,002
Цистатин-С, мг/л				
1, n=24	14,9 (12,5; 18,5)	16,2 (13,2; 18,6)	11,7 (11,2; 15,4)	14,1 (9,5; 16,4)
2, n=12	17,3 (14; 18,9)	12,9 (11,1; 16,3)	3,2 (2,2; 5,3)	2,5 (2,2; 5,6)
p		0,32	0,003	0,001

Примечание. Статистические различия между группами оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни.

коагулограммы. Для проведения ЭКД устанавливали двухпросветный перфузионный катетер в одну из центральных вен.

Методы статистики. Результаты, полученные при проведении исследования, представили как медиану, 25-й и 75-й процентиля. С целью изучения нормальности распределения данных применяли метод Колмогорова–Смирнова. В ходе проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Сопоставление групп по качественным признакам проводили с применением точного критерия Фишера. Для выявления статистической значимости различий в уровнях показателя при наблюдении в динамике пользовались критерием Уилкоксона. Критический уровень значимости в исследовании установили равным 0,05. Поправку на множественность не проводили. Результаты обработали статистически с использованием программы Microsoft Excel с надстройкой Real Statistics 2021 (by Charles Zaiontz).

Результаты

Динамика выраженности маркеров эндогенной интоксикации и острого почечного повреждения.

С целью определения детоксикационной способности различных методов экстракорпоральной детоксикации выполнили оценку концентрации миоглобина как основного патогенетического маркера острого почечного повреждения (табл. 2).

Отметили значимую положительную внутригрупповую динамику. Концентрация миоглобина к 3-м суткам применения ГДФ по жизненным показаниям снизилась на 5,04% от исходных цифр ($p=0,012$), в отличие от группы 2 (селективная гемосорбция), где наблюдали снижение на 38,5% от исходных значений ($p=0,021$). К 5-м суткам интенсивной терапии в

группе 1 снижение составило 34,6% ($p=0,002$), а во второй группе — 70,7 ($p=0,016$). К 7-м суткам — 57,5% (0,002) и 95,1% ($p=0,036$) соответственно. Значимые межгрупповые различия наблюдали к 5-м суткам терапии ($p=0,003$) и 7-м суткам ($p=0,012$). То есть, на фоне проведения разных методов экстракорпоральных детоксикации, отмечали различное снижение концентрации миоглобина, однако значимо большее снижение наблюдали при применении СГ.

В табл. 2 представили динамику концентрации КФК с 1-х по 7-е сутки проведения комплексной интенсивной терапии. Наблюдали статистически значимое снижение концентрации КФК в обеих клинических группах с 1-х по 7-е сутки интенсивной терапии ($p=0,001$). В 1-й группе этот показатель снизился к 3-м суткам на 76,3%, к 5-м суткам — на 87,4%, к 7-м суткам — на 92,6%. Во 2-й группе аналогичные изменения составили 84,7; 94,4 и 98,9%, соответственно. Стоит отметить, что в группе 2 динамика снижения концентрации КФК была более выраженной, чем в группе 1, с появлением межгрупповых различий к 3-м и 7-м суткам

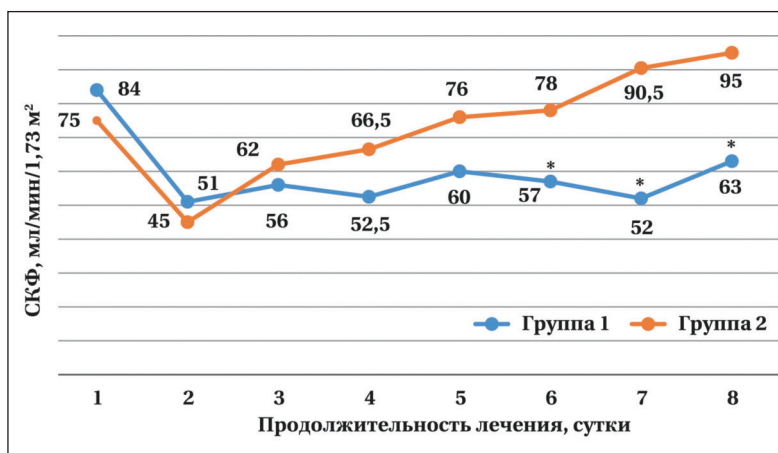


Рис. 1. Динамика расчетного показателя СКФ (Реберга–Тареева) в исследуемых группах с 1-х по 8-е сутки интенсивной терапии.

Примечание. * — статистически значимые различия между группами (U-тест Манна–Уитни, $p<0,05$).

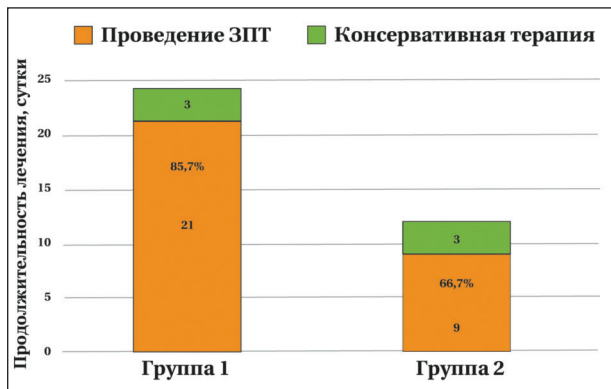


Рис. 2. Частота проведения ЗПТ в исследуемых группах.

интенсивной терапии ($p=0,02$ и $p=0,002$, соответственно, табл. 2).

Одним из важнейших показателей функциональной работы почек является динамика концентрации цистатина-С, повышение уровня которого отмечали при развитии острого почечного повреждения (табл. 2).

В группе 1 (проведение ГДФ по жизненным показаниям) наблюдали незначимые изменения: к 3-м суткам терапии отмечали рост концентрации цистатина-С на 8,7% по отношению к исходному значению, к 5-м суткам снижение составило 21,5%, а к 7-м суткам — 5,4% ($p=0,27$; 0,4; 0,16). В группе 2, где проводили СГ с дальнейшим проведением ГДФ, снижение концентрации цистатина-С на 3-е сутки составило 25,4%, на 5-е — 81,5% и 7-е — 85,6% ($p=0,67$; 0,02; 0,003). Статистически значимое снижение концентрации цистатина-С в этой группе наблюдали с 5-х суток интенсивной терапии. Межгрупповые различия регистрировали на 5-е и 7-е сутки лечения ($p=0,003$; 0,001).

Важным показателем восстановления функциональной способности почек на фоне синдрома острого почечного повреждения является СКФ. На рисунке 1 представили динамику СКФ в исследуемых группах.

Во 2-й группе, начиная с 6-х суток лечения, отмечали значимо больший темп восстановления почечной функции, чем в группе 1 ($p=0,04$; 0,01, 0,03 на 6-й, 7-й, 8-й день, соответственно).

Оценка частоты и длительности ЗПТ.

У пациентов с рабдомиолизом токсического генеза важнейшую роль играет динамика прогрессирования ОПП и частота проведения ЗПТ по жизненным показаниям. На рис. 2 представили частоту проведения ЗПТ по жизненным показаниям в исследуемых группах.

В группе консервативной терапии частота проведения метода ЗПТ по жизненным показаниям составила 85,7% случаев, в отличие от группы 2, где после предварительного проведения гемосорбции частота проведения ЗПТ

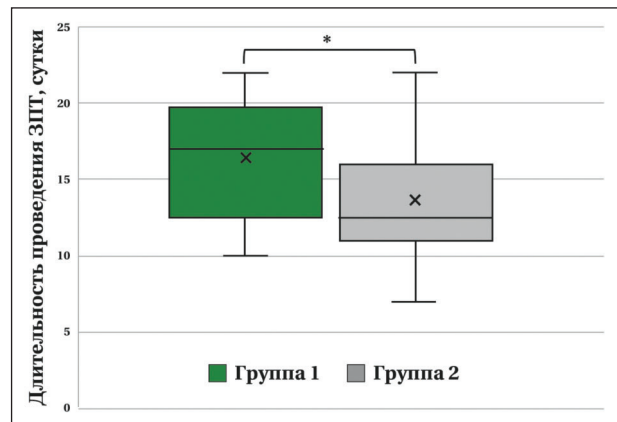


Рис. 3. Продолжительность ЗПТ в исследуемых группах.

Примечание. Данные представлены как Me (Q1; Q3). * — статистически значимые различия между группами (U-тест Манна-Уитни, $p<0,05$).

Таблица 3. Продолжительность лечения пациентов в ОРИТ и стационаре, Me (Q1; Q3).

Группы	Сроки лечения, сутки	
	в ОРИТ	в стационаре
1, n=24	12 (7; 13)	22 (14,5; 24,5)
2, n=12	7 (6; 9)	12 (10; 16)
p	0,041	0,028

Примечание. Статистические различия между группами оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни, $p<0,05$.

составила 66,7%. Несмотря очевидные различия частоты использования ЗПТ в группах, они были статистически не значимы ($p=0,38$).

Результаты сравнительного анализа показали, что продолжительность ЗПТ в группе 1 составила 16,4, а в группе 2 — 13,7 суток ($p=0,047$), (рис. 3).

Сравнительный анализ сроков госпитализации и исходов заболевания.

Одними из наиболее значимых критериев эффективности проводимой терапии как в лечебном, так и в социально-экономическом плане, являются сроки пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре в целом. В табл. 3 привели эти показатели в исследуемых группах.

Представленные данные демонстрируют, что у больных 2-й группы, получавших гемосорбцию, как сроки лечения в ОРИТ, так и сроки лечения в стационаре были значимо меньше, чем у больных 1-й группы ($p=0,041$ и $p=0,028$, соответственно).

Различий летальности между группами не выявили, что, по всей видимости, можно объяснить малым объемом выборки.

Обсуждение

Проведенное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненным ОПП, продемонстрировало вы-

сокую эффективность метода раннего применения СГ с последующим проведением ГДФ по неотложным показаниям в сравнении с методом изолированной ЗПТ по жизненным показаниям. Рассматривая патогенез рабдомиолиза и ОПП, можно утверждать, что наиболее важное значение в его развитии имеет концентрация миоглобина как основного источника и маркера системного токсикоза [8, 9, 22].

Концентрация миоглобина в группе с применением СГ к 7-м суткам терапии снизилась на 95,1%, в отличие от группы с применением ЗПТ по жизненным показаниям (57,5%) ($p=0,012$). Аналогичные результаты динамики концентрации КФК получили после использования селективной гемосорбции уже с 5-х суток лечения. Высокая эффективность элиминации миоглобина при СГ обусловлена тем, что при молекулярной массе 17 кДа [23] он удаляется из кровотока как конвекционным, так и сорбционным методами детоксикации, в то время как патогномичные для рабдомиолиза молекулы КФК размером от 40 до 80 кДа [24] удаляются с меньшей эффективностью [15, 16]. Элиминация факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока имеет свое отражение как в улучшении клинико-лабораторных показателей, так и в регрессе ОПП, что отмечается многими отечественными и зарубежными авторами [6, 22, 25].

Ускоренное снижение концентрации такого маркера ОПП, как цистатин-С, после СГ является, на наш взгляд, прямым результатом снижения содержания факторов системного токсикоза и их нефротоксичности, что находит свое отражение в работах зарубежных авторов [12, 22, 25, 26].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что максимально раннее применение СГ приводит к редукции систем-

ного эндотоксикоза и, вероятно, к более раннему восстановлению функции почек, что нашло отражение в динамике СКФ. Раннее применение СГ у пациентов с рабдомиолизом положительно влияло на содержание маркеров эндотоксикоза, выраженность ОПП и, возможно, оказывало нефропротективное влияние, однако в доступной литературе это практически не нашло отражения [27, 28].

Важным результатом выполненной работы явилось не только уменьшение системного токсикоза в виде редукции миоглобина, КФК, маркеров ОПП и улучшения функции почек, но и достоверное снижение продолжительности ЗПТ в группе СГ, что на наш взгляд, явилось прямым следствием вышеописанных процессов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что своевременное применение СГ в комплексной интенсивной терапии является патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения при рабдомиолизе токсического генеза, уменьшающим продолжительность лечения в ОРИТ и в стационаре [5, 10, 22, 29–33].

Заключение

Включение в состав комплексной интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом селективной гемосорбции позволило уже к 5-м суткам лечения значительно уменьшить концентрацию маркеров эндогенной интоксикации: миоглобина — на 70,7% и КФК — на 94,4%; концентрацию маркеров ОПП в виде цистатина-С — на 81,5%; и улучшить фильтрационную способность почек с 6-х суток лечения.

Раннее применение СГ позволило сократить сроки пребывания в ОРИТ с 12 (7; 13) до 7 (6; 9) дней и стационаре с 22 (14,5; 24,5) до 12 (10; 16) суток.

Литература

- Kolovou G., Cokkinos P., Biliadou H., Kolovou N., Mavrogeni S. Non-traumatic and non-drug-induced rhabdomyolysis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019; 4: e252–e263. DOI: 10.5114/amsad.2019.90152. PMID: 32368681.
- 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.
- Safari S., Yousefifard M., Hashemi B., Baratloo A., Forouzanfar M.M., Rahmati F., Motamedi M., Najafi I. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20 (2): 153–161. DOI: 10.1007/s10157-015-1204-1. PMID: 26801932.
- 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.
- Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Патогенез, диагностика и эфферентное лечение рабдомиолиза, осложненного острой почечной недостаточностью. *Тверской медицинский журнал.* 2017; 5: 45–51. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Pathogenesis, diagnosis and efferent treatment of rhabdomyolysis complicated by acute renal failure. *Tver Medical Journal/Tverskoy Meditsinskiy Zhurnal.* 2017; 5: 45–51. (in Russ.).]
- 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. [Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V., Pasechnik I.N., Zabarina N.V. Rhabdomyolysis: what's new in diagnosis and treatment? *Kremlin medicine. Clinical Bulletin/ Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik.* 2020; 2: 102–109. (in Russ.). DOI: 10.26269/4n94-0746.].
- 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.
- Kodadek L., Carmichael Ii S.P., Seshadri A., Pathak A., Hoth J., Appelbaum R., Michetti C.P., Gonzalez R.P. Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2022; 7 (1): e000836. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000836. PMID: 35136842.
- Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А. Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (3): 59–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-59-68. [Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A. Current view on the use of extracorporeal detoxification methods for the treatment of rhabdomyolysis (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2022; 18 (3): 59–68. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-59-68].

10. 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.
11. 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.
12. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33 (suppl_3): iii12–iii21. DOI: 10.1093/ndt/gfy224. PMID: 30281129.
13. Weidhase L., de Fallois J., Haufsig 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.
14. Cabral B.M.L., Edding S.N., Portocarrero J.P., Lerma E.V. Rhabdomyolysis. *Dis Mon.* 2020; 66 (8): 101015. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.101015. PMID: 32532456.
15. 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.
16. Daum H.C., Schmidt B.M.W., Napp L.C. Effects of hemoabsorption with cytoSorb during severe rhabdomyolysis. *Blood Purif.* 2021; 50 (2): 268–269. DOI: 10.1159/000508277. PMID: 32535606.
17. Linden K., Scaravilli V., Kreyer S.E., Belenkiy S.M., Stewart I.J., Chung K.K., Cancio L.C., Batchinsky A.I. Evaluation of the CytoSorb™ hemo-adsorptive column in a pig model of severe smoke and burn injury. *Shock.* 2015; 44 (5): 487–495. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000439. PMID: 26368927.
18. Köhler T., Schwier E., Praxenthaler J., Kirchner C., Henzler D., Eickmeyer C. Therapeutic modulation of the host defense by hemoabsorption with CytoSorb®-Basics, indications and perspectives — a scoping review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12786. DOI: 10.3390/ijms222312786. PMID: 34884590.
19. 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.
20. Gupta A., Thorson P., Penmatsa K.R., Gupta P. Rhabdomyolysis: revisited. *Ulster Med J.* 2021; 90 (2): 61–69. PMID: 34276082.
21. Baeza-Trinidad R. Rhabdomyolysis: a syndrome to be considered. *Rabdomiólisis: un síndrome a tener en cuenta.* [Article in English, Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2022; 158 (6): 277–283. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.09.025. PMID: 34872769.
22. 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.
23. Perkoff G.T., Hill R.L., Brown D.M., Tyler F.H. The characterization of adult human myoglobin. *J Biol Chem.* 1962; 237: 2820–2827. PMID: 14037297.
24. Wood T.D., Chen L.H., White C.B., Babbitt P.C., Kenyon G.L., McLafferty F.W. Sequence verification of human creatine kinase (43 kDa) isozymes by high-resolution tandem mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93 (21): 12051. DOI: 10.1073/pnas.93.21.12051-c. PMID: 8876261.
25. 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.
26. Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Мамонтова О. А., Магомедов М. А., Ким Т. Г., Яралян А. В. Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19 (1): 58–66. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66. [Masolitin S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Mamontova O. A., Magomedov M. A., Kim T. G., Yaryan A. V. The use of selective hemoperfusion in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2022; 19 (1): 58–66. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66].
27. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K.M. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219 (3): 554–572. DOI: 10.1111/apha.12764. PMID: 27474473.
28. Pasala S., Carmody J.B. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017; 102 (1): 37–43. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311062. PMID: 27647862.
29. 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.
30. Kwiatkowska M., Chomicka I., Malyszko J. Rhabdomyolysis — induced acute kidney injury — an underestimated problem. *Wiad Lek.* 2020; 73 (11): 2543–2548. PMID: 33454698.
31. Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Мамонтова О. А., Магомедов М. А., Ким Т. Г., Попов А. Ю. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова.* 2022; 2: 95–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-95-107. [Masolitin S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Mamontova O. A., Magomedov M. A., Kim T. G., Popov A. Yu. The use of combined extracorporeal detoxification in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury: a single-center prospective randomized study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2022; 2: 95–107. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-95-107].
32. 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.
33. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108. [Khoroshilov S. E., Nikulin A. V. Detoxification in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13 (5): 85–108. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.].

Поступила 23.08.2022
Принята в печать 07.12.2022

Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение)

А. С. Рыбалко*, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, В. А. Колеров,
А. В. Воронин, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун

Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское», Россия,
108811, г. Москва, поселение Вороновское, квартал № 10
Городская клиническая больница им. В. П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4

Для цитирования: А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, В. А. Колеров, А. В. Воронин, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун. Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 30–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-30-36> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Рыбалко Андрей Сергеевич, rybalko_a@internet.ru

Резюме

Представили наблюдение осложнения процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) — механического гемолиза, связанного с тромбозом головки насоса ЭКМО, у пациентки с обширным повреждением легких на фоне COVID-19. После смены контура для борьбы с негативными эффектами гемолиза и ростом свободного гемоглобина на фоне резкого ухудшения клинического состояния и функции почек приняли решение о проведении гемосорбции. На фоне терапии отмечали сокращение выраженности гемолиза, снижение концентрации лактатдегидрогеназы, двукратный рост отношения Р/Е. Пациентка выписана из стационара на 54-е сутки без потребности в кислородотерапии и гемодиализе. В дискуссии рассмотрели вопросы выбора метода терапии осложнений процедуры ЭКМО.

Заключение. Отметили положительное влияние своевременного, методически верного и клинически обоснованного применения гемосорбции в сочетании со сложными высокотехнологичными лечебными процедурами.

Ключевые слова: ЭКМО; COVID-19; механический гемолиз; свободный гемоглобин; гемосорбция; плазмообмен

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treating Complications of Extracorporeal Life Support in a Patient with COVID-19 (Case Report)

Andrey S. Rybalko*, Svetlana N. Galkina, Aidys S. Saryglar, Viktor A. Kolerov,
Aleksandr V. Voronin, Sergey N. Perekhodov, Nikolai A. Karpun

Moscow Clinical Center for Infectious Diseases «Voronovskoye»,
10 block Voronovskoye settlement, 108811 Moscow, Russia
Demikhov City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
4 Shkulev Str., 109263 Moscow, Russia

Summary

We present a case of mechanical hemolysis as a complication of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) occurring in a COVID-19 patient as a result of pump head thrombosis. After emergency extracorporeal circuit replacement, hemoadsorption was initiated to address the negative hemolysis effects and plasma free hemoglobin rise in the setting of rapid clinical deterioration and impaired renal function. During therapy hemolysis severity reduced, the lactate dehydrogenase (LDH) levels decreased, while the P/F ratio increased two-fold. The patient was discharged from hospital on day 54 without the need for either oxygen therapy or dialysis. In the discussion section we addressed frequent issues of choosing therapy for ECMO complications.

Conclusion. The timely, properly chosen, and clinically relevant use of hemoadsorption combined with advanced high-technology therapeutic procedures can have a positive impact on the patient's outcome.

Keywords: ECMO; COVID-19; mechanical hemolysis; free hemoglobin; hemoadsorption; plasma exchange

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является одним из наиболее высокотехнологичных принятых методов поддержки жизни пациентов с рефрактерной гипоксией при отсутствии ответа на применение стандартных методов вентиляции легких [1]. По данным систематического обзора и мета-анализа, рассмотревшего проведение ЭКМО больным COVID-19 и охватывающего 134 научных работы, процедура ЭКМО может быть целесообразна и эффективна в терапии пациентов с ОРДС на фоне коронавирусной инфекции [2]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, следует рассматривать применение ЭКМО в качестве возможной терапии пациентов с ОРДС на фоне тяжелого течения COVID-19 [3].

Концепция ЭКМО довольно проста — это временное поддержание газообмена пациентов с ОРДС, однако техническое исполнение этой процедуры представляет собой целый ряд многоплановых задач и может ассоциироваться с развитием осложнений, обусловленных механическим воздействием системы на компоненты крови [4, 5], а также сверхстимуляцией системы комплемента [6, 7]. Одним из таких осложнений является ЭКМО-ассоциированный механический гемолиз, развивающийся вследствие повреждающих градиентов давления в канюлях и контуре ЭКМО или тромбоза различных частей экстракорпорального контура. По данным ELSO, развитие гемолиза ухудшает прогноз течения заболевания [8]. Вследствие нарушения венозного дренажа в экстракорпоральный контур на компоненты крови оказывается избыточное давление. Результатом этого воздействия является травма форменных элементов крови и рост концентрации свободного гемоглобина. Гемоглобинемия, в свою очередь, оказывает повреждающее действие на почки и является предиктором развития острого почечного повреждения (ОПП). Описанные процессы приводят к активации иммунного ответа и способствуют развитию полиорганной недостаточности (ПОН) [9]. В литературе указывается, что высокие концентрации свободного гемоглобина в плазме крови являются независимым предиктором летальности среди пациентов, которым проводится ЭКМО [10].

Гемосорбция описана в ряде работ в качестве средства терапии дисрегуляции иммунного ответа (в том числе во время проведения ЭКМО пациентам с COVID-19 [11, 12]), а также как метод удаления свободного гемоглобина [13, 14].

В статье привели клиническое наблюдение эффективности применения гемосорбции в терапии ЭКМО-ассоциированного массивного гемолиза пациентки с COVID-19.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 49 лет, рост 165 см, вес 83 кг, индекс массы тела (ИМТ) 30,4 кг/м², в анамнезе гипертоническая болезнь. Постоянно принимала телпрес (телмисартан, «Лабораториос Ликонса С.А.») и конкор (бисопролол, «Мерк КГаА»). Поступила в московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» на 8-е сутки с момента появления первых симптомов заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 38,5°C, общую слабость и сухой приступообразный кашель.

В результате обследования выявили: тест полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) на COVID-19 положительный, степень повреждения легких по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки: справа 50%, слева 45%. На основании анамнеза, физикальных и лабораторных данных установили клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Осложнения основного заболевания: двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь I ст.

В инфекционном отделении провели базовый курс терапии согласно временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции [15]: моноклональные антитела — илсира (левилимаб, «Биокад») 324 мг, глюкокортикостероиды — метипред (метилпреднизолон, «Орион Фарма») 100 мг в/в капельно в течении часа, затем 100 мг/сутки, антикоагулянты — дальтеп (дельтапарин, «Фармасинтез») 5000 МЕ × 2 раза/сутки.

На 11-е сутки госпитализации отмечали прогрессирование дыхательной недостаточности, в связи с чем пациентку перевели в ОРИТ. При поступлении в ОРИТ больная предъявляла жалобы на одышку и чувство нехватки воздуха. Клинически отмечали одышку до 24 дыханий в минуту, десатурацию на воздухе до 84%, умеренную тахикардию до 95 уд/мин в покое, оценка по шкале NEWS 9 баллов, SOFA — 4 балла. Артериальное давление оставалось стабильным (123/76 мм рт. ст.). Для купирования гипоксемии проводили высокопоточную оксигенотерапию (ВПОТ) на аппарате SV300 (Mindray, Китай) со следующими параметрами: поток 50 л/мин, фракция кислорода в дыхательной смеси 70%. ROX индекс при поступлении — 6,23. Прон-позицию применяли 16 часов/сутки.

В течение следующих 3-х суток больной потребовалась эскалация респираторной поддержки: фракцию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) при проведении ВПОТ увеличили до 90%. ROX индекс при переводе на неинвазивную вентиляцию составлял 3,85. Неинвазивную вен-

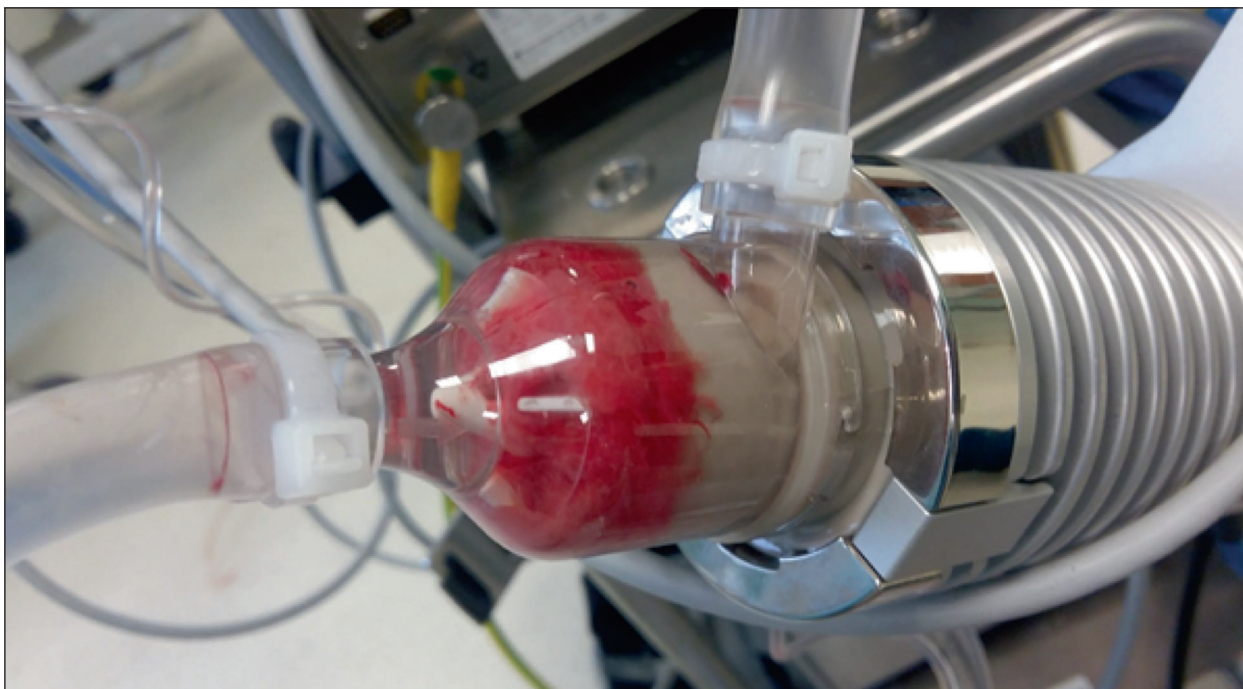


Рис. 1. Тромбоз головки центрифужного насоса аппарата ЭКМО после смены контура.

тиляцию легких (НИВЛ) проводили со следующими параметрами: FiO_2 70–80%, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) 8–10 см вод. ст. В течение 18 часов не наблюдали эффекта проведения НИВЛ, после чего пациентку перевели на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ) со следующими начальными параметрами: давление вдоха (P_{insp}) 30 см вод. ст., ПДКВ 10 см вод. ст., FiO_2 95%.

Причиной нарастания дыхательной недостаточности являлось увеличение объема легочного поражения, по данным КТ грудной клетки, выполненной после перевода на ИВЛ, до 75%/75% билатерально. Отношение P/F на фоне проведения вентиляции составляло 53,5 мм рт. ст., динамический комплайнс — 21 мл/см вод. ст., в течение 6 часов после перевода на ИВЛ применяли «ступенчатый» подбор ПДКВ от 10 до 15 см вод. ст., а также проп-позицию (без эффекта). Оценка по шкале Мюррей — 3 балла. Приняли решение о переводе больной на ВВ ЭКМО. Выполнили стандартную бедренно-яремную канюляцию с применением канюль диаметром 25 и 21 Fr (Medtronic Nextgen, Ирландия). Для проведения ВВ ЭКМО использовали аппарат Deltastream DP3, оксигенатор Hilite 7000LT (Medos Medizintechnik, Германия). Первичные настройки аппарата ЭКМО: поток 4 л/мин при скорости насоса 6000 об/мин, поток газа 4 л/мин, FiO_2 100%.

В течение первых суток состояние больной стабилизировалось, сатурация составляла 94%. Спустя 12 часов после инициации ЭКМО выполнили трахеостомию, ИВЛ проводили в про-

тективных параметрах: P_{insp} 25 см вод. ст., ПДКВ 10 см вод. ст., дыхательный объем (ДО) 272 мл (3,2 мл/кг), FiO_2 60%. Миорелаксацию применяли в течение 72 часов. После отмены седации пациентку перевели на самостоятельное дыхание с помощью высокопоточной оксигенотерапии через трахеостому. После пробуждения патологической неврологической симптоматики не наблюдали, оценка по шкале ком Глазго (ШКГ) составила 15 баллов.

На 8-е сутки проведения ЭКМО отметили нарушение сознания со снижением до 9 баллов по ШКГ. Моча цвета мясных помоев, десатурация до 74% на фоне проведения ЭКМО. С целью диагностики осложнений ЭКМО выполнили КТ головного мозга и грудной клетки, а также лабораторные исследования (биохимический анализ крови) и коагуляционные тесты. На КТ головного мозга патологических изменений не выявили, на серии томограмм грудной клетки диагностировали 90 и 95% повреждение правого и левого легкого, соответственно, в сочетании с массивными «бактериальными инфильтратами» задне-базальных отделов. В лабораторных исследованиях выявили выраженный гемолиз с повышением ЛДГ до 7099 Ед/л, непрямого билирубина до 55,2 мкмоль/л, анемию (гемоглобин 78 г/л), рост креатинина до 223 мкмоль/л и мочевины до 31,2 ммоль/л. Установили причину: механический гемолиз, связанный с тромбозом контура аппарата ЭКМО (тромбоз головки центрифужного насоса, рис. 1). Экстренно провели замену экстракорпорального контура.



Рис. 2. Вид экстракорпорального контура (а) и центрифугированной плазмы до и после первого сеанса гемосорбции (б).

С целью удаления свободного гемоглобина и нивелирования негативных эффектов гемолиза сразу после смены контура ЭКМО начали гемосорбцию с применением адсорбера CytoSorb (Cytosorbents, USA). Адсорбер устанавливали в контур аппарата ЗПТ Multifiltrate (Fresenius Medical Care, Германия), работающий в режиме продленного вено-венозного гемодиализа со скоростью кровотока 200–250 мл/мин в позицию до фильтра, затем подключали всю систему в боковой поток контура ЭКМО (рис. 2).

Провели 3 последовательных сеанса гемосорбции длительностью 24 часа каждый. Лабораторно подтвердили сокращение выраженности гемолиза: концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) снизилась в 4,3 раза ($7099 > 1640$ Ед/л), билирубина до 36,7 мкмоль/л, нормализовались электролиты крови. Отметим рост отношения P/F более чем в 2 раза (с 92,1 до 200 мм рт. ст.). Клинически состояние пациентки оставалось стабильным все время процедуры (параметры ЧСС, АД, SpO₂, поток ЭКМО, газовый состав крови указаны в таблице), нежелательные эффекты отсутствовали. После стабилизации потока ЭКМО, определения и установки границ тревог на аппарате заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациентку уложили в prone-позицию для обеспечения равномерности легочной вентиляции.

Длительность ЭКМО составила 19 суток. Продленный вено-венозный гемодиализ в контуре ЭКМО продолжали в течение 7 суток. Па-

циентку деканюлировали на 3-и сутки после отключения ЭКМО. Темп диуреза постепенно увеличивался в течение 7 суток, однако возобновившийся рост концентраций креатинина и мочевины требовал продолжения сеансов гемодиализа. Больную перевели на интермиттирующие процедуры (выполнено 2 сессии гемодиализа). Общая длительность пребывания пациентки в ОРИТ составила 27 суток.

На фоне проведения инфузионной терапии в комбинации с безбелковой диетой (Пептопротен Нефро, «Протэнфарма», Россия) функции почек восстановились. Полная двигательная активность вернулась в течение 2 недель после перевода из ОРИТ на фоне реабилитации в инфекционном отделении. При проведении контрольной КТ легких выявлено уменьшение объема поражения до 35% с двух сторон (рис. 3).

Больную выписали из стационара на 54-е сутки без потребности в кислородотерапии и гемодиализе.

Обсуждение

В научной литературе описано два экстракорпорального метода лечения последствий гемолиза: выполнение терапевтического плазмообмена и проведение гемосорбции [16, 17]. Плазмообмен позволяет выполнить неселективное удаление токсичных субстанций вместе с содержащей их плазмой. Этот метод часто применяют в терапии аутоиммунных заболеваний [18]. За время пандемии COVID-19 также

Динамика клинико-лабораторных показателей на разных этапах лечения.

Параметры	День в ОРИТ									
	1	3	4	11	12	13	21	23	24	25
			Начало ЭКМО, Трахе- остомия	Начало Гемосорбция	Продолжение Гемосорбция			Завер- шение ЭКМО		Удаление трахе- остомы
ЧСС, мин ⁻¹	62	68	89	70	68	60	59	68	76	62
АД, мм рт. ст.	121/78	134/77	128/77	168/92	114/69	110/60	131/75	130/72	128/78	120/68
SpO ₂ , %	96/81	90	87	90	98	98	98	98	98	98
ВПОТ, л/мин%	50/70	50/90	50/95	60/60			50/50	40/45	60/65	60/55
НИВ:										
FiO ₂ , % / РЕЕР, см вод. ст.		95%/8	95%/8							
ИВЛ параметры:										
FiO ₂ , % / РЕЕР, см вод. ст.			95/10/30	50/15/15	50/8/24	50/8/24	50/8/20			
H ₂ O / P _{insp} , см вод. ст.										
КТ легких	50/45%		75/75%	90/95%						75/80%
ЭКМО / смена контура, об/мин			1	1				Завершена		
Поток ЭКМО, л/мин			3,6	4	4	3,6	3,6	3,3		
ЭКМО обороты			6000	6000	6000	5600	5900	5600		
центrifужного насоса, об/мин										
ЭКМО поток газа, л/мин			3	5	4	3	2	0		
ЗИТ режим			CVVHD	CVVHD	CVVHD				CVVHD	
Ультрафильтрация, мл/24 ч				1200	600	2700			1800	
CytoSorb,				24	24	24				
длительность сеанса, ч										
Диурез, мл/сут	300	1240	2000	3400	1000	400	1100	2500	2400	1300
Лабораторные данные										
pH		7,293	7,278	7,338	7,365	7,454	7,283	7,244	7,268	7,152
pCO ₂ , мм рт. ст.		41,6	38,1	24,1	39,8	37,9	50	51,1	44,7	49,9
pO ₂ , мм рт. ст. Артерия/вена		53,8	53,5	56,9	104	99,8	PvO ₂ 33	PvO ₂ 39	PvO ₂ 38,1	PvO ₂ 41,8
Hb, г/л		137	121	94	76	65	99	87	60	70
SpO ₂ , %		86,2	85,4	87,5	98,1	98,6	SvO ₂ 46,8	SvO ₂ 62,6	SvO ₂ 58,8	SvO ₂ 62,9
Лактат, ммоль/л		1,8	1,2	1,5	0,9	1	1,1	0,8	1,2	0,7
НСО ₃ , ммоль/л		19,1	17,5	19	22,4	26,8	20,9	19,5	19	15,3
Избыток оснований, ммоль/л		-5,9	-8,3	-6,8	-2,3	2,6	-2,8	-4,9	-6	-10,5
Отношение P/F, мм рт. ст.		59,7	53,5	94,8	208	200		86,7		
A-a, мм рт. ст.		507,3	574,2	323,9	197,5	208,8		213,8		
АЛТ, Ед/л	42,9	38,40			47,5	41	38,9		21,6	
АСТ, Ед/л	30,5	29,1			93,7	25	22,7		14,2	
СРБ, мг/л	41,2		98,8	21,2						
Билирубин, ммоль/л	9,6	18		55,2	36,7	17,2	18,6		11,5	12,1
Креатинин, ммоль/л	60	75	60	223	190	148	173		389	175
Мочевина, ммоль/л	6,6	6,1	5	15,3	14,3	11,6	16,5		39,9	19
ЛДГ, Ед/л	1179	939	1144	7099		2510			732	
Лейкоциты, ×10 ⁹	10,7	17,2	14,5	31,2	29,5	23,3	10,9	16,1	16,1	17,8
Тромбоциты, ×10 ⁹	273	320	309	145	120	112	90	92	80	67
D-димер, нг/мл	1485		6266	32653				7740		
Гемолиз				++++	++	—				
АЧТВ, сек до/после начала ЭКМО	24,4		26,3/68,3	error	error	44,5	31,6	220	error	55,1

опубликованы работы, описывающие использование плазмообмена в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией [19]. Проведение гемосорбции позволяет достичь одновременно двух целей: снизить выраженность иммунного ответа путем удаления из цельной крови медиаторов воспалительной реакции, а также снизить концентрацию свободного гемоглобина; оба процесса идут без необходимости выполнения сепарации плазмы [20, 21]. В публикациях описано применение гемосорбции в терапии гемолиза [17], а также в лечении гемоглобине-

мии [22]. По результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), изучавшего эффективность гемосорбции CytoSorb для снижения свободного гемоглобина плазмы во время процедуры искусственного кровообращения, наблюдалось выраженное снижение концентрации свободного гемоглобина в группе гемосорбции по сравнению с группой контроля [14]. Выбор метода экстракорпоральной терапии гемолиза в описываемом клиническом случае объясняли соображениями, изложенными ниже.

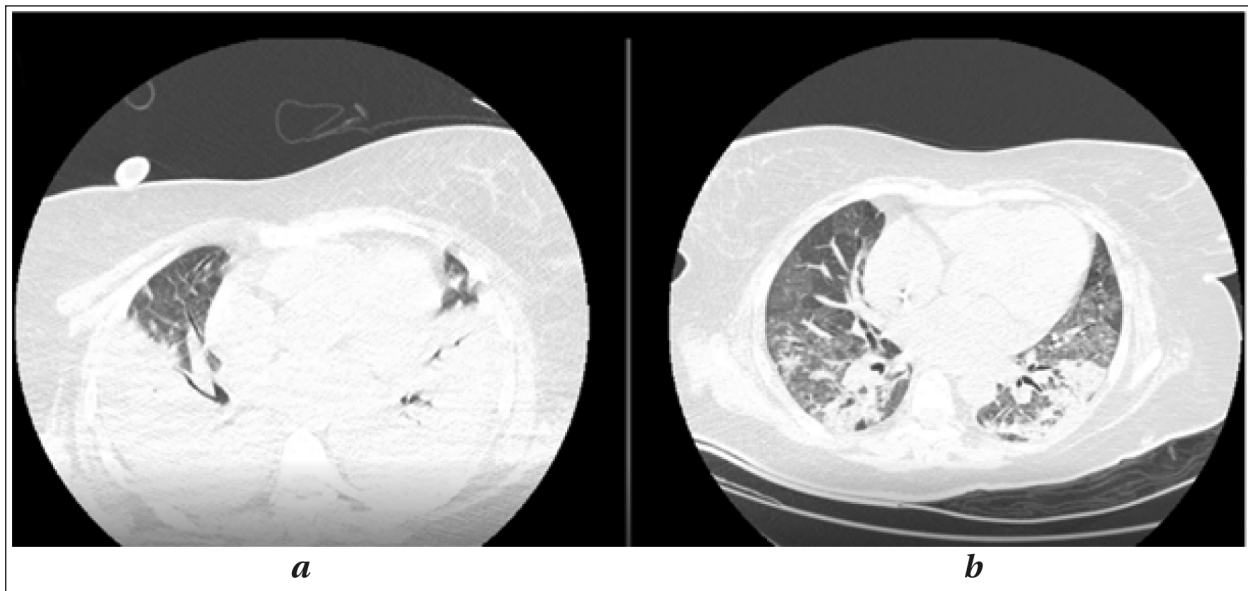


Рис. 3. Динамика КТ до (а) и после (б) проведения сеанса ЭКМО длительностью 19 суток.

Во время плазмообмена применяются большие объемы препаратов крови, получаемой от разных доноров, при этом сама по себе массивная трансфузия увеличивает иммунную нагрузку на организм реципиента. Плазмообмен проводится один раз в сутки, в среднем требуется проведение трех процедур. За это время пациент получает от 18 до 27 доз компонентов крови от разных доноров. Эти существенные объемы способствуют развитию дальнейших осложнений, тогда как лечение пациентов без применения донорской плазмы положительно влияет на клинический исход [23]. В случае проведения плазмообмена наряду с ЭКМО требуется частая смена экстракорпорального контура ЗПТ (для трех процедур необходимо три раза выполнить подключение контура плазмообмена в ЭКМО-систему, кроме того, после окончания плазмообмена требуется возобновление процедуры продленного гемодиализа). Каждая смена контура может стать причиной возникновения воздушной эмболии. Нельзя пренебречь человеческим фактором, который может послужить причиной развития серьезных осложнений. Стоит отметить также трудоемкость метода. Таким образом, применение плазмообмена считали нецелесообразным ввиду более высокой иммунной нагрузки на организм пациента и малой изученности влияния этого метода на концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (с 2015 по 2021 гг. в доступной научной литературе опубликовано 2 клинических наблюдения [24, 25]).

Активация иммунного ответа, повышение концентраций повреждение-ассоциированных

молекулярных паттернов и рост свободного гемоглобина в крови в результате работы ЭКМО-системы являются прямым показанием к применению гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb. Снижение при этом концентрации свободного гемоглобина заявлено производителем колонки и было подтверждено в многоцентровом РКИ [14]. Свойства, касающиеся снижения концентраций медиаторов воспалительной реакции, подтверждены обширной базой публикаций (более 370 работ в международных рецензируемых журналах) [26].

В описываемом клиническом наблюдении, применив гемосорбцию в терапии негативных эффектов механического ЭКМО-ассоциированного гемолиза, получили лабораторно подтвержденное снижение выраженности гемолитических повреждений, более чем 4-кратное снижение ЛДГ, стабилизацию почечной функции, рост отношения P/F более чем в 2 раза после завершения первого сеанса гемосорбции.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении применение гемосорбции в терапии механического гемолиза как осложнения процедуры ЭКМО было безопасным, технически простым и способствовало быстрому и безопасному разрешению критического состояния, связанного с тромбозом головки насоса ЭКМО, а также быстрому регрессу почечной недостаточности. Своевременное, методически верное, клинически обоснованное применение сложной комбинированной терапии способствовало выздоровлению пациентки.

Литература

1. Клинические рекомендации. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. <https://transpl.ru/images/cms/data/pdf/Klinicheskie-rekomendacii-membrannoj-oksigenacii.pdf?ysclid=l88ou4rki856984570>. [Clinical recommendations. The use of extracorporeal membrane oxygenation. <https://transpl.ru/images/cms/data/pdf/Klinicheskie-rekomendacii-membrannoj-oksigenacii.pdf?ysclid=l88ou4rki856984570>].
2. Bertini P, Guarracino E, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocci M, Paternoster G. ECMO in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36 (8 Pt A): 2700–2706. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.11.006. PMID: 34906383.
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. March 13, 2020. (открыто/ accessed 02. 04. 2022).
4. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo FA meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc*. 2013; 15 (3): 172–178. PMID: 23944202.
5. Шелухин Д.А., Павлов А.И., Ершов А.Л. Экстракорпоральная мембранная оксигенация у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и первый опыт ее применения во время авиационной медицинской эвакуации в России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015; (3): 24–34. DOI: 10.25016/2541-7487-2015-0-3-24-34. [Shelukhin D.A., Pavlov A.I., Ershov A.L. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with severe respiratory failure. Case report: first time in Russia inter-hospital aeromedical transportation of the patient with severe acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations/ Mediko-Biologicheskiye i Socialno-Psikhologicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh*. 2015; (3): 24–34. (in Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2015-0-3-24-34].
6. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (6): 308–310. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7. PMID: 32273593.
7. Akil A, Ziegeler S, Reichelt J, Rehers S, Abdalla O, Semik M, Fischer S. Combined use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 69 (3): 246–251. DOI: 10.1055/s-0040-1708479. PMID: 32252114.
8. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S., Iwaszyna T.J., Slutsky A.S., Fan E., Bartlett R.H., Tonna J.E., Hyslop R., Fanning J.J., Rycus P.T., Hyer S.J., Anders M.M., Agerstrand C.L., Hryniewicz K., Diaz R., Lorusso R., Combes A., Brodie D. Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020; 396 (10257): 1071–1078. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)32008-0. PMID: 32987008.
9. Materne L.A., Hunsicker O., Menk M., Graw J.A. Hemolysis in patients with extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome — a systematic review of the literature. *Int J Med Sci*. 2021; 18 (8): 1730–1738. DOI: 10.7150/ijms.50217. PMID: 33746589.
10. Omar H.R., Mirsaedi M., Socias S., Sprenger C., Caldeira C., Camporesi E.M., Mangar D. Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124034. DOI: 10.1371/journal.pone.0124034. PMID: 25902047.
11. Song T., Hayanga J., Durham L., Garrison L., McCarthy P., Barksdale A., Smith D., Bartlett R., Jaros M., Nelson P., Molnar Z., Deliangryis E., Moazami N. CytoSorb Therapy in COVID-19 (CTC) patients requiring extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter, retrospective registry. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 773461. DOI: 10.3389/fmed.2021.773461. PMID: 34988092.
12. Ruiz-Rodríguez J.C., Molnar Z., Deliangryis E.N., Ferrer R. The use of CytoSorb therapy in critically ill COVID-19 patients: review of the rationale and current clinical experiences. *Crit Care Res Pract*. 2021; 7769516. DOI: 10.1155/2021/7769516. PMID: 34336280.
13. Tirilomis T. Blood purification during valve surgery for endocarditis in an adolescent. *Artif Organs*. 2021; 45 (1): 95–96. DOI: 10.1111/aor.13754. PMID: 32686097.
14. Gleason T.G., Argenziano M., Bavaria J.E., Kane L.C., Coselli J.S., Engelman R.M., Tanaka K.A., Awad A., Sekela M.E., Zwischenberger J.B. Hemoadsorption to reduce plasma-free hemoglobin during cardiac surgery: results of REFRESH I pilot study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 31 (4): 783–793. DOI: 10.1053/j.semctvs.2019.05.006. PMID: 31085219.
15. Временные методические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. [Temporary recommended practice of the Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection» (COVID-19). Version 14 (12/27/2021). (in Russ.). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/VMR_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf].
16. Puraswani M., Khandelwal P., Saini H., Saini S., Gurjar B.S., Sinha A., Shende R.P., Maiti T.K., Singh A.K., Kanga U., Ali U., Agarwal I., Anand K., Prasad N., Rajendran P., Sinha R., Vasudevan A., Saxena A., Agarwal S., Hari P., Sahu A., Rath S., Bagga A. Clinical and immunological profile of anti-factor H antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide database. *Front Immunol*. 2019; 10: 1282. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01282. PMID: 31231391.
17. Taghavi M., Jacobs L., Kaysi S., Mesquita M.C.F. Hemolysis in a patient during hemodialysis. *Case Rep Nephrol Dial*. 2021; 11 (3): 348–354. DOI: 10.1159/000520559. PMID: 35083290.
18. Saheb S., Gallo A. Urgent therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59 (6): 102991. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102991. PMID: 33221122.
19. Krzych L.J., Putowski Z., Czok M., Hofman M. What is the role of therapeutic plasma exchange as an adjunctive treatment in severe COVID-19: a systematic review. *Viruses*. 2021; 13 (8): 1484. DOI: 10.3390/v13081484. PMID: 34452349.
20. Paul R., Sathe P., Kumar S., Prasad S., Aleem M., Sakhalvalkar P. Multicenter prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med*. 2021; 10 (1): 22–34. DOI: 10.5492/wjccm.v10.i1.22. PMID: 33505870.
21. Friessecke S., Träger K., Schitteck G.A., Molnar Z., Bach F., Kogelmann K., Bogdansk R., Weyland A., Nierhaus A., Nestler F., Olboeter D., Tomescu D., Jacob D., Haake H., Grigoryev E., Nitsch M., Baumann A., Quintel M., Schott M., Kielstein J.T., Meier-Hellmann A., Born F., Schumacher U., Singer M., Kellum J., Brunkhorst F.M. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients: study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019; 114 (8): 699–707. DOI: 10.1007/s00063-017-0342-5. PMID: 28871441.
22. Datzmann T., Träger K. Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (Suppl 5): S653–S660. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.128. PMID: 29732183.
23. Rasmussen S.R., Kandler K., Nielsen R.V., Jakobsen P.C., Ranucci M., Ravn H.B. Association between transfusion of blood products and acute kidney injury following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020; 64 (10): 1397–1404. DOI: 10.1111/aas.13664. PMID: 32609377.
24. Hayes C., Shafi H., Mason H., Klapper E. Successful reduction of plasma free hemoglobin using therapeutic plasma exchange: a case report. *Transfus Apher Sci*. 2016; 54 (2): 253–255. DOI: 10.1016/j.transci.2015.08.005. PMID: 26388049.
25. Houston S., Patel S., Badheka A., Lee-Son K. Clearance of severely elevated plasma free hemoglobin with total plasma exchange in a pediatric ECMO patient. *Perfusion*. 2022; 37 (5): 515–518. DOI: 10.1177/02676591211021946. PMID: 34058891.
26. CytoSorb International Literature Database. <https://literature.cytosorb-therapy.com>.

Поступила 27.04.2022
Принято в печать 23.11.2022

Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор)

А. В. Голомидов^{1*}, Е. В. Григорьев², В. Г. Мозес³, К. Б. Мозес¹

¹ Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Россия, 650000, г. Кемерово, Октябрьский проспект, д. 22

² НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

³ Кемеровский государственный университет,
Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6

Для цитирования: А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 37–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-37-49> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Александр Владимирович Голомидов, golomidov.oritn@yandex.ru

Резюме

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является ведущей причиной летальности новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Распространенность СПОН у новорожденных сегодня точно не известна, так как его частота различается при асфиксии, сепсисе, у недоношенных новорожденных, при сочетанной патологии и зависит от уровня развития и финансирования здравоохранения в разных странах. В структуре причин СПОН у данной категории пациентов ведущее место занимают сепсис и острый респираторный дистресс синдром.

Цель обзора. Обобщить имеющиеся литературные данные о патогенезе, терапевтических стратегиях и исходах синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

Материалы и методы. Поиск информации проводили по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ по следующим ключевым словам: newborns, multipleorganfailure, etiology, pathogenesis, premature, diagnosis, treatment, respiratorysupport, cardiopulmonarysupport, без языковых ограничений. Для анализа выбрали 144 источника с полным доступом к тексту, 70% которых были опубликованы в течение последних пяти лет, а 50% — в течение последних трех лет. Критерием исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

Результаты. Распространенность СПОН у новорожденных сегодня точно не известна. Это обусловлено тем, что также как у взрослых пациентов, СПОН у новорожденных может сопутствовать разным заболеваниям, поэтому его частота не одинакова при асфиксии, сепсисе, у недоношенных новорожденных, при сочетанной патологии. Точные данные о летальности новорожденных при СПОН не установлены, однако по некоторым данным она может достигать 13–50%.

У новорожденных этиология СПОН имеет свои особенности — патологический процесс чаще всего инициируется двумя основными причинами — интранатальной/постнатальной асфиксией и сепсисом, однако, на его течение нередко влияют интранатальные факторы: чаще всего это внутриутробные инфекции и острое нарушение плацентарного кровотока.

Ключевым звеном патогенеза СПОН у новорожденных является цитокинемия, которая запускает универсальные механизмы критического состояния. Попытки выделить различные клинические траектории критического состояния у разной категории пациентов привели к открытию фенотипов СПОН, имеющих особенности системного воспалительного ответа. Данное научное направление является весьма перспективным для создания новых классов препаратов и индивидуальных лечебных траекторий у новорожденных со СПОН, обусловленным разной нозологией.

В прогнозировании исходов СПОН у новорожденных в практической деятельности используется шкала pSOFA, однако у недоношенных детей с низкой массой тела высокой валидностью обладает шкала nSOFA.

Поражение центральной нервной системы является ведущим негативным исходом, ассоциированным со СПОН у новорожденных, причем среди факторов, влияющих на риск его развития как у доношенных, так и недоношенных детей, ключевыми являются гестационный возраст и своевременность начала лечебных мероприятий.

Заключение. Перспективными направлениями исследования патофизиологии СПОН в неонатологии являются изучение клеточных мессенджеров воспаления, фенотипов СПОН, митохондриальной недостаточности и иммунитета у новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии с СПОН, обусловленным разной нозологией. В прогнозировании исходов СПОН у доношенных новорожденных целесообразно использовать шкалу pSOFA, а у недоношенных детей с низкой массой тела — шкалу nSOFA.

Ключевые слова: синдром полиорганной недостаточности; новорожденные; фенотип критического состояния

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review)

Alexander V. Golomidov^{1*}, Evgeny V. Grigoriev², Vadim G. Moses³, Kira B. Moses¹

¹ S.V. Belyaeva Kuzbass Regional Clinical Hospital,
22 Oktyabrsky prospect, 650000 Kemerovo, Russia

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy Boulevard, 650002 Kemerovo, Russia

³ Kemerovo State University,
6 Krasnaya Str., 650000 Kemerovo, Russia

Summary

Multiple organ failure (MOF) is the leading cause of neonatal mortality in intensive care units. The prevalence of MOF in newborns is currently unclear, since its incidence varies in asphyxia, sepsis, prematurity, and comorbidity, and depends on the level of development and funding of health care in different countries. Sepsis and acute respiratory distress syndrome prevail among the causes of MOF in this category of patients.

Aim of the review. To summarize the available literature data on the pathogenesis, therapeutic strategies and outcomes of MOF in newborns.

Material and methods. We searched PubMed, Scopus, Web of Science, and RSCI databases using the following keywords: «newborns, multiple organ failure, etiology, pathogenesis, premature, diagnosis, treatment, respiratory support, cardiopulmonary support», without language limitations. A total of 144 full-text sources were selected for analysis, 70% of which were published in the last five years and 50% were published in the last three years. Criteria for exclusion were low information value and outdated data.

Results. The prevalence of MOF in neonates is currently unclear. This could be due to common association of neonatal MOF (as well as the adult one) with various diseases; thus, its incidence is not the same for asphyxia, sepsis, prematurity, and comorbidities. There is no precise data on neonatal mortality in MOF, but according to some reports, it may be as high as 13–50%.

In newborns, MOF can be caused by two major causes, intrapartum/postnatal asphyxia and sepsis, but could also be influenced by other intranatal factors such as intrauterine infections and acute interruption of placental blood flow.

The key element in the pathogenesis of neonate MOF is cytokinemia, which triggers universal critical pathways. Attempts to identify different clinical trajectories of critical illness in various categories of patients have led to the discovery of MOF phenotypes with specific patterns of systemic inflammatory response. This scientific trend is very promising for the creation of new classes of drugs and individual therapeutic pathways in neonates with MOF of various etiologies.

The pSOFA scale is used to predict the outcome of neonatal MOF, however, the nSOFA scale has higher validity in premature infants with low birth weight.

Central nervous system damage is the major MOF-associated adverse outcome in newborns, with gestational age and the timing of treatment initiation being key factors affecting risk of MOF development in both full-term and premature infants.

Conclusion. The study of cellular messengers of inflammation, MOF phenotypes, mitochondrial insufficiency, and immunity in critically ill infants with MOF of various etiologies is a promising area of research. The pSOFA scale is suggested for predicting the outcome of MOF in full-term infants, while the nSOFA scale should be used in premature infants with low birth weight.

Keywords: *multiple organ failure; newborns; critical illness phenotype*

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) изучается практически во всех разделах современного здравоохранения, но особенно актуальна данная проблема в неонатологии [1, 2]. СПОН является одной из ведущих причин смерти новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и несет в себе огромное финансовое бремя для системы здравоохранения и родителей ребенка — например, в США расходы на лечение таких пациентов оцениваются в 20 миллиардов долларов ежегодно [3].

СПОН является относительно «молодым» осложнением, появление которого обусловлено эволюцией реанимации. Развитие трансфузиологии, дыхательной поддержки, сорбционных методов лечения, инотропной и инфузионной терапии дали возможность пролонгировать жизнь пациентам, находящимся в критическом состоянии, что привело к появлению новых клинических симптомов, стереотипное течение которых и легло в основу определения СПОН. Первые работы были посвящены исследованиям СПОН у взрослых, и только много позже данная

проблема стала изучаться в педиатрии и неонатологии. Пионером исследования СПОН считается J. J. Skillman (1969), который описал у пациента с острым кровотечением из стрессовой язвы желудка новый синдром, состоящий из дыхательной недостаточности, артериальной гипотензии, сепсиса и желтухи [4]. Затем в 1973 году N. L. Tilney показал стереотипное последовательное поражение органов у пациентов с разрывом аневризмы брюшного отдела аорты [5]. Подробное описание СПОН дал A. E. Baue в 1975 году, выделив последовательность симптомов критического состояния и показав универсальность развития дыхательной и почечно-печеночной недостаточности в первые три дня у серии умерших пациентов, подвергшихся объемному и агрессивному хирургическому вмешательству [6]. Непосредственно термин «полиорганная недостаточность» впервые был предложен B. Eiseman в 1977 году, а дефиниции и патогенез системного воспалительного ответа при данном состоянии были сформулированы в работах D. E. Fry (2012) [7]. Основной вектор научных исследований, касающихся проблематики СПОН, был направлен в сторону взрослых и детей, однако в последнее десятилетие он стал смещаться в сторону новорожденных — в результате появилось немало новых данных, касающихся данной категории пациентов. В представленном обзоре отражены последние данные, касающиеся проблем определения, распространенности этиологии и патогенеза СПОН у новорожденных и описаны современные пути коррекции данного осложнения.

Цель обзора — обобщить имеющиеся литературные данные о распространенности, патогенезе, лечении и исходах синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

Материал и методы

Поиск информации проводили по базам данных PubMed, Scopus, Webofscience, РИНЦ по следующим ключевым словам: newborns, multipleorganfailure, etiology, pathogenesis, premature, diagnosis, treatment, respiratory support, cardiopulmonary support, без языковых ограничений. Для анализа выбрали 144 источника с полным доступом к тексту, 70% которых были опубликованы в течение последних пяти лет, а 50% — в течение последних трех лет. Критериями исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

Дефиниции СПОН у новорожденных

Обобщая существующие дефиниции СПОН, под ним понимают тяжелую неспецифическую стрессовую реакцию организма, характеризующуюся недостаточностью двух и более органов и систем, которые наблюдаются отдельно или

последовательно, требующую протезирования или полного замещения функции пораженных органов, с эффектом взаимного потенцирования и высокой вероятностью персистирования и смерти [8–10].

В настоящее время единого определения СПОН у новорожденных не существует, поэтому в неонатологии используются критерии, принятые в педиатрии [11, 12]. Первый набор критериев СПОН у детей был предложен J. D. Wilkinson в 1987 году [13]. В 1996 году предложенные критерии были модифицированы F. Proulx, который определял СПОН у детей как одновременную дисфункцию по крайней мере двух из семи органных систем: респираторной, сердечно-сосудистой, неврологической, гематологической, почечной, печеночной и желудочно-кишечной [14]. В 2005 году на Международной конференции, посвященной консенсусу по детскому сепсису, был разработан и используется по настоящее время набор диагностических критериев СПОН, который включает дисфункцию двух из шести органных систем [15, 16].

Распространенность СПОН у новорожденных

Распространенность СПОН у новорожденных сегодня точно не известна. Это обусловлено тем, что также как у взрослых пациентов, СПОН у новорожденных может сопутствовать разным заболеваниям, поэтому его частота не одинакова при асфиксии, сепсисе, у недоношенных новорожденных, при сочетанной патологии [17–19]. Например, по данным S. L. Weiss (2021), у детей с асфиксией, обусловленной поражением органов дыхания различного генеза и требующей ИВЛ, частота СПОН составляет 73%, причем у 63% он развился в первые сутки ИВЛ, а у остальных детей в промежутке от 2 до 28 дней вентилизации [20]. При сепсисе частота СПОН, по разным данным, может достигать 19–68% [21, 22]. У новорожденных, перенесших синдром воспалительной реакции плода (FIRS — Fetal Inflammatory Response Syndrome), частота СПОН достигает 38,2% и еще больше увеличивается у недоношенных детей [23]. Также частота и исходы СПОН могут существенно различаться в странах с разными уровнями благосостояния и затратами на здравоохранение: в богатых странах летальность новорожденных от СПОН при интранатальной асфиксии составляет 10%, тогда как в развивающихся странах этот показатель достигает 28% [24].

Точные данные смертности новорожденных при СПОН не установлены, однако по некоторым данным она может достигать 13–50% [25–27]. Такой разброс в показателях обусловлен тем, что летальность у новорожденных с СПОН за-

висит от множества факторов: наличия ресурсов у здравоохранения при оказании ему помощи, наличия пороков развития у новорожденного, гестационного возраста и веса при рождении, способа родоразрешения и т. п. [28–30]. Тем не менее СПОН считается независимым фактором смерти у новорожденных, увеличивающим вероятность наступления неблагоприятного исхода в 6 и более раз, а выжившие дети имеют больший риск развития органической и функциональной недостаточности [31–33].

Этиология и патогенез СПОН у новорожденных

Структура причин СПОН у детей и новорожденных отличается от таковой у взрослых. Этиология СПОН у детей хорошо проанализирована в серии исследований J. S. Upperman (2017–2018) «Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children» [34, 35]. Наиболее частой и изученной причиной СПОН у детей является сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис, как правило, обусловлен респираторными инфекциями (37%), бактериемией (25%), инфекциями мочевыводящих путей, хирургической патологией, ЦНС и т. п. (37%). В педиатрии частота и летальность от ОРДС ниже, чем у взрослых: заболеваемость ОРДС у детей находится в диапазоне 2–2,8 на 100 000 человеко-лет, а уровень летальности колеблется от 18 до 27%. В тоже время у данной возрастной группы СПОН также может сопутствовать трансплантации органов, острому повреждению почек, травмам и ожогам и т. п.

У новорожденных этиология СПОН имеет свои особенности — также как у детей, у новорожденных патологический процесс чаще всего инициируется двумя основными причинами — интранатальной/постнатальной асфиксией и сепсисом, однако на его течение нередко влияют интранатальные факторы: чаще всего это внутриутробные инфекции и острое нарушение плацентарного кровотока [36–39]. Все это ведет к развитию синдрома воспалительной реакции плода, что утяжеляет течение СПОН у новорожденных, которые, по меткому выражению E. Jung (2020), были «спасены рождением» [40]. Еще у новорожденных описан эксклюзивный механизм развития СПОН, обусловленный терапевтической гипотермией, применяемой для профилактики поражения ЦНС при неонатальной асфиксии, чего не бывает у детей и взрослых [41, 42]. Данная процедура снижает риск смерти от асфиксии, но увеличивает риск развития СПОН и неблагоприятных исходов [43].

Патогенез СПОН у новорожденных изучен недостаточно, поэтому многие представления

о его ключевых звеньях приходится экстраполировать из группы более взрослых пациентов. В тоже время, несмотря на предположения об универсальности патогенеза СПОН, имеются данные о том, что реактивность иммунной системы неодинакова не только у новорожденных, детей и взрослых, но и внутри одной возрастной группы. Все это дало толчок к изучению фенотипов критического состояния при различных заболеваниях и в различных возрастных группах.

Участие клеточных мессенджеров воспаления наглядно показано в экспериментальной модели асептического СПОН, разработанной S. Steinberg (1989), — комбинированная инъекция минерального масла и зимозана активирует патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул (PAMPs), инициирующий воспалительный ответ на инфекционный возбудитель, который в свою очередь запускает цитокин-опосредованную эпителиальную, эндотелиальную, митохондриальную, иммунную клеточную и системную дисфункцию органов [44]. Универсальным эндогенным фактором защиты в этой модели является система цитохрома-P450, которая уменьшает воспаление, причем эти результаты были продемонстрированы на «взрослой» и «детской» моделях [45, 46]. Полученные данные позволили высказать гипотезу, что нарушение баланса между метаболитами мессенджерами воспаления и метаболизмом цитохрома-P450 является ключевым фактором патогенеза СПОН во всех возрастных группах. Экспериментальные данные были подтверждены в клинических исследованиях у детей, находящихся в критическом состоянии с разной патологией: у таких больных снижение активности цитохрома-P450 обратно коррелировало со степенью цитокинемии и органной дисфункции, в крови определялось повышенное содержание сигналов опасности (PAMP, MAMP, DAMP, SAMP, TAMP) и цитокинов, инициирующих каскад системных воспалительных реакций [47–50].

Ведущим фактором самоповреждения при СПОН у взрослых, детей и новорожденных является цитокинемия, которая запускает универсальные механизмы критического состояния: дисфункцию эпителиальных клеток и апоптоз, клинически протекающие в виде острого респираторного дистресс-синдрома, гепатобилиарной дисфункции и/или острой дисфункции почечных канальцев; дисфункцию эндотелиальных клеток и апоптоз, клинически протекающие в виде тромботической микроангиопатии с потерей микрососудистого гомеостаза; митохондриальную аутофагию (митофагию) и дисфункцию, проявляющуюся в виде катаболизма, гибернации и дизавтономии; дисфункцию иммунных клеток и апоптоз, клинически

Таблица 1. Перспективные биомаркеры воспаления в прогнозировании СПОН.

Биомаркер воспаления	Перспектива использования
Эндокан (специфическая для эндотелиальных клеток молекула-1 или ESM-1)	Содержание биомаркера коррелирует с тяжестью сепсиса, однако пока идет уточнение уровня порогового значения показателя, которое бы сочетало в себе высокие уровни чувствительности и специфичности [56]
Кластер дифференцировки 64 (CD64)	Экспрессируется воспалительными клетками в ответ на бактериальную инфекцию. На него не влияют преходящее тахипноэ новорожденных, ОРДС или другие неинфекционные факторы, обычно возникающие в течение первых 72 часов жизни. Недостатками маркера являются его высокие показатели у недоношенных детей и других инфекционных поражениях, которые нередко сопутствуют СПОН [57, 58]
Кластер молекулы дифференцировки 11b (CD11b)	Содержание маркера увеличивается в течение 5 минут после воздействия инфекционным агентом, что делает его более точным биомаркером в прогнозировании СПОН [59]
Белок панкреатических камней (PSP)	Относится к классу лектинов С-типа и секретируется поджелудочной железой в ответ на системный стресс и повреждение органов, связанное с критическим состоянием. В клинических исследованиях у новорожденных данный биомаркер показал 100% чувствительность и специфичность у доношенных и недоношенных детей [60, 61]
Растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1)	Белковый фактор, используемый в переносе нейтрофилов к месту воспаления <i>in vivo</i> [62]. При активации эндотелиальных клеток цитокинами, наблюдается быстрое повышение (в течение 1–6 часов) уровня sICAM-1 в сыворотке крови, что делает его маркером системного воспаления. В настоящее время существуют разногласия относительно полезности этого маркера для диагностики EOS, поскольку некоторые авторы предложили sICAM-1 в качестве ценного маркера только в первые 4 дня жизни, а другие отметили аналогичные или даже более высокие его значения у здоровых новорожденных в первые 5 дней [63, 64]
Програнулин	Аутокринный фактор роста из 593 аминокислот, который регулирует сигнальную систему TNF/TNFR, может предсказывать сепсис и СПОН у новорожденных > после 34 недель беременности [65]
Неоптерин	Биомаркер иммунной активности, повышение которого определяется при клеточно-опосредованном иммунном ответе [66]
Резистин (FIZZ3)	Белок богатый цистеином, который играет спорную физиологическую роль в ожирении и инсулинорезистентности и повышается при системном воспалительном ответе у новорожденных, детей и взрослых, однако его диагностическую ценность еще предстоит узнать [67, 68]
Пресепсин (ПСП)	Белок являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. Механизм образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением связанного с мембраной CD14 лизосомальными ферментами. ПСП показал сопоставимый с прокальцитонином потенциал в прогнозировании сепсиса у новорожденных: пороговое значение пресепсина 706,5 пг/мл обладает чувствительностью 85,7%, специфичностью 68,8%, положительной прогностической ценностью 85,7%, отрицательной прогностической ценностью 68,8%. Однако эффективность данного биомаркера в разных возрастных группах и при других причинах СПОН остается пока не изученной [69]

протекающие в виде истощения лимфоидных органов с неэффективным удалением патогенов и регенерацией тканей [51–53].

В последнее десятилетие в патогенезе СПОН показана роль антимикробных пептидов (Antimicrobial peptides, AMPs) — молекул, состоящих из 12–50 аминокислотных остатков, обладающих активностью против микробов, грибов и вирусов и являющимися мощными хемоаттрактантами. Метаанализ 2017 года выявил возрастные особенности участия AMPs в патогенезе СПОН: у взрослых тяжелое течение сепсиса ассоциировалось с нарушением динамической экспрессии кателицидина и дефензина, а у новорожденных — гепцидина и пресепсина [54, 55].

Поиск новых сигнальных путей и мессенджеров воспаления открывает новые возможности в прогнозировании СПОН в неонатологии.

Наиболее перспективные биомаркеры СПОН представили в табл. 1.

В патофизиологии СПОН у новорожденных ключевую роль играет иммунная система, однако остается не ясным, в каких случаях иммунная система подавляется, а в каких наступает ее гиперреакция. С возрастом меняется активность тимуса и иммуногенность, что добавляет сложности в понимании патофизиологии СПОН в разных возрастных группах пациентов [70, 71]. Попытки выделить различные клинические траектории критического состояния у разной категории пациентов привели к открытию фенотипов СПОН, имеющих особенности системного воспалительного ответа [72]. Под фенотипом СПОН понимают последовательность, сочетание и время возникновения органной дисфункции, которые влияют на риск неблагоприятного исхода, являются универсальными для

конкретного фенотипа и определяются у взрослых, детей и новорожденных [73, 74]. Например, фенотип NPMODS развивается у 26% детей с сепсисом и сопровождается большим риском смерти независимо от наличия СПОН на момент обращения больных за медицинской помощью [75]. Следует отметить, что целесообразность выделения фенотипов критического состояния у детей все еще остается дискуссионным вопросом, так как в литературе встречаются данные, подвергающие сомнению данное научное направление. В частности, М. М. Pollack (исследование 2020 г., 681 пациент, средний возраст 2,4 года) не смог выявить описываемые клинические траектории СПОН у детей в критическом состоянии [76].

Изучение фенотипов СПОН при разной нозологии потенциально открывает новые возможности лечения новорожденных в критическом состоянии. Е. К. Stroup (2019) на основании исследования у 5 297 детей в критическом состоянии определила 4 фенотипа, которые развивались в первые 72 часа патологического состояния и проявлялись следующими клиническими и лабораторными синдромами: 1 — тяжелая энцефалопатия с умеренной дисфункцией органов; 2 — умеренная разрешающаяся гипоксемия; 3 — тяжелая персистирующая гипоксемия и шок; 4 — стойкие цитопения, гепатобилиарная дисфункция и шок [77]. Ее результаты были воспроизведены в более крупном когортном исследовании L. N. Sanchez-Pinto (2020), в котором проведена шестилетняя оценка 20827 детей, поступивших в критическом состоянии в ОРИТ [78]. На основании наиболее отличительных признаков СПОН (вид органной дисфункции, тяжесть состояния и клиническая траектория пребывания в ОРИТ к 3 суткам) были выделены 4 основных фенотипа: фенотип 1, проявляющийся тяжелой, стойкой энцефалопатией (19,2%); фенотип 2, проявляющийся умеренной разрешающейся гипоксемией (34,5%); фенотип 3, проявляющийся тяжелой стойкой гипоксемией и шоком (19,1%); фенотип 4, проявляющийся умеренной стойкой тромбоцитопенией и шоком (22,6%). Самую низкую летальность регистрировали при фенотипе 2, тогда как скорректированные к нему отношения риска смерти (aHR) к 28 дню пребывания в ОРИТ для других фенотипов были следующими: фенотип 1 — 3,0 (IQR, 2,1–4,3); фенотип 3 — 2,8 (IQR, 2,0–4,1), фенотип 4 — 1,8 (IQR, 1,2–2,6). Полученные данные доказывают целесообразность разных лечебных подходов к ведению детей в критическом состоянии.

Каждый фенотип при СПОН проявляется уникальными свойствами патогенеза и поэтому существенно отличается от других — например,

в одних случаях наблюдается гиперреакция иммунной системы, в других, наоборот, ее торможение. В качестве примера можно привести три наиболее изученных фенотипа СПОН у детей. Первым из них является АГУС (атипический гемолитико-уремический синдром), проявляющийся тромбоцитопенией, низкой активностью ADAMTS13, острым почечным повреждением, обширным эндотелиозом и системной тромбоцитарной микроангиопатией [79–81]. Патогенез этого фенотипа критического состояния обусловлен недостаточностью генов, которые участвуют в синтезе ингибиторов комплемента и ADAMTS13, что приводит к гиперреактивному иммунному ответу [82]. Заболевание успешно купируется моноклональными антителами (экулизумаб), блокирующими терминальную активность комплемента человека [83–89]. Вторым фенотип обусловлен недостаточностью системы Fas-рецептор — Fas-лиганд [86, 87]. Гипервоспалительное состояние при данном фенотипе связывают с неспособностью организма достичь гибели клеток, индуцированной активацией (AICD). Последняя опосредуется двумя молекулярными сигналами — путь передачи сигналов рецепторов Fas (Fas, CD95) и Fas-лиганд (FasL, CD178) и путь передачи сигналов CTL/NK-клеток [88]. Дефект в этих сигнальных путях запускает процесс гиперреакции иммунитета и системного аутоповреждения [89]. Fas-лиганд, известный как «фактор смерти», связывается с Fas-рецептором и индуцирует гибель клеток. Мутации в генах Fas-FasL приводят к FasL-опосредованному апоптозу Т-клеток и формированию так называемого «иммунного ускользающего механизма», имеющего ключевое значение в патофизиологии СПОН, аутоиммунного лимфопролиферативного процесса и онкогенезе [90–92]. СПОН при данном фенотипе легко воспроизводится экспериментально у нокаутующих мышей с инактивированным геном, располагающимся на 19 хромосоме (у человека на 10 хромосоме) [93]. Третий фенотип проявляется феноменом «иммунного паралича» [94, 95]. Иммунный ответ ребенка при критическом состоянии заболевании очень динамичен, при этом системное воспаление часто сопровождается подавлением количества и функции лейкоцитов и клинически проявляется синдромом компенсаторной противовоспалительной реакции (CARS) [96]. В норме он носит временный характер и предотвращает системное воспаление, однако при чрезмерной реакции CARS представляет собой форму приобретенного иммунодефицита, который может значительно затруднить выздоровление пациента [97]. В литературе описан феномен «иммунного паралича» у детей и новорожденных при сепсисе, вирусных инфекциях, травмах и асфиксии и во всех случаях оно было

Таблица 2. Шкала последовательной оценки органной недостаточности новорожденных (nSOFA) [110].

Оценка респираторной функции					
Баллы	0	2	4	6	8
Критерии	не интубирована трахея	интубирована трахея			
	$SpO_2/FiO_2 \geq 300$ мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст.	$SpO_2/FiO_2 < 100$ мм рт. ст.
Оценка кардиоваскулярной функции					
Баллы	0	1	2	3	4
Критерии	Нет вазопрессоров или системных глюкокортикоидов	Нет вазопрессоров, есть системное стероидное лечение	Один вазопрессор или системное стероидное лечение	Два или более вазопрессора или один вазопрессор + системное стероидное лечение	Два или более вазопрессора и системное стероидное лечение
Оценка гематологической функции					
Баллы	0	1	2	3	
Критерии	Тромбоциты $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $100-149 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	

ассоциировано с высоким уровнем смертности [98–100]. К внешним и внутренним факторам, способствующим развитию этого феномена, относят наследственность, применение кортикостероидов, химиотерапии, иммуносупрессивной терапии [101, 102].

Роль митохондриальной недостаточности при СПОН у новорожденных не изучалась, однако исследования у детей показывают перспективность данного научного направления. Помимо выработки АТФ, митохондрии играют важную роль в гомеостазе клетки и межклеточном взаимодействии, включая экспрессию генов, воспаление, иммунную функцию, окислительный стресс, гомеостаз кальция, подвижность клеток, выработку тепла, синтез гормонов и апоптоз [103, 104]. Существует несколько факторов, доказывающих роль митохондрий в патогенезе СПОН. Во-первых, снижение митохондриального потребления кислорода, низкий уровень АТФ и подавление митохондриального гена коррелируют с тяжестью СПОН и смертью [105]. Во-вторых, сообщалось о митохондриальных аномалиях во всех системах жизненно важных органов при экспериментальных моделях сепсиса и СПОН [106, 107]. Наконец, как спонтанное, так и фармакологическое восстановление функции митохондрий улучшает выживаемость при критическом состоянии. В частности, усиление митохондриального биогенеза для производства новых митохондрий и митофагии для удаления дефектных митохондрий восстанавливает функцию органов и положительно влияет на исход СПОН [108, 109].

Прогнозирование исходов СПОН у новорожденных

В настоящее время предложено несколько систем прогнозирования смерти при СПОН у детей в ОРИТ, однако вопрос, какая из них лучше подходит для новорожденных остается открытым. У детей прогнозирование смерти

при СПОН основывается на педиатрической шкале последовательной оценки органной недостаточности (pSOFA) [110], которая валидна и в отношении доношенных новорожденных (табл. 2). Для недоношенных детей с низкой массой тела предложена шкала neonatal SOFA (nSOFA), однако ее валидация при различных вариантах СПОН пока находится в стадии становления. В исследовании James L. Wynn (2020 г., 679 новорожденных) nSOFA продемонстрировала высокую точность предикции у недоношенных новорожденных в диапазоне 0, 6 и 12 часов (AUC 0,77 95% CI 0,62–0,92, $p=0,001$, AUC 0,78 95% CI 0,66–0,92, $p<0,001$ и AUC 0,93 95% CI 0,86–0,997, $p<0,001$) [111]. В то же время авторы подчеркивают, что nSOFA нуждается в дальнейшем развитии и включении дополнительных параметров, позволяющих улучшить точность прогнозирования шкалы. Высокая валидность nSOFA была неоднократно подтверждена: о высоком значении дискриминационной способности шкалы nSOFA (0,891) при СПОН, обусловленном сепсисом, сообщали отечественные и зарубежные исследователи на больших выборках, причем точка гибели пациентов (9 баллов) была сопоставима во всех приведенных исследованиях [112, 113].

Основные принципы лечения СПОН у новорожденных

Лечение СПОН у новорожденных основывается на таких же принципах, как и у взрослых людей, — применении гемодинамической и респираторной поддержки [114].

Учитывая особенности физиологии новорожденных детей, основной научный поиск в отношении гемодинамической поддержки при СПОН связан с оценкой наиболее эффективных схем и дозировок инотропной терапии. Сегодня наиболее изученными препаратами в неонатологии остаются допамин, добутамин и адреналин, причем наиболее часто назначаемым пре-

паратом у новорожденных, даже с низким гестационным возрастом, при СПОН остается допамин [115]. В тоже время их эффективность в отношении перфузии органов и систем при СПОН новорожденных остается недостаточно доказанной [116], поэтому сегодня в неонатологии начали применяться другие препараты, обладающие хорошим клиническим потенциалом: милринон, норадреналин, вазопрессин и левосимендан.

Милринон — ингибитор фосфодиэстеразы-3, обладает положительным инотропным, периферическим вазодилатирующим и лузитропным эффектом [117]. В последнее десятилетие милринон в неонатологии назначается для лечения сердечно-легочной дисфункции в контексте легочной гипертензии и низкого уровня сердечного выброса при аномалиях развития сердечно-сосудистой и дыхательной системы, асфиксии, периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах и врожденных диафрагмальных грыжах [118]. В то же время авторы Кокрейновского обзора (2015 год, 8 РКИ) подчеркивают необходимость исследований более хорошего качества, так как имеющихся данных недостаточно, чтобы выявить преимущества милринона по сравнению с плацебо, левосименданом или добутамином в отношении летальности, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, пребывания в больнице, искусственной вентиляции легких [119].

Норэпинефрин — эндогенный симпатомиметический амин, который действует в первую очередь на сосудистые и миокардиальные рецепторы α -1 с легкой стимуляцией β -1 и минимальным воздействием на β -2 адренорецепторы. За счет этого норэпинефрин хорошо суживает периферические сосуды при минимальном инотропном эффекте [120]. Имеются данные о применении норэпинефрина у доношенных новорожденных с гипотензией, у которых имеется рефрактерный шок или низкий сердечный выброс, особенно при тяжелой септицемии, кардиологической операции или «стрессе» правого желудочка [121]. В сочетании с добутамином или милриноном норэпинефрин позволяет поддерживать тонус сосудов и может усиливать коронарную перфузию и поддерживать миокард правого желудочка в случае асфиксии с тяжелой легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью [122].

Вазопрессин — пептидный гормон гипоталамуса, повышающий через V1A-рецепторы тонус гладкомышечной оболочки сосудов и периферическое сопротивление, за исключением легочного круга кровообращения, где препарат усиливает высвобождение оксида азота, вызывая

расширение сосудов [123]. Вазопрессин хорошо зарекомендовал себя в терапии рефракторного шока у новорожденных, однако для оценки его эффективности необходимы дальнейшие исследования, так как метаанализ 2017 года (8 РКИ, 224 пациентов) не показал преимуществ препарата в отношении выживаемости новорожденных (RR=1,19; 95% CI: 0,71–2,00) [124]. Более того, в некоторых исследованиях сообщалось о побочных эффектах вазопрессина, которые включали значительную гипонатриемию, преходящую тромбоцитопению, некроз печени и конечностей [125, 126]. Поэтому использование вазопрессина в терапии СПОН в неонатологии требует дальнейшего уточнения.

Левосимендан — кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сердца к кальцию, оказывающее положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постнагрузку для сердца [127]. Левосимендан в основном используется у новорожденных с сердечной недостаточностью и легочной гипертензией [128]. Несмотря на перспективность применения левосимендана у новорожденных при СПОН, крупных исследований его эффективности у данной категории больных в настоящее время не существует.

Перспективным направлением респираторной поддержки новорожденных с СПОН является применение ингаляционных легочных вазодилаторов при тяжелой гипоксемии, обусловленной неонатальной дыхательной недостаточностью. С этой целью применяются оксид азота и простаглицлин (эпопростенол, илопрост, трепростинил) в виде аэрозольной ингаляции. Ингаляционные легочные вазодилаторы, кроме легочного вазодилатирующего действия, потенциально могут использоваться для улучшения оксигенации, купирования местного воспаления и альвеолопротективного действия [129]. В метаанализе 2019 года (9 РКИ, 856 пациентов) применение оксида азота у новорожденных с гипоксемией снижало летальность новорожденных (OR 0,66, 95% CI: 0,57–0,77, $p<0,00001$) и потребность в ЭКМО (OR 0,89, 95% CI: 0,50–0,71, $p<0,00001$) [130]. Тем не менее, сегодня все еще недостаточно данных об эффективности и безопасности оксида азота при СПОН, поэтому в проекте Российских рекомендаций по лечению сепсиса у детей его применение основывается на экспертном консенсусе [131]. Простаглицлин и его синтетические аналоги, а также милринон и левосимендан могут являться более дешевыми альтернативами оксида азота, однако оценка их эффективности и безопасности в неонатологии находится в процессе изучения.

Эфферентные методы лечения СПОН в неонатологии не нашли широкого применения

и поэтому также находятся в процессе изучения эффективности. В литературе есть несколько небольших ретроспективных исследований невысокого качества, которые показали перспективность данного направления. Включение сорбционных технологий в стандартную терапию СПОН позволило добиться у 81% новорожденных следующих положительных эффектов: через 6 часов от начала лечения — увеличение индекса оксигенации и значительное снижение дозы интубационных препаратов; через 12 часов — улучшение показателей КОС, креатинина и мочевины; через 24 часа — увеличение почасового диуреза и стабилизация артериального давления. Частота осложнений была относительно невелика: у 6 детей отмечалась тромбоцитопения, у одного ребенка наблюдались окклюзионные проблемы [132].

Эффективность и целесообразность использования ЭКМО при СПОН у новорожденных с легочной патологией сегодня остаются неясными, так как данные литературы довольно противоречивы. В исследовании эффективности ЭКМО при тяжелой аденовирусной пневмонии у 542 пациентов разного возраста, взрослых, детей и новорожденных, у последних наблюдалась значительно более высокая летальность (OR 10,9; 95% CI=3,2–37,3; $p<0,001$) [133]. Независимым фактором увеличения выживаемости при проведении ЭКМО у новорожденных в критическом состоянии являлось исключение у пациентов внутрижелудочкового кровоизлияния и острой почечной недостаточности [134]. Многообещающие результаты получены при дальнейшем развитии технологии ЭКМО, создании «искусственной плаценты» (технология экстракорпорального жизнеобеспечения — ECLS) для экстремально недоношенных детей (дети с экстремально низкой массой тела), которая сейчас проходит фазу клинических испытаний [135].

Исходы СПОН у новорожденных

СПОН ассоциирован с негативными отдаленными исходами для детей и новорожденных [136–139].

В ретроспективном исследовании N. P. Pinto (2017) проведена оценка функционального состояния 303 детей на протяжении трех лет после перенесенного СПОН. Клиническая траектория таких детей такова: кумулятивная летальность увеличилась с 3,9 до 7,8% при выписке, через 6 месяцев ($p=0,08$) и до 10,4% через 3 года ($p=0,03$); общая заболеваемость увеличилась с 5,2 до 6,5 и 10,4% соответственно. Число детей с ухудшением функционального статуса или умерших было сопоставимо с числом детей, которые выжили без изменения функционального статуса (38 и 44% соответственно). Исследование

показало, что долгосрочный функциональный статус у детей связан с переменными, характеризующими СПОН: потребность в инвазивной терапии, использование ИВЛ, количество дней на ИВЛ, использование вазопрессорной терапии и продолжительность пребывания в ОРИТ [140].

Поражение центральной нервной системы является ведущим негативным исходом, ассоциированным со СПОН у новорожденных, причем среди факторов, влияющих на риск его развития как у доношенных, так и недоношенных детей, ключевыми являются гестационный возраст и своевременность начала лечебных мероприятий [144]. В ретроспективном когортном исследовании недоношенных новорожденных, проживших более 7 суток (2021 год, 3940 детей, 22–26 недель) с СПОН обусловленным сепсисом, некротизирующим энтероколитом или перфорацией кишечника своевременная антибиотикотерапия у всех детей снижала риск поражения ЦНС, однако не влияла на риск смерти [145]. Схожие данные были получены и у доношенных новорожденных [143].

По данным исследования Е. Серебряковой (2017), течение и исходы СПОН у новорожденных существенно зависят от срока гестации, массы тела при рождении, поэтому данные показатели можно считать предикторами неблагоприятных исходов [144]. В отличие от доношенных детей, у новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела течение СПОН ассоциировалось с высокой частотой респираторного дистресс-синдрома, более длительным сроком пребывания в ОРИТ и высокой частотой тяжелого поражения ЦНС, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии.

Заключение

Проблема СПОН у новорожденных является актуальной, однако недостаточно изученной. Наиболее перспективным направлением исследования патофизиологии СПОН является изучение различных фенотипов критического состояния у доношенных и недоношенных новорожденных, позволяющее индивидуализировать лечебные траектории у таких пациентов. Для прогнозирования исходов СПОН в неонатологии целесообразно использовать шкалу pSOFA у доношенных новорожденных и шкалу nSOFA у недоношенных детей с низкой массой тела. Лечение СПОН у новорожденных основывается на таких же принципах, как и у взрослых людей — применении гемодинамической и респираторной поддержки, а перспективным направлением улучшения их эффективности является клиническая оценка ряда препаратов: милтринона, норадrenalина, вазопрессина и левосимендана, ингаляционных легочных вазодилататоров.

Литература

- Kausch S.L., Lobo J.M., Spaeder M.C., Sullivan B., Keim-Malpess J. Dynamic transitions of pediatric sepsis: a Markov Chain analysis. *Front Pediatr*. 2021; 9: 743544. DOI: 10.3389/fped.2021.743544. PMID: 34660494.
- Delaplaine P.T., Ehwerhemuepha L., Nguyen D.V., Di Nardo M., Jancelewicz T., Awan S., Yu P.T., Guner Y.S. ELCO CDH Interest Group. The development of multiorgan dysfunction in CDH-ECMO neonates is associated with the level of pre-ECMO support. *J Pediatr Surg*. 2020; 55 (5): 830–834. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.026. PMID: 32067809.
- Salem S.M., Graham R.J. Chronic illness in pediatric critical care. *Front Pediatr*. 2021; 9: 686206. DOI: 10.3389/fped.2021.686206. PMID: 34055702.
- Skillman J.J., Bushnell L.S., Goldman H., Silen W. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg*. 1969; 117 (4): 523–530. DOI: 10.1016/0002-9610 (69)90011-7. PMID: 5771525.
- Tilney N.L., Bailey G.L., Morgan A.P. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg*. 1973; 178 (2): 117–122. DOI: 10.1097/0000658-197308000-00001. PMID: 4723419.
- Baue A.E. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg*. 1975; 110 (7): 779–781. DOI: 10.1001/archsurg.1975.01360130011001. PMID: 1079720.
- Eiseman B., Beart R., Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*. 1977; 144: 323–326. DOI: 10.1016/s0140-6736 (77)90070-8.
- Петрова Е.О., Григорьев Е.В. Полиорганная недостаточность в практике педиатрической реаниматологии: обновленные патофизиология и прогноз. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2 (3): 82–87. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-82-87. (Petrowa E.O., Grigoriev E.V. Multiple organ failure in pediatric critical care: advances in pathophysiology and prognosis. *Fundamental and clinical medicine/ Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 2 (3): 82–87. (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-82-87).
- Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 6: 15–21. DOI: 10.17116/anaesthesiology.201806115. (Radivilko A.S., Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P. Multiple organ failure: early diagnosis and prognosis. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziology i Reanimatologiya*. 2018; 6: 15–21. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology.201806115).
- Rr P., Tan E.E.K., Sultana R., Thoon K.C., Chan M.-Y., Lee J.H., Wong J.-M. Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67 (6): e28242. DOI: 10.1002/pbc.28242. PMID: 32187445.
- Watson R.S., Crow S.S., Hartman M.E., Lacroix J., Odetola F.O. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (3 suppl 1): S4–S16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001047. PMID: 28248829.
- Tamburro R.F., Jenkins T.L. Multiple organ dysfunction syndrome: a challenge for the pediatric critical care community. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (3 suppl 1): S1–S3. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001044. PMID: 28248828.
- Wilkinson J.D., Pollack M.M., Glass N.L., Kanter R.K., Katz R.W., Steinhart C.M. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 1987; 111 (3): 324–328. DOI: 10.1016/s0022-3476 (87)80448-1. PMID: 3625400.
- Proulx F., Fayon M., Farrell C.A., Lacroix J., Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996; 109 (4): 1033–1037. DOI: 10.1378/chest.109.4.1033. PMID: 8635327.
- Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (1): 2–8. DOI: 10.1097/01.pcc.00000149131.72248.e6. PMID: 15636651.
- Menon K., Schlapbach L.J., Akech S., Argent A., Chiotos K., Chisti M.J., Hamid J., Ishimine P., Kissoon N., Lodha R., Oliveira C.F., Peters M., Tissieres P., Watson R.S., Wiens M.O., Wynn J.L., Sorce L.R. Pediatric sepsis definition- a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor*. 2020; 2 (6): e0123. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000123. PMID: 32695992.
- Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C., Carrillo J.A., Kahn J.M. Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19 (5): 390–396. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001502. PMID: 29461429.
- Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R., Angus D.C., Friedrich M.E., Kissoon N., Lemeshow S., Levy M.M., Parker M.M., Terry K.M., Watson R.S., Weiss S.L., Zimmerman J., Seymour C.W. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018; 320 (4): 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071. PMID: 30043064.
- Prout A.J., Talisa V.B., Carrillo J.A., Mayr F.B., Angus D.C., Seymour C.W., Chang C.-C. H., Yende S. Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *J Pediatr*. 2018; 199: 194–199.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056. PMID: 29753542.
- Weiss S.L., Asaro L.A., Flori H.R., Allen G.L., Wypij D., Curley M.A.Q. Randomized Evaluation of Sedation Titration for Respiratory Failure (RESTORE) Study Investigators. Multiple organ dysfunction in children mechanically ventilated for acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (4): 319–329. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001091. PMID: 28212163.
- Yang Y.-H., Pei L., Wang L.-J., Xu W., Liu C.-F. Features of new-onset organ dysfunction in children with sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019; 21 (6): 517–521. (in Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.004. PMID: 31208502.
- Workman J.K., Larsen G.Y. Searching for a pediatric severe sepsis phenotype: are we there yet? *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (1): 82–83. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001003. PMID: 28060154.
- Cano-Vázquez E.N., Canto-Pacheco G.G., Valdez-Cabrera C., Castro-Betancourt S., Monroy-Azuara M.G., Arciga-Vázquez G.S., Méndez-Martínez S. Troponin I, creatina-fosfocinasa y creatina-fosfocinasa-MB en recién nacidos con sospecha de asfisia neonatal [Troponin I, creatine-phosphokinase and creatine-phosphokinase-MB in newborns with suspected neonatal asphyxia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020; 58 (6): 673–678. (in Spanish). DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000100. PMID: 34705399.
- Boldingh A.M., Solevåg A.L., Nakstad B. Outcomes following neonatal cardiopulmonary resuscitation. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2018; 138 (9). DOI: 10.4045/tidsskr.17.0358. PMID: 29808658.
- Алимова Х.П., Мустакимов А.А., Алибекова М.Б. Полиорганная недостаточность у детей: критерии диагностики, патофизиология и прогноз. *Вестник экстренной медицины*. 2019; 6: 92–97. [Alimova H.P., Mustakimov A.A., Alibekova M.B. Multiple organ failure in pediatric: diagnostic criteria, pathophysiology and prognosis. *Bulletin of Emergency Medicine/ Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*. 2019; 6: 92–97. (in Russ.)].
- Meert K.L., Banks R., Holubkov R., Pollack M.M. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Morbidity and mortality in critically ill children. II. A qualitative patient-level analysis of pathophysiologies and potential therapeutic solutions. *Crit Care Med*. 2020; 48 (6): 799–807. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004332. PMID: 32301845.
- Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flori H.R., Inwald D.P., Nadel S., Schlapbach L.J., Tasker R.C., Argent A.C., Brierley J., Carrillo J., Carroll E.D., Carroll C.L., Cheifetz I.M., Choong K., Cies J.J., Cruz A.T., De Luca D., Deep A., Faust S.N., De Oliveira C.F., Hall M.W., Ishimine P., Javouhey E., Joosten K.F.M., Joshi P., Karam O., Kneyber M.C.J., Lemson J., MacLaren G., Mehta N.M., Moller M.H., Newth C.J.L., Nguyen T.C., Nishisaki A., Nunnally M.E., Parker M.M., Paul R.M., Randolph A.G., Ranjit S., Romer L.H., Scott H.F., Tume L.N., Verger J.T., Williams E.A., Wolf J., Wong H.R., Zimmerman J.J., Kissoon N., Tissieres P. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (Suppl 1): 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529.
- Fleiss N., Coggins S.A., Lewis A.N., Zeigler A., Cooksey K.E., Walker L.A., Hsain A.N., de Jong B.S., Wallman-Stokes A., Alrifai M.W., Visser D.H., Good M., Sullivan B., Polin R.A., Martin C.R., Wynn J.L. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (2): e2036518. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518. PMID: 33538825.
- Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 54–67. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67. [Perepelitsa S.A. Etiologic and pathogenetic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2018; 14 (3): 54–67. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67].
- Перепелица С.А. Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 35–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44. [Perepelitsa S.A. Acute respiratory distress syndrome in preterm newborns (morphological study). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2020; 16 (1): 35–44. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44].
- Минович П.И., Чернышков А.В., Назаров Р.Г. Длительная вентиляция легких у детей, перенесших полиорганную недостаточность в раннем неонатальном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 1: 32–38. DOI: 10.17116/anaesthesiology.202101132. [Minochkin P.I., Chernyshov A.V., Nazarov R.G. Long-term lung ventilation in children with multiple organ failure in the early neonatal period. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziology i Reanimatologiya*. 2021; 1: 32–38. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology.202101132.
- Matics T.J., Pinto N.P., Sanchez-Pinto L.N. Association of organ dysfunction scores and functional outcomes following pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (8): 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999. PMID: 31398181.
- Chong K., Fraser D., Al-Harbi S., Borham A., Cameron J., Cameron S., Cheong J., Clark H., Doherty T., Fayed N., Gorter J.W., Herridge M., Khetani M., Menon K., Seabrook J., Simpson R., Thabane L. Functional

- recovery in critically ill children, the «WeeCover» multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19 (2): 145–154. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001421. PMID: 29394221.
34. Upperman J.S., Lacroix J., Curley M.A.Q., Checchia P.A., Lee D.W., Cooke K.R., Tamburro R.F. Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children: part 1. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3 suppl 1): S50–S57. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001048. PMID: 28248834.
 35. Upperman J.S., Bucuvalas J.C., Williams F.N., Cairns B.A., Cox C.S.Jr., Doctor A., Tamburro R.F. Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children: part 2. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3 suppl 1): S58–S66. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001051. PMID: 28248835.
 36. Skurupii D.A., Sonnyk E.G., Sizonenko V.M. Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review). *Wiad Lek.* 2018; 71 (3 pt 2): 777–780. PMID: 29783266.
 37. Liszewski M.C., Stanescu A.L., Phillips G.S., Lee E.Y. Respiratory distress in neonates: underlying causes and current imaging assessment. *Radiol Clin North Am.* 2017; 55 (4): 629–644. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.02.006. PMID: 28601172.
 38. Procianny R.S., Silveira R.C. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96 (1): 80–86. DOI: 10.1016/j.jp.2019.10.004.
 39. Ostrander B., Bale J.F. Congenital and perinatal infections. *Handb Clin Neurol.* 2019; 162: 133–153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0. PMID: 31324308.
 40. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primeria R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25 (4): 101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146. PMID: 33164775.
 41. Abate B.B., Bimerew M., Gebremichael B., Kassaw A.M., Gebremeskel T., Bayih W.A. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0247229. DOI: 10.1371/journal.pone.0247229. PMID: 33630892.
 42. Gulczynska E.M., Gadzinowski J., Kesiak M., Sobolewska B., Caputa J., Maczko A., Walas W., Cedrowska-Adamus W., Talar T. Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling — comparison of short term outcomes. *Ginek Pol.* 2019; 90 (7): 403–410. DOI: 10.5603/GP.2019.0069. PMID: 31392710.
 43. Bhagat I., Sarkar S. Multiple organ dysfunction during therapeutic cooling of asphyxiated infants. *Neoreviews.* 2019; 20 (11): e653–e660. DOI: 10.1542/neo.20-11-e653. PMID: 31676739.
 44. Steinberg S., Flynn W., Kelley K., Bitzer L., Sharma P., Gutierrez C., Baxter J., Lalka D., Sands A., van Liew J. Development of a bacteria-independent model of the multiple organ failure syndrome. *Arch Surg.* 1989; 124 (12): 1390–1395. DOI: 10.1001/archsurg.1989.01410120036008. PMID: 2589963.
 45. Carrillo J.A., Korzekwa K.R., Jones G.S., Parise R.A., Gillespie D.G., Whalen M.J., Kochanek P.M., Branch R.A., Kost Jr C.K. The cytochrome P450 suicide inhibitor, 1-aminobenzotriazole, sensitizes rats to zymosan-induced toxicity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1998; 102 (1): 57–68. PMID: 9920346.
 46. Whitmore L.C., Goss K.L., Newell E.A., Hilkin B.M., Hook J.S., Moreland J.G. NOX2 protects against progressive lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 307 (1): L71–82. DOI: 10.1152/ajplung.00054.2014. PMID: 24793165.
 47. Carrillo J.A., Podd B., Aneja R., Weiss S.L., Hall M.W., Cornell T.T., Shanley T.P., Doughty L.A., Nguyen T.C. Pathophysiology of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (3 suppl 1): S32–s45. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001052. PMID: 28248832.
 48. Carrillo J.A., Doughty L., Kofos D., Frye R.F., Kaplan S.S., Sasser H., Burckart G.J. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (6): 980–984. DOI: 10.1007/s00134-003-1758-3. PMID: 12698250.
 49. Morgan E.T., Skubic C., Lee C.-M., Cokan K.B., Rozman D. Regulation of cytochrome P450 enzyme activity and expression by nitric oxide in the context of inflammatory disease. *Drug Metab Rev.* 2020; 52 (4): 455–471. DOI: 10.1080/03602532.2020.1817061. PMID: 32898444.
 50. Odabasi I.O., Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020; 54 (2): 142–158. DOI: 10.14744/SEMB.2020.00236. PMID: 32617051.
 51. Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Биомаркеры прокальцитонин и белок S100β в клинико-лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 58. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58. [Dmitrieva I.B., Beloborodova N.V., Chernevskaya E.A. The biomarkers procalcitonin and S100β protein in the clinical and laboratory monitoring of neonatal critical conditions *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2013; 9 (3): 58. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58].
 52. Голуб И.Е., Зарубин А.А., Михеева Н.И., Ваняркина А.С., Иванова О.Г. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (1): 17–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-17-23. [Golub I.E., Zarubin A.A., Mikhayeva N.I., Vanyarkina A.S., Ivanova O.G. The effect of severe birth asphyxia on the hemostasis system in newborns during the first hour of life. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13 (1): 17–23. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-17-23].
 53. Nandy A., Mondal T., Sarkar M., Nag S.S., Chel S., Ivan D.M., Hazra A., Mondal R. Multiorgan dysfunction syndrome in sepsis: Is macrophage activation syndrome secondary to infection? *Eur J Rheumatol.* 2020; 8 (2): 89–92. DOI: 10.5152/eurjrh.2020.20081. PMID: 33226328.
 54. Ho J., Zhang L., Liu X., Wong S.H., Wang M.H.T., Lau B.W.M., Ngai S.P.C., Chan H., Choi G., Leung C.H., Wong W.T., Tsang S., Gin T., Yu J., Chan M.T.V., Wu W.K.K. Pathological role and diagnostic value of endogenous host defense peptides in adult and neonatal sepsis: a systematic review. *Shock.* 2017; 47 (6): 673–679. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000815. PMID: 27941592.
 55. Ahmed A.M., Mohammed A.T., Bastawy S., Attalla H.A., Yousef A.A., Abdelrazek M.S., Alkomos M.F., Ghareeb A. Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: a single-center prospective study. *Adv Neonatal Care.* 2019; 19 (5): 26–32. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000631. PMID: 31651475.
 56. Pietrasanta C., Pugni L., Ronchi A., Bottino L., Ghirardi B., Sanchez-Schmitz G., Borriello F., Mosca F., Levy O. Vascular endothelium in neonatal sepsis: basic mechanisms and translational opportunities. *Front Pediatr.* 2019; 7: 340. DOI: 10.3389/fped.2019.00340. PMID: 31456998.
 57. Song Y., Chen Y., Dong X., Jiang X. Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019; 37 (8): 1571–1576. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.05.001. PMID: 31085013.
 58. Sharma A., Thakur A., Bhardwaj C., Neelam K., Garg P., Singh M., Choudhury S. Potential biomarkers for diagnosing neonatal sepsis. *Curr. Med. Res. Pract.* 2020; 10: 12–17. DOI: 10.1016/j.cmp.2019.12.004.
 59. Gandhi P., Kondekar S. A Review of the different haematological parameters and biomarkers used for diagnosis of neonatal sepsis. *EMJ Hematol.* 2019; 7: 85–92.
 60. Eggimann P., Que Y.A., Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark. Med.* 2019; 13 (2): 135–145. DOI: 10.2217/bmm-2018-0194. PMID: 30672312.
 61. ELMeneza S., Fouad R., El Bagoury I. Pancreatic stone protein as a novel marker for early onset neonatal sepsis. *Edelweiss Pediatrics J.* 2019; 1: 1–4.
 62. Zhang X., Sun C., Li J. Serum sICAM-1 and PCT levels and their prognostic value in neonates with sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2019; 12 (5): 5874–5880.
 63. Achten N.B., Van Meurs M., Jongman R.M., Juliana A., Molema G., Plötz F.B., Zonneveld R. Markers of endothelial cell activation in suspected late onset neonatal sepsis in Surinamese newborns: a pilot study. *Transl. Pediatr.* 2019; 8 (5): 412–418. DOI: 10.21037/tp.2019.11.03. PMID: 31993355.
 64. Zonneveld R., Jongman R.M., Juliana A., Molema G., Van Meurs M., Plötz F.B. Serum concentrations of endothelial cell adhesion molecules and their shedding enzymes and early onset sepsis in newborns in Suriname. *BMJ Paediatr Open.* 2018; 2 (1): e000312. DOI: 10.1136/bmjpo-2018-000312. PMID: 30397669.
 65. Rao L., Song Z., Yu X., Tu Q., He Y., Luo Y., Yin Y., Chen D. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Cytokine.* 2020; 128: 155000. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155000. PMID: 31982701.
 66. Hincin M.A., Zonda G.-I., Stanciu G.D., Nemescu D., Paduraru L. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis. *Children (Basel).* 2020; 7 (12): 309. DOI: 10.3390/children7120309. PMID: 33419284.
 67. Ozdemir A.A., Elgumus Y. Value of resistin in early onset neonatal sepsis. *J. Child Sci.* 2017; 7: e146–e150. DOI: 10.1055/s-0037-1608713.
 68. Saboktakin L., Bilan N., Behbahan A.G., Poorebrahim S. Relationship between resistin levels and sepsis among children under 12 years of age: a case control study. *Front Pediatr.* 2019; 7: 355. DOI: 10.3389/fped.2019.00355. PMID: 31555623.
 69. Iskandar A., Arthamin M.Z., Indriana K., Anshory M., Hur M., Di Somma S., GREAT Network. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (23): 3903–3908. DOI: 10.1080/14767058.2018.1475643. PMID: 29742943.
 70. Sharma H., Moroni L. Recent advancements in regenerative approaches for thymus rejuvenation. *Adv Sci (Weinh).* 2021; 8 (14): 2100543. DOI: 10.1002/advs.202100543. PMID: 34306981.
 71. Geenen V. The thymus and the science of self. *Semin Immunopathol.* 2021; 43 (1): 5–14. DOI: 10.1007/s00281-020-00831-y. PMID: 33415360.
 72. Workman J.K., Bailly D.K., Reeder R.W., Dalton H.J., Berg R.A., Shanley T.P., Newth C.J.L., Pollack M.M., Wessel D., Carrillo J., Harrison R., Dean J.M., Meert K.L. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Risk factors for mortality in refractory pediatric septic shock supported with extracorporeal life support. *ASAIO J.* 2020; 66 (10): 1152–1160. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001147. PMID: 33136603.
 73. Liu R., Greenstein J.L., Fackler J.C., Bergmann J., Bembea M.M., Winslow R.L. Prediction of impending septic shock in children with

- sepsis. *Crit Care Explor.* 2021; 3 (6): 0442. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000442. PMID: 34151278.
74. Ye J., Sanchez-Pinto L.N. Three data-driven phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome preserved from early childhood to middle adulthood. *AMIA Annu Symp Proc.* 2021; 2020: 1345–1353. PMID: 33936511.
 75. Lin J.C., Spinella P.C., Fitzgerald J.C., Tucci M., Bush J.L., Nadkarni V.M., Thomas N.J., Weiss S.L. Sepsis prevalence, outcomes, and therapy study investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (1): 8–16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000978. PMID: 28060151.
 76. Pollack M.M., Banks R., Holubkov R., Meert K.L. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Morbidity and mortality in critically ill children. I. Pathophysiologies and potential therapeutic solutions. *Crit Care Med.* 2020; 48 (6): 790–798. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004331. PMID: 32301842.
 77. Stroup E.K., Luo Y., Sanchez-Pinto L.N. Phenotyping multiple organ dysfunction syndrome using temporal trends in critically ill children. *Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed.)* 2019; 2019: 968–972. DOI: 10.1109/bibm47256.2019.8983126. PMID: 33842023.
 78. Sanchez-Pinto L.N., Stroup E.K., Pendergrast T., Pinto N., Luo Y. Derivation and validation of novel phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (8): e209271. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9271. PMID: 32780121.
 79. Enjeti A.K., de Malmarche T., Chapman K., Ziolkowski A. Genomic investigation of inherited thrombotic microangiopathy-aHUS and TTP. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42 (Suppl 1): 33–40. DOI: 10.1111/ijlh.13201. PMID: 32543063.
 80. Nguyen T.C. Thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2020; 36 (2): 379–390. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.010. PMID: 32172819.
 81. Podd B.S., Simon D.W., Lopez S., Nowalk A., Aneja R., Carcillo J.A. Rationale for adjunctive therapies for pediatric sepsis induced multiple organ failure. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64 (5): 1071–1088. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.007. PMID: 28941536.
 82. Raina R., Krishnappa V., Blaha T., Kann T., Hein W., Burke L., Bagga A. Atypical hemolytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ther Apher Dial.* 2019; 23 (1): 4–21. DOI: 10.1111/1744-9987.12763. PMID: 30294946.
 83. Wijnsma K.L., Duineveld C., Wetzels J.F.M., van de Kar N.C.A.J. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34 (11): 2261–2277. DOI: 10.1007/s00467-018-4091-3. PMID: 30402748.
 84. Menne J., Delmas J., Fakhouri F., Licht C., Lommel A., Minetti E.E., Provot F., Rondeau E., Sheerin N.S., Wang J., Weekers L.E., Greenbaum L.A. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 125. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1. PMID: 30971227.
 85. Patriquin C.J., Kuo K.H.M. Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics. *Transfus Med Rev.* 2019; 33 (4): 256–265. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.09.004. PMID: 31703946.
 86. Zimmerman J.J., Banks R., Berg R.A., Zuppa A., Newth C.J., Wessel D., Pollack M.M., Meert K.L., Hall M.W., Quasney M., Sapru A., Carcillo J.A., McQuillen P.S., Mourani P.M., Wong H., Chima R.S., Holubkov R., Coleman W., Sorenson S., Varni J.W., McGalliard J., Haaland W., Whitlock K., Dean J.M., Reeder R.W. Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE) Investigators. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2020; 48 (3): 319–328. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004122. PMID: 32058369.
 87. Alcamo A.M., Pang D., Bashir D.A., Carcillo J.A., Nguyen T.C., Aneja R.K. Role of damage-associated molecular patterns and uncontrolled inflammation in pediatric sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. *J Pediatr Intensive Care.* 2019; 8 (1): 25–31. DOI: 10.1055/s-0038-1675639. PMID: 31073505.
 88. Potter C.S., Silva K.A., Kennedy V.E., Stearns T.M., Esch H.H., Sundberg J.P. Loss of FAS/FASL signalling does not reduce apoptosis in Sharpin null mice. *Exp Dermatol.* 2017; 26 (9): 820–822. DOI: 10.1111/exd.13289. PMID: 28094869.
 89. Demir A., Kahraman R., Candan G., Ergen A. The role of FAS gene variants in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol.* 2020; 31 (5): 356–361. DOI: 10.5152/tjg.2020.19436. PMID: 32519954.
 90. Bride K., Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *Fl000Res.* 2017; 6: 1928. DOI: 10.12688/fl000research.11545.1. PMID: 29123652.
 91. Gámez-Díaz L., Grimbacher B. Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Biomed J.* 2021; 44 (4): 400–411. DOI: 10.1016/j.bj.2021.04.005. PMID: 34384744.
 92. Teachey D.T. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24 (1): 1–8. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834ea739. PMID: 22157362.
 93. Kögl T., Müller J., Jessen B., Schmitt-Graeff A., Janka G., Ehl S., zur Stadt U., Aichele P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in syntaxin-11-deficient mice: T-cell exhaustion limits fatal disease. *Blood.* 2013; 121 (4): 604–613. DOI: 10.1182/blood-2012-07-441139. PMID: 23190531.
 94. Muszynski J.A., Thakkar R., Hall M.W. Inflammation and innate immune function in critical illness. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28 (3): 267–273. DOI: 10.1097/mop.0000000000000352. PMID: 27043087.
 95. Dougherty L. Adaptive immune function in critical illness. Adaptive immune function in critical illness. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28 (3): 274–280. DOI: 10.1097/mop.0000000000000357. PMID: 27054955.
 96. Sendler M., van den Brandt C., Glaubitz J., Wilden A., Golchert J., Weiss F.U., Homuth G., De Freitas Chama L.L., Mishra N., Mahajan U.M., Bossaller L., Völker U., Bröker B.M., Mayerle J., Lerch M.M. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020; 158 (1): 253–269.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.040. PMID: 31593700.
 97. Jia R., Zhou M., Tuttle C.S.L., Maier A.B. Immune capacity determines outcome following surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020; 46 (5): 979–991. DOI: 10.1007/s00068-019-01271-6. PMID: 31781831.
 98. Vergadi E., Vaporidi K., Tsatsanis C. Regulation of endotoxin tolerance and compensatory anti-inflammatory response syndrome by non-coding RNAs. *Front Immunol.* 2018; 9: 2705. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02705. PMID: 30515175.
 99. Zhang Y., Chen Y., Meng Z. Immunomodulation for severe COVID-19 pneumonia: the state of the art. *Front Immunol.* 2020; 11: 577442. DOI: 10.3389/fimmu.2020.577442. PMID: 33240265.
 100. Carreto-Binaghi L.E., Juárez E., Guzmán-Beltrán S., Herrera M.T., Torres M., Alejandre A., Martínez-Orozco J.A., Becerril-Vargas E., Gonzalez Y. Immunological evaluation for personalized interventions in children with tuberculosis: should it be routinely performed? *J Immunol Res.* 2020; 2020: 8235149. DOI: 10.1155/2020/8235149. PMID: 33005692.
 101. Stortz J.A., Murphy T.J., Raymond S.L., Mira J.C., Ungaro R., Dirain M.L., Nacionales D.C., Loftus T.J., Wang Z., Ozrazgat-Baslanti T., Ghita G.L., Brumback B.A., Mohr A.M., Bihorac A., Efron M.M., Moldauer L.L., Moore F.A., Brakenridge S.C. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis. *Shock.* 2018; 49 (3): 249–258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981. PMID: 28885387.
 102. Leijte G.P., Rimmelé T., Kox M., Bruse N., Monard C., Gossez M., Monneret G., Pickkers P., Venet F. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x. PMID: 32192532.
 103. Перепелица С.А. Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 25–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34. [Perpelitsa S.A. Complex evaluation oxygen status and lipid metabolism indexes in newborns with perinatal hypoxia and hypovolemic shock. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13 (3): 25–34. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34.]
 104. Picard M., Sandi C. The social nature of mitochondria: implications for human health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 120: 595–610. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.04.017. PMID: 32651001.
 105. Zhang Z., Chen L., Xu P., Xing L., Hong Y., Chen P. Gene correlation network analysis to identify regulatory factors in sepsis. *J Transl Med.* 2020; 18 (1): 381. DOI: 10.1186/s12967-020-02561-z. PMID: 33032623.
 106. Preau S., Vodovar D., Jung B., Lancel S., Zafrani L., Flatras A., Oualha M., Voirit G., Jouan Y., Joffre J., Uhel F., De Prost N., Silva S., Azabou E., Radermacher P. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2021; 11 (1): 104. DOI: 10.1186/s13613-021-00893-7. PMID: 34216304.
 107. Zheng G., Lyu J., Huang J., Xiang D., Xie M., Zeng Q. Experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis: a narrative review. *J Res Med Sci.* 2015; 20 (2): 185–195. PMID: 25983774.
 108. Veres B., Eros K., Antus C., Kalman N., Fonai F., Jakus P.B., Boros E., Hegedus Z., Nagy I., Tretter L., Gallyas F. Jr., Sumegi B. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition amplifies inflammatory reprogramming in endotoxemia. *FEBS Open Bio.* 2021; 11 (3): 684–704. DOI: 10.1002/2211-5463.13091. PMID: 33471430.
 109. Cherry A.D., Piantadosi C.A. Regulation of mitochondrial biogenesis and its intersection with inflammatory responses. *Antioxid Redox Signal.* 2015; 22 (12): 965–976. DOI: 10.1089/ars.2014.6200. PMID: 25556935.
 110. El-Mashad G.M., El-Mekawy M.S., Zayan M.H. Paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score: a new mortality prediction score in the paediatric intensive care unit. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92 (5): 277–285. (in Spanish). DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.05.018. PMID: 31784324.
 111. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020; 88 (1): 85–90. DOI: 10.1038/s41390-019-0517-2. PMID: 31394566.

112. Миронов П.И., Лекманов А.В. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (2): 56–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61. [Mironov P.I., Lekmanov A.V. Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (2): 56–61. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61].
113. Kurul S., Simons S. H. P., Ramakers C. R. B., De Rijke Y.B., Kornelisse R.F., Reiss I.K.M., Taal H.R. Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. *Crit. Care*. 2021; 25 (1): 12. DOI: 10.1186/s13054-020-03423-2. PMID: 33407770.
114. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Thomopoulos K., Fligou F., Maroulis I., Marangos M., Gogos C.A. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*. 2018; 46 (6): 751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5. PMID: 30003491.
115. Miller L.E., Laughon M.M., Clark R.H., Zimmerman K.O., Hornik C.P., Aleem S., Smith P.B., Greenberg R.G. Vasoactive medications in extremely low gestational age neonates during the first postnatal week. *J Perinatol*. 2021; 41 (9): 2330–2336. DOI: 10.1038/s41372-021-01031-8. PMID: 33758384.
116. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin Perinatol*. 2019; 46 (2): 273–290. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.010. PMID: 31010560.
117. Mizuno T., Gist K.M., Gao Z., Wempe M.F., Alten J., Cooper D.S., Goldstein S.L., Vinks A.A. Developmental pharmacokinetics and age-appropriate dosing design of milrinone in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58 (6): 793–803. DOI: 10.1007/s40262-018-0729-3. PMID: 30607889.
118. Rahiman S., Kowalski R., Kwok S.Y., Matha S. Jones B., Smolich J.J., Mynard J.P., Butt W., Millar J. Milrinone acts as a vasodilator but not an inotrope in children after cardiac surgery—insights from wave intensity analysis. *Crit Care Med*. 2020; 48 (11): e1071–1078. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004622. PMID: 32932352.
119. Burkhardt B.E.U., Rücker G., Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3): CD009515. DOI: 10.1002/14651858.CD009515.pub2. PMID: 25806562.
120. Joynt C., Cheung P.-Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front Pediatr*. 2018; 6: 86. DOI: 10.3389/fped.2018.00086. PMID: 29707527.
121. Rizk M.Y., Lapointe A., Lefebvre F., Barrington K.J. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock. *Acta Paediatr*. 2018; 107 (3): 408–413. DOI: 10.1111/apa.14112. PMID: 28992392.
122. Joynt C., Cheung P.Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia — a literature review of pre-clinical and clinical studies. *Front Pediatr*. 2018; 6: 363. DOI: 10.3389/fped.2018.00363. PMID: 30619782.
123. Budniok T., ElSayed Y., Louis D. Effect of vasopressin on systemic and pulmonary hemodynamics in neonates. *Am J Perinatol*. 2021; 38 (12): 1330–1334. DOI: 10.1055/s-0040-1712999. PMID: 32485754.
124. Masarwa R., Paret G., Perlman A., Reif S., Raccach B.H., Matok I. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 1. DOI: 10.1186/s13054-016-1589-6. PMID: 28057037.
125. Ikegami H., Funato M., Tamai H., Wada H., Nabetani M., Nishihara M. Low-dose vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in ELBW infants. *Pediatr Int*. 2010; 52 (3): 368–373. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02967.x. PMID: 19793209.
126. Mohamed A., Nasef N., Shah V., McNamara P.J. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15 (2): 148–154. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31829f5fce. PMID: 24141655.
127. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., Bettex D., Bouchez S., Brito D., Černý V., Comin-Colet J., Crespo-Leiro M.G., Delgado J.F., Édes I., Eremenko A.A., Farmakis D., Fedele F., Fonseca C., Fruhwald S., Girardis M., Guarracino F., Harjola V.-P., Heringlake M., Herpain A., Heunks L.M.A., Husebye T., Ivančan V., Karason K., Kaul S., Kivikko M., Kubica J., Masip J., Matskeplishvili S., Mebazaa A., Nieminen M.S., Oliva F., Papp G.P., Parissis J., Parkhomenko A., Pöder P., Pölzl G., Reinecke A., Ricksten S.-E., Riha H., Rudiger A., Sarapohja T., Schwinger R.H.G., Toller W., Tritapepe L., Tschöpe C., Wikström G., von Lewinski D., Vrtovc B., Pollesello P. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 76 (1): 4–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000859. PMID: 32639325.
128. De Carolis M.P., Piastra M., Bersani I., Pardeo M., Stival E., Tempera A., Romagnoli C., Conti G., De Rosa G. Levosimendan in two neonates with ischemic heart failure and pulmonary hypertension. *Neonatology*. 2012; 101 (3): 201–205. DOI: 10.1159/000329848. PMID: 22067520.
129. Shivanna B., Gowda S., Welty S.E., Barrington K.J., Pammi M. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 10 (10): CD012963. DOI: 10.1002/14651858.CD012963.pub2. PMID: 31573068.
130. Wang X., Li B., Ma Y., Zhang H. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (41): e17139. DOI: 10.1097/MD.00000000000017139. PMID: 31593077.
131. Papazian L., Aubron C., Brochard L., Chiche J.-D., Combes A., Dreyfuss D., Forel J.-M., Guérin C., Jaber S., Mekontso-Dessap A., Mercat A., Richard J.-C., Roux D., Vieillard-Baron A., Faure H. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019; 9 (1): 69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9. PMID: 31197492.
132. Zhang W.-F., Chen D.-M., Wu L.-Q., Wang R.-Q. Clinical effect of continuous blood purification in treatment of multiple organ dysfunction syndrome in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020; 22 (1): 31–36. (in Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.007. PMID: 31948521.
133. Ramanathan K., Tan C.S., Rycus P., MacLaren G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe adenoviral pneumonia in neonatal, pediatric, and adult patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (11): 1078–1084. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002047. PMID: 31274774.
134. Kirkland B.W., Wilkes J., Bailly D.K., Bratton S.L. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: risk factors associated with center volume and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17 (8): 779–788. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000775. PMID: 27187531.
135. Blauvelt D.G., Abada E.N., Oishi P., Roy S. Advances in extracorporeal membrane oxygenator design for artificial placenta technology. *Artif Organs*. 2021; 45 (3): 205–221. DOI: 10.1111/aor.13827. PMID: 32979857.
136. Killien E.Y., Loftis L.L., Clark J.D., Muszynski J.A., Rissmiller B.J., Singleton M.N., White B.R., Zimmerman J.J., Maddux A.B., Pinto N.P., Fink E.L., Watson R.S., Smith M., Ringwood M., Graham R.J. POST-PICU and PICU-COS Investigators of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Networks. Health-related quality of life outcome measures for children surviving critical care: a scoping review. *Qual Life Res*. 2021; 30 (12): 3383–3394. DOI: 10.1007/s11136-021-02928-9. PMID: 34185224.
137. Maddux A.B., Pinto N., Fink E.L., Hartman M.E., Nett S., Biagas K., Killien E.Y., Dervan L.A., Christie L.M., Luckett P.M., Loftis L., Lackey M., Ringwood M., Smith M., Olson L., Sorenson S., Meert K.L., Notterman D.A., Pollack M.M., Mourani P.M., Watson R.S. Pediatric Outcomes Studies after PICU (POST-PICU) and PICU-COS Investigators of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Networks. Postdischarge outcome domains in pediatric critical care and the instruments used to evaluate them: a scoping review. *Crit Care Med*. 2020; 48 (12): e1313–1321. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004595. PMID: 33009099.
138. Woodruff A.G., Choong K. Long-term outcomes and the post-intensive care syndrome in critically ill children: a North American perspective. *Children (Basel)*. 2021; 8 (4): 254. DOI: 10.3390/children8040254. PMID: 33805106.
139. Bossen D., de Boer R.M., Knoester H., Maaskant J.M., van der Schaaf M., Alsem M.W., Gemke R.J.B.J., van Woensel J.B.M., Oosterlaan J., Engelbert R.H.H. Physical functioning after admission to the PICU: a scoping review. *Crit Care Explor*. 2021; 3 (6): e0462. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000462. PMID: 34151283.
140. Pinto N.P., Rhinesmith E.W., Kim T.Y., Ladner P.H., Pollack M.M. Long-term function after pediatric critical illness: results from the survivor outcomes study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (3): e122–e130. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001070. PMID: 28107265.
141. Hamdy R.F., DeBiasi R.L. Every minute counts: the urgency of identifying infants with sepsis. *J Pediatr*. 2020; 217: 10–12. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.09.068. PMID: 31668480.
142. Mukhopadhyay S., Puopolo K.M., Hansen N.I., Lorch S.A., DeMauro S.B., Greenberg R.G., Cotten C.M., Sanchez P.J., Bell E.F., Eichenwald E.C., Stoll B.J. NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106 (5): 467–473. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320664. PMID: 33478957.
143. Schmatz M., Srinivasan L., Grundmeier R.W., Elci O.U., Weiss S.L., Masino A.J., Tremoglie M., Ostapenko S., Harris M.C. Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes. *J Pediatr*. 2020; 217: 59–65 e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023. PMID: 31604632.
144. Серебрякова Е., Волосников Д., Беляева И. Особенности течения и исходов синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. *Врач*. 2017; (8): 54–56. [Serebryakova E., Volosnikov D., Belyaeva I. Features of the course and outcomes of multiple organ failure syndrome in newborns, depending on the gestation period and body weight at birth. *Doctor/Vrach*. 2017; (8): 54–56. (in Russ.).]

Поступила 01.02.2022
Принято в печать 09.11.2022

Выбор конечно-экспираторного давления при механической респираторной поддержке (обзор)

Р. Ю. Овсянников*, К. М. Лебединский

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Для цитирования: Р. Ю. Овсянников, К. М. Лебединский. Выбор конечно-экспираторного давления при механической респираторной поддержке (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 50–58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-50-58> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Роман Юрьевич Овсянников, ovsiannikov.roman@gmail.com

Резюме

Конечно-экспираторное давление остается сегодня одним из немногих параметров механической респираторной поддержки, значения которых не подверглись строгой регламентации с позиций научно-доказательной медицины. Отсутствие «золотого стандарта» оптимизации конечно-экспираторного давления в совокупности с очевидным значимым вкладом в эффективность и безопасность респираторной поддержки заставляет в течение десятилетий продолжать поиск оптимального метода выбора его значений.

Цель обзора. Выявление оптимальных методов определения значений конечно-экспираторного давления на основе анализа его положительных и негативных эффектов в применяемых стратегиях механической респираторной поддержки.

Материалы и методы. Анализировали 165 научных работ из баз данных медицинских и биологических публикаций PubMed, Scopus, РИНЦ. Из них отобрали 86 источников, наиболее полно отражающих информацию по следующим разделам: респираторная поддержка, конечно-экспираторное давление, рекрутмент, вентиляционно-перфузионные отношения, метабологграфия, газоанализ.

Результаты. Сформулировали основные положительные и негативные эффекты конечно-экспираторного давления в отношении как биомеханических характеристик легких, так и легочной перфузии. Провели анализ эволюции взглядов на методики определения оптимальных значений конечно-экспираторного давления, в котором сделали акцент на некую «зацикленность» научного сообщества в последние десятилетия в отношении раскрытия альвеол. Привели перспективные методики, основанные на анализе диффузионного потенциала легких.

Заключение. Фокусировка внимания на механическом раскрытии легких не позволяет продвигаться научному обществу в оптимизации конечно-экспираторного давления. Методы динамической оценки эффективности легочной диффузии позволяют взглянуть на проблему под новым углом, открывая дополнительные пути «золотого стандарта».

Ключевые слова: конечно-экспираторное давление; вентиляционно-перфузионные отношения; шунт; альвеолярное мертвое пространство; комплайенс; газоанализ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selection of the End-Expiratory Pressure for Mechanical Respiratory Support (Review)

Roman Y. Ovsiannikov*, Konstantin M. Lebedinskii

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

Summary

End-expiratory pressure remains one of the few parameters of mechanical respiratory support whose values have not been strictly regulated using the evidence-based approach. The absence of «gold standard» for end-expiratory pressure optimization together with its obvious significant contribution to the efficiency and safety of respiratory support has driven the search for the optimal method of choosing its values for several decades.

Aim of the review: to identify the optimal methods for determining the values of end-expiratory pressure based on the analysis of its positive and negative effects in the used strategies of mechanical respiratory support.

Material and methods. We analyzed 165 papers from the PubMed, Scopus, and RSCI databases of medical and biological publications. Among them we selected 86 sources that most completely covered the following subjects: respiratory support, end-expiratory pressure, recruitment, ventilation-perfusion relationships, metabolography, and gas analysis.

Results. We outlined the main positive and negative effects of the end-expiratory pressure with regard to both lung biomechanical characteristics and pulmonary perfusion. The evolution of views on the methods of

determining optimal values of the end-expiratory pressure was reviewed with the emphasis on a certain «fixation» of the scientific community in recent decades concerning the opening of the alveoli. The promising techniques based on the analysis of the diffusion capacity of the lungs were presented.

Conclusion. Focusing on mechanical lung opening prevents the scientific community from advancing in the optimization of the end-expiratory pressure. Dynamic assessment of pulmonary diffusion efficiency provides a new perspective on the issue, offering additional ways to the development of «gold standard».

Keywords: *end-expiratory pressure; ventilation-perfusion relationships; shunt; alveolar dead space; compliance; gas analysis*

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Механическая респираторная поддержка (МРП) — один из наиболее мощных, радикальных и широко используемых методов протезирования функций жизнеобеспечения в арсенале анестезиолога-реаниматолога. В то же время, осознание больших возможностей механической вентиляции в лечении самых тяжелых пациентов с острой дыхательной недостаточностью с самого начала шло рука об руку с пониманием многочисленных рисков потенциального, а подчас и реального вреда. Несколько десятилетий параллельного развития этих понятий привели к формированию стратегии, лежащей в основе современных подходов к выбору параметров механической вентиляции на основе концепции открытых легких и легочно-протективной вентиляции [1, 2]. Порожденные исходными мотивами, которые до известной степени противоречили и противостояли друг другу, обе эти концепции сегодня в равной степени признаны обязательными условиями эффективной и безопасной МРП [3].

Именно они в совокупности сегодня достаточно конкретно определяют рекомендуемые значения параметров дыхательного цикла и, главное, дают конкретные количественные ориентиры для управления ими независимо от выбранного режима механической поддержки [4]. Так, начальный дыхательный объем должен быть равен 8 мл на кг идеальной (прогнозируемой исходя из пола и роста) массы тела с последующим уменьшением до 6–7 мл×кг⁻¹. Частота дыхания — не выше 35 мин⁻¹ для достижения целевых значений парциального давления углекислого газа — конечно-экспираторного по данным капнографа или по анализу газового состава артериальной крови. Соотношение времени вдоха к времени выдоха — такое, чтобы следующий вдох начинался на нулевом потоке выдоха, с контролем по кривой потока [2]. Фракция кислорода на вдохе — достаточная для достижения сатурации (SaO₂ или SpO₂) 88–95% с последующим титрованием, по возможности, до величин <0,7. В этих ясных алгоритмах присутствует, однако, показатель, значения которого до сих пор не подверглись такой жесткой регламентации — это конечно-экспираторное давление, оно же positive end-expiratory pressure (PEEP). Все, что

нам определенно советуют, — оно должно быть не меньше 5 см вод. ст., но «возможно, лучше больше» [5]. Эта уникальная неопределенность говорит вовсе не о второстепенной роли данной величины в обеспечении эффективности и безопасности механической вентиляции легких, а о высокой вариабельности ее оптимальной величины у разных пациентов и об отсутствии в настоящее время обоснованного и общепринятого подхода к ее выбору. В данной статье будут рассмотрены основные положительные и негативные влияния PEEP, а также проведен анализ эволюции взглядов на методики определения его оптимальных значений.

Эффекты PEEP

Хотя эффекты PEEP были описаны Alvan L. Barach и соавт. уже в 1938 году [6], представление о негативном влиянии на гемодинамику отложило его использование до 1967 года, когда David Ashbaugh, Thomas Petty и их коллеги описали острый респираторный дистресс-синдром [7], а термин «остаточное положительное давление» ввел в оборот John S. Inkster [8] на IV Всемирном конгрессе анестезиологов в Лондоне (1968). Непосредственной целью PEEP является противодействие ателектазам — компенсация снижения конечно-экспираторного объема легких, возникающего в результате разнообразных нарушений биомеханики как ткани легких, так и структур грудной стенки [9, 10]. Конец выдоха при МРП является наиболее критичным периодом дыхательного цикла с точки зрения возможности коллапса альвеол. Коллабированные альвеолы не участвуют в газообмене, растет доля шунта Q_s/Q_T и, как следствие, снижается оксигенация, в то время как циклическое раскрытие спавшихся альвеол приводит к их механическому повреждению — ателектотравме [11, 12]. Такие изменения могут возникнуть не только в результате тяжелой патологии: достаточно повышенного давления под диафрагмой в положении на спине [13, 14], что усугубляется при ожирении, беременности и по другим причинам, приводящим к абдоминальной гипертензии [15–17], а также при использовании гипнотиков и миорелаксантов [18, 19]. Потенциальный вред и распространенность нарушений этого типа привели к тому, что поло-

жительное конечно-эспираторное давление применяется практически при всех видах и режимах респираторной поддержки.

В свою очередь, слишком высокий уровень РЕЕР также приводит к ряду проблем (оставим сейчас в стороне влияние на системную и внелегочную органную гемодинамику — сердечно-легочные взаимодействия, венозный возврат, влияние портокавального градиента на печеночный кровоток, а дренажа яремных вен — на внутричерепное давление, другие внелегочные эффекты). Во-первых, РЕЕР сдвигает вверх кривую давления в дыхательных путях, что при том же дыхательном объеме закономерно повышает пиковое давление и увеличивает вероятность баротравмы альвеол с появлением в легких внеальвеолярного газа [20, 21]. Во-вторых, существует его очевидное влияние на легочную перфузию и, как следствие, на оксигенацию крови.

Перфузия малого круга осуществляется под относительно низким давлением: легочное капиллярное давление в норме составляет 6–12 мм рт. ст., что эквивалентно 8–16 см вод. ст. [22]. John West (1960) описал гравитационный градиент давлений в капиллярах, располагающихся на разной высоте непрерывного столба жидкости в сосудистом русле легких [23]. Вертикальный размер легких взрослого человека составляет, в зависимости от размеров и положения тела, от 20 до 30 см [24]. Поскольку баллонный катетер Свана–Ганца позволяет измерять давление в легочных капиллярах обычно в III, реже — во II зоне Веста [22], 20 см вод. ст. могут быть приняты приблизительным верхним пределом той переменной (по высоте легких) гидростатической надбавки к измеренному легочному капиллярному давлению, которая препятствует коллапсу капилляров под действием интраальвеолярного давления. При самостоятельном дыхании колебания последнего составляют ± 1 см вод. ст., что не мешает кровотоку даже в самых «гравитационно уязвимых» зонах [25]. Однако, в случае повышения интраальвеолярного давления, как, например, при нутживании, кашле, пробе Вальсальвы или механической вентиляции, оно может оказаться достаточно высоким, чтобы пережать капиллярное русло не только в «уязвимых» (верхних по отношению к направлению действия силы тяжести) участках [26].

В самом деле, величины интраальвеолярного давления при ИВЛ достигают 30, а в отдельных режимах и 40 см вод. ст. [27]. И если максимальная величина гидростатического давления в легочном капилляре с учетом гидростатического градиента по высоте легких может достигать, как показано выше, лишь 36 см вод.

ст., то маневр рекрутмента по известной методике «40×40» гарантированно создает во всех раскрытых альвеолах довольно продолжительный (40 с) эпизод давления 40 см вод. ст. со всеми вытекающими последствиями. К этим последствиям относится и «выжимание» легочного кровотока в те отделы легких, где он остается механически возможен, т. е. где альвеолы не раскрыты [28]: в механически неоднородных легких закон Паскаля выполняется только для непрерывного столба жидкости в сосудах.

С точки зрения легочной перфузии, чем ниже РЕЕР — тем лучше, а чем оно выше — тем более расширяются зоны Веста I и II, а соответственно, растет доля альвеолярного мертвого пространства (АМП) [29]. На внешнее дыхание рост АМП оказывает влияние не только как расширение зоны бесполезной вентиляции. Кровоток, буквально «выдавленный» из этих зон, увеличивает поток через перфузируемые участки [30]. Такое увеличение объема перфузии, согласно фундаментальным представлениям Н. Rahn и W.O. Fenn [31], может превысить возможности темпа диффузии газов (прежде всего менее растворимого кислорода!), что в конечном счете также приведет к росту венозного примешивания в легких [32], — хотя привычным в образе шунта «невентилируемые, но перфузируемые альвеолы» при этом и не формируются. По-видимому, именно такой механизм локальной гиперперфузии малого круга лежит в основе гипоксемии, создаваемой зонами «матового стекла» (*англ.* ground glass opacities) при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [33]. Зеркально симметричный эффект такой неравномерности на десатурацию крови в капиллярах большого круга кровообращения, лежащий в основе концепции weak microcirculatory units и объясняющий аномально высокую венозную сатурацию без участия артериовенозных анастомозов, показан в достаточно наглядной модели [34].

Методы определения оптимального РЕЕР

Что касается методов определения оптимального РЕЕР, здесь также нельзя обойтись без исторического экскурса. За более чем полувековую историю были предложены десятки различных методик, отразивших определенную эволюцию подходов [35–37]. Ключевым показателем эффективности внешнего дыхания является скорость диффузии газов. Из-за невозможности прямой оценки этого показателя у постели пациента ведущее место в подборе оптимальных параметров респираторной поддержки занял анализ газового состава артериальной крови, не отражающий диффузию

напрямую, но позволяющий косвенно оценить ее результат. Газовый анализ использовался от момента внедрения методики РЕЕР и до сегодняшних дней, например — в виде таблицы $\text{FiO}_2/\text{РЕЕР}$ проекта ARDS.net. Однако инвазивность такого подхода и необходимость регулярного забора проб крови заставили продолжать поиски альтернатив. В фокусе внимания оказались перфузия и вентиляция, от сопряжения которых диффузия зависит напрямую, а анализ газов крови выступал уже в роли референтного метода.

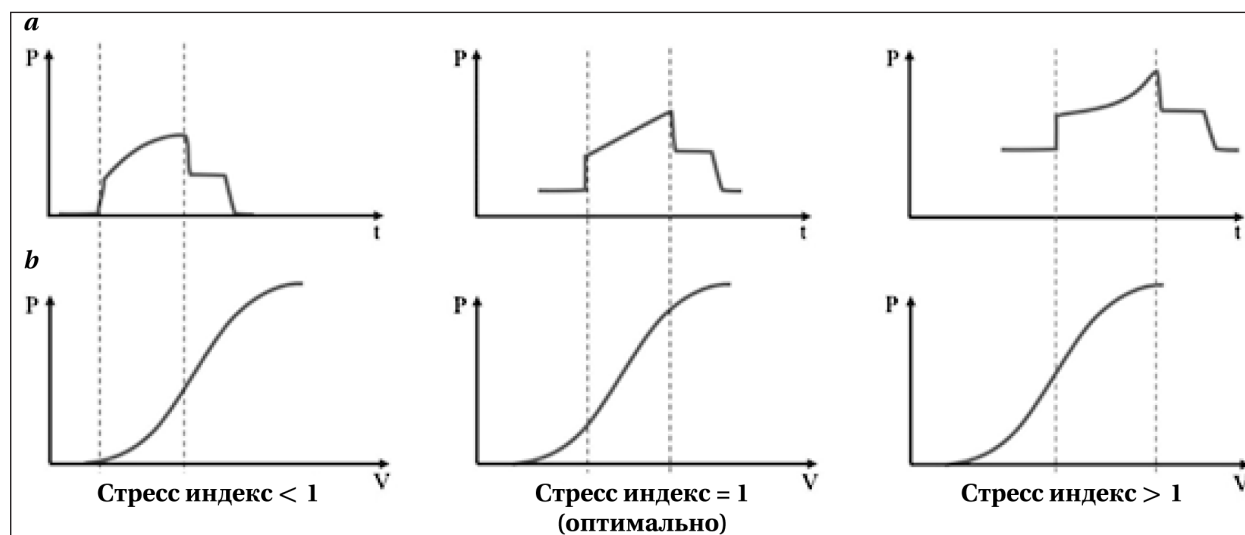
Изначально негативное влияние положительного конечно-эспираторного давления на перфузию связывали в основном со снижением сердечного выброса [38]. Улучшение оксигенации, в свою очередь, приписывали уменьшению доли шунта на этом фоне [39]. Основным параметром для определения оптимального уровня РЕЕР, помимо содержания кислорода в крови, был сердечный выброс. А биомеханические параметры легких, как, например, статический комплаенс, были в то время лишь потенциальной альтернативой [40].

Однако ряд ключевых работ, лежащих в основе современных концепций, сместили акцент с перфузии на вентиляцию, определив тренд на десятилетия вперед. Так, работа J. Mead, T. Takishima и D. Leith, посвященная биомеханическим характеристикам легких и теории ателектотравмы [41], легла в основу концепции «открытых легких» B. Lachmann'a [1], а работа M. B. Amato [2] — легочно-протективной вентиляции. В этих работах акцент сделан на биомеханику легких, а основная цель может быть сформулирована как «раскрыть альвеолы, и удерживая их раскрытыми, уменьшить повреждающее ткань легких воздействие как со

стороны аппарата респираторной поддержки, так и со стороны самих легких». Ведущей задачей РЕЕР стало вовлечение альвеол в вентиляцию (*англ.* recruitment), а акцент повреждающего действия сместился в сторону баротравмы. Такой подход лег в основу современной парадигмы респираторной поддержки, что не могло не найти своего отражения в методах выбора оптимальных величин РЕЕР.

Комплаенс, уже как истинный биомеханический параметр, стал ключевым для большинства из них. Спавшиеся альвеолы обладают низким комплаенсом, также низкий комплаенс имеют и перерастянутые альвеолы, оказывая высокое сопротивление дальнейшему растяжению. По сути, именно избегание подобных низких значений комплаенса и лежит в основе ряда методик, которые отличаются лишь выбором индикатора для установки уровня РЕЕР: от непосредственного анализа значений статического или динамического комплаенса [42, 43], поиска точек перегиба на кривых вдоха или выдоха петли давление–объем [44–46], до сложных формул подсчета момента его максимального роста [47, 48]. Идея поиска момента максимального комплаенса для установки уровня РЕЕР эволюционировала в идею оценки анализа повреждающей энергии потока в целом. Например, описан так называемый «стресс-индекс», в основе которого лежит анализ кривой давление–время [49, 50], а его целевые значения, примерно равные единице, достигаются, когда большая часть периода вдоха лежит в зоне максимального комплаенса (рисунок).

Определение оптимальной зоны давлений, в которой энергия потока оказывает наименьшее повреждающее действие, закономерно развилась в концепцию минимизации этой самой



Кривые давление–время (a) и давление–объем (b): различия на примере стресс-индекса (рисунок автора).

энергии. Интегральным показателем динамического стресса, вызванного механической вентилиацией, стало движущее давление (*англ. driving pressure*), которое определяется отношением дыхательного объема к комплаенсу дыхательной системы, а в повседневной практике рассчитывается как разность давления инспираторного плато и РЕЕР. Исходя из вышесказанного, достижение минимального движущего давления возможно как путем максимизации комплаенса, о чем было сказано выше, так и путем минимизации дыхательного объема либо на прямую, либо через уменьшение разницы пикового давления и РЕЕР, что стало современным трендом в МРП [51].

Кроме параметров, измеряемых внутри дыхательного контура, большой интерес представляет оценка интраплеврального давления. Так как приемлемого способа прямой оценки этого давления на сегодняшний день не существует, поиски шли вокруг непрямых подходов, наиболее простым и воспроизводимым из которых оказалась пищеводная манометрия [52–54]. Величина давления в просвете пищевода, принимаемая равной внутригрудному (и интраплевральному) давлению, позволяет рассчитать транспульмональное давление, которое представляет градиент давлений между интраальвеолярным и интраплевральным. Это давление, как полагает ряд авторов, может отражать реальную нагрузку на ткань легких и служить индикатором настройки уровня РЕЕР [55–58]. Анализировать можно также и объемы: например, оценивать легочные объемы и емкости позволяет метод вымывания азота. Этот метод используется для анализа конечно-экспираторного объема легких (EELV) во время наиболее опасной фазы цикла дыхания с точки зрения ателектазирования [59–61].

Физические свойства легких можно оценить также посредством компьютерной томографии (КТ), динамического измерения биоимпеданса — электрического сопротивления, а также ультразвуковой диагностики. КТ в теории может позволить не только выявить участки ателектаза и перерастяжения, но и по рентгеновской плотности предсказать механическую плотность и оценить вес ткани легкого, которому необходимо было бы противостоять для раскрытия альвеол, таким образом подбирая оптимальный уровень РЕЕР [62–65]. Однако трудоемкость и потенциальный вред регулярной оптимизации РЕЕР посредством КТ не позволяют широко внедрить в практику этот метод. Биоимпеданс показал себя очень перспективно, хотя геометрическая сложность грудной клетки не позволяет с уверенностью указать путь прохождения тока через ткани [66, 67]. Альтерна-

тивной электромагнитных методик является ультразвуковая диагностика, которая технически гораздо проще и позволяет оценить раскрытие альвеол с высокой точностью, однако не позволяет определить повреждающую энергию потока газа и перерастяжение альвеол [68–70].

Хронологически можно проследить, как формировалась определенная «зацикленность» сначала на системной гемодинамике, а затем на «рекрутменте и дерекрутменте» альвеол, характерная для двух-трех последних десятилетий [71]. Современные работы только начали снижать значимость тотального рекрутмента легких, говоря о физиологических перспективах «умеренного» раскрытия [72, 73], лишняя раз доказывая, что конечной целью МРП является вовсе не максимальное число раскрытых альвеол, а совсем иной результат — нормальный (или максимально близкий к нормальному!) легочный газообмен, т. е. величины минутного поглощения кислорода (VO_2) и элиминации углекислого газа (VCO_2) [74, 75]. А этот результат связан с долей раскрытых альвеол не всегда очевидным образом, — прежде всего, учитывая ту цену «побочных эффектов», которую нередко приходится платить за раскрытие альвеол и поддержание их раскрытыми. Например, РЕЕР может оказаться неоправданно высоким не с точки зрения перерастяжения альвеол или снижения венозного возврата, а из-за невыгодного перераспределения легочного капиллярного кровотока в зоны нераскрытых, но перфузируемых альвеол [76, 28].

Благодаря методическому переходу совсем недавно в руках клиницистов оказалась возможность ориентироваться на клинико-физиологический результат диффузии не только по анализу газов артериальной крови, но и волюметрическому газовому анализу дыхательной смеси. В этом контексте ситуация отчасти напоминает эволюцию представлений о преднагрузке сердца, когда оценка давлений заполнения желудочков в последние десятилетия дополнилась возможностью оценки результата воздействия на камеры сердца конечно-диастолических объемов [22].

В последние годы набирает популярность методика волюметрической капнографии, по мгновенным показателям которой можно судить о диффузионных процессах при настройке уровня РЕЕР [77, 78]. Преходящий рост показателя VCO_2 при изменении уровня РЕЕР связан с увеличением эффективности диффузионных процессов, что глобально можно оценить как положительный эффект. При этом, если в этот момент РЕЕР увеличивалось, то это свидетельствует об уменьшении доли шунта, если снижалось — о снижении доли альвеолярного

мертвого пространства. Негативным считается проходящее снижение уровня VCO_2 , к которому могут привести рост шунта или АМП [79–81].

Принимая во внимание недавние работы, посвященные интерпретации показателя VCO_2 для определения оптимальных значений РЕЕР [82], стоит отметить динамику выделения углекислого газа. Важным параметром данных изменений является их продолжительность. Отклонения VCO_2 , связанные с изменением долей альвеолярного мертвого пространства или шунта, отражают мгновенные изменения в выделении этого газа, а их продолжительность составляет несколько минут. Более длительные отклонения скорее отражают изменения минутной альвеолярной вентиляции или скорости метаболической продукции углекислого газа и непосредственно не связаны с оптимизацией уровня РЕЕР. Помимо изолированной оценки VCO_2 , оценивать также можно и показатель поглощения в легких кислорода (VO_2), который, согласно работе Е. В. Ручиной и соавт. (2013), может оказаться даже более чувствительным к изменениям уровня РЕЕР по сравнению с VCO_2 [83], вероятно, из-за большей диффузионной способности первого газа. А оценка обмена сразу двух газов потенциально повысит специфичность этой методики.

Преобладание методик выбора параметров респираторной поддержки, фокусирующих внимание исключительно на раскрытии альвеол, отражает сформировавшееся в сознании ученых и врачей представление о том, что оптимизация вентиляции легких равносильна оптимизации легочного газообмена, который, в свою очередь, исчерпывающе удостоверяет нормальный газовый состав крови. Такой подход проявляется не только в недавних работах ведущих зарубежных специалистов, но и в современных отечественных клинических рекомендациях [71, 84–86]. Однако конечной целью и внешнего дыхания, и его протезирования является максимально эффективный в сложившейся клинической ситуации ле-

гочный газообмен, который зависит не от оптимизации величин вентиляции и/или кровотока, а от пропорционального их сопряжения, что подразумевает максимально достижимую величину диффузионной поверхности легких. Исходя из вышесказанного, динамический анализ выделения и поглощения дыхательных газов с высоким временным разрешением представляется авторам очень перспективным. В качестве инструментальной альтернативы волюметрическому капнографу может быть предложено использование метаболических модулей различных производителей, функцией которых является непрерывный параллельный расчет объемов выделяемого углекислого газа и поглощаемого кислорода для реализации непрямого калориметрии. Хотя их задачей и не является оптимизация внешнего дыхания, данные, полученные с их помощью, носят трендовый характер, визуально удобный для интерпретации, а оценка интенсивности диффузии сразу двух основных газов позволяет надеяться на большую чувствительность и специфичность.

Заключение

Неопределенность значений, методов и критериев выбора оптимального конечно-экспираторного давления при механической респираторной поддержке подчеркивает высокую индивидуальную вариабельность этой величины у пациентов и ограниченность большинства известных подходов к ее выбору, сфокусированных на вовлечении альвеол в вентиляцию, но игнорирующих вентиляционно-перфузионные отношения.

Возможность динамической оценки эффективности легочной диффузии делает волюметрическую окси- и капнометрию перспективным подходом к подбору оптимальной величины конечно-экспираторного давления, интегрально отражающим сопряжение вентиляции и перфузии, что требует дальнейшего изучения и практической отработки метода.

Литература

1. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18 (6): 319–321. DOI: 10.1007/BF01694358. PMID: 1469157.
2. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Schettino G. de P., Lorenzi Filho G., Kairalla R.A., Deheinzelin D., Morais C., Fernandes E. de O., Takagaki T.Y. Beneficial effects of the «open lung approach» with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (6 Pt 1): 1835–1846. DOI: 10.1164/ajrcm.152.6.8520744. PMID: 8520744.
3. Кузьков В.В., Суборов Е.В., Фот Е.В., Родионова Л.Н., Соколова М.М., Лебединский К.М., Киров М.Ю. Послеоперационные дыхательные осложнения и ОРДС легче предупредить, чем лечить. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (6): 461–468. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-6-461-468. eLIBRARY ID: 28390531. EDN: XXHAGZ. [Kuzkov V.V., Suborov E.V., Fot E.V., Rodionova L.N., Sokolova M.M., Lebedinsky K.M., Kirov M.Yu. Postoperative pulmonary complications and acute respiratory distress syndrome — better prevent than treat. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2016; 61 (6): 461–468. (in Russ.). DOI: 10.18821/0201-7563-2016-6-461-468. eLIBRARY ID: 28390531. EDN: XXHAGZ.]
4. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162.
5. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., Matthay M.A., Morris A., Anckiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B.T., National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351 (4): 327–336. DOI: 10.1056/NEJMoa032193. PMID: 15269312.
6. Barach A.L., Martin J., Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1938; 12: 754–795. DOI: 10.7326/0003-4819-12-6-754.
7. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2 (7511): 319–323. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7. PMID: 4143721.

8. Craft A. John Scott Inkster. *BMJ*. 2011; 343: d7517. DOI: 10.1136/bmj.d7517.
9. Rusca M., Proietti S., Schnyder P., Frascarolo P., Hedenstierna G., Spahn D.R., Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003; 97 (6): 1835–1839. DOI: 10.1213/01.ANE.0000087042.02266.F6. PMID: 14633570.
10. Mélot C. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 5. Ventilation-perfusion relationships in acute respiratory failure. *Thorax*. 1994; 49 (12): 1251–1258. DOI: 10.1136/thx.49.12.1251. PMID: 7878564.
11. Warner D.O., Warner M.A., Ritman E.L. Atelectasis and chest wall shape during halothane anesthesia. *Anesthesiology*. 1996; 85 (1): 49–59. DOI: 10.1097/0000542-199607000-00008. PMID: 8694382.
12. Muscedere J.G., Mullen J.B., Gan K., Slutsky A.S. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149 (5): 1327–334. DOI: 10.1164/ajrccm.149.5.8173774. PMID: 8173774.
13. Muller N., Volgyesi G., Becker L., Bryan M.H., Bryan A.C. Diaphragmatic muscle tone. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979; 47 (2): 279–284. DOI: 10.1152/jappl.1979.47.2.279. PMID: 224022.
14. Petersson J., Ax M., Frey J., Sánchez-Crespo A., Lindahl S.G.E., Mure M. Positive end-expiratory pressure redistributes regional blood flow and ventilation differently in supine and prone humans. *Anesthesiology*. 2010; 113 (6): 1361–1369. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181fccc4f. PMID: 21068656.
15. Mutoh T., Lamm W.J., Embree L.J., Hildebrandt J., Albert R.K. Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs. *J Appl Physiol* (1985). 1992; 72 (2): 575–582. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.2.575. PMID: 1559935.
16. Behazin N., Jones S.B., Cohen R.L., Loring S.H. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2010; 108 (1): 212–218. DOI: 10.1152/japplphysiol.91356.2008. PMID: 19910329.
17. Pelosi P., Croci M., Ravagnan I., Tredici S., Pedoto A., Lissoni A., Gattinoni L. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1998; 87 (3): 654–660. DOI: 10.1097/0000539-199809000-00031. PMID: 9728848.
18. Warner D.O., Warner M.A., Ritman E.L. Human chest wall function while awake and during halothane anesthesia. I. Quiet breathing. *Anesthesiology*. 1995; 82 (1): 6–19. DOI: 10.1097/0000542-199501000-00003. PMID: 7832335.
19. Reber A., Nylund U., Hedenstierna G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia*. 1998; 53 (11): 1054–1061. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1998.00569.x. PMID: 10023273.
20. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157 (1): 294–323. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9604014. PMID: 9445314.
21. Голубев А.М., Мороз В.В., Зорина Ю.Г., Никифоров Ю.В. Морфологическая оценка безопасности «открытия» альвеол. *Общая Реаниматология*. 2008; 4 (3): 102. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-3-102. [Golubev A.M., Moroz V.V., Zorina Yu.G., Nikiforov Yu.V. Morphological assessment of the safety of alveolar opening. *General Reanimatology/ Obshchaya reanimatologiya*. 2008; 4 (3): 102. (in Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2008-3-102].
22. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Изд. 2-е. Под ред. Лебединского К.М. СПб: Человек; 2015: 1076. [Blood circulation and anesthesia. Assessment and correction of systemic hemodynamics during surgery and anesthesia. 2nd Ed. Lebedinsky K.M. (Ed.): St. Petersburg: Man/Chelovek; 2015: 1076].
23. West J.B., Dollery C.T. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide. *J Appl Physiol*. 1960; 15: 405–410. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.3.405. PMID: 13844133.
24. D'Angelis C.A., Coalson J.J., Ryan R.M. Structure of the respiratory system: lower respiratory tract. Chapter 36. In: Fuhrman B.P., Zimmerman J.J., (eds.). (Fourth Edition). Mosby. *Pediatric Critical Care*. 2011: 490–498. DOI: 10.1016/B978-0-323-07307-3.10036-9.
25. Beachey W.D. Respiratory care anatomy and physiology: foundations for clinical practice, 2nd ed. St. Louis: MosbyElsevier; 2007: 45–47.
26. Pstras L., Thomaseth K., Waniewski J., Balzani I., Bellavere F. The Valsalva Manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016; 217 (2): 103–119. DOI: 10.1111/apha.12639. PMID: 26662857.
27. MacIntyre N.R., Branson R.D., eds. Mechanical Ventilation. 2nd ed. Saunders Elsevier; 2009: 411–412.
28. Лебединский К.М., Артюков Д.А., Борисов М.В., Громова Т.А., Сливин О.А. Раздельная вентиляция легких при их несимметричном поражении: частный случай как демонстрация общей проблемы. *Анестезиология и реаниматология* 2014; 59 (4): 72–74. [Lebedinsky K.M., Artyukov D.A., Borisov M.V., Gromova T.A., Slivin O.A. Independent lung ventilation for asymmetric injury: plurivar case as a demonstration of a common challenge. *Anesteziol. Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 59 (4): 72–74. (in Russ.)].
29. Hakim T.S., Michel R.P., Chang H.K. Effect of lung inflation on pulmonary vascular resistance by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982; 53 (5): 1110–1115. DOI: 10.1152/jappl.1982.53.5.1110. PMID: 6757207.
30. Wellhöfer H., Zeravik J., Perker M., Blümel G., Zimmermann G., Pfeiffer U.J. PEEP-induced changes of pulmonary capillary wedge pressure, prepulmonary and total intrathoracic blood volume in anesthetized dogs. In: Lewis F.R., Pfeiffer U.J. (eds). Springer, Berlin, Heidelberg. *Practical applications of fiber optics in critical care monitoring*. 1990: 32–41. DOI: 10.1007/978-3-642-75086-1_4.
31. Rahn H., Fenn W.O. Graphical analysis of the respiratory gas exchange: the O₂-CO₂ diagram. Washington, DC: Am. Physiol. Soc., 1955.
32. Staub N.C., Bishop J.M., Forster R.E. Importance of diffusion and chemical reaction rates in O₂ uptake in the lung. *J Appl Physiol*. 1962; 17: 21–27. DOI: 10.1152/jappl.1962.17.1.21. PMID: 13916422.
33. Dhont S., Derom E., Van Braeckel E., Depuydt P., Lambrecht B.N. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020; 21 (1): 198. DOI: 10.1186/s12931-020-01462-5. PMID: 32723327.
34. Ince C., Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med*. 1999; 27 (7): 1369–1377. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00031. PMID: 10446833.
35. Sahetya S.K., Goligher E.C., Brower R.G. Fifty years of research in ARDS: setting positive end-expiratory pressure in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (11): 1429–1438. DOI: 10.1164/rccm.201610-2035CI. PMID: 28146639.
36. Lemaire F., Brun-Buisson C. Positive end expiratory pressure. In: Lemaire F., ed. *Mechanical Ventilation*. Springer; 1991: 19–30. DOI: 10.1007/978-3-642-87448-2_2.
37. Gattinoni L., Carlesso E., Cressoni M. Selecting the «right» positive end-expiratory pressure level. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21 (1): 50–57. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000166. PMID: 25546534.
38. Courmand A., Motley H.L., Werko L. Mechanism underlying cardiac output change during intermittent positive pressure breathing (IPP). *Fed Proc*. 1947; 6 (1 Pt 2): 92. PMID: 20242338.
39. Dantzker D.R., Lynch J.P., Weg J.G. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest*. 1980; 77 (5): 636–642. DOI: 10.1378/chest.77.5.636. PMID: 6988180.
40. Suter P.M., Fairley B., Isenberg M.D. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med*. 1975; 292 (6): 284–289. DOI: 10.1056/NEJM197502062920604. PMID: 234174.
41. Mead J., Takishima T., Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970; 28 (5): 596–608. DOI: 10.1152/jappl.1970.28.5.596. PMID: 5442255.
42. Ferrando C., Mugarra A., Gutierrez A., Carbonell J.A., García M., Soro M., Tusman G., Belda F.J. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesth Analg*. 2014; 118 (3): 657–665. DOI: 10.1213/ANE.000000000000105. PMID: 24557111.
43. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Ларин Е.С., Гельфанд Б.Р. Роль оценки статической петли «давление-объем» в дифференциальной диагностике и оптимизации параметров респираторной поддержки при паренхиматозной дыхательной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (2): 21–26. УДК 616.24-008.64-08: 615.816]-04. [Yaroshetsky A.I., Protsenko D.N., Larin E.S., Gelfand B.R. Significance of static pressure-volume loop in differential diagnostics and optimization of respiratory support in parenchymal respiratory failure. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; (2): 21–26. (in Russ.). UDC 616.24-008.64-08: 615.816]-04].
44. Gattinoni L., D'Andrea L., Pelosi P., Vitale G., Pesenti A., Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1993; 269 (16): 2122–2127. PMID: 8468768.
45. Ranieri V.M., Giuliani R., Fiore T., Dambrosio M., Milic-Emili J. Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: «occlusion» versus «constant flow» technique. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149 (1): 19–27. DOI: 10.1164/ajrccm.149.1.8111581. PMID: 8111581.
46. Vieira S.R., Puybasset L., Lu Q., Richecoeur J., Cluzel P., Coriat P., Rouby J.J. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (5 Pt 1): 1612–1623. DOI: 10.1164/ajrccm.159.5.9805112. PMID: 10228135.
47. Venegas J.G., Harris R.S., Simon B.A. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *J Appl Physiol* (1985). 1998; 84 (1): 389–395. DOI: 10.1152/jappl.1998.84.1.389. PMID: 9451661.
48. Harris R.S., Hess D.R., Venegas J.G. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *Am J*

- Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (2 Pt 1): 432–439. DOI: 10.1164/ajrcm.161.2.9901061. PMID: 10673182.
49. Ranieri V.M., Zhang H., Mascia L., Aubin M., Lin C.Y., Mullen J.B., Grasso S., Binnie M., Volgyesi G.A., Eng P., Slutsky A.S. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology*. 2000; 93 (5): 1320–1328. DOI: 10.1097/0000542-200011000-00027. PMID: 11046222.
 50. Grasso S., Terragni P., Mascia L., Fanelli V., Quintel M., Herrmann P., Hedenstierna G., Slutsky A.S., Ranieri V.M. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004; 32 (4): 1018–1027. DOI: 10.1097/01.ccm.0000120059.94009.ad. PMID: 15071395.
 51. Amato M.B.P., Meade M.O., Slutsky A.S., Brochard L., Costa E.L.V., Schoenfeld D.A., Stewart T.E., Briel M., Talmor D., Mercat A., Richard J.-C.M., Carvalho C.R.R., Brower R.G. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 372 (8): 747–755. DOI: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.
 52. Brochard L. Measurement of esophageal pressure at bedside: pros and cons. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20 (1): 39–46. DOI: 10.1097/MCC.000000000000050. PMID: 24300619.
 53. Piraino T., Cook D.J. Optimal PEEP guided by esophageal balloon manometry. *Respir Care.* 2011; 56 (4): 510–513. DOI: 10.4187/respcare.00815. PMID: 21255501.
 54. Beitler J.R., Sarge T., Banner-Goodspeed V.M., Gong M.N., Cook D., Novack V., Loring S.H., Talmor D., EPVent-2 Study Group. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321 (9): 846–857. DOI: 10.1001/jama.2019.0555. PMID: 30776290.
 55. Yang Y., Li Y., Liu S.-Q., Liu L., Huang Y.-Z., Guo F.-M., Qiu H.-B. Positive end expiratory pressure titrated by transpulmonary pressure improved oxygenation and respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome patients with intra-abdominal hypertension. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126 (17): 3234–3239. PMID: 24033942.
 56. Rodriguez P.O., Bonelli L., Setten M., Attie S., Madorno M., Maskin L.P., Valentini R. Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. *Respir Care.* 2013; 58 (5): 754–763. DOI: 10.4187/respcare.01977. PMID: 23051849.
 57. Gulati G., Novero A., Loring S.H., Talmor D. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: incompatible results. *Crit Care Med.* 2013; 41 (8): 1951–1957. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a3de5. PMID: 23863227.
 58. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: статическая петля «давление–объем» или транспульмональное давление? *Анестезиол. и реаниматол.* 2014; (4): 53–59. UDC 616.902: 71-06: 615-005.757.6 [Yaroshetsky A.I., Protsenko D.N., Rezerov N.A., Gelfand B.R. Positive end — expiratory pressure adjustment in parenchymal respiratory failure: static pressure–volume loop or transpulmonary pressure? *Anesteziol.Reanimatol/Anesteziology i Reanimatologiya*. 2014; (4): 53–59. (in Russ.). UDC 616.902: 71-06: 615-005.757.6].
 59. Olegård C., Söndergaard S., Houtz E., Lundin S., Stenqvist O. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg.* 2005; 101 (1): 206–212, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000165823.90368.55. PMID: 15976233.
 60. Chiumello D., Cressoni M., Chierichetti M., Tallarini F., Botticelli M., Berto V., Miletto C., Gattinoni L. Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care.* 2008; 12 (6): R150. DOI: 10.1186/cc7139. PMID: 19046447.
 61. Dellamonica J., Lerolle N., Sargentini C., Beduneau G., Di Marco F., Mercat A., Richard J.-C.M., Diehl J.-L., Mancebo J., Rouby J.-J., Lu Q., Bernardin G., Brochard L. Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011; 15 (6): R294. DOI: 10.1186/cc10587. PMID: 22166727.
 62. Cressoni M., Chiumello D., Carlesso E., Chiurazzi C., Amini M., Brioni M., Cadringer P., Quintel M., Gattinoni L. Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2014; 121 (3): 572–581. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000373. PMID: 25050573.
 63. Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M., Lu Q., Puybasset L., Rouby J.J., CT Scan ARDS Study Group. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (6): 1444–1450. DOI: 10.1164/ajrcm.163.6.2005001. PMID: 11371416.
 64. Reske A.W., Reske A.P., Gast H.A., Seiwerts M., Bada A., Gottschaldt U., Josten C., Schreier D., Heller N., Wrigge H., Amato M.B. Extrapolation from ten sections can make CT-based quantification of lung aeration more practicable. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1836–1844. DOI: 10.1007/s00134-010-2014-2. PMID: 20689909.
 65. Vieira S.R., Puybasset L., Richecoeur J., Lu Q., Cluzel P., Gusman P.B., Coriat P., Rouby J.J. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158 (5 Pt 1): 1571–1577. DOI: 10.1164/ajrcm.158.5.9802101. PMID: 9817710.
 66. Wolf G.K., Gómez-Laberge C., Rettig J.S., Vargas S.O., Smallwood C.D., Prabhu S.P., Vitali S.H., Zurakowski D., Arnold J.H. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2013; 41 (5): 1296–1304. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182771516. PMID: 23474677.
 67. Mauri T., Eronia N., Turrini C., Battistini M., Grasselli G., Rona R., Volta C.A., Bellani G., Pesenti A. Bedside assessment of the effects of positive end-expiratory pressure on lung inflation and recruitment by the helium dilution technique and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (10): 1576–1587. DOI: 10.1007/s00134-016-4467-4. PMID: 27518321.
 68. Tusman G., Acosta C.M., Costantini M. Ultrasonography for the assessment of lung recruitment maneuvers. *Crit Ultrasound J.* 2016; 8 (1): 8. DOI: 10.1186/s13089-016-0045-9. PMID: 27496127.
 69. Bouhemad B., Brisson H., Le-Guen M., Arbelot C., Lu Q., Rouby J.-J. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (3): 341–347. DOI: 10.1164/rccm.201003-0369OC. PMID: 20851923.
 70. Cho R.J., Adams A., Ambur S., Lunos S., Shapiro R., Prekker M.E. Ultrasound assessment of diaphragmatic motion in subjects with ARDS during transpulmonary pressure-guided PEEP titration. *Respir Care.* 2020; 65 (3): 314–319. DOI: 10.4187/respcare.06643. PMID: 31690616.
 71. Gattinoni L., Marini J.J. In search of the Holy Grail: identifying the best PEEP in ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (6): 728–731. DOI: 10.1007/s00134-022-06698-x. PMID: 35513707.
 72. Rezoagli E., Bellani G. How I set up positive end-expiratory pressure: evidence- and physiology-based! *Crit Care.* 2019; 23 (1): 412. DOI: 10.1186/s13054-019-2695-z. PMID: 31842915.
 73. Hess D.R. Recruitment maneuvers and PEEP titration. *Respir Care.* 2015; 60 (11): 1688–1704. DOI: 10.4187/respcare.04409. PMID: 26493593.
 74. Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая Реаниматология.* 2012; 8 (1): 13. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-1-13. [Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G., Bulatov N.N. Choice of a procedure for optimizing positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 13. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-1-13.].
 75. Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общая Реаниматология.* 2012; 8 (3): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-5. [Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G. Optimization of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (3): 5. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-5.].
 76. Karbing D.S., Panigada M., Bottino N., Spinelli E., Protti A., Rees S.E., Gattinoni L. Changes in shunt, ventilation/perfusion mismatch, and lung aeration with PEEP in patients with ARDS: a prospective single-arm interventional study. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 111. DOI: 10.1186/s13054-020-2834-6. PMID: 32293506.
 77. Böhm S.H., Kreimeier P., Tusman G., Reuter D.A., Pullett S. Volumetric capnography for analysis and optimization of ventilation and gas exchange. [in German]. *Anaesthesist.* 2020; 69 (5): 361–1370. DOI: 10.1007/s00101-020-00747-0. PMID: 32240320.
 78. Kreimeier P., Böhm S.H., Tusman G. Clinical use of volumetric capnography in mechanically ventilated patients. *J Clin Monit Comput.* 2020; 34 (1): 7–116. DOI: 10.1007/s10877-019-00325-9. PMID: 31152285.
 79. Yang Y., Huang Y., Tang R., Chen Q., Hui X., Li Y., Yu Q., Zhao H., Qiu H. Optimization of positive end-expiratory pressure by volumetric capnography variables in lavage-induced acute lung injury. *Respiration.* 2014; 87 (1): 75–183. DOI: 10.1159/000354787. PMID: 24296453.
 80. Tolnai J., Fodor G.H., Babik B., Dos Santos Rocha A., Bayat S., Peták F., Habre W. Volumetric but not time capnography detects ventilation/perfusion mismatch in injured rabbit lung. *Front Physiol.* 2018; 9: 1805. DOI: 10.3389/fphys.2018.01805. PMID: 30618817.
 81. Blankman P., Shono A., Hermans B.J.M., Wesselsius T., Hasan D., Gomersl D. Detection of optimal PEEP for equal distribution of tidal volume by volumetric capnography and electrical impedance tomography during decreasing levels of PEEP in post cardiac-surgery patients. *Br J Anaesth.* 2016; 116 (6): 862–869. DOI: 10.1093/bja/aew116. PMID: 27199318.

82. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Бойцов П.В., Ченцов В.Б., Нистратов С.Л., Кудряков О.Н., Соловьев В.В., Банова Ж.И., Шкуратова Н.В., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Оптимальное положительное конечно-экспираторное давление при ОРДС у больных с гриппом А (H1N1)pdm09: баланс между максимумом конечно-экспираторного объема и минимумом перераздувания альвеол. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (6): 425–432. УДК: 616.24-008.64-06: 616.921.5]-073. [Yaroshetsky A.I., Protsenko D.N., Boitsov P.V., Chentsov V.B., Nistratov S.L., Kudryakov O.N., Soloviev V.V., Banova Zh.I., Shkuratova N.V., Rezepov N.A., Gelfand B.R. Optimum level of positive end- expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome caused by influenza A (H1N1)pdm09: balance between maximal end-expiratory volume and minimal alveolar overdistension. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (6): 425–432. (in Russ). UDC: 616.24-008.64-06: 616.921.5]-073].
83. Ручина Е.В., Шарнин А.В., Лебединский К.М., Мазурок В.А. Оценка функциональной остаточной емкости легких и показателя потребления кислорода во время настройки уровня ПДКВ. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; (3): 51–54. УДК 616.24-008.1-073.173. [Ruchina E.V., Sharnin A.V., Lebedinsky K.M., Mazurok V.A. Assessment of functional residual capacity and oxygen consumption during PEEP trial procedure. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; (3): 51–54. (in Russ.). UDC 616.24-008.1-073.173].
84. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., Арсентьев Л.В., Афончиков В.С., Афуков И.И., Белкин А.А., Боева Е.А., Буланов А.Ю., Васильев Я.И., Власенко А.В., Горбачев В.И., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Еременко А.А., Ершов Е.Н., Замятин М.Н., Иванова Г.Е., Кузовлев А.Н., Куликов А.В., Лахин Р.Е., Лейдерман И.Н., Ленкин А.И., Мазурок В.А., Мусаева Т.С., Николаенко Э.М., Орлов Ю.П., Петриков С.С., Ройтман Е.В., Роненсон А.М., Сметкин А.А., Соколов А.А., Степаненко С.М., Субботин В.В., Ушакова Н.Д., Хороненко В.Э., Царенко С.В., Шифман Е.М., Шукевич Д.Л., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И., Ярустовский М.Б. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022; 1: 5–140. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140. [Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinsky K.M., Protsenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A., Arsentiev L.V., Afonchikov V.S., Afukov I.I., Belkin A.A., Boeva E.A., Bulanov A.Yu., Vasiliev Ya.I., Vlasenko A.V., Gorbachev V.I., Grigoriev E.V., Grigoriev S.V., Gritsan A.I., Eremenko A.A., Ershov E.N., Zamyatin M.N., Ivanova G.E., Kuzovlev A.N., Kulikov A.V., Lakhin R.E., Leiderman I.N., Lenkin A.I., Mazurok V.A., Musaeva T.S., Nikolaenko E.M., Orlov Y.P., Petrikov S.S., Roitman E.V., Ronenson A.M., Smetkin A.A., Sokolov A.A., Stepanenko S.M., Subbotin V.V., Ushakova N.D., Khoronenko V.E., Tsarenko S.V., Shifman E.M., Shukevich D.L., Shchegolev A.V., Yaroshetsky A.I., Yarusovsky M.B. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guideline. *Ann Crit Care /Vestnik intensivnoy terapii im AI Saltanova* 2022; 1: 5–140. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140].
85. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215. [Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., Vlasenko A.V., Eremenko A.A., Zabolotskikh I.B., Zilber A.P., Kirov M.Yu., Lebedinsky K.M., Leiderman I.N., Mazurok V.A., Nikolaenko E.M., Protsenko D.N., Solodov A.A. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (2): 5–39. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215].
86. Ибадов Р.А., Сабиров Д. М., Ибрагимов С. Х., Бурхонов Б. Б., Ибадов Р.Р. Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 24–31. DOI:10.15360/1813-9779-2022-5-24-31 [Ibadov R.A., Sabirov D.M., Ibragimov S.K., Burkhonov B.B., Ibadov R.R. Respiratory mechanics and gas exchange in acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19. *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 24–31. (in Russ.). DOI:10.15360/1813-9779-2022-5-24-31]

Поступила 02.08.2022
Принято в печать 23.11.2022

Компетентностный подход в обучении сердечно-легочной реанимации

С. А. Перепелица*

Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Для цитирования: С. А. Перепелица. Компетентностный подход в обучении сердечно-легочной реанимации. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 59–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-59-68> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Светлана Александровна Перепелица, sperepelitsa@kantiana.ru

Резюме

Цель исследования. Разработать дополнительную профессиональную компетенцию «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» и апробировать комплекс средств, способствующих ее формированию у студентов выпускного курса специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

Материал и методы. Исследование проводили в два этапа. I-й этап — в рамках профессиональной компетенции-11 (ПК-11) «Готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства», разработали дополнительную профессиональную компетенцию «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности», определение уровней ее сформированности. II-й этап — исследовательский, проводили на базе медицинского института, Балтийского федерального университета им. И. Канта во время изучения дисциплины «Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия», которая включена в Блок 1. Дисциплины (модули), базовая часть в рамках программы специалитета 31.05.01 Лечебное дело. В исследовании принимали участие 140 студентов 6-го курса медицинского института специалитета по специальности 31.05.01 «Лечебное дело». Обучающихся разделили на две группы: экспериментальную — 80 человек (средний возраст — $25 \pm 1,5$ года; сформировали из студентов, обучавшихся в 2021 г.) и контрольную — 60 человек (средний возраст — $25,9 \pm 1,6$ лет, сформировали из студентов, обучавшихся в 2019 г., анализировали ретроспективно).

Результаты. Разработали дополнительную профессиональную компетенцию «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» и ее стратифицированную структуру. Для каждой компонентной страты разработали конкретные элементы. На основании разработанных элементов, которые студент осваивал в процессе обучения, происходило формирование необходимой компетенции. Включение в образовательную программу новых педагогических технологий способствовало более эффективному обучению и формированию компетенции. Уровни сформированности дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» отличались между группами. У большинства студентов контрольной группы был определен пороговый уровень компетенции. Базовый и повышенный уровни сформированности компетенции статистически оказался значимо выше у студентов экспериментальной группы, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Закключение. Показали необходимость разработки дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» в рамках ПК-11 «Готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства». Успешно реализовали и апробировали на практике систему формирования дополнительной профессиональной компетенции с применением новых педагогических разработок, в том числе основанных на комплексе средств современных информационных и коммуникационных технологий.

Ключевые слова: обучение; остановка сердца; компетенция; симуляционный тренинг; интеллект-карта; тематическая мультипликация

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Competency-Based Approach in Teaching Cardiopulmonary Resuscitation

Svetlana A. Perepelitsa*

Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

Summary

Aim of the study: to develop an additional professional competence «Emergency care in cardiac arrest» and to evaluate a set of tools for its development among the graduating students majoring in general medicine (code 31.05.01).

Material and methods. The study was done in two stages. During the first stage, within the framework of PC (professional competence)-11 «Readiness to participate in providing first medical aid in conditions requiring urgent medical intervention» an additional professional competence «Emergency care in cardiac arrest» was developed with the definition of performance assessment. During the second one, the scientific research was conducted at the medical institute of the Immanuel Kant Baltic Federal University during the study of Anesthesiology, resuscitation, and intensive care, which has been included in the block 1 discipline (module) list, being a basic part of the General Medicine curriculum (code 31.05.01). The study involved 140 six-year students majoring in general medicine (code 31.05.01). The students were divided into two groups. The main group included 80 students who studied in 2021 (average age 25 ± 1.5 years), while the control group comprised 60 participants who studied in 2019 (average age 25.9 ± 1.6 years, retrospective analysis).

Results. An additional professional competence «Emergency care in cardiac arrest» and its stratified structure have been developed. Specific elements were elaborated for each component stratum. Based on the developed elements, which were mastered by the student in the process of training, the necessary competence was developed. The novel pedagogical technologies in the curriculum contributed to more effective learning and development of the competence. The levels of development of additional professional competence «Emergency care in cardiac arrest» differed between the groups. Most students in the control group had a threshold level of competence. The basic and advanced levels of competence were significantly higher among the students in the main group compared with the control group ($P < 0.05$).

Conclusion. We have shown the necessity of developing an additional professional competence «Emergency treatment in case of cardiac arrest» within the «Readiness to participate in providing first medical aid in conditions requiring urgent medical intervention» PC-11. We have successfully implemented and validated in practice the system of development of additional professional competence using pedagogical innovations, including those based on advanced information and communication technologies.

Keywords: *training; cardiac arrest; competence; simulation training; mind map; animated cartoons*

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

В последние годы доктрина медицинского образования претерпевает значительные изменения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Инициатором этих глобальных преобразований стали Всемирная федерация медицинского образования и Ассоциация медицинского образования в Европе. Сегодня высшее медицинское образование должно обеспечивать подготовку специалистов, обладающих определенными компетенциями, которые смогут осуществлять свою профессиональную деятельность, адаптированную к требованиям динамично изменяющимся условий трудовой деятельности [1–4]. В настоящее время общие положения компетентностной парадигмы стали основой реализации компетентностного подхода в медицинском образовании, и основной задачей высших медицинских учебных заведений является подготовка врача, обладающего определенными профессиональными компетенциями [5–8].

В высших медицинских учебных заведениях в качестве основного документа, регламентирующего организацию образовательного процесса уровня специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело, выступает Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования, в котором сформулирован компетентностный подход, направленный на повышение качества профессионального образования [6, 9]. Согласно этому документу на всех этапах обучения происходит постепенное формирование компетенций, а раздел «Требования

к результатам освоения программы специалитета» посвящен перечню компетенций. В нем выделены 8 общекультурных, 11 общепрофессиональных и 22 профессиональные компетенции (ПК) [9].

Из всех указанных компетенций особого внимания заслуживает ПК-11: «Готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства», которая формируется при изучении многих дисциплин, представленных в учебном плане подготовки студента. В каждой из клинических дисциплин изучаются аспекты оказания профильной неотложной медицинской помощи. Но, все дисциплины объединяет раздел «Оказание медицинской помощи при остановке сердечной деятельности», т. к. это состояние может возникнуть у пациента, как осложнение любого заболевания. В связи с чем, необходимо сделать особый акцент на формирование у студентов медицинского института именно компетенции по оказанию неотложной помощи при остановке сердечной деятельности. Эта компетенция имеет прямую связь с трудовой функцией «Оказание медицинской помощи пациенту в неотложной или экстренной формах», которая регламентирована в Профессиональном стандарте врача-специалиста. В объединенной трудовой функции указаны трудовые действия, а также подробно детализированы необходимые знания, умения, которым должен владеть врач, чтобы профессионально оказать помощь пациенту при остановке кровообращения и дыхания [10].

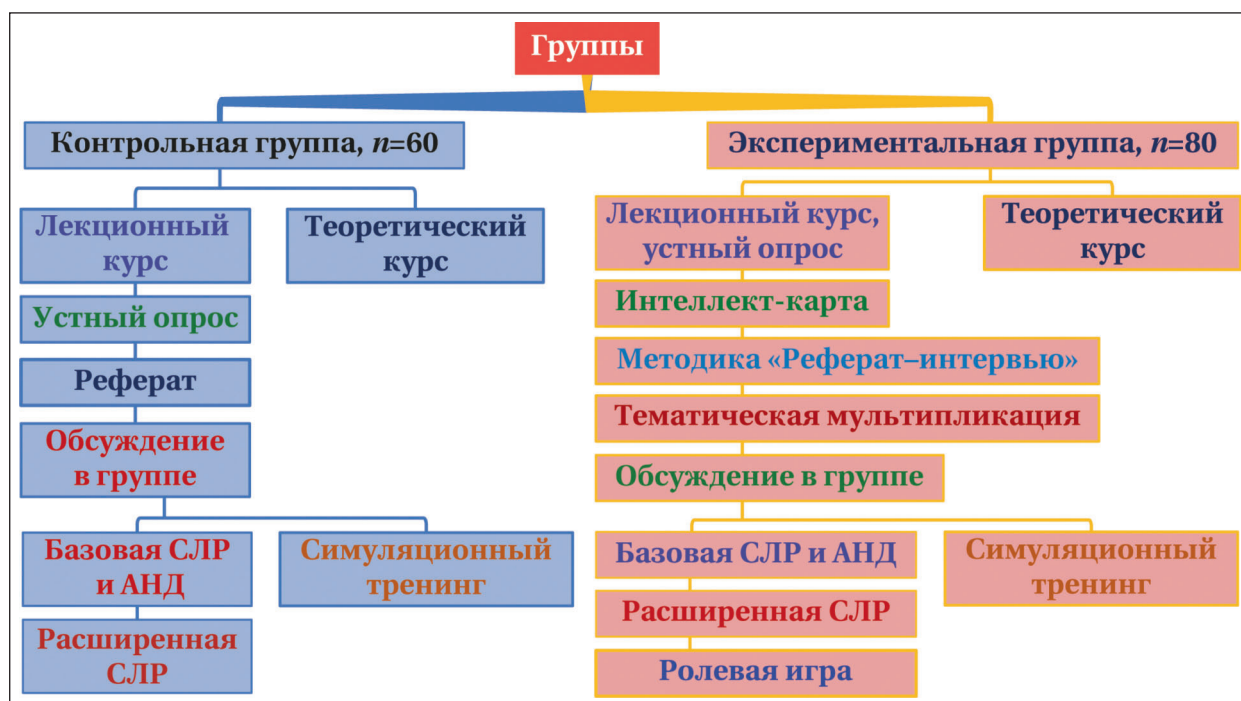


Рис. 1. Группы и комплекс средств, применявшихся для формирования компетенций.

Изучение дисциплины «Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия», является заключительным этапом формирования ПК-11: «Готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства», т. к. включает полный перечень мероприятий оказания квалифицированной медицинской помощи при жизнеугрожающих состояниях. Однако, в рамках дисциплины существует необходимость углубленного обучения студентов оказанию неотложной помощи именно при остановке сердечной деятельности в рамках ПК-11, что, по нашему мнению, подтверждает необходимость разработки, соответствующей дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности».

Цель исследования — разработать дополнительную профессиональную компетенцию «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» и апробировать комплекс средств, способствующих ее формированию у студентов выпускного курса специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

Материал и методы

Исследование проводили в два этапа:

I-й этап. В рамках ПК-11 «Готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства», разработали дополнительную профессиональную компетенцию «Оказание неотложной

помощи при остановке сердечной деятельности», определили уровень ее сформированности.

II-й этап — исследовательский, который проводили на базе медицинского института ФГАО ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» во время изучения дисциплины «Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия», которая включена в Блок 1. Дисциплины (модули), базовая часть в рамках программы специалитета 31.05.01 Лечебное дело. Рабочая программа дисциплины составлена на основании Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования 31.05.01 Лечебное дело (уровень специалитет, утвержден приказом Министерства образования и науки РФ от 9 февраля 2016 г. N 95) и учебного плана, одобренного Ученым советом БФУ им. И. Канта.

В исследовании принимали участие 140 студентов 6-го курса медицинского института специалитета по специальности 31.05.01 «Лечебное дело». Обучающихся разделили на две группы:

1. Экспериментальная — 80 человек. Средний возраст в группе составил $25 \pm 1,5$ года. Группу сформировали из студентов, обучавшихся в 2021г.;

2. Контрольная — 60 человек. Средний возраст в группе составил $25,9 \pm 1,6$ лет. Группа прошла обучение в 2019 г., данные анализировали ретроспективно.

Условия, в которых занимались обучающиеся обеих групп, были одинаковыми. Семинарские занятия проводили по установленному расписанию в аудиториях медицинского института, практические занятия и симуляционный курс — в симуляционном центре. Продолжительность цикла «Анестезиология,

Таблица 1. Оценка уровня базовых и новых теоретических знаний (адаптировано из рабочей программы дисциплины «Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия»).

Критерии	Шкала оценивания
Ответ логичен, студент показывает знание профессиональных терминов, понятий, категорий, концепций и теорий. Развернуто аргументирует выдвигаемые положения, приводит убедительные примеры. Обнаруживает аналитический подход в освещении различных концепций. Делает содержательные выводы. Демонстрирует уверенные знания нормативных правовых актов и специальной литературы. Речь грамотна, используется профессиональная лексика.	Повышенный уровень — 5 баллов
В ответе представлены различные подходы к проблеме, но их обоснование недостаточно полно. Выводы правильны. Выдвигаемые положения аргументированы и подкреплены примерами правоприменительной практики, однако имеется непоследовательность анализа. Демонстрирует знание нормативных правовых актов и специальной литературы. Речь грамотна, используется преимущественно профессиональная лексика.	Базовый уровень — 4 балла
Ответ недостаточно логически выстроен. Студент обнаруживает слабость в развернутом раскрытии профессиональных понятий. Выдвигаемые положения декларируются, но не аргументируются. Ответ носит преимущественно теоретический характер, примеры отсутствуют. О нормативных правовых актах имеется лишь общее представление. Знания специальной литературы не проявлены. Профессиональная лексика используется эпизодически.	Пороговый уровень — 3 балла

реанимация, интенсивная терапия», на котором формируется компетенция по оказанию неотложной помощи при остановке сердечной деятельности, в группах исследования была одинаковой. В программе обучения предусмотрены два обязательных курса: теоретический и симуляционный. На рис. 1 представили комплекс средств, применявшихся для формирования компетенций в каждой из групп.

Теоретический курс отличался между группами. В контрольной группе он был представлен лекциями, устным опросом, написанием реферата по теме занятия и обсуждением в группе. В экспериментальной группе теоретический курс также был представлен лекциями, устным опросом и обсуждением в группе и дополнен новыми педагогическими технологиями: интеллект-картой, методикой «Реферат-интервью», тематической мультипликацией. Критерии оценивания уровня теоретических знаний представили в табл. 1.

Симуляционный тренинг в контрольной группе был представлен двумя блоками: базовая сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция, расширенные реанимационные мероприятия. В экспериментальной группе — тремя блоками симуляции: базовая сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция, расширенные реанимационные мероприятия и ролевая игра. В качестве базовой модели обучения использовали клиническую ситуацию «Остановка кровообращения вследствие кардиальных причин». Обучение и оценку практического навыка на симуляционном тренинге «Базовая сердечно-легочная реанимация» проводили на манекене, имеющем программное компьютерное обеспечение, позволяющее в режиме реального времени обучаться выполнению компрессий грудной клетки и искусственного дыхания.

На первом занятии проводили процедуру входного контроля базовых теоретических знаний по

**Рис. 2. Результаты входного контроля.**

пройденным фундаментальным и клиническим дисциплинам. Оценка результатов тестирования представили на рис. 2. Установили, что обучающиеся обеих групп имели одинаковый уровень теоретических знаний, полученных в результате обучения. Статистически значимых отличий между группами не выявили ($p > 0,05$).

Большинство студентов обеих групп имели повышенный или базовый уровень знаний, и у 15% обучающихся установили пороговый уровень. Полученные результаты позволяют считать группы равнозначными в эксперименте.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Группы сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Статистические результаты представили в виде процентов. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Разработка модели формирования компетенции по оказанию неотложной помощи при остановке сердечной деятельности. Для

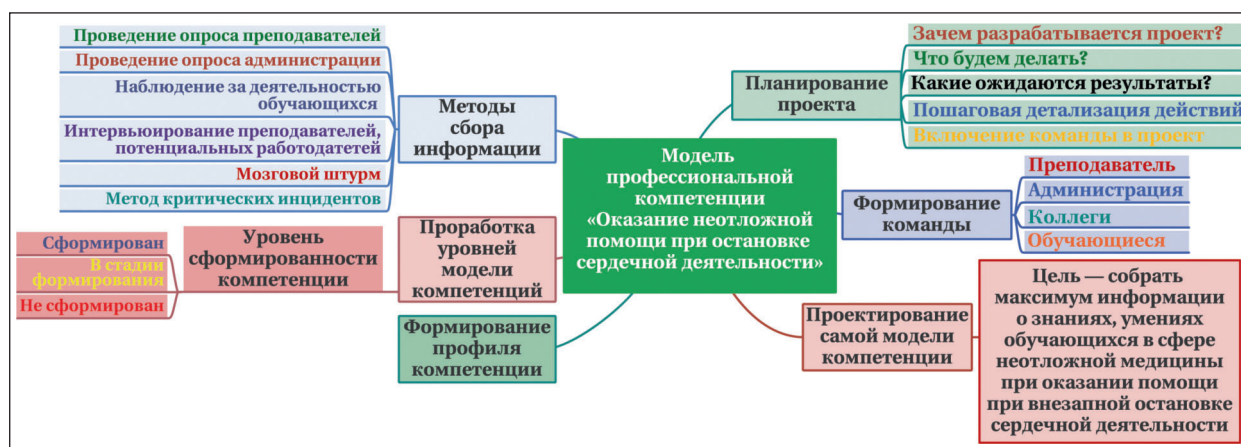


Рис. 3. Модель формирования компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности».

успешного формирования компетенции по оказанию неотложной помощи при остановке сердечной деятельности у студентов медицинского института разработана модель, которая предусматривает подробную детальную проработку всех предполагаемых этапов обучения (рис. 3).

Разработанная модель формирования компетенции по оказанию неотложной помощи при остановке сердечной деятельности дает возможность максимально быстрого и успешного продвижения проекта. Детальная проработка позволяет исключить малоэффективные методики и выбрать технологии, обладающие высокой эффективностью обучения.

Источниками информации на этапе планирования являются ФГОС ВО по специальности Лечебное дело, опрос коллег-преподавателей, администрации, работодателей, которые, возможно, принимали участие в таком виде обучения, имеют опыт педагогической деятельности и имеют мнение о разрабатываемом проекте. Немаловажным является опрос самих обучающихся для получения их мнения об уровне собственной подготовки и опыта предыдущих студентов.

Метод критических инцидентов дает возможность предвидеть необычные психологические и физические реакции в ответ на моделирование определенной «критической ситуации», а остановка сердечной деятельности является таковой. Проведение структурированного интервью дает возможность преподавателю выявить обучающихся, которые уже имели позитивный или негативный опыт проведения сердечно-легочной реанимации в реальных жизненных условиях. Любая информация, полученная преподавателем на этапе подготовки, может внести свой вклад в успех реализации проекта.

Участниками модели формирования дополнительной профессиональной компетенции

являются студенты и преподаватель. Главное условие, при котором будет достигнута поставленная цель, — активная позиция студента в образовательном процессе. Обучающийся выступает в роли потребителя знаний, умений и навыков, необходимых для формирования компетенции, он — осознанный участник обучения. Преподаватель — организатор и координатор образовательного процесса, источник информационных, технических и других ресурсов. Поставленная цель достигается при создании определенных педагогических условий, которые реализуются в рамках этой модели.

Модель формирования компетенции состоит из трех блоков:

1. Целевой блок. Необходим для разработки банка дидактических материалов и методических рекомендаций по дисциплине «Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия»: интеллектуальная карта, методика «Реферат-интервью», тематическая мультипликация, набор клинических случаев для проведения симуляционного тренинга, подготовка манекенов и высоко реалистичных роботов к работе. Разработка пакета оценочных средств.

2. Деятельностный блок. Проведение практических занятий по дисциплине «Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия» с использованием разработанных методик интеллектуальной карты, «Реферат-интервью», тематической мультипликации, набора клинических случаев для проведения симуляционного тренинга.

3. Рефлексивный блок. Оценка уровня сформированности компетенций.

Стратифицированная структура дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» и уровня ее сформированности. Разработали дополнительную профессиональную компетенцию «Оказание неотложной помощи при остановке

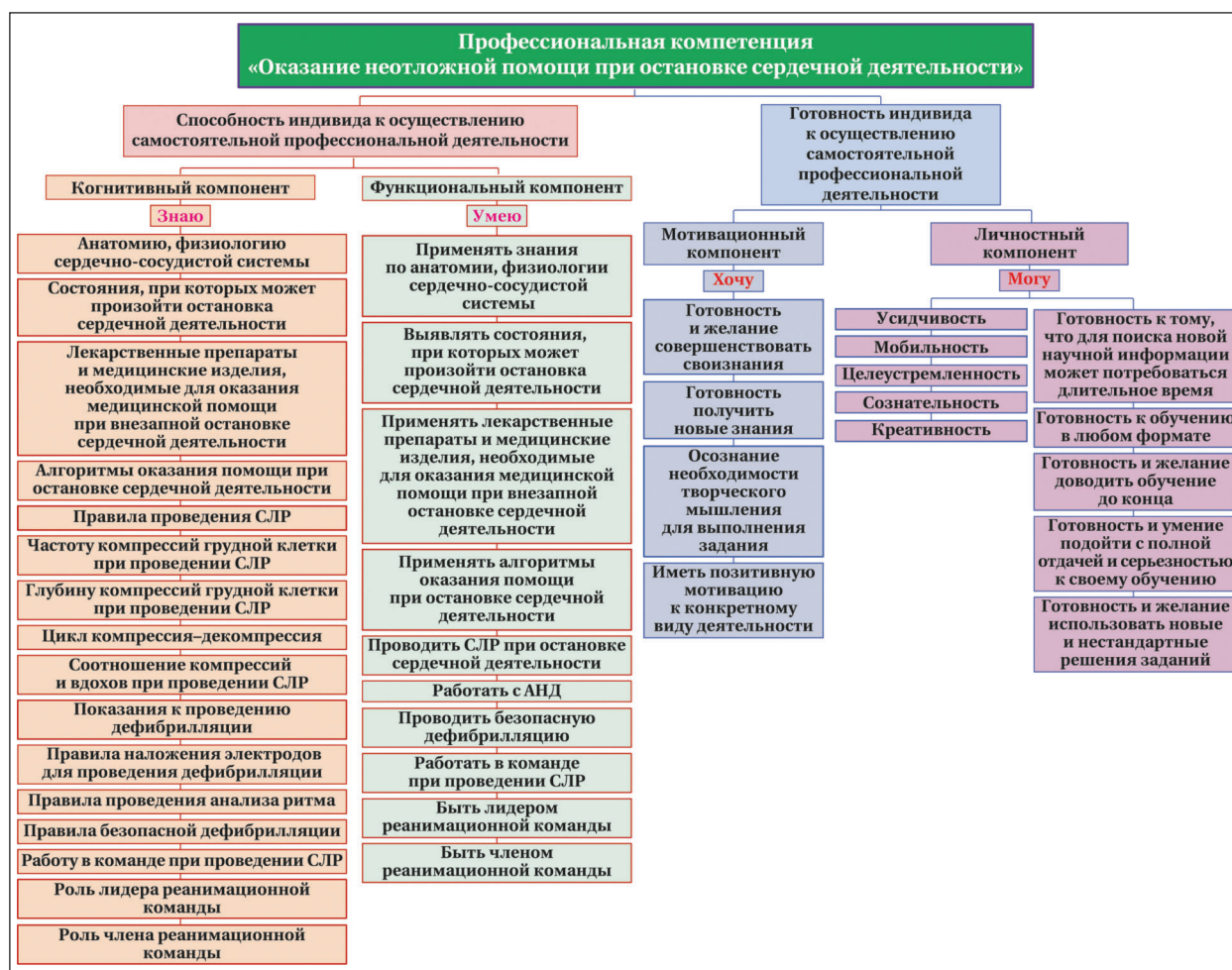


Рис. 4. Стратифицированная структура профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности».

сердечной деятельности» и ее стратификационную структуру (рис. 4).

На стартовой страте определяли специфическое свойство индивида, его возможности к целенаправленной профессиональной деятельности. На второй страте выделяли два важнейших аспекта формирования компетенции — способность и готовность к осуществлению профессиональной деятельности. В страте «Способность» выделяли два компонента: когнитивный — «Знаю», функциональный — «Умею». В страте «Готовность» также выделяли два компонента: мотивационный — «Хочу» и личностный — «Могу» [1]. Для каждой компонентной страты разработали конкретные элементы. На основании разработанных элементов, которые студент осваивает в процессе обучения, происходило формирование необходимой компетенции.

Предлагаемая структура компетенции студентов медицинского института по оказанию неотложной помощи при остановке сердечной деятельности соответствовала содержательным требованиям ФГОС ВО и перечню трудовых функций врача-специалиста, определенному

Профессиональным стандартом «Врач-лечебник (врач терапевт участковый)».

Оценка сформированности компетенции являлась заключительным этапом и происходила в конце освоения дисциплины, когда были изучены все теоретические аспекты, пройдены симуляционные курсы по сердечно-легочной реанимации и автоматической наружной дефибрилляции, проведен игровой тренинг с отработкой роли Лидера реанимационной команды. Учитывали все ступени освоения теоретических знаний и практических навыков.

Для оценки сформированности компетенции определили три уровня:

- пороговый — минимально достаточный для осуществления профессиональной деятельности;
- базовый — полностью сформированные компоненты профессиональной компетенции, позволяющие не только самостоятельно осуществлять определенную деятельность, но и осуществлять междисциплинарное взаимодействие, иметь готовность активно расширять свои трудовые функции;

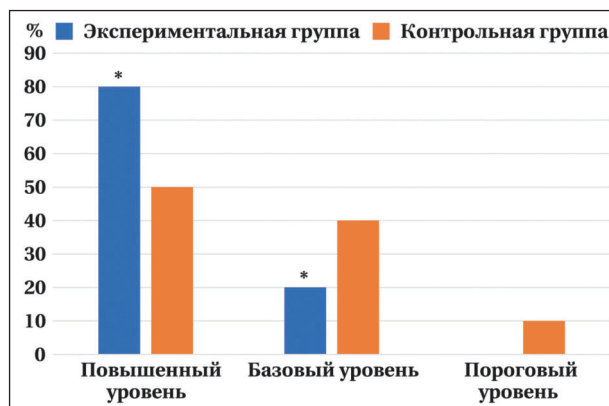
Таблица 2. Уровни сформированности профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности».

Критерии	Шкала оценивания
Ответ логичен, студент показывает знание профессиональных терминов, понятий, категорий, концепций и теорий. Развернуто аргументирует выдвигаемые положения, приводит убедительные примеры. Обнаруживает аналитический подход в освещении различных концепций. Делает содержательные выводы. Демонстрирует уверенные знания фундаментальных и смежных клинических дисциплин. Речь грамотна, используется профессиональная лексика. Во время симуляции «Сердечно-легочная реанимация» демонстрирует алгоритм оказания помощи при внезапной остановке сердечной деятельности. Уверен в роли «Лидера» реанимационной команды. Знает роли членов команды, создает эффективную коммуникацию, направленную на достижение глобальной цели — оказание квалифицированной медицинской помощи при внезапной остановке сердечной деятельности. Последовательно управляет лечением пациента, выделяет приоритеты, поощряет и поддерживает команду.	Повышенный — 5 баллов
В ответе представлены различные подходы к проблеме, но их обоснование недостаточно полно. Выводы правильны. Выдвигаемые положения аргументированы и подкреплены примерами правоприменительной практики, однако имеется непоследовательность анализа. Демонстрирует знания фундаментальных и смежных клинических дисциплин. Речь грамотна, используется преимущественно профессиональная лексика. Во время симуляции «Сердечно-легочная реанимация» демонстрирует алгоритм оказания помощи при внезапной остановке сердечной деятельности. Уверен в роли «Лидера» реанимационной команды. Знает роли членов команды, создает эффективную коммуникацию, направленную на достижение глобальной цели — оказание квалифицированной медицинской помощи при внезапной остановке сердечной деятельности. Последовательно управляет лечением пациента, выделяет приоритеты, поощряет и поддерживает команду.	Базовый — 4 балла
Ответ недостаточно логически выстроен. Студент демонстрирует неуверенность в развернутом раскрытии профессиональных понятий. Выдвигаемые положения декларируются, но не аргументируются. Ответ носит преимущественно теоретический характер, примеры отсутствуют. Имеет базовые знания фундаментальных и смежных клинических дисциплин. Знания специальной литературы не проявлены. Профессиональная лексика используется эпизодически. Во время симуляции «Сердечно-легочная реанимация» демонстрирует алгоритм оказания помощи при внезапной остановке сердечной деятельности. Не уверен в роли «Лидера» реанимационной команды. Не полностью знает роли членов команды, частично создает эффективную коммуникацию, направленную на достижение глобальной цели — оказание квалифицированной медицинской помощи при внезапной остановке сердечной деятельности. Последовательно управляет лечением пациента, не может выделить приоритеты, не всегда поощряет и поддерживает команду.	Пороговый — 3 балла

• повышенный — уверенное владение всеми компонентами профессиональной компетенции, позволяющей использовать в своей практической деятельности не только стандартные методики, но и активно применять современные, инновационные методы (табл. 2).

Процедура контроля теоретических знаний по новым изучаемым темам. Оценку уровня усвоения новых теоретических знаний, необходимых для формирования компетенции, представили на рис. 5. В экспериментальной группе 80% студентов имели повышенный и 20% базовый уровни усвоения нового теоретического материала ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной, что создало благоприятные условия для формирования необходимой компетенции.

Процедура оценки сформированности практических навыков. После завершения теоретического курса занятия продолжались в симуляционном центре, где на симуляционном курсе «Базовая сердечно-легочная реанимация, автоматическая наружная дефибрилляция» обучающиеся последовательно осваивали необхо-


Рис. 5. Результаты текущего контроля теоретических знаний по новым изучаемым темам.

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами

димые практические навыки и происходит формирование дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности». Во время симуляции обучающийся должен продемонстри-

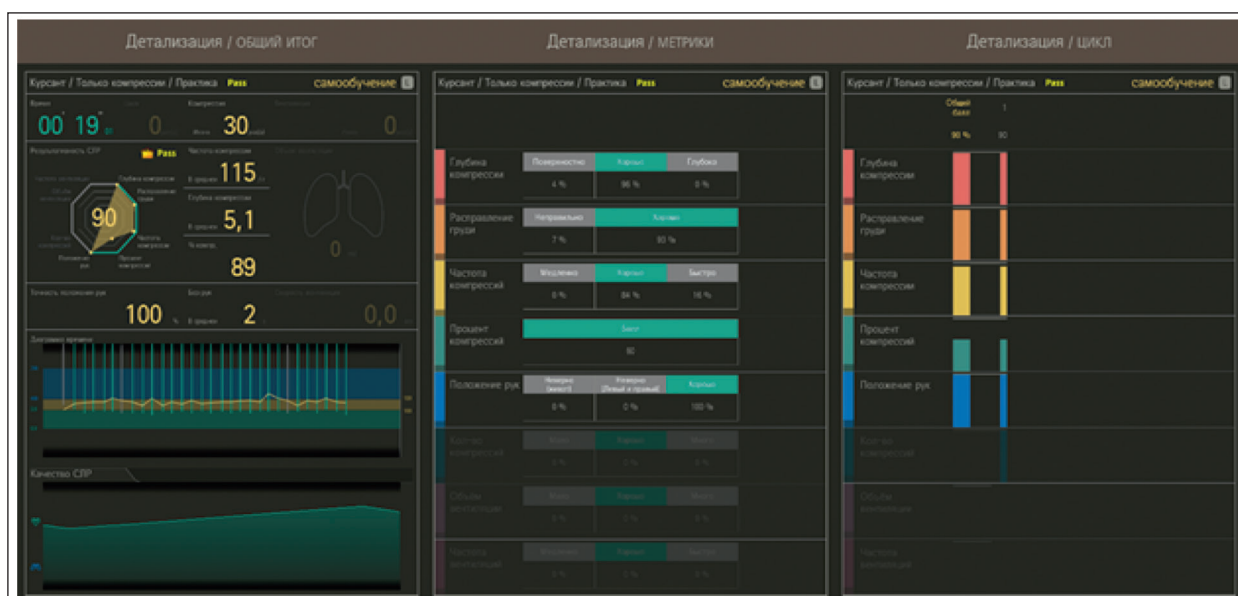


Рис. 6. Экзаменационная карта обучающегося на симуляционном тренинге «Базовая сердечно-легочная реанимация».

ровать знание алгоритма оказания помощи при внезапной остановке сердечной деятельности, выполнение качественных компрессий грудной клетки, искусственного дыхания и работу с автоматическим наружным дефибриллятором.

Важной является объективная оценка изучаемых параметров с помощью компьютерного обеспечения манекена. Она точно определяет постановку рук, каждый цикл компрессий-декомпрессий, проводит расчет частоты и глубины компрессий, т.е. показывает объективную картину происходящего. Преподаватель в онлайн режиме видит все показатели. На каждого обучающегося создается экзаменационная карта, на которой автоматически представлены все параметры обучающегося и выведен общий

балл (рис. 6). После выполнения задания преподаватель в индивидуальном порядке знакомит обучающегося с его результатами. Они обсуждают причины возможных неудач, разрабатывают индивидуальный план обучения. Такая методика ознакомления с результатами повышает мотивацию к обучению, т.к. полностью исключается субъективная оценка результатов.

Перечень навыков и результаты обучения базовой сердечно-легочной реанимации, автоматической наружной дефибрилляции представили в табл. 3.

В процессе обучения у всех студентов экспериментальной группы сформировались необходимые навыки. В контрольной группе был полностью сформирован навык правильной

Таблица 3. Оценка сформированности практических навыков проведения сердечно-легочной реанимации.

Навыки	Частота формирования навыков в группах				p
	1 Сформирован		2 Сформирован не полностью		
	Э, n=80	К, n=60	Э, n=80	К, n=60	
Алгоритм «Сердечно-легочная реанимация»					
Знание алгоритма проведения сердечно-легочной реанимации	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Оценка безопасности	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Оценка сознания	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Открытие дыхательных путей и оценка нормального дыхания	64 (80%)	54 (90%)	16 (20%*)	6 (10%)	0,108
Правильность постановки рук	80 (100%)	60 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Глубина компрессий 5–6 см	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Частота компрессий 100–120 в мин ⁻¹	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Равные компрессии–декомпрессии	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Выполнение 2-х искусственных вдохов	80 (100%)*	54 (90%)	0 (0%)*	6 (10%)	0,004
Соотношение компрессии и вдохов 30:2	80 (100%)	60 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Работа с автоматическим наружным дефибриллятором					
Безопасность при анализе ритма	80 (100%)*	48 (80%)	0 (0%)*	12 (20%)	<0,001
Безопасность при дефибрилляции	80 (100%)*	48 (80%)	0 (0%)*	12 (20%)	<0,001

Примечание. Э — экспериментальная группа; К — контрольная группа; * — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.

постановки рук для выполнения компрессий грудной клетки, проведения компрессий и вдохов в соотношении 30:2. Остальные практические навыки полностью были сформированы у 90% обучающихся этой группы и у 10% — находились в стадии формирования. Все выявленные различия являлись статистически значимыми ($p < 0,05$). Навык безопасной работы с автоматическим наружным дефибриллятором был сформирован у 100% обучавшихся экспериментальной группы и у 80% — в контрольной ($p < 0,05$).

В результате эксперимента установили статистически значимые отличия степени формирования навыка проведения сердечно-легочной реанимации между группами. Обучающиеся экспериментальной группы, которые имели хорошую теоретическую подготовку, показали высокие результаты обучения навыку оказания квалифицированной медицинской помощи при внезапной остановке сердечной деятельности.

Процедура оценки сформированности дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности». Заключительным этапом исследования стала оценка уровня сформированности дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности». При ее оценке суммарно анализировали теоретический блок и практические навыки, в рамках которых формировалась необходимая компетенция. Установили, что уровни сформированности дополнительной профессиональной компетенции отличались между группами (рис. 7).

В контрольной группе преобладал пороговый уровень, 60% обучающихся этой группы имели минимально достаточные знания и навыки для осуществления самостоятельной трудовой деятельности при остановке сердца. В экспериментальной группе пороговый уровень был достигнут у 32% студентов ($p < 0,05$). Базовый уровень — у 32% обучающихся контрольной группы и 50% — экспериментальной ($p < 0,05$), что подтверждает уверенное владение всеми элементами компетенции не только для осуществления целенаправленной деятельности, но и разработки новых форм трудовых функций, междисциплинарному взаимодействию. Повышенный уровень, подтверждающий креативное владение всеми элементами компетенции, был достигнут у 18% студентов экспериментальной и 8% — контрольной групп ($p < 0,05$).

Разработка дополнительной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» и обучение студентов на ее основе имеют свои положительные результаты. Уровень сформированности навыка проведения сердечно-легочной реанимации, ор-

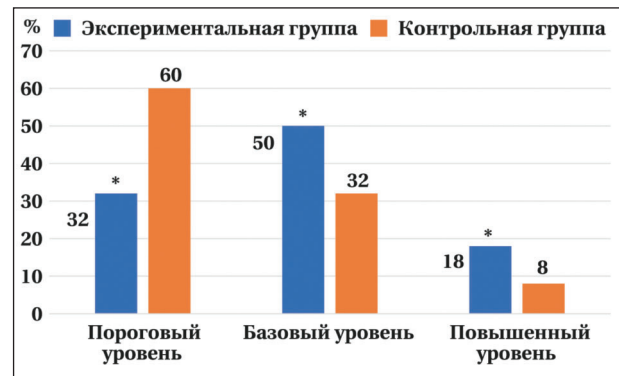


Рис. 7. Результаты сформированности дополнительной профессиональной компетенции.

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами

ганизации команды и владения ролью лидера определяют готовность врача к своей профессиональной деятельности. Специалист, обладающий необходимыми компетенциями на базовом и продвинутом уровнях, способен не только к самостоятельной работе, но и к межпрофессиональной коммуникации [12–14], управлению реанимационной командой. Он видит глобальную перспективу лечения для пациента с остановкой кровообращения, умеет ее диагностировать и лечить, используя современные методы.

Внесение изменений в программу обучения, использование новых педагогических технологий позволило улучшить результаты обучения в экспериментальной группе. Проведя ретроспективный анализ обучения контрольной группы, решили разработать «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» и в рабочую программу дисциплины «Анестезиология, реаниматология, интенсивная терапия» дополнительно внесли новые педагогические технологии как в теоретический блок, так и в симуляционный тренинг. Экспериментальная группа занималась на усовершенствованном цикле «Анестезиология, реаниматология, интенсивная терапия».

Заключение

Показали необходимость разработки дополнительной профессиональной компетенции «Оказание неотложной помощи при остановке сердечной деятельности» в рамках ПК-11 «Готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства». Успешно реализовали и апробировали на практике систему формирования дополнительной профессиональной компетенции с применением новых педагогических разработок, в том числе основанных на комплексе средств современных информационных и коммуникационных технологий.

Литература

1. Рудинский И.Д., Давыдова Н.А., Петров С.В. Компетентность. Компетентностный подход. М.: Горячая линия-Телеком; 2019: 240. ISBN 978-5-9912-0692-1. [Rudinsky I.D., Davydova N.A., Petrov S.V. Competency. Competence. Competence-based approach. M.: Hotline-Telecom; 2018: 240. ISBN 978-5-9912-0692-1. (in Russ.).].
2. Gruppen L.D., ten Cate O., Lingard L.A., Teunissen P.W., Kogan J.R. Enhanced requirements for assessment in a competency-based, time-variable medical education system. *Acad. Med.* 2018; 93 (3S): S 17–S 21. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002066. PMID: 29485482.
3. Hirsh D., Worley P. Better learning, better doctors, better community: how transforming clinical education can help repair society. *Med. Educ.* 2013; 47 (9): 942–949. DOI: 10.1111/medu.12278. PMID: 23931543.
4. Osman N.Y., Hirsh D.A. The organizational growth mindset: animating improvement and innovation in medical education. *Med. Educ.* 2021; 55 (4): 416–418. DOI: 10.1111/medu.14446. PMID: 33377544.
5. Звонников В.И., Свистунов А.А., Семенова Т.В. Оценка профессиональной готовности специалистов в системе здравоохранения. под ред. Семеновой Т.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 272. ISBN 978-5-9704-4977-6. [Zvonnikov V.I., Svistunov A.A., Semenova T.V. Assessment of the professional readiness of specialists in the healthcare system. ed. Semenova T.V. M.: GEOTAR-Media; 2019: 272. ISBN 978-5-9704-4977-6. (in Russ.).].
6. Киясова Е.В., Гумерова А.А., Рашитов Л.Ф., Хасанова Р.Н. Технологии приобретения компетенций при подготовке врача (опыт Казанского федерального университета). *Мед. обр. и проф. развитие.* 2017; 4: 57–64. DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00019. [Kiyasova E.V., Gumerova A.A., Rashitov L.F., Khasanova R.N. Technologies for acquiring competencies in the preparation of a doctor (experience of the Kazan Federal University). *Medical education and professional development.* 2017; 4: 57–64. DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00019. (in Russ.).].
7. Bosch J., Maaz A., Hitzblech T., Holzhausen Y., Peters H. Medical students' preparedness for professional activities in early clerkships. *BMC Med Educ.* 2017; 17 (1): 140. DOI: 10.1186/s12909-017-0971-7. PMID: 28830418.
8. Janczukowicz J., Rees C.E. Preclinical medical students' understandings of academic and medical professionalism: visual analysis of mind maps. *BMJ Open.* 2017; 7 (8): e015897. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015897. PMID: 28821520.
9. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования-специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело. [Электронный ресурс] <http://www.fgosvo.ru> (дата обращения 04.01.2022). [Federal State Educational Standard of Higher Education — Specialist in the specialty 31.05.01 General Medicine. [Electronic resource] <http://www.fgosvo.ru> (accessed 04.01.2022). (in Russ.).].
10. Профессиональный стандарт «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый). Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ № 293н от 21 марта 2017 г. <https://fgosvo.ru> (дата обращения 30.04.2022). [Professional standard «Medical doctor (primary care physician)». The decree of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation No. 293n dated March 21, 2017. <https://fgosvo.ru> (accessed 30.04.2022). (in Russ.).].
11. Боева Е.А., Старостин Д.О., Милованова М.А., Антонова В.В., Каргин Д.Ч., Абдусаламов С.Н. Оценка качества компрессий грудной клетки, проводимых медицинскими работниками в симулированных условиях. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (4): 37–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-37-47. [Boeva E.A., Starostin D.O., Milovanova M.A., Antonova V.V., Kargin D.C., Abdusalamov S.N. Assessment of the quality of chest compressions performed by health-care workers under simulated conditions. *General Reanimatology.* 2021; 17 (4): 37–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-37-47. (in Russ.).].
12. Rothdiener M., Griewatz J., Meder A., Dall'Acqua A., Obertacke U., Kirschniak A., Borucki K., Koenig S., Ruesseler M., Steffens S., Steinweg B., Lammerding-Koeppel M. Surgeons' participation in the development of collaboration and management competencies in undergraduate medical education. *PLoS One.* 2020; 15 (6): e0233400. DOI: 10.1371/journal.pone.0233400. PMID: 32502213.
13. Fürstenberg S., Harendza S. Differences between medical student and faculty perceptions of the competencies needed for the first year of residency. *BMC Med Educ.* 2017; 17 (1): 198 DOI: 10.1186/s12909-017-1036-7. PMID: 29121897.
14. Prediger S., Schick K., Fincke F., Fürstenberg S., Oubaid V., Kadmon M., Berberat P.O., Harendza S. Validation of a competence-based assessment of medical students' performance in the physician's role. *BMC Med Educ.* 2020; 20 (1): 6. DOI: 10.1186/s12909-019-1919-x. PMID: 31910843.

Поступила 20.06.2022
Принято в печать 23.11.2022



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

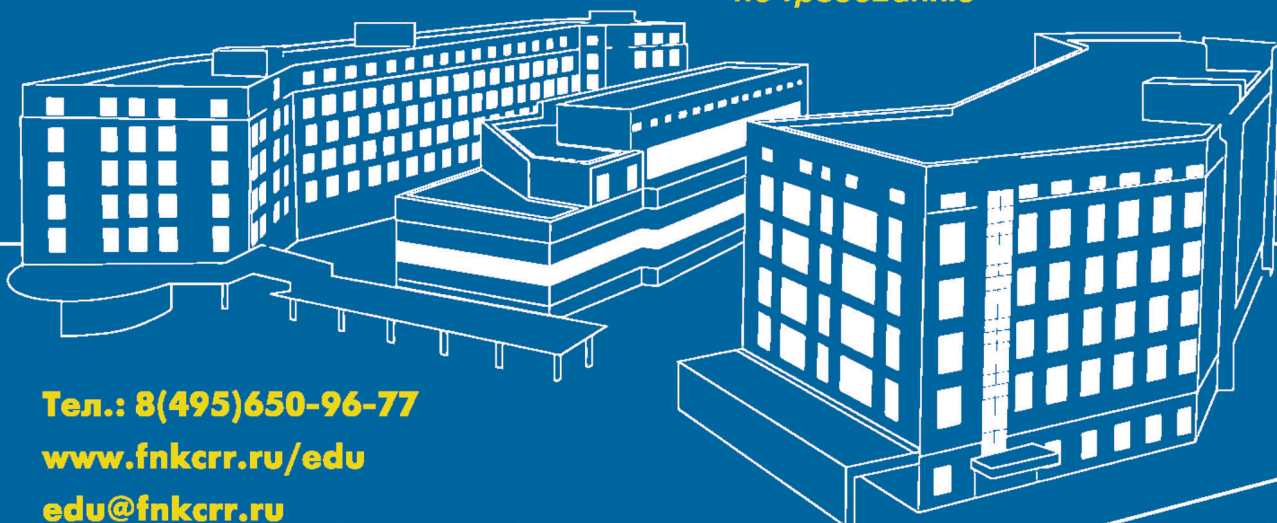
Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы
обеспечены баллами НМО
Возможно формирование
образовательных циклов
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkrr.ru/edu
edu@fnkrr.ru



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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

