

Издательская группа «Медиа Сфера»
Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

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

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

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

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

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

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

Подача статей только через сайт издательства
cochrane.ru

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

Оригинал-макет изготовлен
издательской группой «Медиа Сфера»
Научный редактор Б.Н. Богомолов
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова
Корректор: Е.М. Кулыгина

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ жур-
нал «Анестезиология и реаниматология» включен
в первый квартал (категорию К1) Перечня веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской Федерации, в которых
рекомендована публикация основных результатов
диссертационных исследований на соискание уче-
ных степеней доктора и кандидата наук.

ПМ050 — подписной индекс
по каталогу Почта России

Подписано в печать ???.?.2024
Формат 60×90 1/8
Усл. печ. л. 12. Заказ №?
Отпечатано в ИП Терентьева Ю.Б.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

3'2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ

Заместители главного редактора

М.Ю. КИРОВ, А.Ю. ЛУБНИН, Е.М. ШИФМАН

Ответственный секретарь

В.И. ПОТИЕВСКАЯ

Ю.С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, Санкт-Петербург; А.Ж. БАЯЛИЕВА, Казань;
А.Ю. БУЛАНОВ, Москва; В.А. ВОЛЧКОВ, Санкт-Петербург;
М.А. ВЫЖИГИНА, Москва; Е.В. ГРИГОРЬЕВ, Кемерово;
А.И. ГРИЦАН, Красноярск; В.И. ГОРБАЧЕВ, Иркутск;
В.А. ГУРЬЯНОВ, Москва; И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ, Краснодар;
А.А. ЕРЕМЕНКО, Москва; В.В. КУЗЬКОВ, Архангельск;
А.В. КУЛИКОВ, Екатеринбург; В.В. ЛИХВАНЦЕВ, Москва;
В.В. ЛОМИВОРОТОВ, Новосибирск; В.А. МАЗУРОК, Санкт-Петербург;
И.В. МОЛЧАНОВ, Москва; В.В. МОРОЗ, Москва; А.М. ОВЕЗОВ, Москва;
А.М. ОВЕЧКИН, Москва; И.Ф. ОСТРЕЙКОВ, Москва;
М.А. ПИРАДОВ, Москва; Д.Н. ПРОЦЕНКО, Москва;
С.В. СВИРИДОВ, Москва; С.М. СТЕПАНЕНКО, Москва;
В.В. СУББОТИН, Москва; С.А. СУМИН, Курск; В.Э. ХОРОНЕНКО, Москва;
А.В. ШЕГОЛЕВ, Санкт-Петербург; А.И. ЯРОШЕЦКИЙ, Москва;
М.Б. ЯРУСТОВСКИЙ, Москва

ПОЧЕТНЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

MEDIA SPHERA Publishing Group

**Russian Federation of Anesthesiologists
and Reanimatologists**

Russian Journal of Anesthesiology
and Reanimatology
Bimonthly scientific and practical journal

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

Media Sphaera Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe sh., Moscow,
Russian Federation, 127238
Phone: +7(495) 482 4329
Fax: +7(495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
URL: https://mediasphera.ru/
Advertising department:
Phone: +7(495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
Phone: +7(495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the Editorial Office:

46-2, Dmitrovskoe sh., Moscow,
Russian Federation, 127238
E-mail: air@mediasphera.ru
Managing editor V.V. Charechanskaya

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

Original layout is made by «Media Sphaera» publishing group.

Scientific editor B.N. Bogomolov
Computer composition and layout:
O.V. Nenashva, M.V. Konovalova.
Corrector: E.M. Kulygina
Translation: G.I. Salagaev

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

Russian Journal of **ANESTHESIOLOGY** and **REANIMATOLOGY** 3'2024

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief
K.M. LEBEDINSKII

Sub-editors-in-Chief
M.YU. KIROV, A.YU. LUBNIN, E.M. SHIFMAN

Editorial executive secretary
V.I. POTIEVSKAYA

Yu.S. ALEKSANDROVICH, Saint-Petersburg, Russia; A.Zh. BAYALIEVA, Kazan, Russia;
A.Yu. BULANOV, Moscow, Russia; V.A. VOLCHKOV, Saint-Petersburg, Russia;
M.A. VYZHIGINA, Moscow, Russia; Ye.V. GRIGOR'YEV, Kemerovo, Russia;
A.I. GRITSAN, Krasnoyarsk, Russia; V.I. GORBACHEV, Irkutsk, Russia;
V.A. GURYANOV, Moscow, Russia; I.B. ZABOLOTSKIKH, Krasnodar, Russia;
A.A. EREMENKO, Moscow, Russia; V.V. KUZKOV, Arkhangelsk, Russia;
A.V. KULIKOV, Yekaterinburg, Russia; V.V. LIKHVANTSEV, Moscow, Russia;
V.V. LOMIVOROTOV, Novosibirsk, Russia; Russia;
V.A. MAZUROK, Saint-Petersburg, Russia; I.V. MOLCHANOV, Moscow, Russia;
V.V. MOROZ, Moscow, Russia; A.M. OVEZOV, Moscow, Russia;
A.M. OVECHKIN, Moscow, Russia; I.F. OSTREIKOV, Moscow, Russia;
M.A. PIRADOV, Moscow, Russia; D.N. PROTSENKO, Moscow, Russia;
S.V. SVIRIDOV, Moscow, Russia; S.M. STEPANENKO, Moscow, Russia;
V.V. SUBBOTIN, Moscow, Russia; S.A. SUMIN, Kursk, Russia;
V.E. KHORONENKO, Moscow, Russia;
A.V. SHCHIOGOLEV, Saint-Petersburg, Russia;
A.I. YAROSHETSKIY, Moscow, Russia; M.B. YARUSTOVSKIY, Moscow, Russia

HONORARY EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Да здравствует статистика, но не метафизика!

В номере, который сейчас держит в руках уважаемый читатель, опубликована очередная статья коллектива авторов из Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, посвященная методам и правилам статистической обработки данных в медицинских исследованиях. Валерий Владимирович Лихванцев и его коллеги шаг за шагом воплощают в жизнь родившийся у нас еще летом 2020 г. план — сделать для нашего «Зеленого журнала» серию обзоров по всем узловым вопросам биомедицинской статистики.

Задача эта действительно важна, поскольку не только начинающие исследователи, но и маститые рецензенты популярных журналов, пусть и превосходно владея свой предметно-конкретной областью, подчас допускают грубые погрешности в трактовке и правилах представления результатов обработки данных. Чего стоят, например, такие замечания: «Раз $P > 0,05$, то авторы не имеют права писать о том, что средние величины в группах отличаются между собой...» или «В медицинских публикациях не принято писать $P = 0,0045$ или $P < 10^{-6}$, можно писать только $P < 0,05$ или $P < 0,01$...»! Да почему же, оставаясь в пределах самой жесткой математической строгости, авторы не могут указать, что при нормальном распределении данных их средние значения в группах отличаются между собой (не утверждая при этом, что группы не относятся к одной генеральной совокупности!), почему они не могут указать точное значение доверительной вероятности нулевой гипотезы, если использованные программы позволяют им его рассчитать?! Это же описание вероятностных, а не детерминированных свойств объективной реальности! — так почему же не вести его по всем правилам математической теории вероятностей?

Да, в мировой медицинской науке торжествует культ статистики, и он исторически оправдан как путь выхода из безысходности многовековой эмпирической практики, многие позиции которой равно неопровержимы и недоказуемы. Но когда этот культ обретает свойства религиозного, отрываясь от вполне рациональной основы статистики и дрейфуя к аксиоматике заповедей и незыблемым вердиктам (построенным на *вероятностном анализе статистических гипотез!*), становится как-то не по себе...

Оказывается, ASA — это не только Американское общество анестезиологов, созданное в 1905 г., но и American Statistical Association, основанная в том же Бостоне, штат Массачусетс — правда, за целых семь лет до первого наркоза! В марте 2016 г. именно эта ASA пошла на экстраординарный шаг, опубликовав в своем главном журнале специальное обращение о статистической значимости величины доверительной вероятности нулевой гипотезы P . Шесть тезисов этого отрезвляющего документа заслуживают того, чтобы быть процитированными без купюр, но с комментариями, переведенными на язык медицины Elizabeth L. Whitlock и Catherine L. Chen — авторами завершающей 90-й главы «Интерпретация медицинской литературы» в 9-м издании «Анестезии Рональда Миллера» (2020).

1. Значение P может указывать на то, что данные несовместимы с определенной статистической моделью. Если модель явно несовместима, значение P часто будет не-

большим (например, потому, что <данные> не совпадают с допущениями модели). Малое значение P не подразумевает, что выбранная модель хорошо объясняет данные.

2. Значение P не измеряет вероятность того, что исследуемая гипотеза верна, или вероятность того, что данные были получены только в результате случайности. Лежащие в основе аналитические решения — которые могут быть очень сложными — вносят такой же вклад в релевантность анализа, как выбор модели и статистического теста.
3. Научные выводы, деловые или политические решения не должны быть основаны только на том, что значение P вписывается в какой-либо порог. Вывод не более или менее верен при $P = 0,04$, чем при $P = 0,06$; оба эти порога взяты произвольно!
4. Получение правильного заключения невозможно без полной отчетности и прозрачности. Значение P — это продукт аналитического планирования и самих данных; следовательно, должно быть представлено полное описание всех проверяемых гипотез (в том числе тех, где значение P считается «незначимым»), чтобы предотвратить выборочное или предвзятое суждение о статистически значимых результатах.
5. Значение P , или статистическая значимость, не измеряет размер эффекта или важность результата. Тонкие и клинически несущественные различия могут иметь крошечное значение P , особенно при высокоточных измерениях и/или большом размере выборки, а клинически важные различия могут быть «незначительными» если измерения неточные или размер выборки невелик. Статистическая значимость — не показатель клинической значимости!
6. Само по себе значение P не обеспечивает хорошую меру доказательства относительно модели или гипотезы. Значение P неотделимо от подлежащей методологии и, без контекста, дает неадекватную информацию о размере эффекта и настолько неясно, что не подлежит интерпретации. Давайте же не будем превращать наши сегодняшние оценки, основанные на достаточно условных договоренностях, в непреложный закон, вытекающий из не нуждающейся в доказательствах аксиомы. И еще раз поблагодарим проф. В.В. Лихванцева и его коллег, терпеливо объясняющих вполне земные основы обожествляемого нами жанра медицинской статистики.

Рискну в заключение привести здесь победный вывод одного клинического исследования из номера 3 нашего «Зеленого журнала» за 2044 г. — конечно, уже целиком и полностью электронного: «При условии, что распределение изучаемых данных о пациентах в описанной нами клинической модели отлично от нормального, вероятность того, что пациенты основной и контрольной групп относятся к одной генеральной совокупности, оценивается U -критерием Wilcoxon—Mann—Whitney как меньшая, чем 5%...»

Наука требует точности — и я уверен, что она ее в итоге получит.

К. Лебединский



Источники

1. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician*. 2016;70:129–133. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>
2. Whitlock EL, Chen CL. Interpreting the Medical Literature. Chapter 90 in: Miller's Anesthesia. Ninth Edition. Elsevier. 2020;2:2813–2824.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Гузовский Е.И., Беликов В.Л., Фетисов В.А., Лебединский К.М.*
Оценка анестезиологического риска и дефекты оказания анестезиологической помощи:
анализ данных комиссионных судебно-медицинских экспертиз 6
- Овезов А.М., Ахмедова П.М., Пивоварова А.А., Семенова Е.В., Герасименко О.Н.*
Эффективность вспомогательного клинического приложения «Индикатор состояния анестезии»
в повышении безопасности пациентов: рандомизированное контролируемое исследование 12
- Александрович Ю.С., Ростовцев А.В., Рязанова О.В., Миночкин П.И., Боронина И.В.*
Факторы риска и прогнозирование вероятности периоперационных акушерских кровотечений
и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции 22
- Соколов С.В., Карелов А.Е.*
Применение морфина для эпидуральной анальгезии у пациентов с ожирением и синдромом
обструктивного сонного апноэ после артропластики коленного сустава 30
- Образцов И.В., Черникова Е.А., Образцова А.А., Епифанова М.А., Жиркова Ю.В.*
Динамика интерлейкина-6 как маркера генерализации инфекции при развитии
неонатального сепсиса 35
- Карахалис Н.Б.*
Роль генного полиморфизма в нарушениях системы гемостаза у пациентов детского возраста,
подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам 43

ОБЗОРЫ

- Берикашвили Л.Б., Поляков П.А., Ядгаров М.Я., Лихванцев В.В.*
Промежуточный анализ данных и преждевременное завершение исследований эффективности:
рекомендации и практическое руководство по множественному тестированию
основной гипотезы исследования 49
- Пасечник И.Н., Талызин П.А., Скобелев Е.И.*
Нутритивная поддержка реанимационных больных: роль липидного компонента 58
- Майоров М.О., Федерякин Д.В., Белевский Е.В.*
Обеспечение проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением: обзор литературы 67
- Сорокина Л.С., Выжигина М.А., Семенов М.А., Архипова О.В., Еременко А.А.*
Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина («Неодолпассе») для послеоперационного
обезболивания. Обзор результатов международных и российских исследований 74

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Кругляков Н.М., Архипов Д.А., Альтишулер Н.Э., Карпова О.В., Губарев К.К.,
Зотова Д.Д., Попугаев К.А.*
Успешное применение пульмональной высокочастотной перкуссионной вентиляции
у пациента с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции:
клиническое наблюдение 81

ХРОНИКА

- Новости Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) 87

НЕКРОЛОГ

- Сергей Николаевич Бочаров (1953—2024) 93
- Светлой памяти Сергея Павловича Козлова 94

ORIGINAL ARTICLES

- Guzovskiy E.I., Belikov V.L., Fetisov V.A., Lebedinskii K.M.*
Anaesthesiological risk assessment and anesthesia-related medical errors:
analysis of commission forensic examinations 6
- Ovezov A.M., Akhmedova P.M., Pivovarova A.A., Semenova E.V., Gerasimenko O.N.*
Effectiveness of clinical assistive application «Anesthesia Status Indicator»:
a randomized controlled trial 12
- Aleksandrovich Yu.S., Rostovtsev A.V., Ryazanova O.V., Minochkin P.I., Boronina I.V.*
Risk factors and prediction of perioperative obstetric bleeding and advisability of terlipressin
for correction 22
- Sokolov S.V., Karelov A.E.*
Morphine for epidural analgesia in patients with obesity and obstructive sleep apnea syndrome
after knee arthroplasty 30
- Obraztsov I.V., Chernikova E.A., Obraztsova A.A., Epifanova M.A., Zhirkova Yu.V.*
Interleukin-6 as a marker of infection generalization in neonatal sepsis 35
- Karakhalis N.B.*
The role of gene polymorphism in hemostatic disorders in children undergoing cardiac surgery 43

REVIEWS

- Berikashvili L.B., Polyakov P.A., Yadgarov M.Ya., Likhvantsev V.V.*
Interim data analysis and premature termination in superiority trials: a comprehensive guide
and recommendations for multiple testing of the primary study hypothesis 49
- Pasechnik I.N., Talyzin P.A., Skobelev E.I.*
Nutritional support for intensive care patients: the role of lipid component 58
- Maivorov M.O., Federiakin D.V., Belevsky E.V.*
Airway management in obese patients: a review 67
- Sorokina L.S., Vyzhigina M.A., Semenov M.A., Arkhipova O.V., Eremenko A.A.*
Fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse) for postoperative pain relief.
Review of the results of international and Russian studies 74

BRIEF ARTICLE

- Kruglyakov N.M., Arkhipov D.A., Altshuler N.E., Karpova O.V., Gubarev K.K.,
Zotova D.D., Kiselev K.V., Popugaev K.A.*
Pulmonary high-frequency percussion ventilation in a patient with an extremely severe course
of a new coronavirus infection 81

CHRONICLE

- News of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators (FAR) 87

OBITUARIES

- Sergey Nikolaevich Bocharov (1953—2024) 93
- In loving memory of Sergey Pavlovich Kozlov 94

Оценка анестезиологического риска и дефекты оказания анестезиологической помощи: анализ данных комиссионных судебно-медицинских экспертиз

© Е.И. ГУЗОВСКИЙ¹, В.Л. БЕЛИКОВ^{1,3}, В.А. ФЕТИСОВ², К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ^{3,4}

¹ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области» МВД России, Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить связь между дефектами оказания анестезиологической помощи и оценкой анестезиологического риска с помощью стандартной шкалы ASA на материале комиссионных судебно-медицинских экспертиз.

Материал и методы. Исследовано 4643 архивных заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз (СМЭ), выполненных в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» за период 2014–2018 гг. Врачи — анестезиологи-реаниматологи привлекались в качестве членов экспертных комиссий в 425 случаях. В 29 наблюдениях этими специалистами установлена прямая причинно-следственная связь между допущенными дефектами оказания медицинской помощи по профилю «анестезиология и реаниматология» и наступлением летальных исходов. Подробно изучены причины и условия, способствующие неблагоприятным исходам.

Результаты. Самыми частыми оказались дефекты организации оказания медицинской помощи (недостаточное обеспечение или отсутствие необходимых лечебно-диагностических средств) — 14 (48%) случаев, реже встречались дефекты лечения (назначение и проведение лекарственной терапии, медицинских процедур) — 11 (38%) случаев. При этом дефекты диагностики (не распознаны другие осложнения и сопутствующие заболевания, т.е. имела место недооценка тяжести исходного соматического статуса и, соответственно, риска) обнаружены только в 4 (14%) случаях. Риск анестезии у 26 плановых и 3 экстренных пациентов, умерших в результате дефектов оказания помощи, соответствовал классам физического состояния I–III по шкале ASA.

Заключение. Анализ материалов комиссионных судебно-медицинских экспертиз свидетельствует о том, что причины большей части летальных исходов, непосредственно связанных с анестезией, лежат вне плоскости оценки физического состояния пациента и объема операции. Таким образом, принятый в рутинной практике подход к оценке риска ожидаемо не позволяет в полной мере учесть все реально существующие факторы риска (отсутствие необходимого оборудования, препаратов, квалификацию персонала и др.), в итоге дефекты оказания помощи оказываются в поле зрения комиссионной судебно-медицинской экспертизы, главным образом у неоттягощенных пациентов.

Ключевые слова: риск анестезии, анестезиологическая летальность, периоперационная летальность, дефект оказания медицинской помощи.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гузовский Е.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7726-5718>

Беликов В.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9633-9580>

Фетисов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9083-9082>

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

Автор, ответственный за переписку: Гузовский Е.И. — e-mail: dr.guzovski@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гузовский Е.И., Беликов В.Л., Фетисов В.А., Лебединский К.М. Оценка анестезиологического риска и дефекты оказания анестезиологической помощи: анализ данных комиссионных судебно-медицинских экспертиз. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:6–11. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20240316>

Anaesthesiological risk assessment and anesthesia-related medical errors: analysis of commission forensic examinations

© E.I. GUZOVSKIY¹, V.L. BELIKOV^{1,3}, V.A. FETISOV², K.M. LEBEDINSKIY^{3,4}

¹Medical-Sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Saint Petersburg and Leningrad Region, St. Petersburg, Russia;

²St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Expertise, St. Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁴Federal Research Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the relationship between defects in anesthetic care and ASA anesthetic risk assessment considering material of commission forensic examinations.

Material and methods. We examined 4643 archival reports of commission forensic medical examinations (FME) at the St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination between 2014 and 2018. Anesthesiologists and intensive care specialists were involved as members of expert commissions in 425 cases. In 29 cases, they found a direct cause-and-effect relationship between intensive care defects and mortality. The causes and conditions contributing to such unfavorable outcomes were studied in detail.

Results. The most common were defects in organization of medical care (insufficient provision or absence of necessary therapeutic and diagnostic means) — 14 (48%) cases. Treatment defects were less common (prescription and implementation of drug therapy, medical procedures) — 11 (38%) cases. At the same time, diagnostic defects (other complications and concomitant diseases were not recognized, i.e. there was underestimation of baseline somatic status and risk) occurred only in 4 (14%) cases. Anesthetic risk in 26 elective and 3 emergency patients who died from to intensive care defects corresponded to ASA grade I—III.

Conclusion. Analysis of commission forensic examinations indicates that the causes of most deaths related to anesthesia lie outside the assessment of physical status and surgery. Thus, the routine risk assessment approach does not consider all actual risk factors (lack of necessary equipment, drugs, personnel qualifications, etc.). As a result, intensive care defects come to attention of forensic medical commission, mainly in unburdened patients.

Keywords: anesthetic risk, anesthetic mortality, perioperative mortality, medical care defect.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Guzovskiy E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7726-5718>

Belikov V.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9633-9580>

Fetisov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9083-9082>

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

Corresponding author: Guzovskiy E.I. — e-mail: dr.guzovski@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Guzovskiy EI, Belikov VL, Fetisov VA, Lebedinskii KM. Anaesthesiological risk assessment and anesthesia-related medical errors: analysis of commission forensic examinations. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20240316>

Введение

Ежегодно в мире проводится около 234 млн хирургических операций, неотъемлемой частью значительной доли этих вмешательств является анестезиологическая помощь [1, 2]. Большое внимание исследователей всегда уделялось прогнозированию риска анестезии, основными критериями традиционно считались соматический статус больного, объем и срочность планируемого оперативного вмешательства [3–5]. Основной вопрос: достаточно ли этих инструментов для проведения объективного анализа такого многофакторного понятия, как риск анестезии? Наряду с перечисленными выше существуют и другие ключевые факторы, которые незаслуженно забыты и редко принимаются во внимание, а именно: действие или бездействие самого врача-анестезиолога, наличие и исправность необходимого оборудования, лекарственных препаратов, уровень подготовки и квалификации врача, его усталость, напряженность и стресс, время суток и т.д. Все это может прямо или косвенно служить причинами и условиями возникновения дефектов оказания медицинской помощи (ДОМП) с развитием неблагоприятных исходов, в т.ч. способствовать наступлению смерти пациентов непосредственно во время операции либо от тяжелых послеоперационных осложнений в ближайшем или отсроченном периоде (**рис. 1**).

Цель исследования — изучить связь между дефектами оказания анестезиологической помощи и оценкой анестезиологического риска с помощью стандартной шкалы ASA (American Society of Anesthesiologists) на материале комиссионных судебно-медицинских экспертиз.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели на базе Санкт-Петербургского ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (СПб БСМЭ) проведен анализ материалов всех архивных комиссионных судебно-медицинских экспертиз (СМЭ) за 5-летний период (2014–2018 гг.). Подробно изучены все случаи, когда в составе экспертных комиссий участвовали высококвалифицированные врачи — анестезиологи-реаниматологи. Проведен анализ соотношения изначальной оценки анестезиологического риска, выполненной по общепринятой шкале ASA [6], с дефектами оказания медицинской помощи, а также с причинами смерти пациентов.

Ввиду того, что нет единого мнения о временных рамках периоперационной смерти, а показатели анестезиологической летальности зависят от того, как определяется этот период [7], нами для объективной оценки приняты критерии, которые используются в международных исследованиях (начало анестезии, интраоперационный период, ранний послеоперационный период — до 48 ч) [8–11].

Результаты и обсуждение

Среди изученных 4643 заключений комиссионных СМЭ, проведенных в СПб БСМЭ за 5-летний период, в 425 (9,2%) случаях в составе экспертных комиссий приняли участие высококвалифицированные врачи — анестезиологи-реаниматологи — сотрудники медицинских вузов и ведущих медицинских организаций Санкт-Петербурга.

Детальный отчет представлен на блок-схеме (рис. 2). Следует отметить, что в 11 случаях из 329, в которых ДОМП не выявлены, фигурировали пациенты, умершие в периоперационном периоде, у которых оценка физического статуса проведена верно (не ниже III и IV класса согласно шкале ASA), выполнены все необходимые мероприятия и летальный исход не был следствием ДОМП. Эти данные согласуются с результатами большинства мировых исследований, показавших, что наиболее важным предиктором периоперационной летальности является соматическое состояние пациента класса III–V по шкале ASA [9–14].

Однако в 29 наблюдениях экспертами установлена прямая причинно-следственная связь между допущенными ДОМП и наступлением летальных исходов, связанных с проведением пациентам анестезии при выполнении плановых (26 случаев) и экстренных (3 случая) оперативных вмешательств [15, 16].

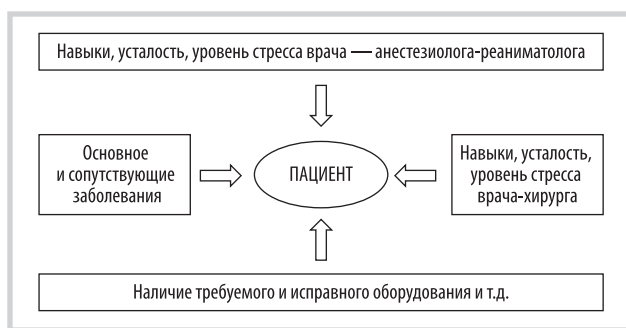


Рис. 1. Схема влияния факторов риска на пациента.

Fig. 1. Flowchart of risk factors for the patient.



Рис. 2. Блок-схема анализа заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз.

Fig. 2. Flowchart for analysis of forensic medical examinations.

Подробно изучив архивные документы вошедших в исследование заключений СМЭ, мы сопоставили изначальный физический статус пациента согласно шкале ASA и ДОМП, допущенные врачом при оказании анестезиологической помощи, которые обусловили наступление смерти пациентов и состоят в прямой причинно-следственной связи с летальным исходом (таблица).

На основании анализа полученных результатов нам удалось структурировать основные причины смерти пациентов. Доминирующим условием наступления летального исхода явились дефекты организации процесса оказания анестезиологической помощи, отмеченные в 14 (48%) случаях экспертизы.

Дефекты организации процесса оказания анестезиологической помощи

Выполнение анестезии вне операционной (обеспечение регионарной и тотальной внутривенной анестезии в условиях предоперационной и процедурного кабинета при отсутствии подключения кислорода, противошокового набора, липидного протокола и возможности проведения искусственной вентиляции легких — ИВЛ) — 6 случаев.

Примеры. В одном из многопрофильных стационаров, вероятно, с целью «ускорения» операционного плана, пациентке (21 год) выполняли спинальную анестезию в условиях предоперационной, не оборудованной для оказания экстренной медицинской помощи в случае наступления непредвиденных осложнений данной манипуляции. В ответ на введение бупивакаина 0,5% у пациентки развилась анафилактическая реакция. Драгоценное время, потраченное на диагностику состояния, транспортировку пациентки в отделение реанимации, поиск необходимых препаратов, было упущено, и пациентка скончалась. Другое наблюдение имело место в приемном отделении центральной районной больницы, где врач — травматолог-ортопед попросил «седатировать» молодого пациента (мужчину 19 лет) с целью вправления вывиха плеча. Вследствие внутривенного введения пропофола 1% у больного развился бронхоспазм. Временная задержка оказания экстренной медицинской помощи (транспортировка в отделение анестезиологии и реанимации, диагностика, поиск препаратов, обеспечение ИВЛ) обусловила наступление смерти пациента.

Отсутствие или неисправность требуемого оборудования для обеспечения ИВЛ, мониторинга витальных функций, проведения дефибрилляции и в целом сердечно-легочной реанимации, а также неотложной помощи (в условиях операционной) — 3 случая.

Пример. Сразу после индукции анестезии у пациента (32 года) развилась фибрилляция желудочков. Было потеряно время на диагностику осложнения, так как не был налажен ЭКГ-мониторинг. Далее, после идентификации при-

Соотношение дефектов анестезиологической помощи и соматического состояния пациентов согласно шкале ASA Correlation between intensive care defects and somatic status of patients (n=29)

Вид дефекта	Средний возраст, годы	Все пациенты (n=29)	Оценка по шкале ASA		
			ASA I, n	ASA II, n	ASA III, n
Дефект организации медицинской помощи	31	14	9	5	—
Дефект лечения	27	11	5	3	3
Дефект диагностики	58	4	—	—	4

чины остановки кровообращения, медперсонал столкнулся с проблемой отсутствия дефибрилятора в операционной. В результате упущенное время привело к отсроченному оказанию необходимой экстренной помощи, пациент был переведен в отделение реанимации, где скончался в течение суток.

Неумение пользоваться имеющимся оборудованием — 3 случая.

Пример. Врачом — анестезиологом-реаниматологом выполнены индукция анестезии и интубация трахеи пациентке (41 год), на мониторе отсутствовали показания пульсоксиметрии, газового анализатора, а частота измерения уровня артериального давления выставлена 1 раз в 15 мин. Спустя 10 мин после кожного разреза хирург обратил внимание, что у пациентки нет пульсации на магистральных сосудах и характерного для данной операции «подкрамливания» в ране. Была выявлена остановка кровообращения, реанимационные мероприятия оказались безрезультатными. Впоследствии, во время аутопсии, оказалось, что произведена интубация пищевода, которая своевременно не установлена.

Пренебрежение безопасностью выполнения процедур (постановка центрального венозного катетера (ЦВК) и выполнение проводниковой анестезии без ультразвуковой (УЗ) навигации) — 2 случая.

Примеры. У пациентки (56 лет) при проведении проводниковой анестезии с подмышечным доступом «вслепую» выполнено внутрисосудистое введение местного анестетика, в результате его кардиотоксического действия произошла остановка кровообращения. В другом случае пациентке (46 лет) перед оперативным вмешательством в условиях операционной был установлен ЦВК с подключичным доступом без УЗ-навигации и рентген-контроля, причем со 2-го раза, и попытки производились с двух сторон. Впоследствии, после окончания анестезии и экстубации трахеи, развилась острая дыхательная недостаточность на фоне двустороннего гемопневмоторакса, и пациентка скончалась спустя 3 дня.

Следующими по частоте выявления причинами смерти пациента являются дефекты применения лекарственных препаратов — 11 (38%).

Дефекты применения лекарственных препаратов

Нарушение инструкции по применению препарата.

Примеры. Применение интраоперационно бета-блокаторов для снижения частоты сердечных сокращений у пациента (34 года) с гиповолемией, развившейся в результате кишечной непроходимости при спаечной болезни тонкой кишки.

В другом случае (мужчина, 26 лет) чрезмерная доза фторотана во время анестезии привела к критическому снижению гемодинамических показателей. С целью стабилизации гемодинамики был применен эпинефрин, что привело к остановке кровообращения вследствие фибрилляции желудочков. Дальнейшие реанимационные мероприятия оказались безуспешными.

И третью строчку занимают дефекты анализа предоперационного риска, выполненного на основании общепринятых шкал оценки, — 4 (14%) случая.

Дефекты анализа предоперационного риска

Недооценка тяжести исходного соматического статуса врачом — анестезиологом-реаниматологом выявлена в хо-

де проведения экспертизы, а изначально эти пациенты отнесены ко II классу шкалы ASA.

Чтобы проиллюстрировать изложенное, опишем две реальные ситуации оценки риска анестезии: (1) женщина (72 года) с планируемой операцией (протезирование аортального клапана с использованием аппарата искусственного кровообращения) и наличием солидного бремени сопутствующей патологии; (2) молодой человек (20 лет) с вывихом плечевого сустава, соматически здоровый, для которого врач — травматолог-ортопед просит «короткий наркоз» для вправления вывиха в условиях процедурного кабинета травмпункта. У кого из них будет выше риск прогнозируемый (подчеркнем, правильно оцененный!), а у кого — риск реальный, жизненный? В первом случае операция проведена благополучно и пациентка выписана для дальнейшей реабилитации. Ведь если риск изначально высок, в плановой ситуации пациенту обычно уделяется предельное внимание: осуществляются консультации смежными специалистами, расширенный мониторинг, оптимальный выбор врача — анестезиолога-реаниматолога, методов, препаратов и т.д. Во втором случае молодой человек скончался ввиду развития анафилактического шока, а так как помещение, в котором выполнялась анестезия, не было должным образом оборудовано (противошоковый набор, наличие кислорода и возможности проведения ИВЛ), это не позволило своевременно и в полной мере провести необходимые лечебные мероприятия.

Таким образом, если исходное состояние пациента не вызывает опасений и операция считается «простой», то внимание к организации и исполнению анестезии снижается, не учитываются «факторы риска неожиданностей», что и приводит к фатальным последствиям. Сам ход анестезии, характеризующийся высокой динамичностью, ограниченными временными параметрами, неопределенностью, сложным взаимодействием между обстоятельствами, опытом и навыками врача, общим соматическим состоянием пациента, необходимым медицинским оборудованием и риском, сравнивают с практикой гражданской авиации. Хотя катастрофы (катастрофа самолета или летальный исход, связанный с анестезией) — явления довольно редкие, в обеих сферах развиваются, активно изучаются, внедряются и совершенствуются протоколы, обеспечивающие безопасность [17].

Основным смыслом оценки риска является прогнозирование осложнений и неожиданных событий, а также определение способов их устранения до проявления неблагоприятных последствий. В настоящее время уровень летальности, ассоциированной с анестезией, весьма невысок, и для проведения полноценного исследования требуются данные из большого количества стационаров за несколько лет. В Российской Федерации ДОМП криминализованы и изначально являются предметом уголовного преследования, поэтому будет очень трудно выполнить подобное многоцентровое исследование анестезиологического риска, ввиду того что истинные причины смерти пациентов во многом могут быть искажены. Еще одной проблемой такого исследования является его влияние на фактическую частоту осложнений, которая снижается вследствие тщательного наблюдения [18].

Несмотря на то что с каждым годом количество «врачебных» экспертиз возрастает, со слов главы Следственного комитета (СК) Российской Федерации в интервью, данном «Российской газете» [19], СК отнюдь не занимает «тотально-обвинительную» позицию по делам, касающимся оказания медицинской помощи. Об этом свидетельствуют данные, приведенные в интервью: за 2019 г. по материалам

проверенных следователями 6,5 тыс. обращений граждан в суды направлены только 273 уголовных дела. Что касается специальности «анестезиология и реаниматология», то в 2020 г. В.И. Горбачев и соавт. провели аналитический обзор уголовных дел [20], а в 2021 г. — обсервационное исследование, в котором проанализировали основные ДОМП и судебные решения [21].

С формальной стороны очевидным ограничением нашего исследования является то обстоятельство, что проведен анализ информации, которую удалось найти в архивных заключениях Санкт-Петербургского ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» за период 2014—2018 гг.

Это не отражает всей полноты картины летальности, связанной с анестезией (вместе с тем данное экспертное учреждение проводит большое количество экспертиз по «врачебным» делам из всех субъектов Российской Федерации). Такую «скошенную выборку» авторы определили целенаправленно, стремясь проанализировать с точки зрения оценки риска именно те наблюдения, в которых допущенные врачом — анестезиологом-реаниматологом ДОМП попали в поле зрения судебно-следственных органов. Мы хотели соотносить между собой правильную (!) оценку риска анестезии (т.е. вероятность наступления неблагоприятных событий) согласно принятому сегодня в повседневной практике подходу и фактическую реальность наступившего летального исхода. Безусловно, разрыв между оценкой по шкале ASA и реальным риском парадоксальным образом демонстрирует, что в подавляющем большинстве случаев принятая на сегодняшний день система предоперационной оценки работает успешно. Те случаи, когда специалисты установили изначально высокие периоперационные риски, были готовы к ним и выполнили все меры предосторожности, но наступила смерть пациента, либо вовсе не попадают в поле зрения следственных органов и судебных медиков, либо в таких ситуациях эксперты не выявляют ДОМП.

Заключение

Доля летальных исходов, находящихся в прямой причинно-следственной связи с оказанием анестезиологической помощи, невелика, несмотря на то что сама по себе эта сфера медицины напрямую связана с очевидно высоким риском. Однако вызывает тревогу и побуждает к поиску новых решений тот факт, что реальный риск не всегда находит свое отражение в правильно проведенной предварительной его оценке с помощью общепринятых на сегодня инструментов. Анализ показывает, что дефекты оказания анестезиологической помощи, приведшие к смерти пациентов и ставшие предметом комиссионных судебно-медицинских экспертиз, допускаются в основном у пациентов невысокого (ASA I—III) анестезиологического риска при плановых (!) оперативных вмешательствах.

Это подчеркивает необходимость фокусировать внимание врача — анестезиолога-реаниматолога на обстоятельствах, способных служить неформальными маркерами потенциальной опасности. Это проведение анестезии вне операционной, в условиях спешки или усталости медперсонала, отсутствие необходимых материально-технических ресурсов, знаний, умений и навыков и др. Возможным практическим выводом из продемонстрированных нами фактов могло бы стать, например, внедрение стандартных контрольных карт (чек-листов, рекомендованных ВОЗ в 2008 г. и 2016 г. [22]) перед началом анестезии. Из очевидных ограничений нашего исследования вытекает целесообразность использования при анализе анестезиологической летальности такого инструмента, как давно известный в мировом опыте анонимный конфиденциальный опросник [23].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP, Herbosa T, Joseph S, Kibatala PL, Lapitan MC, Merry AF, Moorthy K, Reznick RK, Taylor B, Gawande AA; Safe Surgery Saves Lives Study Group. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(5):491-499. <https://doi.org/10.1056/NEJMs0810119>
- Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3(1):88-97. Revishvili ASH, Fedorov AV, Sazhin VP, Olovyanniy VE. Emergency surgery in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;3(1):88-97. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>
- Bierle DM, Raslau D, Regan DW, Sundsted KK, Mauck KF. Preoperative Evaluation before Noncardiac Surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(4):807-822. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.04.029>
- Watters DA, Hollands MJ, Gruen RL, Maoate K, Perndt H, McDougall RJ, Morriss WW, Tangi V, Casey KM, McQueen KA. Perioperative mortality rate (POMR): A global indicator of access to safe surgery and anaesthesia. *World Journal of Surgery*. 2015;39(4):856-864. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2638-4>
- Hinkelbein J, Andres J, Thies KC, DE Robertis E. Perioperative cardiac arrest in the operating room environment: A review of the literature. *Minerva Anestesiologica*. 2017;83(11):1190-1198. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11802-X>
- Kivrak S, Haller G. Scores for preoperative risk evaluation of postoperative mortality. *Best Practice and Research. Clinical Anaesthesiology*. 2021;35(1):115-134. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.005>
- Murray JP, Posner K. Pediatric perioperative cardiac arrest: in search of definition(s). *Anesthesiology*. 2007;106(2):207-208. <https://doi.org/10.1097/00000542-200702000-00004>
- Braz LG, Braz JRC, Modolo MP, Corrente JE, Sanchez R, Pacchioni M, Cury JB, Soares IB, Braz MG. Perioperative and anesthesia-related cardiac arrest and mortality rates in Brazil: A systematic review and proportion meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241751>
- Pollard RJ, Hopkins T, Smith CT, May BV, Doyle J, Chambers CL, Clark R, Buhrman W. Perianesthetic and Anesthesia-Related Mortality in a Southeastern United States Population: A Longitudinal Review of a Prospectively Collected Quality Assurance Data Base. *Anesthesia and Analgesia*. 2018;127(3):730-735. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003483>
- Sebbag I, Carmona MJ, Gonzalez MM, Alcântara HM, Lelis RG, Toledo Fde O, Aranha GF, Nuzzi RX, Auler JO Jr. Frequency of intraoperative cardiac arrest and medium-term survival. *Sao Paulo Medical Journal*. 2013;131(5):309-314. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1315507>
- Kim SH, Kil HK, Kim HJ, Koo BN. Risk Assessment of Mortality Following Intraoperative Cardiac Arrest Using POSSUM and P-POSSUM in Adults Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(5):1401-1407. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1401>

12. Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, Peters KR, Tinker JH, Romberger DJ, Ullrich FA, Anderson JR. Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. *Anesthesiology*. 2002;97(1):108-115. <https://doi.org/10.1097/0000542-200207000-00016>
13. Nunnally ME, O'Connor MF, Kordylewski H, Westlake B, Dutton RP. The incidence and risk factors for perioperative cardiac arrest observed in the national anesthesia clinical outcomes registry. *Anesthesia and Analgesia*. 2015;120(2):364-370. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000527>
14. Pignaton W, Braz JRC, Kusano PS, Módolo MP, de Carvalho LR, Braz MG, Braz LG. Perioperative and Anesthesia-Related Mortality: An 8-Year Observational Survey from a Tertiary Teaching Hospital. *Medicine*. 2016;95(2):e2208. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002208>
15. Сумин С.А., Горбачев В.И., Ярославкин Р.А., Шаповалов К.Г., Гребеньков А.Б. Основные понятия и термины, рекомендуемые к использованию при экспертной оценке неблагоприятного исхода заболевания и неблагоприятного результата оказания медицинской помощи по специальности «анестезиология-реаниматология». *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1:111-117. Sumin SA, Gorbachev VI, Yaroslavkin RA, Shapovalov KG, Grebenkov AB. Basic concepts and terms in expert assessment of an unfavorable outcome of disease and intensive care. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;1:111-117. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202201111>
16. Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В., Гуженко М.Д. *Карта дефектов медицинской помощи: пособие для медицинских работников и экспертов по дефектам оказания медицинской помощи*. М. 2015. Starchenko AA, Tarasova OV, Saldueva OV, Guzhenko MD. *Karta defektov meditsinskoj pomoshchi: posobie dlya meditsinskikh rabotnikov i ekspertov po defektam okazaniya meditsinskoj pomoshchi*. М. 2015. (In Russ).
17. *Анестезиологическое обеспечение и периоперационное ведение пациентов высокого риска*. Под ред. Мак-Конаки Я.; науч. ред. пер. Яворовский А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. *Anesthesia and Perioperative Care of the High-Risk Patient*. McConachie I, ed. М.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ).
18. *Анестезия Рональда Миллера*. Под ред. Р. Миллера. Пер. с англ. под общей ред. Лебединского К.М. В 4 т. Т. 2. СПб: Человек; 2015. *Miller's Anesthesia*. Miller RD, ed. Translated from English under the general edition Lebedinskii K.M. In 4 v. V. 2. SPb: Chelovek; 2015. (In Russ).
19. Интервью Председателя Следственного комитета Российской Федерации Александра Баstryкина «Российской газете». 29 августа 2017. Ссылка активна на 02.04.24. *Interv'yu Predsedatelya Sledstvennogo komiteta Rossijskoj Federatsii Aleksandra Bastrykina «Rossijskoj gazete»*. 29 avgusta 2017. (In Russ.). Accessed April 02, 2024. <https://sledcom.ru/press/interview/item/1480196/?print=1>
20. Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Козлов А.И., Сумин С.А., Горбачева С.М. Аналитический обзор по уголовным делам против врачей анестезиологов-реаниматологов за последние пять лет. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;1:19-24. Gorbachev VI, Netesin ES, Kozlov AI, Sumin SA, Gorbacheva SM. Analytical review on criminal cases against doctors anesthesiologists-reanimatologists for the last five years. *Annals of Critical Care*. 2020;1:19-24. (In Russ). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-1-19-24>
21. Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Горбачева С.М., Сумин С.А., Уткин Н.Н. Уголовные дела против врачей — анестезиологов-реаниматологов по статьям 109, 118, 238, 290 и 293 Уголовного Кодекса РФ: обзорное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;3:80-87. Gorbachev VI, Netesin ES, Gorbacheva SM, Sumin SA, Utkin NN. Criminal cases against doctors — anesthesiologists-reanimatologists under articles: 109, 118, 238, 290, 293 of the Criminal Code of the Russian Federation: observational study. *Annals of Critical Care*. 2021;3:80-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-80-87>
22. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, Abbas M, Atema JJ, Gans S, van Rijen M, Voormeester MA, Egger M, Kluytmans J, Pittet D, Solomkin JS; WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2016;16(12):e276-e287. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30398-X)
23. NCEPOD — National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Accessed April 02, 2024. <https://www.ncepod.org.uk/index.html>

Поступила 21.12.2023

Received 21.12.2023

Принята к печати 07.02.2024

Accepted 07.02.2024

Эффективность вспомогательного клинического приложения «Индикатор состояния анестезии» в повышении безопасности пациентов: рандомизированное контролируемое исследование

© А.М. ОВЕЗОВ, П.М. АХМЕДОВА, А.А. ПИВОВАРОВА, Е.В. СЕМЕНОВА, О.Н. ГЕРАСИМЕНКО

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность вспомогательного клинического приложения «Индикатор состояния анестезии» (Панель BoA) как инструмента поддержки принятия клинических решений и повышения безопасности пациентов.

Материал и методы. Дизайн исследования: одноцентровое рандомизированное контролируемое. В соответствии с критериями включения и невключения обследованы 66 пациенток (возраст 33–74 года) функционального класса ASA III, оперированных в условиях комбинированной общей анестезии по поводу новообразований щитовидной железы. Рандомизация выполнена методом конвертов на две группы. У пациенток группы А (контрольная группа, $n=33$) врач — анестезиолог-реаниматолог при принятии клинических решений ориентировался на текущие значения расширенного мониторинга без учета рекомендаций клинического приложения, которые не выводились на экран, а у пациенток группы В (группа исследования, $n=33$) — только на рекомендации клинического приложения. Во всех случаях использовали Гарвардский стандарт мониторинга, мониторинг состава газонаркоотической смеси, оценивали степень угнетения сознания и состояние нейромышечной проводимости. Регистрировали вариабельность сердечного ритма и электродермальную активность, выполняли внутренний дискретный (на этапах исследования) медицинский аудит критических инцидентов. Использовали методы описательной и вариационной статистики, нулевую гипотезу отвергали при $p<0,05$.

Результаты. Результаты исследования показали однонаправленную динамику параметров расширенного мониторинга адекватности анестезиологического обеспечения у пациенток обеих групп при отсутствии статистически значимых различий между ними, идентичное клиническое течение анестезии и одинаковую потребность в фармакологической нагрузке. По данным внутреннего дискретного медицинского аудита отметили повышение безопасности пациенток группы В за счет снижения частоты эпизодов артериальной гипотензии в 2,8 раза ($p=0,019$) и увеличения количества случаев без критических инцидентов по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Использование для принятия клинических решений «Индикатора состояния анестезии» (Панель BoA) является эффективным средством контроля адекватности анестезии и повышения безопасности полиморбидных пациенток с физическим статусом ASA III, оперированных по поводу новообразований щитовидной железы.

Ключевые слова: адекватность анестезии, безопасность анестезии, критические инциденты, поддержка принятия решений, клиническое приложение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Овезов А.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>

Ахмедова П.М. — <https://orcid.org/0009-0008-1104-358X>

Пивоварова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3355-1864>

Семенова Е.В. — <https://orcid.org/0009-0002-4474-2914>

Герасименко О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6151-430X>

Автор, ответственный за переписку: Овезов А.М. — e-mail: amolex@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Овезов А.М., Ахмедова П.М., Пивоварова А.А., Семенова Е.В., Герасименко О.Н. Эффективность вспомогательного клинического приложения «Индикатор состояния анестезии» в повышении безопасности пациентов: рандомизированное контролируемое исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:12–21. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403112>

Effectiveness of clinical assistive application «Anesthesia Status Indicator»: a randomized controlled trial

© А.М. OVEZOV, P.M. AKHMEDOVA, A.A. PIVOVAROVA, E.V. SEMENOVA, O.N. GERASIMENKO

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of clinical assistant application «Anesthesia Status Indicator» (BoA Panel) for support of clinical decision-making and improving the patient safety.

Material and methods. A single-center, randomized, controlled trial included 66 patients aged 33–74 years (ASA III) who underwent surgery under general anesthesia for thyroid tumors. Patients were randomized into 2 groups: group A (control, $n=33$) — anesthesiologists were guided by current values of advanced monitoring without taking into account the recommendations of clin-

ical application; group B (study, $n=33$) — anesthesiologists were guided only by the recommendations of clinical application. In all cases, we used the Harvard monitoring standard, control of gas-narcotic mixture, depression of consciousness and neuromuscular conduction. Heart rate variability and electrodermal activity were recorded. We also performed internal discrete medical audit of critical incidents. Methods of descriptive and variation statistics were used. The null hypothesis was rejected at $p<0.05$.

Results. We found unidirectional dynamics of parameters of advanced anesthetic monitoring in both groups without significant differences, identical clinical course of anesthesia and the same need for pharmacological load. Internal discrete medical audit revealed higher safety in group B due to significantly lower incidence of arterial hypotension ($p=0.019$) and greater number of cases without critical incidents compared to the control group.

Conclusion. «Anesthesia Status Indicator» (BoA Panel) for clinical decision-making is effective for monitoring of anesthesia and increasing the safety of patients with ASA III physical status undergoing surgery for thyroid tumors.

Keywords: adequacy of anesthesia, safety of anesthesia, critical incidents, decision-making support, clinical application.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ovezov A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>

Akhmedova P.M. — <https://orcid.org/0009-0008-1104-358X>

Pivovarova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3355-1864>

Semenova E.V. — <https://orcid.org/0009-0002-4474-2914>

Gerasimenko O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6151-430X>

Corresponding author: Ovezov A.M. — e-mail: amolex@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ovezov AM, Akhmedova PM, Pivovarova AA, Semenova EV, Gerasimenko ON. Effectiveness of clinical assistive application «Anesthesia Status Indicator»: a randomized controlled trial. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403112>

Введение

Безопасность пациентов — одна из ключевых проблем медицины. В этой связи особое значение приобретает повышение безопасности анестезиологического обеспечения в современной хирургии. Глобальный приоритет должен быть отдан снижению общей периоперационной смертности и смертности, связанной с анестезией, за счет передовой практики, основанной на фактических данных. Несомненно, современная анестезиология стала гораздо безопаснее, чем прежде, благодаря принятым национальным и международным стандартам безопасной анестезиологической практики во многих странах, примкнувших к Хельсинкской декларации о безопасности пациентов в анестезиологии [1]. Но все же периоперационная модуляция хирургического стресс-ответа и защита органов и систем от его влияния остается актуальной задачей анестезиологии XXI века. Стремление повысить безопасность проводимой анестезии за счет целенаправленного воздействия на наиболее уязвимые органы и системы привело к обоснованию необходимости внедрения новых методов мониторинга, особенно у пациентов высокого риска, что обуславливает актуальность оценки их эффективности. Одним из таких развивающихся направлений является создание мониторинговых систем с возможностью поддержки принятия клинических решений на основании информации о состоянии органов и систем пациента, полученных в режиме реального времени. Эти системы, или программные продукты, либо модули мониторов применяются сегодня с той или иной степенью успеха в интенсивной терапии и, пока еще реже, в анестезиологии [2–4]. R. Narayanasan и соавт. (2023) недавно опубликовали систематический обзор и последующий метаанализ, в котором анализ непрерывных (стандартизованной разности средних (SMD) $-0,66$; 95% ДИ $(-1,01) - (-0,30)$; $p<0,01$) и бинарных исходов (отношение шансов (OR) $0,64$; 95% ДИ $0,44 - 0,91$; $p<0,01$) показал, что результаты медицинских вмешательств пока что незначительно улучшаются при интеграции систем

поддержки принятия решений в анестезиологии по сравнению с интенсивной терапией. Авторы сделали вывод о необходимости дополнительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для определения эффективности систем поддержки принятия решений в медицине критических состояний [5].

В этой связи нас заинтересовало вспомогательное клиническое приложение «Информационная панель баланса анестезии» (Панель BoA) (монитор пациента BeneVision N17, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР), которое, по замыслу разработчиков, должно стать надежным и простым инструментом как контроля адекватности анестезии, так и поддержки принятия решений врачом — анестезиологом-реаниматологом. Однако в литературе мы не нашли работ об оценке эффективности данного вспомогательного клинического приложения как способа повышения интраоперационной безопасности пациентов, что обусловило научный и практический интерес к данной теме.

Цель исследования — оценить эффективность вспомогательного клинического приложения «Индикатор состояния анестезии» (Панель BoA) как инструмента поддержки принятия клинических решений и повышения безопасности пациентов.

Материал и методы

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол от 15.02.22).

Дизайн исследования: одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование.

Нулевая гипотеза: при одинаковом объеме мониторинга использование для принятия решений вспомогательного клинического приложения «Информационной панели баланса анестезии (Панель BoA)» не позволит повысить безопасность пациентов.

Первичная конечная точка: снижение частоты критических инцидентов (ЧКИ) на 20% по данным периоперационного дискретного внутреннего медицинского аудита на этапах операции и анестезии.

Объем выборки рассчитан с помощью калькулятора программы MedCalc v. 15.2 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Для генерации выборки использовали сравнение средних величин ЧКИ, полученных нами в предыдущих исследованиях: уровень значимости (альфа) — 5%; мощность (1-бета) — 80%; разность средних величин (клинически значимая) — 0,22; среднее квадратическое отклонение для показателей группы 1 — 0,35; среднее квадратическое отклонение для показателей группы 2 — 0,25; требуемый размер выборки на группу — 31; требуемый общий размер выборки — 62.

С учетом 10% выбывания пациентов или вероятности отказа пациента от участия в исследовании непосредственно перед хирургическим вмешательством включены в рандомизацию 66 пациенток с распределением 1:1, у которых выполнили комплексную оценку эффективности и безопасности комбинированной общей анестезии.

Критерии включения: пациенты, ознакомившиеся с информационным листком пациента и подписавшие информированное добровольное согласие пациента; взрослые пациенты женского пола в возрасте от 18 до 80 лет; планируемое хирургическое вмешательство средней продолжительности (60—120 мин) по поводу новообразования щитовидной железы; физический статус пациенток по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists) — ASA III; $18 \text{ кг/м}^2 < \text{индекс массы тела (ИМТ)} < 40 \text{ кг/м}^2$.

Критерии невключения: мужской пол; декомпенсированный сахарный диабет; декомпенсация хронической органной или системной недостаточности; значимые нарушения нервно-мышечной проводимости, нервно-мышечные заболевания (в т.ч. *myasthenia gravis*, синдром Итона—Ламберта, полиомиелит в анамнезе и др.); противопоказания к использованию прибора TOF Watch (например, Pacemaker и прочее); острые инфекционные заболевания; злокачественная гипертермия в анамнезе; отягощенный аллергологический анамнез; экстренное оперативное вмешательство; сочетанное оперативное вмешательство; повторное оперативное вмешательство в течение 30 дней.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании или ее неспособность продолжить участие в исследовании; появление у пациентки в ходе исследования критериев невключения; выявленная в ходе исследования непереносимость к препаратам, используемым при анестезиологическом обеспечении.

Рандомизация: методом конвертов по сгенерированному компьютером плану (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>).

Методы исследования

1. Общеклиническая оценка соматического статуса.
2. Интраоперационный расширенный мониторинг (монитор пациента BeneVision N17, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР): Гарвардский стандарт мониторинга (неинвазивное измерение уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрия (SpO_2), капнометрия, термометрия); биспектральный индекс (BIS) с целевыми значениями 40—60 н.е.; оценка нейромышечной проводимости (ТОФ); мониторинг состава газонаркоотической смеси.

шечной проводимости (ТОФ); мониторинг состава газонаркоотической смеси.

3. Оценка variability сердечного ритма (ВСР) (пульсоксиметр «ЭЛОКС-01М», АО ИМЦ «Новые приборы», Россия) с расчетом индекса напряжения (ИН) в режиме реального времени.
4. Оценка электродермальной активности (ЭДА) (система мониторинга стрессовых состояний NeonFSC, ООО «ВКО Физиомед», Россия) в режиме реального времени.
5. Внутренний дискретный (на фиксированных точках — этапах исследования) медицинский аудит критических инцидентов (КИ) с оценкой ЧКИ, равной отношению суммы зарегистрированных КИ на данном этапе исследования к числу наблюдений в группе; и расчетом индекса частоты критических инцидентов (ИЧКИ), равного количеству КИ за 1 ч анестезии на 1 пациента [6]. КИ считали следующие значения параметров мониторинга [6, 7]:
 - брадикардия (снижение ЧСС более чем на 20% от обычного значения или $< 50 \text{ мин}^{-1}$);
 - тахикардия (повышение ЧСС более чем на 20% от обычного значения или $> 100 \text{ мин}^{-1}$);
 - гипертензия (подъем уровня систолического АД (АДсист) на 20% выше обычной величины или $> 160 \text{ мм рт.ст.}$);
 - гипотензия (снижение уровня АДсист на 20% ниже обычной величины или $< 90 \text{ мм рт.ст.}$);
 - умеренная гипоксемия ($90\% < \text{SpO}_2 < 95\%$);
 - излишне глубокая анестезия ($\text{BIS} < 30 \text{ н.е.}$);
 - неоправданно поверхностный уровень анестезии ($\text{BIS} > 60 \text{ н.е.}$).
6. Оценка периода посленаркозной реабилитации:
 - временные характеристики (до восстановления сознания, экстубации, достижения оценки 9—10 баллов по Aldrete Score);
 - оценка частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ);
 - оценка выраженности болевого синдрома по ЧРШ.
7. Методы описательной и вариационной статистики. Характер распределения исследуемых показателей оценивали с учетом объема выборки по критерию Шапиро—Уилка. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона для непараметрического распределения и в виде среднего значения и стандартного отклонения для параметрического распределения. Категориальные переменные представлены в виде количества пациентов и процента от общего числа пациентов, их сравнивали с помощью критерия χ^2 . Сравнение групп по средним значениям полученных данных проведено с помощью критерия Манна—Уитни. С помощью критерия Уилкоксона оценивали статистическую значимость изменений показателей в динамике. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Обработку результатов проводили в электронной базе данных (MS Excel) с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Этапы исследования: 1) до операции (за 1—2 сут); 2) поступление в операционную (до индукции); 3) после индукции, интубации и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) — стабилизация анестезии; 4) разрез кожи (начало операции); 5) 30 мин от начала операции; 6) 60 мин от начала операции; 7) 90 мин от начала операции; 8) конец операции; 9) восстановление сознания; 10) экстубация трахеи; 11) достижение 9—10 баллов по шкале Aldrete Score; 12) через 2 ч после перевода в палату.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациенток

Table 1. Characteristics of patients

Параметр	Группа А (n=33)		Группа В (n=33)		p (U)	
					Z	p
Возраст, годы	51,4±13,5	53 (39; 63)	56,2±10,4	60 (49; 63)	-1,374	0,169
Рост, см	164,3±5,9	165 (160; 167)	161,6±5,9	164 (157; 165)	1,501	0,133
Масса тела, кг	70,9±12,1	72 (61; 81)	79,2±14,3	80 (70; 85)	-2,240	0,025
ИМТ, кг/м ²	26,3±4,5	25,5 (22,4; 30,8)	30,1±5,1	31,0 (24,8; 33,3)	-2,995	0,003

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me (Q₂₅; Q₇₅).

Таблица 2. Нозологическая характеристика обследованных пациенток

Table 2. Diseases in all patients

Диагноз	Группа А (n=33)	Группа В (n=33)	χ^2	p
Основной диагноз				
карцинома щитовидной железы	2	0	2,063	0,151
многоузловой нетоксический зоб	2	4	0,733	0,392
многоузловой токсический зоб	5	6	0,109	0,742
рак щитовидной железы	8	9	0,079	0,779
фолликулярная неоплазия щитовидной железы	16	14	0,244	0,622
Сопутствующая патология				
заболевания сердечно-сосудистой системы	27	30	1,158	0,282
заболевания органов дыхания	2	2	0,000	1,000
заболевания почек	3	3	0,000	1,000
ожирение	9	14	1,668	0,197
сахарный диабет 2-го типа	8	10	0,581	0,581
заболевания желудочно-кишечного тракта	24	7	17,580	<0,001
другие заболевания	9	19	6,203	0,013

В соответствии с критериями включения/невключения обследованы 66 пациенток (возраст от 33 до 74 лет) функционального класса ASA III, оперированных по поводу новообразований щитовидной железы в условиях комбинированной общей анестезии. Решение о невключении пациентов мужского пола в исследование принято для снижения ошибки исследования, исходя из известных и хорошо описанных гендерных особенностей гормонального фона, потребности в препаратах для анестезии и обезболевания и течения периода ранней постнаркозной реабилитации [8—11].

В соответствии с дизайном исследования пациентки рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы. Антропометрические и нозологические характеристики групп представлены в табл. 1, 2.

Все пациентки по физическому статусу относились к классу ASA III. В среднем сопутствующих диагнозов приходилось на каждую пациентку группы А по 2,49, на каждую пациентку группы В — по 2,58. В структуре сопутствующей патологии доминировали заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром, что наряду с основным заболеванием позволяло отнести обследованных к группе пациентов высокого риска. У пациенток группы В чаще отмечали наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и некоторой другой патологии. По антропометрическим данным, в группе исследования преобладали пациентки с повышенным ИМТ

(см. табл. 1). У всех пациенток диагностированы новообразования щитовидной железы, при которых требовалось хирургическое лечение (см. табл. 2). По основному диагнозу группы были полностью релевантны.

Протокол анестезиологического обеспечения был одинаковым для всех пациенток: внутривенную индукцию анестезии осуществляли пропофолом 2 мг на 1 кг массы тела и фентанилом 2 мкг на 1 кг массы тела; интубацию трахеи выполняли после миоплегии рокуронием 0,6—1,0 мг на 1 кг массы тела, в дальнейшем миорелаксацию поддерживали в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела в час. ИВЛ проводили в режиме протективной нормовентиляции газонаркоотической смесью (кислород, воздух, севофлуран в пределах целевого значения 0,8—1,0 МАК) дыхательным объемом 6 мл на 1 кг массы тела с PEEP=5 см H₂O; анальгезию обеспечивали болюсным введением фентанила 3—5 мкг на 1 кг массы тела в час.

Различались методологические подходы к ведению анестезии и оценке ее адекватности.

У пациенток группы А (контрольной) врач — анестезиолог-реаниматолог при оценке адекватности анестезии ориентировался на текущие значения расширенного мониторинга (АД, ЧСС, BIS, TOF), на основании изменений которых принимались клинические решения. В этой группе рекомендации приложения «Индикатор состояния анестезии» не выводились на экран монитора.

У пациенток группы В (группы исследования) в отличие от пациенток группы А (контрольной группы) врач — анестезиолог-реаниматолог при оценке адекватности анестезии ориентировался только на рекомендации приложения «Индикатор состояния анестезии», отображаемые на экране монитора, в соответствии с которыми принимались клинические решения. На **рис. 1** представлен пример такого отображения рекомендаций «Индикатора состояния анестезии», основанных на анализе изменений следующих параметров: выраженности боли — по разности уровней систолического АД (ΔАД_{сис}) и ЧСС (ΔЧСС); уровню глубины угнетения сознания — по значению BIS; степени нервно-мышечной блокады — по ответу на четырехразрядную стимуляцию, TOF). Цвет ответвлений каждого из индикаторов указывает на состояние параметра: зеленый обозначает, что значение параметра находится в диапазоне стандартных значений, т.е. анестезия адекватна; красный цвет обозначает, что значение параметра находится за пределами диапазона стандартных значений, следовательно, требуется вмешательство врача — анестезиолога-реаниматолога; серый цвет обозначает, что значение параметра недействительно или недоступно [12].

На всех этапах интраоперационного периода у всех пациенток дополнительно мониторировали ВСР и ЭДА с целью оценки состояния вегетативной нервной системы в режиме реального времени и ретроспективно, постоянно заполняли электронную наркозную карту (ЭКН) с внесением данных мониторинга и другой информации, предусмотренной методами исследования. Для оценки эффективности и безопасности применения клинического приложения «Индикатор состояния анестезии» использовали следующие критерии.

Критерии оценки эффективности:

- 1) стабильность параметров гемодинамики и газообмена;
- 2) минимальная частота регистрации эпизодов чрезмерно глубокой и излишне поверхностной анестезии;
- 3) стабильность изучаемых параметров вегетативного гомеостаза;
- 4) минимальная выраженность послеоперационной боли и ПОТР в раннем послеоперационном периоде.

Критерии оценки безопасности:

- 1) внутренний дискретный медицинский аудит критических инцидентов;



Рис. 1. Информационная панель баланса анестезии приложения «Индикатор состояния анестезии».

Fig. 1. Anesthesia balance dashboard of application «Anesthesia Status Indicator».

- 2) оценка количества осложнений послеоперационного периода по критериям International Surgical Outcomes Study group (ISOS, 2016) [13].

Результаты и обсуждение

В итоговый статистический анализ включены 66 пациенток, по 33 пациентки в каждой группе. По поводу основной патологии у 87,9% пациенток группы А выполнена тиреоидэктомия, а у 12,1% — гемитиреоидэктомия. У пациенток группы В эти значения составили, 84,8% и 15,2% соответственно ($p=0,535$). Длительность операции составила в среднем 71,79 мин (группа А) и 75,82 мин (группа В) и не различалась между группами, так же как и средняя длительность анестезии: 91,39 мин и 97,76 мин соответственно ($p=0,469$) (**табл. 3**). Таким образом, группы сопоставимы по типу вмешательства, его длительности и травматичности: выполнены операции средней продолжительности и травматичности.

Оценка эффективности комбинированной общей анестезии

Анализ полученных результатов показал полную идентичность характеристик анестезиологического обеспечения, выполненного у пациенток обеих групп по единому протоколу. Потребность пациенток во внутривенном анестетике, наркотическом анальгетике и миорелаксанте не различалась между группами (**см. табл. 3**). Идентичной была и необходимая для поддержания анестезии концентрация севофлурана в конце выдоха (Et_{sev}) на разных этапах оперативного вмешательства ($p=0,204-0,412$). Следовательно, использование для принятия клинических решений приложения «Индикатор состояния анестезии» не повлияло на величину фармакологической нагрузки у пациенток исследуемой группы по сравнению с пациентками контрольной группы.

Оценивая стабильность параметров гемодинамики, отметим минимальные изменения значений уровня среднего АД (АД_{ср}) и ЧСС, сохранявшихся в пределах нормальных значений на этапах исследования у пациенток обеих групп (**рис. 2, 3**). За исключением превалирования уровня АД_{ср} у пациенток группы В к концу операции на 12,5% ($p=0,016$), все анализируемые параметры кровообращения не имели статистически значимых различий между группами на протяжении всего интраоперационного периода.

Параметры комбинированного нейрофизиологического мониторинга в обеих группах не различались статистически значимо на этапах исследования, демонстрируя динамику, типичную для адекватной общей анестезии. Средние значения BIS на различных этапах оперативного вмешательства у всех пациенток находились в пределах целевого уровня 40—60 н.е. (**рис. 4**). Частота отмеченных интраоперационных эпизодов чрезмерно глубокой (менее 30 н.е.) либо излишне поверхностной (более 60 н.е.) анестезии была незначительной в обеих группах: 7 и 5 соответственно ($p=0,552$). Средняя величина индекса напряжения не превышала 250 н.е. (**рис. 5**) в обеих группах, что свидетельствует об адекватной анестезиологической защите без признаков выраженной симпатикотонии.

Результаты мониторинга нейромышечной проводимости статистически значимо различались лишь на этапе начала операции: у пациенток группы А — TOF 0 (0; 1), группы В — 0 (0; 0); $p=0,034$. В дальнейшем у пациенток обеих

Таблица 3. Характеристика периоперационного периода

Table 3. Perioperative characteristics

Параметр	Группа А (n=33)			Группа В (n=33)			p (U)
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	
Длительность операции, мин.	65,00	60,00	85,00	75,00	54,00	90,00	0,653
Длительность анестезии, мин.	86,00	73,00	109,00	95,00	71,00	126,00	0,469
Потеря сознания, с	41,00	35,00	47,00	43,00	37,00	51,00	0,738
Интубация трахеи, с	210,00	185,00	226,00	218,00	200,00	264,00	0,106
Всего							
пропофол, мг/кг/ч	1,79	1,46	2,13	1,54	1,21	2,03	0,144
фентанил, мкг/кг/ч	3,77	3,33	4,36	3,52	2,90	4,50	0,568
рокуроний, мг/кг/ч	0,61	0,48	0,74	0,57	0,44	0,74	0,438
Объем инфузии, мл/кг/ч	7,55	6,25	10,00	7,05	5,75	7,94	0,137
Восстановление сознания, с	736,00	497,00	865,00	733,00	555,00	960,00	0,526
Экстубация трахеи, с	720,00	558,00	899,00	817,00	564,00	1003,00	0,560
Оценка по Aldrete Score 9—10 баллов, с	994,00	819,00	1133,00	997,00	825,00	1305,00	0,526
Через 2 ч							
ПОТР, оценка по ЦРШ, мм	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	2,00	0,678
боль, оценка по ЦРШ, мм	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	2,00	0,353

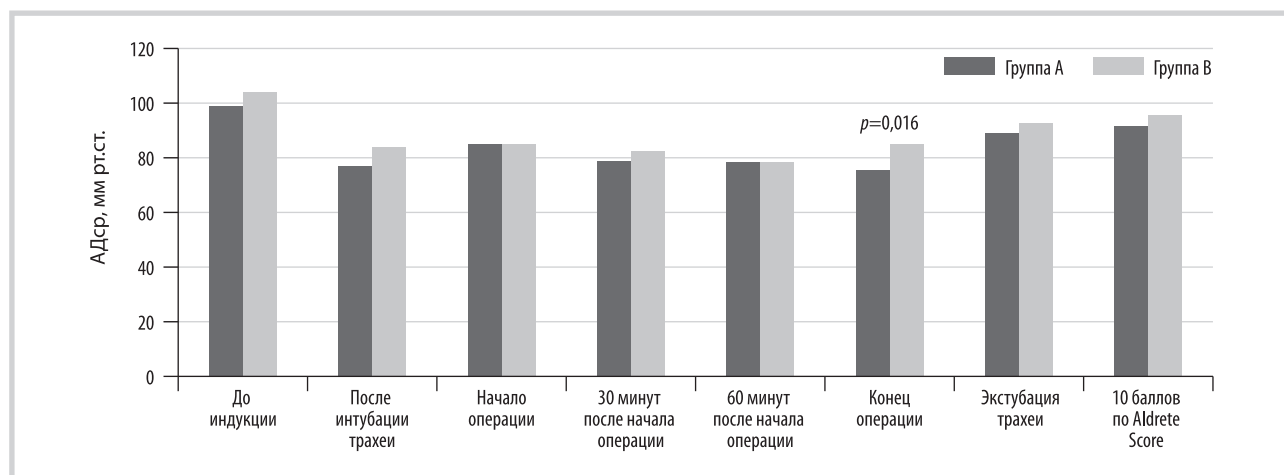


Рис. 2. Динамика средних значений среднего артериального давления на разных этапах оперативного вмешательства (мм рт.ст.). Во всех случаях между группами $p > 0,1$ кроме этапа «Конец операции».

Fig. 2. Mean blood pressure at various stages of surgery (mm Hg).

групп отмечали хороший уровень миоплегии, соответствующий целевым значениям TOF.

Период ранней посленаркозной реабилитации у пациенток обеих групп характеризовался практически одновременным восстановлением сознания и спонтанной вентилиции с последующей экстубацией трахеи и переводом пациенток из операционной при достижении ими уровня восстановления 9—10 баллов по Aldrete Score. Ни по одному из временных параметров между группами не было статистически значимой разницы. Через 2 ч после операции на фоне стабильных показателей гемодинамики и газообмена у пациенток обеих групп практически отсутствовали потребность в дополнительном обезболивании и клиника синдрома ПОТР. Средняя оценка боли по ВАШ составила в группе А $15,2 \pm 22,1$ мм, в группе В $9,7 \pm 17,0$ мм; ПОТР $11,5 \pm 16,6$ мм и $11,5 \pm 19,7$ мм соответственно (см. табл. 3).

Таким образом, эффективность комбинированной общей анестезии у пациенток функционального класса ASA III, оперированных по поводу новообразований щитовидной железы в условиях мониторинга с использованием клинического приложения «Индикатор состояния анестезии», полностью соответствовала всем принятым критериям. По стабильности изученных параметров гемодинамики, газообмена, комбинированного нейрофизиологического мониторинга эффективность анестезиологического обеспечения в исследуемой группе не отличалась от таковой в контрольной группе, что доказывает возможность контроля адекватности анестезии с помощью «Индикатора состояния анестезии». Врачи — анестезиологи-реаниматологи отмечали, что графическое концентрирование важных параметров мониторинга адекватности с цветовой индикацией их изменений сокращает время реагирования, следовательно, облегчает принятие решений.

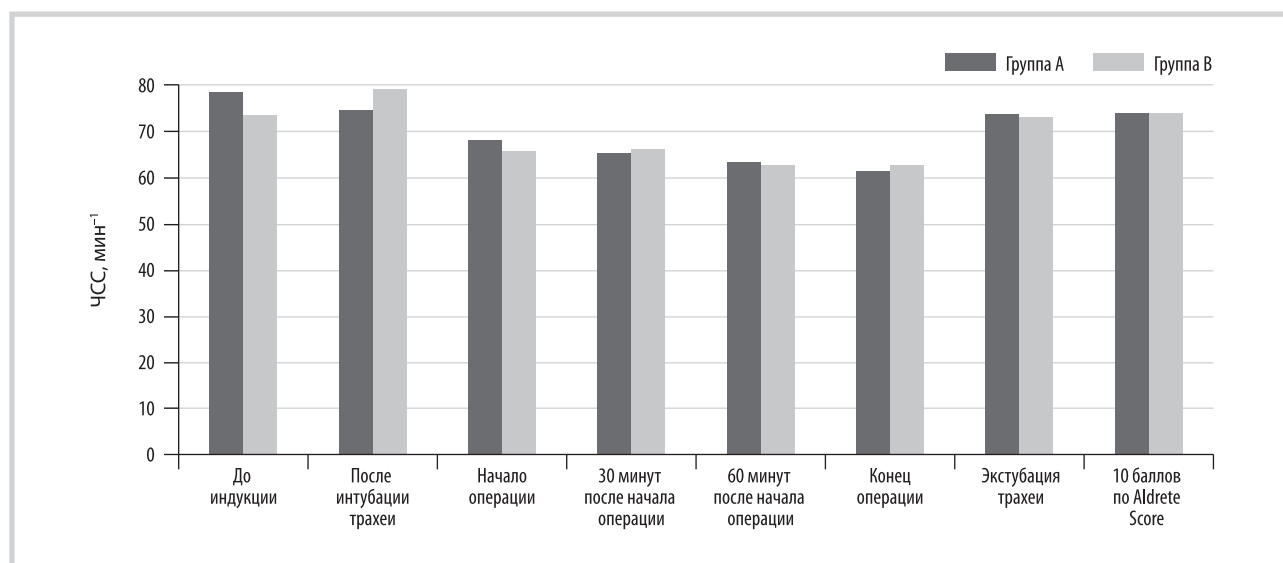


Рис. 3. Динамика средних значений частоты сердечных сокращений на разных этапах оперативного вмешательства (мин⁻¹). Во всех случаях между группами $p > 0,1$.

Fig. 3. Mean heart rate at various stages of surgery (min⁻¹).

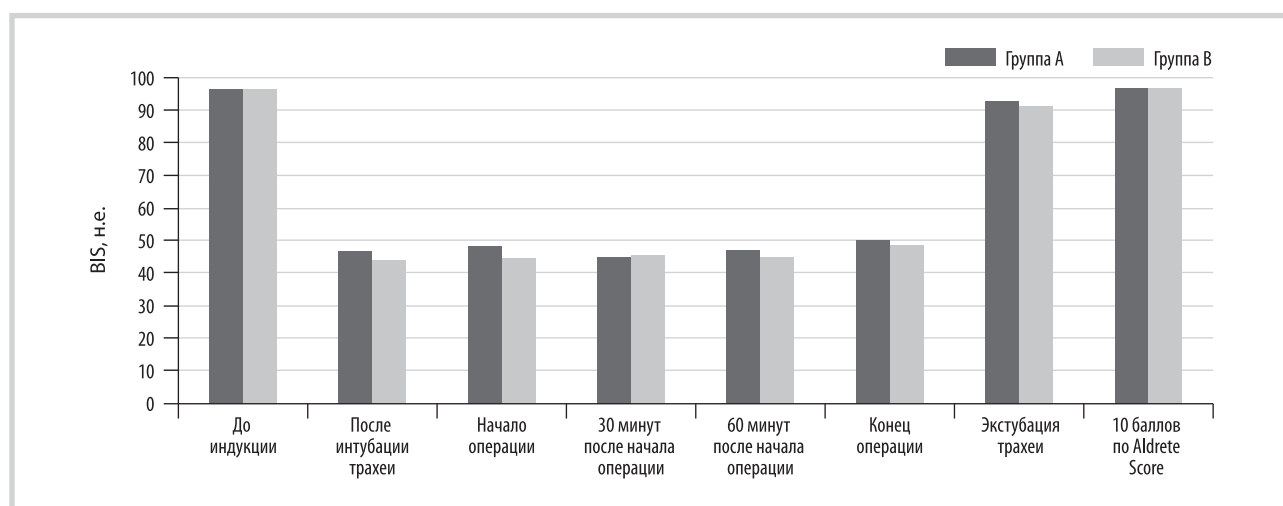


Рис. 4. Динамика средних значений BIS на разных этапах оперативного вмешательства (н.е.). Во всех случаях между группами $p > 0,1$.

Fig. 4. Mean BIS values at various stages of surgery.

Оценка безопасности комбинированной общей анестезии

Внутренний дискретный медицинский аудит КИ проводился нами ретроспективно, по ЭКН пациенток, с оценкой ЧКИ на фиксированных этапах исследования и расчетом среднего индекса ЧКИ, исходя из индивидуальных значений [6]. Результаты представлены на **рис. 6** и в **табл. 4–6**.

Медиана ИЧКИ в группе А составила 1,20 (0,00; 1,85) КИ на 1 ч анестезии на 1 пациента, а в группе В — 0,72 (0,00; 1,58), но эти различия не имеют статистической значимости ($p = 0,366$). Однако при внутригрупповом анализе прослеживается разная динамика ЧКИ на этапах исследования. В группе А статистически значимое снижение ЧКИ по сравнению со значением до индукции анестезии наблюдали лишь по достижении пациентками оценки 9–10 баллов по Aldrete Score (с 0,21 до 0; $p = 0,028$), т.е. перед пере-

водом в палату. На других этапах изменения ЧКИ в этой группе не имеют статистически значимой тенденции к снижению (**см. табл. 4**).

У пациенток группы В статистически значимое снижение ЧКИ по сравнению со значением при поступлении в операционную (с 0,24 до 0,03) наблюдали через 1 ч после начала операции ($p = 0,038$) и к моменту перевода из операционной ($p = 0,038$). При поэтапном сравнении ЧКИ между группами наблюдается статистически значимая разница ее значений через 1 ч после начала операции (0,21 в группе А и 0,03 в группе В, $p = 0,047$) и к концу операции — 0,39 и 0,12 соответственно ($p = 0,021$) (**см. табл. 4**).

Подробный анализ КИ по виду (**см. табл. 5**) показал, что снижение ЧКИ в группе исследования обусловлено уменьшением количества эпизодов артериальной гипотензии в 2,8 раза ($p = 0,019$) по сравнению с контрольной группой.

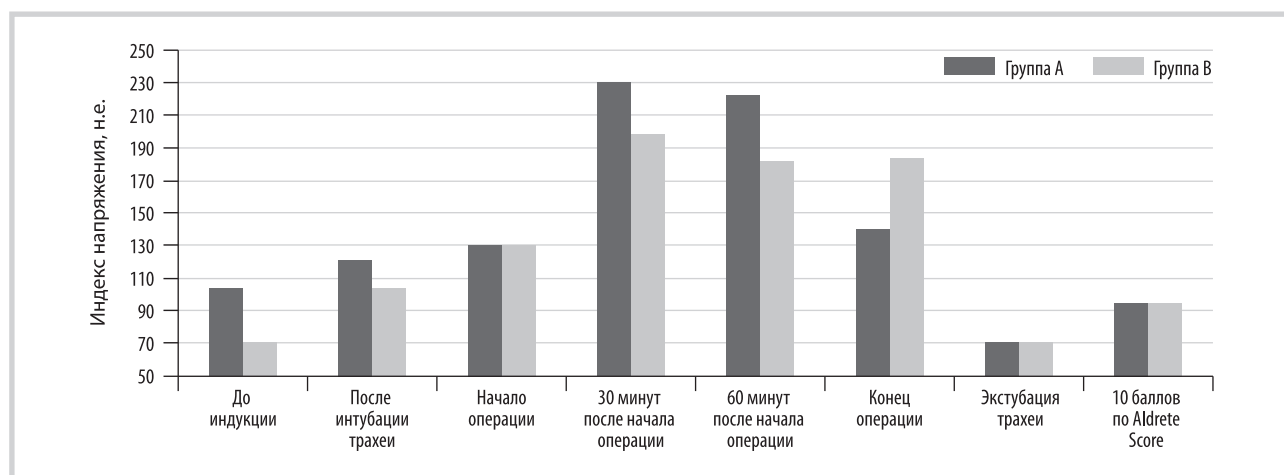


Рис. 5. Динамика средних значений индекса напряжения на разных этапах оперативного вмешательства (н.е.). Во всех случаях между группами $p > 0,1$.

Fig. 5. Mean stress index values at various stages of surgery.

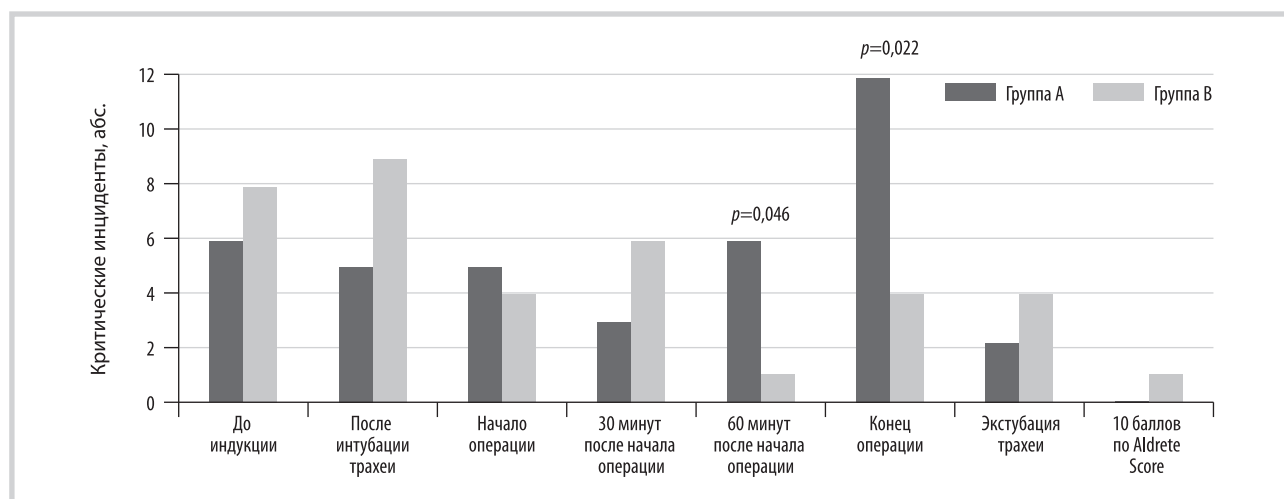


Рис. 6. Абсолютное количество критических инцидентов в группах.

Fig. 6. Absolute number of critical incidents in groups.

Таблица 4. Сравнение частоты критических инцидентов в группах

Table 4. Incidence of critical incidents

Этап исследования	Группа А	Группа В	Z скорр.	p^*
До индукции	0,21	0,24	-0,515	0,606
После интубации трахеи	0,18	0,30	-1,146	0,252
Начало операции	0,18	0,15	0,608	0,543
30 мин после начала операции	0,09	0,18	-1,057	0,290
60 мин после начала операции	0,21	0,03***	1,982	0,047
Конец операции	0,39	0,12	2,301	0,021
Экстубация трахеи	0,06	0,12	-0,837	0,403
Оценка по Aldrete Score 10 баллов	0,00**	0,03***	-0,970	0,332

Примечание. * — p (по критерию Манна—Уитни) — различия между группами; ** — $p=0,028$ (по критерию Манна—Уитни) — различия между этапами внутри группы А; *** — $p=0,028$ (по критерию Манна—Уитни) — различия между этапами внутри группы В.

Таблица 5. Распределение критических инцидентов по виду в группах

Table 5. Critical incidents in all groups

Критический инцидент	Группа А (n=44)	Группа В (n=39)	χ^2	p
ЧСС <50 мин ⁻¹	10	6	0,115	0,735
ЧСС >100 мин ⁻¹	5	7	0,725	0,395
АДсист >160 мм рт.ст.	7	12	2,586	0,108
АДсист <90 мм рт.ст.	17	6	5,580	0,019
SpO ₂ <95%	0	1	1,142	0,286
BIS <30 н.е.	0	1	1,142	0,286
BIS >60 н.е.	5	6	0,291	0,590

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; АДсист — систолическое артериальное давление.

Таблица 6. Число пациенток с критическими инцидентами

Table 6. Number of patients with critical incidents

Этап исследования	Группа А (n=33)	Группа В (n=33)	χ^2	p
До индукции, n (%)	6 (18,2)	8 (24,2)	0,363	0,548
После интубации трахеи, n (%)	5 (15,2)	9 (27,3)	1,451	0,229
Начало операции, n (%)	5 (15,2)	4 (12,1)	0,129	0,720
30 мин после начала операции, n (%)	3 (9,1)	6 (18,2)	1,158	0,282
60 мин после начала операции, n (%)	6 (18,2)	1 (3)	3,995	0,046
Конец операции, n (%)	12 (36,4)	4 (12,1)	5,280	0,022
Экстубация трахеи, n (%)	2 (6,1)	4 (12,1)	0,733	0,392
10 баллов по Aldrete Score, n (%)	0 (0,0)	1 (3)	1,015	0,314

Следовательно, принятие врачом — анестезиологом-реаниматологом решений, основанных на рекомендациях «Индикатора состояния анестезии», позволило статистически значимо повысить безопасность пациенток в группе исследования.

Этот вывод подтверждается и анализом динамики количества пациенток, у которых отмечены КИ на этапах исследования. На первых этапах исследования их количество статистически не различалось между группами, но через 60 мин после разреза кожи количество пациенток с КИ уменьшилось в группе В по сравнению с группой А (3% и 18% соответственно, $p=0,046$). Эта разница сохранилась до конца операции (12,1% и 36,4% соответственно, $p=0,022$), но нивелировалась к этапу достижения 10 баллов по Aldrete Score (см. табл. 6).

При оценке количества осложнений периоперационного периода у пациенток обеих групп мы не наблюдали развития тяжелых, соответствующих критериям International Surgical Outcomes Study group (ISOS, 2016) осложнений [13], что, несомненно, свидетельствует об эффективности и безопасности выполненного анестезиологического обеспечения у пациенток высокого риска, оперированных по поводу новообразований щитовидной железы. Ни у одной пациентки не отметили клинической манифестации ажитации и/или острого послеоперационного делирия.

К сожалению, мы лишены возможности сравнить полученные результаты с данными других исследователей, так как проведенный литературный поиск (с 2010 г.) не выявил аналогичных по дизайну работ, что, по-видимому, обусловлено относительно недавним началом внедрения приложения «Индикатор состояния анестезии» (Панель ВоА) в клиниче-

скую анестезиологию. Большинство недавних работ по использованию вспомогательных приложений в анестезиологии посвящено изучению эффективности применения технологии BalView, основанной на сочетанном использовании энтропии (SE) для определения глубины угнетения сознания и хирургического плетизмографического индекса (SPI) для определения глубины антиноцицепции. Наиболее значимые результаты получены М. Gruenewald и соавт. (2021) в рамках мультицентрового простого слепого рандомизированного контролируемого исследования, включившего 494 пациента, которые оперированы в условиях внутривенной анестезии и стандартного либо расширенного мониторинга адекватности анестезии (SE и SPI в сочетании с Гарвардским стандартом) [14]. Показано статистически значимое сокращение использования пропофола, а также времени пробуждения и пребывания в послеоперационной палате у пациентов, при ведении которых использовали расширенный мониторинг по технологии BalView. Однако количество нежелательных интраоперационных событий осталось сопоставимым между группами, что самими авторами объясняется рядом причин: пациенты были в основном молодого возраста и без сопутствующей патологии (ASA I—II); наличие артериальной гипо-, гипертензии, бради- или тахикардии, а также другие возможные критические инциденты на этапе до индукции анестезии являлись критериями исключения. Напротив, в нашем исследовании мы показали возможность контроля адекватности анестезии с помощью клинического приложения «Индикатор состояния анестезии» у полиморбидных пациенток (ASA III) с наличием исходно неблагоприятного гемодинамического фона, наблюдавшегося в ряде случаев до начала анестезии.

Следует отметить, что выполненное исследование имеет ряд ограничений: небольшой объем выборки; включены только женщины; моделью служила операция средней травматичности и продолжительности. В дальнейшем исследование будет продолжено в выборке большего объема, включающей пациентов обоего пола, при высокотравматичных оперативных вмешательствах. На наш взгляд, тема комбинированного нейрофизиологического мониторинга адекватности анестезии и создания на его основе компьютерных приложений, которые позволили бы облегчить принятие клинических решений практическому врачу, остается актуальной и перспективной для дальнейшей разработки и внедрения.

Заключение

Использование для принятия клинических решений «Индикатора состояния анестезии» (Панель ВоА) является эффективным средством контроля адекватности анестезии при операциях средней длительности и травматичности у пациенток с физическим статусом ASA III. При равной фармакологической нагрузке использование «Индикатора состояния анестезии» позволило уменьшить частоту эпизодов артериальной

гипотензии в 2,8 раза ($p=0,019$) и повысить безопасность анестезии за счет статистически значимого снижения частоты критических инцидентов и увеличения количества случаев без критических инцидентов по сравнению с контрольной группой при идентичном клиническом течении анестезии.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Овезов А.М.
Сбор и обработка материала — Ахмедова П.М., Пивоварова А.А., Семенова Е.В., Герасименко О.Н.
Статистический анализ данных — Овезов А.М., Ахмедова П.М., Семенова Е.В.
Написание текста — Овезов А.М., Ахмедова П.М.
Редактирование — Овезов А.М., Герасименко О.Н.

Финансирование. Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия.

Конфликт интересов: исследование выполнено при поддержке компании Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Preckel B, Staender S, Arnal D, Brattebø G, Feldman JM, Ffrench-O'Carroll R, Fuchs-Buder T, Goldhaber-Fiebert SN, Haller G, Haugen AS, Hendrickx JFA, Kalkman CJ, Meybohm P, Neuhaus C, Østergaard D, Plunkett A, Schüler HU, Smith AF, Struys MMRF, Subbe CP, Wacker J, Welch J, Whitaker DK, Zacharowski K, Mellin-Olsen J. Ten years of the Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology: An expert opinion on peri-operative safety aspects. *European Journal of Anesthesiology*. 2020;37(7):521-610. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001244>
- Simpao AF, Tan JM, Lingappan AM, Gálvez JA, Morgan SE, Krall MA. A systematic review of near real-time and point-of-care clinical decision support in anesthesia information management systems. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017;31(5):885-894. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9921-x>
- Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*. 2020;3:17. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>
- Maheshwari K, Cywinski JB, Papay F, Khanna AK, Mathur P. Artificial Intelligence for Perioperative Medicine: Perioperative Intelligence. *Anesthesia and Analgesia*. 2023;136(4):637-645. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005952>
- Narutyunyan R, Jeffries SD, Ramírez-García Luna JL, Hemmerling T. Clinical Performance of Decision Support Systems in Anesthesia, Intensive Care, and Emergency Medicine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2023;136(6):1084-1095. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006500>
- Терехова Н.Н., Казакова Е.А., Ситников А.В. Проведение внутреннего аудита на основе регистрации критических инцидентов: первые результаты. *Анестезиология и реаниматология*. 2005;2:33-35. Terekhova NN, Kazakova Ye A, Sitnikov AV. Internal audit based on the recording critical incidents: the first results. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2005;2:33-35. (In Russ.).
- Трембач Н.В., Заболотских И.Б. Модель прогнозирования критических инцидентов при обширных абдоминальных операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;2:98-104. Trembach NV, Zabolotskikh IB. Critical incident prediction model in advanced abdominal surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;2:98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202102198>
- Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Patient Sex and its Influence on General Anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009;37(2):207-218. <https://doi.org/10.1177/0310057X0903700201>
- Campesi I, Fois M, Franconi F. *Sex and Gender Aspects in Anesthetics and Pain Medication*. In: Regitz-Zagrosek V, ed. Sex and Gender Differences in Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013:14. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_13
- Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I, Carrero JJ, Dakal S, Franconi F, Gouni-Berthold I, Heiman ML, Kautzky-Willer A, Klein SL, Murphy A, Regitz-Zagrosek V, Reue K, Rubin JB. Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacological Reviews*. 2021;73(2):730-762. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000206>
- Braithwaite HE, Payne T, Duce N, Lim J, McCulloch T, Loadman J, Leslie K, Webster AC, Gaskell A, Sanders RD. Impact of female sex on anaesthetic awareness, depth, and emergence: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2023;S0007-0912(23)00327-6. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.06.042>
- Руководство оператора. Система мониторинга физиологических показателей BeneVision с принадлежностями в вариантах исполнения BeneVision N17, BeneVision N15, BeneVision N12*. Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.; 2018. *Руководство оператора. Система мониторинга физиологических показателей BeneVision с принадлежностями в вариантах исполнения BeneVision N17, BeneVision N15, BeneVision N12*. Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.; 2018. (In Russ.).
- International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;117(5):601-609. <https://doi.org/10.1093/bja/aew316>
- Gruenewald M, Harju J, Preckel B, Molnár Z, Yli-Hankala A, Roskopf F, Koers L, Orban A, Bein B; AoA Study Group. Comparison of adequacy of anaesthesia monitoring with standard clinical practice monitoring during routine general anaesthesia: An international, multicentre, single-blinded randomised controlled trial. *European Journal of Anesthesiology*. 2021;38(1):73-81. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001357>

Поступила 17.09.2023

Received 17.09.2023

Принята к печати 06.02.2024

Accepted 06.02.2024

Факторы риска и прогнозирование вероятности периоперационных акушерских кровотечений и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции

© Ю.С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, А.В. РОСТОВЦЕВ¹, О.В. РЯЗАНОВА², П.И. МИНОЧКИН³, И.В. БОРОНИНА⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;

³БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

РЕЗЮМЕ

Послеродовое кровотечение является основной причиной материнской заболеваемости и смертности и в большинстве случаев развивается в результате отсутствия эффективного сокращения матки. С целью уменьшения частоты развития гипотонического кровотечения при операции кесарева сечения пациенткам групп высокого риска вводят терлипрессин, который оказывает местное фармакологическое воздействие на сосуды матки, способствующее их констрикции. Однако нет работ о применении терлипрессина с целью профилактики патологической кровопотери у пациенток высокого риска. **Цель исследования.** Изучить факторы риска развития периоперационных акушерских кровотечений и влияние терлипрессина на их частоту и тяжесть.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование 105 женщин, родоразрешенных с помощью операции кесарева сечения. Женщинам 1-й группы ($n=70$) на фоне применения окситоцина при операции в область разреза на матке вводили терлипрессин 0,4 мг. Женщинам 2-й (контрольной) группы ($n=35$) терлипрессин не вводили.

Результаты. У 3 из 70 (4,3%) пациенток, получавших терлипрессин, было кровотечение объемом ≥ 1000 мл, тогда как патологическая кровопотеря отмечена у 14 из 35 (40%) женщин контрольной группы. Статистически значимыми факторами риска развития акушерского кровотечения объемом >1000 мл являются только исходные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема (УО). При этом увеличение ЧСС на единицу измерения связано с увеличением отношения шансов (ОШ) развития кровотечения на 21% ($p=0,026$), увеличение УО на единицу измерения связано со снижением ОШ развития кровотечения на 7% ($p=0,031$). Прогностическая формула для оценки риска кровотечения у пациенток, не получающих терлипрессин, включает значения показателей ЧСС, УО и билирубина, измеренных за час до операции. Чувствительность модели 85,7%, специфичность 90,6%. Полученное значение показателя AUC=0,915 свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.

Заключение. Терлипрессин является эффективным препаратом для снижения патологической периоперационной кровопотери объемом >1000 мл, при этом его введение в мышцу матки не оказывает влияния на системную гемодинамику.

Ключевые слова: кесарево сечение, послеродовое кровотечение, терлипрессин, частота сердечных сокращений, ударный объем.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александрович Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Ростовцев А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0375-752X>

Рязанова О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2354-8565>

Миночкин П.И. — <https://orcid.org/0000-0002-3907-2779>

Боронина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2266-3297>

Автор, ответственный за переписку: Рязанова О.В. — e-mail: oksanaryazanova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Александрович Ю.С., Ростовцев А.В., Рязанова О.В., Миночкин П.И., Боронина И.В. Факторы риска и прогнозирование вероятности периоперационных акушерских кровотечений и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:22–29. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403122>

Risk factors and prediction of perioperative obstetric bleeding and advisability of terlipressin for correction

© YU.S. ALEKSANDROVICH¹, A.V. ROSTOVTSSEV¹, O.V. RYAZANOVA², P.I. MINOCHKIN³, I.V. BORONINA⁴

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

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia;

³Surgut State University, Surgut, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Postpartum hemorrhage (PPH) is the main cause of maternal morbidity and mortality. In most cases, PPH is a result of ineffective uterine contraction. Terlipressin contributing to uterine vessel constriction is injected in high-risk patients to reduce the incidence of hypotonic bleeding during cesarean section. However, there are no studies devoted to preventive injection of terlipressin in high-risk patients.

Objective. To study the risk factors of obstetric hemorrhage and effect of terlipressin on the incidence and severity of perioperative obstetric hemorrhage.

Material and methods. A prospective randomized study included 105 women after caesarean section. In the first group (70 women), 0.4 mg of terlipressin was intraoperatively injected into the uterine incision. In the control group (35 patients), terlipressin was not administered.

Results. Three out of 70 (4.3%) patients had blood loss ≥ 1000 ml after terlipressin injection. In the control group, pathological blood loss occurred in 14 out of 35 (40%) women. Baseline heart rate (HR) and stroke volume (SV) were significant risk factors for obstetric hemorrhage ≥ 1000 ml. HR increase per a unit of measurement is associated with increase of odds ratio (OR) of bleeding by 21% ($p=0.026$), SV increase per a unit of measurement — with decrease of OR by 7% ($p=0.031$). Prognostic formula for bleeding risk assessment in patients not receiving terlipressin includes HR, SV and serum bilirubin measured one hour before surgery. Sensitivity of this model is 85.7%, specificity is 90.6%. AUC=0.915 indicates favorable predictive efficiency of this formula.

Conclusion. Terlipressin is effective for preventing pathological perioperative blood loss ≥ 1000 ml, herewith its intramuscular administration does not affect systemic hemodynamics.

Keywords: caesarean section, postpartum hemorrhage, terlipressin, heart rate, stroke volume.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandrovich Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Rostovtsev A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0375-752X>

Ryazanova O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2354-8565>

Minochkin P.I. — <https://orcid.org/0000-0002-3907-2779>

Boronina I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2266-3297>

Corresponding author: Ryazanova O.V. — e-mail: oksanaryazanova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Aleksandrovich YuS, Rostovtsev AV, Ryazanova OV, Minochkin PI, Boronina IV. Risk factors and prediction of perioperative obstetric bleeding and advisability of terlipressin for correction. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403122>

Введение

Послеродовое кровотечение, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), развивается примерно в 1–6% всех случаев, считается основной причиной заболеваемости матери и плода, является ведущим фактором госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а в 25% родов приводит к материнской смертности [1, 2]. В России послеродовые кровотечения наравне с экстрагенитальной патологией и гипертензивными расстройствами во время беременности остаются самой важной причиной материнской заболеваемости и летальности [3].

Традиционно послеродовое кровотечение определяли как расчетную кровопотерю более 500 мл при родах через естественные родовые пути и более 1000 мл при операции кесарева сечения. Это определение пересмотрено Американским колледжем акушерства и гинекологии в 2017 г., и текущее определение — это кумулятивная кровопоте-

ря более 500 мл с признаками и симптомами гиповолемии в течение 24 ч после родов, независимо от пути родоразрешения [4].

К основным причинам послеродового кровотечения относятся атония матки, разрывы половых путей, задержка плаценты, выворот матки, аномалия плацентации, нарушения свертывания крови. Атония матки или отсутствие эффективного сокращения матки составляет от 70% до 80% всех послеродовых кровотечений [4–6]. Известно, что кесарево сечение является независимым фактором риска послеродового кровотечения [7–9].

Рутинно для профилактики гипотонического кровотечения используют утеротоники (окситоцин, карбетоцин) с целью воздействия на сократительную способность матки и снижения риска кровопотери при родоразрешении [6].

Новым направлением профилактики кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска (многоплодная беременность, миома матки, рубцы на матке (2 и более), предлежание плаценты)

является местное фармакологическое воздействие на сосуды матки, способствующее их сокращению. С этой целью все чаще используется терлипрессин, который является пролекарством для эндогенного гормона вазопрессина [10–14]. Описана высокая результативность применения терлипрессина для профилактики кровопотери при операции кесарева сечения [15, 16]. Однако до настоящего времени нерешенным остается вопрос о влиянии терлипрессина на частоту и тяжесть периоперационных акушерских кровотечений в зависимости от имеющихся у женщины факторов риска, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить факторы риска развития периоперационных акушерских кровотечений и влияние терлипрессина на их частоту и тяжесть.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование проведено на базе перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1». Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол от 11.11.21 №04/10).

Обследованы 105 беременных женщин после оформления информированного добровольного согласия на участие в настоящем клиническом испытании. Пациентки рандомизированы на две группы с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica 12. В 1-ю группу вошли 70 женщин, которым на фоне общепринятой терапии, направленной на профилактику акушерских кровотечений и включающей введение окситоцина, дополнительно вводили терлипрессин 0,4 мг в область разреза на матке. Во 2-ю группу вошли 35 пациенток, которым терлипрессин не вводили, комплекс профилактических мероприятий был аналогичен таковому у пациенток 1-й группы.

Целевая популяция исследования определена следующими критериями включения: беременные женщины в возрасте 20–46 лет, срок гестации 35–41 нед, наличие риска акушерского кровотечения. Риск акушерского кровотечения оценивали согласно стратификации предрасполагающих факторов, которая приведена в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, и классифицирует пациенток на три группы риска [17].

Пациенткам обеих групп в асептических условиях выполняли спинальную анестезию (СА) раствором ропивака-

ина гидрохлорида 0,5% в положении лежа на боку на уровне L_{II}–L_{III}. Клинико-лабораторный мониторинг включал изучение объективного статуса, общий анализ крови (использовали анализатор гематологический XP-300, Sysmex Corporation, Япония), биохимическое исследование и анализ электролитного состава крови (анализатор биохимический для лабораторной диагностики *in vitro*, HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica GmbH, Германия), изучение системы гемостаза (коагулометр TS 4000, High Technology, Inc., США), кислотно-основного равновесия и газового состава крови (анализатор кислотно-щелочного и газового состава крови ABL-800 FLEX, Radiometer Medical ApS, Дания), оценку гемодинамики с помощью монитора импедансной кардиографии NICCOMO, Medis Medizinische Messtechnik GmbH, Германия), ЭКГ в 12 отведениях (электрокардиограф МАК 600, GE Medical Systems Information Technologies, Inc., США).

Проверку данных на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Сравнение распределения и медиан, а также проверку статистической значимости их различий между группами проводили с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Краскела—Уоллиса, Уилкоксона и Фридмана в зависимости от количества сравниваемых групп и их связи между собой. Прогностическая эффективность полученной модели определялась анализом ROC-кривой, построенной для каждой прогностической модели, и соответствующего ей значения AUC. Уровень статистической значимости принят равным 0,05 ($p < 0,05$) для всех статистических процедур сравнения и оценки статистических параметров. Все вычисления проведены с использованием статистического пакета Statistica v. 12.0, а также специализированных библиотек в программной среде R.

Результаты и обсуждение

Исследование показателей возраста женщин на момент оперативного вмешательства, паритета беременности и родов, а также риска анестезии показало отсутствие статистически значимых различий между группами рожениц (табл. 1).

Распространенность состояний, связанных с риском развития интраоперационных кровотечений, таких как миомы, многоплодная беременность, рубцы на матке (2 и более), anomalies предлежания плаценты, в группах сравнения не имела статистически значимых различий (рис. 1). Результаты анализа параметров гемодинамики в периоперационном периоде представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика состояния пациенток исследуемых групп

Table 1. Characteristics of patients in study groups

Параметр	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=35)	p (U-критерий Манна—Уитни)
Возраст, годы	32,4 (31–35)	32 (29–36)	0,86
Масса тела, кг	71 (68–78)	77 (69–86,5)	0,07
Прибавка массы тела, кг	13,7 (9,5–17)	12,75 (8–16,5)	0,67
Длина тела, см	164,3 (160–168)	150,9 (158–168)	0,63
Срок гестации, нед	38 (38–39)	38 (38–39)	0,59
Паритет беременности	2,7 (1–4)	2,9 (1–4)	0,63
Паритет родов	2,1 (1–30)	2,2 (1–3)	0,75
ASA	2,97 (2–3)	2,97 (2–3)	0,97

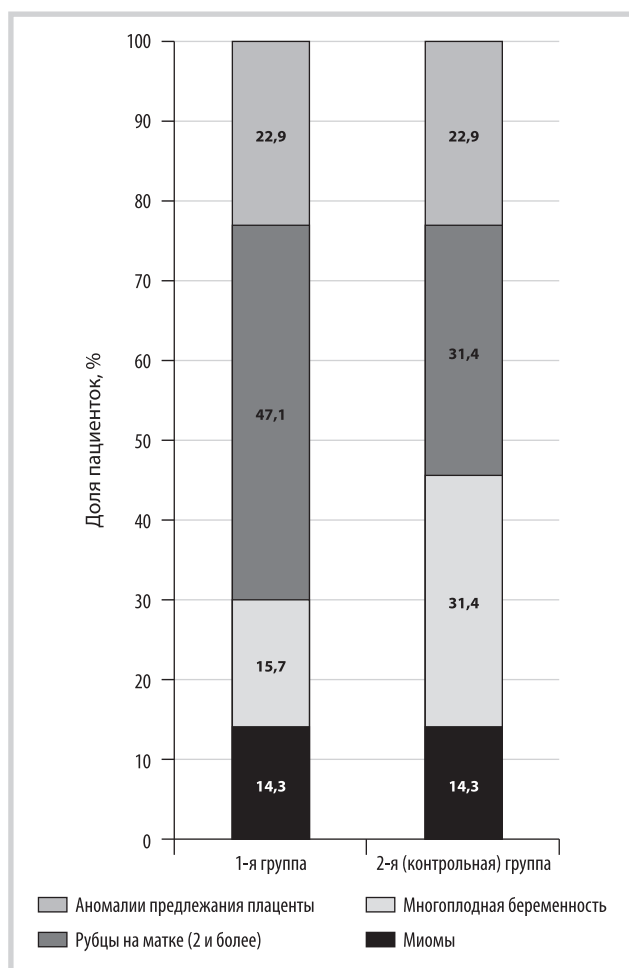


Рис. 1. Частота выявления факторов риска периперационного акушерского кровотечения.

Fig. 1. Frequency of detection of risk factors for perioperative obstetric bleeding.

Различия между этапами операции для ЧСС и системного сосудистого сопротивления (ССС) у женщин обеих групп были статистически значимыми на протяжении всего периода наблюдения, от исходной регистрации данных (перед операцией) до конца операции. Однако между группами различия показателей ЧСС и СССР не были статистически значимыми ни на одном из исследуемых этапов. После выполнения СА отмечено снижение данных показателей, что обусловлено в основном симпатической блокадой. Во время следующего этапа (применение терлипрессина) у женщин обеих групп зарегистрировано повышение ЧСС и наблюдалась тенденция к снижению уровня СССР. Динамика ЧСС на протяжении всего периода наблюдения была сопоставимой у женщин контрольной группы и пациенток 1-й группы, получавших терлипрессин, что подтверждается отсутствием статистической значимости различий ЧСС между группами на протяжении всей операции. Динамика СССР также была сходной у женщин обеих групп и не имела статистической значимого различия ни в одной точке измерения.

Динамика показателей сердечного выброса (СВ) и ударного объема (УО) демонстрирует исходно низкие значения, уровень СВ несколько повышался на этапе выполнения СА и значительно возрастал после введения терлипрессина. У пациенток контрольной группы, которым терлипрессин

не вводили, также прослеживалось статистически значимое повышение уровней СВ и УО, в конце оперативного вмешательства эти показатели оставались приблизительно на одном уровне (с незначительным снижением).

К основным компенсаторным механизмам, направленным на защиту от кровотечения при родоразрешении, относят изменения в системе гемостаза, а также перестройку сердечно-сосудистой системы, которая начинается примерно на 6-й неделе беременности. Происходит увеличение объема крови на 45% (1200—1600 мл) с достижением максимального уровня 4700—5200 мл примерно на 32-й неделе [18]. Отмечается изменение маточного кровотока со 100 мл/мин в начале беременности до 700 мл/мин к доношенному сроку, что составляет примерно 10% от общего СВ.

Во время родов кровопотеря контролируется сокращением миометрия, местными децидуальными гемостатическими факторами и факторами системной коагуляции, а дисбаланс этих механизмов может привести к развитию послеродового кровотечения [19].

Женщины в родах могут потерять >1000 мл крови без клинических признаков шока из-за увеличения объема крови во время беременности. Тахикардия часто является единственным признаком, даже при кровопотере до 25—35% от общего объема крови. Это маскирует тяжесть кровотечения и является одной из причин больших трудностей клинической оценки акушерского кровотечения [2].

Таким образом, первоначальная диагностика состояния пациентки должна включать быструю оценку общего состояния и факторов риска. У женщин в послеродовом периоде признаки или симптомы кровопотери, такие как тахикардия и артериальная гипотензия, могут быть замаскированы, поэтому при наличии этих признаков следует опасаться значительной потери объема крови (более 25% от общего объема крови). Непрерывная оценка основных показателей жизнедеятельности и общей кровопотери является важным фактором в обеспечении хорошего результата терапии.

Можно предположить, что аортокавальная компрессия, препятствующая венозному возврату и снижающая величину СВ в сочетании с симпатической блокадой на фоне СА, может вносить вклад в динамические изменения показателей. Нельзя не учитывать и роль кровопотери объемом более 1 л в процессе оперативного вмешательства. Аортокавальная компрессия также может влиять на исходно низкие показатели СВ и УО, что сопровождается компенсаторными реакциями в виде увеличения ЧСС.

Кровопотеря приводит к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК), УО и СВ. Снижение ОЦК сопровождается уменьшением конечного диастолического объема, УО и тахикардией, что является гемодинамическим механизмом компенсации гиповолемии. Однако наблюдаемые гиперкатехоламинемия и тахикардия не сопровождаются значительным повышением СССР. Выявленные изменения можно объяснить влиянием СА. Эти механизмы влияния симпатолитизиса при центральных блоках на показатели гемодинамики известны и описаны в литературе [20].

Отмечается статистически значимое повышение значений СВ и УО в конце оперативного вмешательства, что, вероятно, обусловлено устранением фактора аортокавальной компрессии после проведения оперативных родов и подтверждает предположение о роли данного механизма в описываемой динамике изучаемых показателей. С целью устранения синдрома аортокавальной компрессии целесообразно осуществлять наклон (поворот) стола влево на 30° и более, а не на 15°, как рекомендовалось ранее [21].

Таблица 2. Показатели гемодинамики в периоперационном периоде

Table 2. Perioperative hemodynamic parameters

Показатель	Время регистрации	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=35)
ЧСС в мин	Исходно	84 (80–92)	84 (80–92)
	После СА	69 (56–87)	78 (58–84)
	После терлипрессина	84 (80–92)	84 (80–94)
	Конец операции	84 (80–86)	84 (80–93)
	Критерий Фридмана	<0,001	<0,002
	Критерий Манна–Уитни	$p_{1-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$
СВ, л/мин	Исходно	3,1 (2,5–3,7)	2,8 (1,8–3,7)
	После СА	3,4 (2,6–4,1)	3,2 (2,3–4,2)
	После терлипрессина	4 (3,1–4,9)	3,8 (2,6–4,8)
	Конец операции	3,6(2,6–4,3)	3,8(2,5–4,7)
	Критерий Фридмана	<0,0001	< 0,0001
	Критерий Манна–Уитни	$p_{1-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$
УО, мл/м ²	Исходно	35 (28–41)	34 (21–41)
	После СА	34 (26–38)	34 (25–41)
	После терлипрессина	42 (31–52)	42 (28–56)
	Конец операции	40 (30–48)	39 (31–46)
	Критерий Фридмана	<0,0001	0,001
	Критерий Манна–Уитни	$p_{1-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$
ССС	Исходно	1308 (1007–1600)	1551 (1173–2075)
	После СА	1070 (792–1409)	1117 (872–1530)
	После терлипрессина	878 (660–1196)	1020 (791–1255)
	Конец операции	915 (710–1137)	975 (631–1127)
	Критерий Фридмана	<0,0001	<0,0001
	Критерий Манна–Уитни	$p_{1-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$

Примечание. СА — спинальная анестезия; ЧСС — частота сердечных сокращений; СВ — сердечный выброс; УО — ударный объем; СССР — системное сосудистое сопротивление.

Таблица 3. Сравнение объемов кровопотери при родоразрешении

Table 3. Comparison of blood loss during delivery

Параметр распределения	Кровопотеря, мл	
	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=35)
Минимум	240	550
Медиана [25%; 75%]	530 [450; 615]	950 [765; 1200]
Максимум	2570	2000

Сравнительный анализ объема кровопотери у пациентов, получавших терлипрессин, и пациенток контрольной группы представлен в табл. 3.

Патологическая кровопотеря (объемом ≥ 1000 мл) отмечена у 14 (40%) из 35 беременных, не получающих терлипрессин интраоперационно. У беременных этой группы исследовали факторы риска кровотечения, а также эта группа взята в качестве обучающей выборки для разработки прогностической модели риска развития кровотечения. Кровотечение объемом > 1000 мл было у 3 (4,3%) из 70 пациенток, получающих терлипрессин.

Аналогично результатам нашего исследования значительное уменьшение частоты развития патологической кровопотери при применении терлипрессина продемонстри-

ровано в работе Ю.С. Распопина и соавт. (2022). Однако в мировой литературе мы не встретили ни одной работы о применении терлипрессина с целью профилактики патологической кровопотери у пациенток высокого риска [16].

Исследование факторов риска акушерского кровотечения проводили методом логистической регрессии, откликом была переменная бинарного типа «кровотечение > 1000 мл» с вариантами значений 1/0 (кровотечение есть/нет). Независимыми переменными являлись все показатели, которые регистрировались на этапе до операции, а именно: показатели центральной гемодинамики и работы сердца, показатели лейкоцитарной формулы крови и биохимические показатели крови, а также ряд показателей свертывающей системы крови.

Для оценки общей информативности каждого показателя в отношении кровотечения > 1000 мл сначала проведен однофакторный анализ. В итоге получено, что только три показателя — ЧСС, УО и шоковый индекс (ШИ) статистически значимо ассоциированы с кровопотерей > 1000 мл. Так, увеличение ЧСС на единицу измерения связано с увеличением отношения шансов (ОШ) кровотечения объемом > 1000 мл на 17% ($p=0,010$); увеличение УО на единицу измерения связано со снижением ОШ кровотечения объемом > 1000 мл на 6% ($p=0,017$); увеличение ШИ на 0,1 единицы измерения связано с увеличением ОШ кровотечения объемом > 1000 мл в 4,3 раза ($p=0,017$).

Таблица 4. Сравнение результатов однофакторного и многофакторного анализа ассоциативной связи показателей, измеренных на этапе до операции с кровопотерей объемом более 1000 мл**Table 4.** Univariate and multivariate analysis of preoperative parameters associated with blood loss ≥ 1000 ml

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
ЧСС	1,17	[1,04; 1,32]	0,010	1,36	[1,02; 1,83]	0,046
ССС (100 ед.)	1,14	[0,99; 1,31]	0,058	1,05	[0,75; 1,47]	0,777
УО	0,94	[0,89; 1,00]	0,017	0,93	[0,80; 1,08]	0,374
Шоковый индекс, 0,1 ед.	4,32	[1,30; 14,39]	0,017	0,43	[0,03; 5,27]	0,507
Билирубин	0,79	[0,58; 1,09]	0,139	0,61	[0,32; 1,17]	0,130
Общий белок	0,99	[0,85; 1,16]	0,183	0,97	[0,78; 1,20]	0,790
Калий	2,66	[0,72; 9,91]	0,141	0,12	[0,01; 2,79]	0,189

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; СССР — системное сосудистое сопротивление; УО — ударный объем.

Таблица 5. Коэффициенты прогностической формулы для оценки риска кровопотери ≥ 1000 мл**Table 5.** Coefficients of prognostic formula for assessing the risk of blood loss ≥ 1000 ml

Показатель	Коэффициент (СО)	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Сдвиг	-8,87 (6,58)	0,00014	[0,00; 56,08]	0,178
ЧСС	0,19 (0,08)	1,21	[1,03; 1,41]	0,026
УО	-0,077(0,036)	0,93	[0,86; 0,99]	0,031
Билирубин	-0,49 (0,27)	0,61	[0,36; 1,04]	0,070

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; УО — ударный объем.

Результаты многофакторного анализа для отдельных параметров и соответствующие результаты однофакторного анализа для сравнения представлены в **табл. 4**.

С целью удалить малоинформативные показатели проведен заключительный этап анализа факторов риска методом логистической регрессии с пошаговым исключением неинформативных переменных (**табл. 5**).

Результаты данного анализа указывают на то, что статистически значимыми факторами риска кровотечения объемом > 1000 мл из исходно представленных показателей являются только исходные уровни ЧСС и УО. При этом увеличение ЧСС на единицу измерения связано с увеличением ОШ кровотечения > 1000 мл на 21% ($p=0,026$), увеличение УО на единицу измерения связано со снижением ОШ кровотечения объемом > 1000 мл на 7% ($p=0,031$).

Классическими маркерами гемодинамической стабильности являются не только ЧСС и АД, но также цвет и температура кожи, диурез [22], которые могут меняться не только из-за объема кровопотери, но из-за других факторов, таких как боль, переохлаждение, прием анальгетиков, бета-блокаторов и т.п. [23].

Известно, что ЧСС выше 100—120 ударов в минуту регистрируется, когда пациенты теряют около 750—1500 мл объема крови, в то время как снижение уровня артериального давления наблюдается, когда пациенты теряют от 1500 мл до 2000 мл объема крови [24]. У исследуемых нами пациентов обеих групп медиана значений ЧСС не достигала этих критических уровней.

В нашем исследовании из многих возможных предикторов акушерского кровотечения статистически значимыми оказались только показатели ЧСС и УО, измерен-

ные до начала оперативного вмешательства. Аналогичные результаты получены R.C. Pacagnella и соавт. (2021). Показано, что ЧСС положительно коррелирует с объемом кровопотери. Точка отсечения ЧСС 105 ударов в минуту, измеренная между 21-й и 40-й минутами после родов, выявляла кровопотерю ≥ 1000 мл со специфичностью 90% [25]. При этом следует отметить, что в отличие от этих авторов в нашем исследовании ШИ не продемонстрировал прогностической значимости.

Известно, что в процессе беременности происходят изменения во всех органах и системах. Повышение ЧСС и УО, свидетельствующее о высокой вероятности развития тяжелой кровопотери, по всей видимости, связано с формированием большего количества коллатералей сосудистого русла, требующего усиления работы сердечно-сосудистой системы, особенно у пациенток с осложнениями беременности (миома, многоплодная беременность, рубцы на матке (2 и более), предлежание плаценты).

Прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения > 1000 мл у пациенток, не получающих интраоперационно терлипрессин, включает три показателя, измеренных за час до операции, а именно ЧСС, УО и уровень билирубина.

$$ОШ = \exp(-8,87 + 0,19 \cdot ЧСС - 0,077 \cdot УО - 0,49 \cdot \text{уровень билирубина})$$

$$\text{Вероятность} = ОШ / (1 + ОШ)$$

Порог классификации при максимальной точности данной прогностической модели, равной 88,6%, находится на уровне 0,513. Для этого порога чувствительность моде-

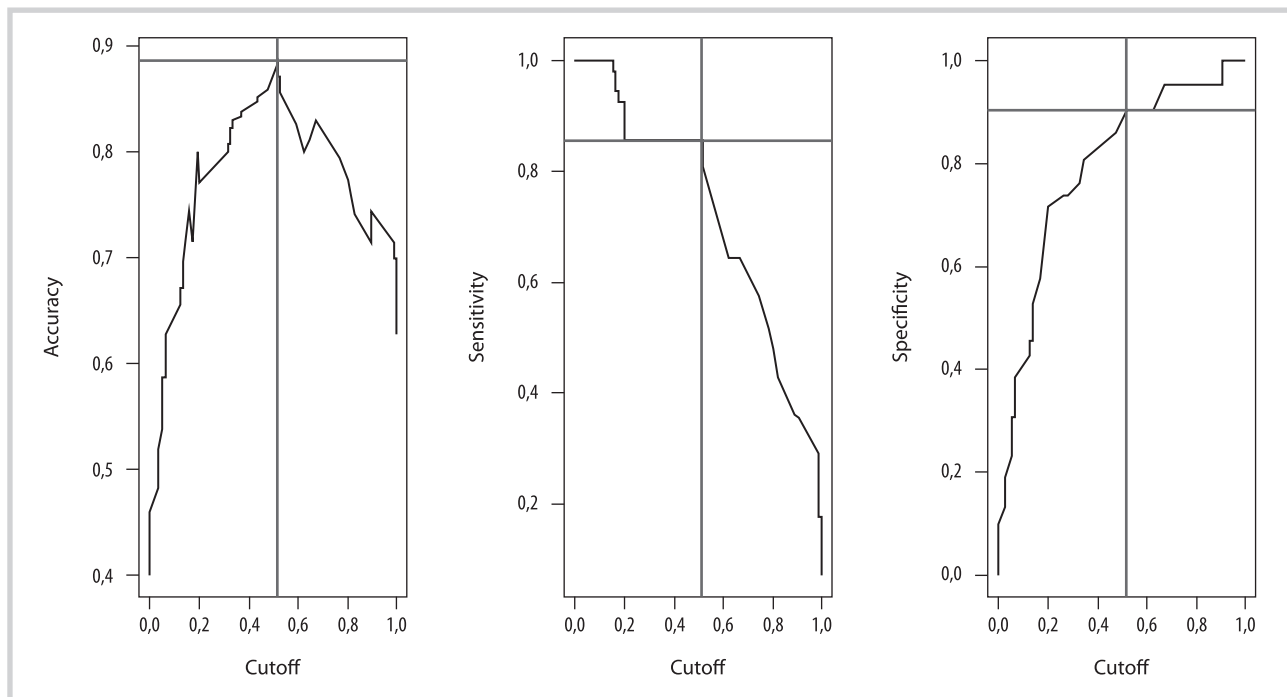


Рис. 2. Точность, чувствительность и специфичность прогностической формулы при выбранном пороге классификации 0,513.
Fig. 2. Accuracy, sensitivity and specificity of the predictive formula at the selected classification threshold of 0.513.

ли 85,7%, специфичность 90,6% (рис. 2). Полученное значение показателя AUC свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы, ROC-кривая прогностической формулы оценки риска кровопотери >1000 мл при выбранном пороге классификации 0,513 продемонстрирована на рис. 3 на цв. вклейке.

Необходимо подчеркнуть, что данная модель прогноза кровотечения объемом >1000 мл разработана исключительно для целевой популяции беременных женщин с угрозой кровотечения, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и/или осложнениями текущей беременности (миома, многоплодная беременность, рубцы на матке (2 и более), предлежание плаценты). В связи с этим данная модель не может быть распространена на общую популяцию беременных. Для создания моделей прогноза кровотечения объемом >1000 мл при других акушерских патологических состояниях необходимы отдельные исследования.

Выводы

1. Статистически значимыми факторами риска развития акушерского кровотечения объемом более 1000 мл являются только исходные показатели частоты сердечных сокращений и ударного объема. При этом увеличение частоты сердечных сокращений на единицу измере-

ния связано с увеличением отношения шансов развития кровотечения более 1000 мл на 21% ($p=0,026$), увеличение ударного объема на единицу измерения связано со снижением отношения шансов кровотечения объемом более 1000 мл на 7% ($p=0,031$).

2. Прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипессин, включает значения показателей частоты сердечных сокращений, ударного объема и уровня билирубина, измеренных за час до операции. Чувствительность модели 85,7%, специфичность 90,6%. Полученное значение показателя AUC=0,915 свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.
3. Терлипессин является эффективным препаратом для предотвращения патологической периперационной кровопотери объемом более 1000 мл, при этом его введение в мышцу матки не оказывает влияния на системную гемодинамику.

Участие авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации — разработке концепции и дизайна статьи, сборе, обработке и статистическом анализе данных, написании и редактировании статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumari U, Naniwal A, Rani V, Chandat R, Yadav S, Pital DK. A Study of Clinical Characteristics, Demographic Characteristics, and Fetomaternal Outcomes in Cases of Placenta Previa: An Experience of a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2022;14(12):32125. <https://doi.org/10.7759/cureus.32125>
- Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, Lança F, Nyflot LT, Steiner K, Van de Velde M. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *European Journal of Anesthesiology*. 2023;40(1):29-38. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001744>
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России за 2017—2018 гг. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:119-127. Sidorova IS, Nikitina NA, Guseva EV. Results of a confidential audit of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia 2017—2018. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;1:119-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127>
- Wormer KC, Jamil RT, Bryant SB. *Acute Postpartum Hemorrhage*. 2023 May 08. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Jones AJ, Federspiel JJ, Eke AC. Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;5(2):100731. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100731>
- Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, Lança F, Nyflot LT, Steiner K, Van de Velde M. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *European Journal of Anesthesiology*. 2023;40(1):29-38. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001744>
- Копольяников А.Г., Михалева Л.М., Оленев А.С., Кудрявцева Я.Ю., Сонголова Е.Н., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Крючкова Д.И. Анализ структуры материнской смертности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(3):133-138. Kopolyanikov AG, Mikhaleva LM, Olenev AS, Kudryavtseva YaYu, Songolova EN, Gracheva NA, Biryukov AE, Mikhalev SA, Kryuchkova DI. Analysis of the structure of maternal mortality. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(3):133-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-133-138>
- Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: A nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008 June;115(7):842-50. PMID: 18485162. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01713.x>
- Perotto L, Zimmermann R, Quack Lötscher KC. Maternal mortality in Switzerland 2005—2014. *Swiss Medical Weekly*. 2020;150:w20345. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20345>
- Sharman A, Low J. Vasopressin and its role in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care and Pain*. 2008;8(4):134-137.
- Favory R, Salgado DR, Vincent JL. Investigational vasopressin receptor modulators in the pipeline. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2009;18(8):1119-1131. <https://doi.org/10.1517/13543780903066764>
- Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. *In vitro* binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V1 and V2. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2018;10:1-7. <https://doi.org/10.2147/JEP.S146034>
- Glavaš M, Gitlin-Domagalska A, Dębowski D, Ptaszyńska N, Łęgoszka A, Rolka K. Vasopressin and Its Analogues: From Natural Hormones to Multitasking Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3068. <https://doi.org/10.3390/ijms23063068>
- Papaluca T, Gow P. Terlipressin: Current and emerging indications in chronic liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(3):591-598. <https://doi.org/10.1111/jgh.14009>
- Ростовцев А.В., Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Акименко Т.И., Пшениснов К.В. Утеротоническая терапия при гипотоническом послеродовом кровотечении. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(6):97-105. Rostovtsev AV, Aleksandrovich YuS, Ryzanova OV, Akimenko TI, Pshenisnov KV. Pharmacological management of postpartum haemorrhage messenger of anesthesiology and resuscitation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(6):97-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-6-97-105>
- Распопин Ю.С., Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Белинина А.А., Молчанова И.В. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности. Многоцентровое всенаравленное когортное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;3:46-54. Raspopin YuS, Pylaeva NYu, Shifman EM, Belyanina AA, Molchanova IV. Safety of terlipressin in prevention of postpartum hemorrhage in pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy: A multiple-center cohort study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimation*. 2022;3:46-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202203146>
- Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 23.06.23. *Poslerodovoe krvotochenie. Klinicheskie rekomendatsii*. 2021. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed June 23, 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/119_2
- Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2013;27(6):791-802. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001>
- Gill P, Patel A, Van Hook J. *Uterine atony*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Accessed March 29, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493238>
- Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под ред. Лебединского К.М. Второе издание, исправленное. СПб: Человек; 2015. *Krovoobrashhenie i anesteziya. Otsenka i korrreksiya sistemnoj gemodinamiki vo vremya operatsii i anestezii*. Lebedinskii KM, ed. Vtoroe izdanie, ispravlennoe. SPb: Chelovek; 2015. (In Russ.).
- Lee AJ, Landau R. Aorticaval Compression Syndrome: Time to Revisit Certain Dogmas. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;125(6):1975-1985. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002313>
- Bruijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Lee W. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74:1432-1437. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829246c7>
- Kuster M, Exadaktylos A, Schnüriger B. Non-invasive hemodynamic monitoring in trauma patients. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;10:1116. <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0002-0>
- Kortbeek JB, Turki S, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, Brennen F, Brink PR, Brohi K, Burris D, Burton RA, Chapeau W, Cioffi W, de Sales Collet e Silva F, Cooper A, Cortes JA, Eskesen V, Fildes J, Gautam S, Gruen RL, Gross R, Hansen KS, Henny W, Hollands MJ, Hunt RC, Jover Navalon JM, Kaufmann CR, Knudson P, Koestner A, Kosir R, Larsen CF, Livaudais W, Luchette F, Mao P, McVicker JH, Meredith JW, Mock C, Mori ND, Morrow C, Parks SN, Pereira PM, Pogetti RS, Ravn J, Rhee P, Salomone JP, Schipper IB, Schoettker P, Schreiber MA, Smith RS, Svendsen LB, Taha W, van Wijngaarden-Stephens M, Varga E, Voiglio EJ, Williams D, Winchell RJ, Winter R. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *Journal of Trauma*. 2008;64(6):1638-1650. PMID: 18545134. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181744b03>
- Pacagnella RC, Borovac-Pinheiro A, Silveira C, Siani Morais S, Argenton JLP, Souza JP, Weeks AD, Cecatti JG. The golden hour for postpartum hemorrhage: Results from a prospective cohort study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022;156(3):450-458. Epub 2021 July 22. PMID: 34254311. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13823>

Поступила 23.06.2023

Received 23.06.2023

Принята к печати 06.01.2024

Accepted 06.01.2024

Применение морфина для эпидуральной анальгезии у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного сонного апноэ после артропластики коленного сустава

© С.В. СОКОЛОВ, А.Е. КАРЕЛОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить безопасность применения морфина для эпидуральной анальгезии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и избыточной массой тела после артропластики коленного сустава.

Материал и методы. В исследование вошли 24 пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и сопутствующей патологией в виде гипертонической болезни II стадии, ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии I–II функционального класса, хронической обструктивной болезни легких вне обострения (дыхательная недостаточность I степени), индексом массы тела 32–38 кг/м², перенесшие цементную артропластику коленного сустава под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией. Пациентам контрольной группы ($n=12$) анестезию выполняли 0,5% раствором ропивакаина интратекально в дозе 0,15 мг на 1 кг массы тела на уровне L_{III–IV}, которую дополняли раствором ропивакаина эпидурально через катетер, установленный на уровне L_{I–II}–L_{II–III}, в виде болюса 8 мл 0,2% раствора с последующей непрерывной его инфузией со скоростью 4–6 мл/ч. Пациентам основной группы ($n=12$) анестезию выполняли по аналогичной методике, но в качестве дополнительного компонента эпидуральной анальгезии к болюсу раствора 0,2% ропивакаина добавляли 0,3 мл (3 мг) 1% раствора морфина. Гемодинамические профили пациентов, объем интраоперационной и послеоперационной дренажной кровопотери, инфузионная терапия были однородными ввиду тщательно отработанной методики оперативного вмешательства, не имели статистически значимых различий и не учитывались при публикации данных. Пациентам проводили базовый мониторинг по ASA. Исследовали индекс апноэ-гипопноэ, минимальное значение SpO₂ в период физиологического сна (с 22:00 до 6:00), возраст, индекс массы тела, уровень болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Статистическую обработку выполняли с применением программного обеспечения MedCalc (Software Ltd., Бельгия).

Результаты. В ходе исследования не получили убедительных данных о негативном влиянии морфина при эпидуральном его применении на респираторную функцию пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Однако включение морфина в состав эпидуральной анальгезии позволило статистически значимо снизить интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Заключение. Применение раствора морфина в качестве компонента эпидуральной анальгезии при артропластике коленного сустава не приводит к нарушению функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением и легким вариантом течения синдрома обструктивного апноэ сна. Качество послеоперационного обезболивания при данной методике статистически значимо выше, чем при классической спинально-эпидуральной анестезии.

Ключевые слова: морфин, эпидуральная анальгезия, синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, артропластика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5841-3137>

Карелов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>

Автор, ответственный за переписку: Соколов С.В. — e-mail: medical-waste@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Соколов С.В., Карелов А.Е. Применение морфина для эпидуральной анальгезии у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного сонного апноэ после артропластики коленного сустава. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:30–34.

<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403130>

Morphine for epidural analgesia in patients with obesity and obstructive sleep apnea syndrome after knee arthroplasty

© S.V. SOKOLOV, A.E. KARELOV

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate safety of morphine for epidural analgesia in patients with obstructive sleep apnea and obesity.

Material and methods. The study included 24 patients with obstructive sleep apnea syndrome, stage 2 hypertension, coronary artery disease, stable angina NYHA class 1–2, chronic obstructive pulmonary disease without exacerbation (respiratory failure

stage 1) and body mass index 32—38 kg/m² after knee arthroplasty under spinal-epidural anesthesia. In the control group ($n=12$), anesthesia implied 0.5% ropivacaine solution intrathecally at the L3—L4 level and 0.2% ropivacaine solution epidurally through a catheter at the L1-2—L2-3 level as a bolus with subsequent continuous infusion. In the main group ($n=12$), a similar anesthetic technique was supplemented with morphine solution 1% 0.3 ml (3 mg) as a part of epidural bolus of 0.2% ropivacaine solution. Hemodynamic profiles of patients, intraoperative blood loss and postoperative drainage output, as well as infusion therapy were homogeneous due to carefully developed surgical technique. Patients underwent baseline ASA monitoring. The apnea-hypopnea index, minimum SpO₂ of mixed capillary blood during physiological sleep (from 22:00 to 6:00), age, body mass index and NRS score of pain syndrome were studied. Statistical analysis was performed using the MedCalc Software Ltd.

Results. We found no negative effect of epidural morphine on respiratory function of patients with obstructive sleep apnea syndrome. However, addition of morphine to epidural analgesia significantly reduced postoperative pain.

Conclusion. Morphine solution as a component of epidural analgesia during knee arthroplasty does not impair external respiratory function in obese patients with mild obstructive sleep apnea syndrome. Quality of postoperative pain relief is significantly higher compared to classical spinal-epidural anesthesia.

Keywords: morphine, epidural analgesia, obstructive sleep apnea syndrome, obesity, arthroplasty.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sokolov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5841-3137>

Karelov A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>

Corresponding author: Sokolov S.V. — e-mail: medical-waste@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sokolov SV, Karelov AE. Morphine for epidural analgesia in patients with obesity and obstructive sleep apnea syndrome after knee arthroplasty. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:30–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403130>

Введение

Несмотря на широкий спектр предлагаемых способов борьбы с болью в периоперационном периоде, достижение полноценной анальгезии наблюдается не всегда и продолжает оставаться актуальной проблемой современной анестезиологии [1]. Нейроаксиальные блоки являются важной составляющей частью мультимодальной анальгезии, однако применение даже современных местных анестетиков не может обеспечить желаемый уровень послеоперационного обезболивания и комфорта у всех пациентов [2]. Поэтому для повышения качества такой анальгезии продолжают поиски новых комбинаций препаратов, при этом одним из ключевых аспектов обезболивания является безопасность применяемых схем [3]. В последние несколько лет все чаще появляются публикации, доказывающие эффективность нейроаксиального применения опиатов [4–6]. Так, авторы многих работ отмечают достижение хорошего уровня обезболивания после операции введением морфина в эпидуральное пространство. При этом следует помнить, что гидрофильные свойства морфина обуславливают его ростральное распространение [7], поэтому он способен оказывать воздействие на нейроны респираторных центров в центральной нервной системе с последующим угнетением дыхания.

Особенно чувствительны к нарушениям центральной регуляции функции внешнего дыхания пациенты с избыточной массой тела, синдромом обструктивного апноэ сна и хронической обструктивной болезнью легких. Считается, что избыточная масса тела способствует краниальному распространению по эпидуральному и интратекальному пространству, хотя рядом авторов подчеркивается низкий риск гипоксемии у таких пациентов [8]. В то же время доказано, что препараты с седативным эффектом усугубляют течение синдрома обструктивного апноэ сна за счет утяжеления эпизодов гиповентиляции, гипоксемии и гиперкапнии [9], поэтому ожидание различных соматических осложнений у таких пациентов является обоснованным [10].

Таким образом, оценка безопасности центрального нейроаксиального применения опиатов для послеоперационного обезболивания у пациентов со скомпрометированной системой регуляции дыхания является актуальной.

Цель исследования — оценить безопасность применения морфина для эпидуральной анальгезии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и избыточной массой тела после артропластики коленного сустава.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели выполнили проспективное рандомизированное простое одномоментное исследование, в которое вошли 24 пациента. Рандомизацию проводили методом случайных чисел. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол №8 от 06.09.23).

Критерии включения в исследование: информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 65 до 79 лет, наличие установленного на догоспитальном этапе диагноза «синдром обструктивного апноэ сна», наличие гонартроза, подлежащего плановому оперативному лечению, ожирение I—III степени, соматический статус не выше III функционального класса по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists).

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе тяжелой неврологической и сердечно-сосудистой патологии, сахарный диабет, коагулопатия, индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м² (ожирение IV степени), соматический статус IV функционального класса по классификации ASA, наличие противопоказаний к нейроаксиальной анестезии.

Критерии исключения из исследования: отказ от участия по ходу исследования, нарушение протокола исследования.

Диагноз синдрома обструктивного апноэ сна установлен на догоспитальном этапе врачом-терапевтом на основании консультации сомнолога с указанием этого в выписке.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр	Основная группа (n=12)	Контрольная группа (n=12)	p
Возраст, годы	72 [69,75; 74]	72,5 [70; 74,5]	0,59
Индекс массы тела, кг/м ²	35 [33; 36]	35 [33,75; 36]	0,91
Оценка по шкале ASA	III	III	1
Синдром обструктивного апноэ сна	Легкое течение	Легкое течение	1

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃].

ске из амбулаторной карты (G47.32 по МКБ-10). Для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна учитывали критерии А или Б в сочетании с критерием В:

- А. Повышенная сонливость днем, не объясняемая иными причинами.
- Б. Два или более из перечисленных признаков, не объясняемые иными причинами:
 1. Храп или удушье во время сна.
 2. Повторные пробуждения от сна.
 3. Неосвежающий сон.
 4. Сонливость в дневное время.
 5. Нарушение концентрации внимания.
- В. Мониторинг ночного сна выявляет 5 или более эпизодов обструктивного апноэ-гипопноэ в час [11].

Ожирение определяли на основании расчета индекса массы тела (ИМТ). ИМТ участников настоящего исследования оказался в диапазоне 32–38 кг/м², что соответствует II–III степени ожирения по классификации ВОЗ (1997). Сравнительная клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп показана в **табл. 1**.

У всех пациентов была сопутствующая патология (одно или несколько состояний): гипертоническая болезнь II стадии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений; ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия I–II функционального класса); хроническая обструктивная болезнь легких вне обострения с дыхательной недостаточностью не выше I степени.

Все пациенты подвергались плановой тотальной цементной артропластике коленного сустава под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией. Пациентам контрольной группы (n=12) анестезию выполняли 0,5% раствором ропивакаина интратекально в дозе 0,15 мг на 1 кг массы тела на уровне L_{III-IV}, которую дополняли раствором ропивакаина эпидурально через катетер, установленный на уровне L_{I-II}–L_{II-III}, в виде болюса 8 мл 0,2% раствора с последующей непрерывной его инфузией со скоростью 4–6 мл/ч. Пациентам основной группы (n=12) анестезию выполняли по аналогичной методике, но в качестве дополнительного компонента эпидуральной анальгезии к болюсу раствора 0,2% ропивакаина добавляли 0,3 мл (3 мг) 1% раствора морфина. В работе использовали морфина гидрохлорид (ЗАО «Московский эндокринный завод», Россия), инструкция к применению которого разрешает эпидуральное (перидуральное) введение препарата.

После хирургического вмешательства пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии. Ингаляцию увлажненного кислорода через носовые канюли проводили в течение первых 4 ч после операции с дальнейшим переводом на дыхание атмосферным воздухом. Гемодинамический профиль пациентов, объем интраоперационной и послеоперационной дренажной кровопотери,

инфузионная терапия были статистически однородными вследствие высокой стандартизации оперативного вмешательства, не имели статистически значимых различий между группами, а поэтому не учитывались при публикации результатов. Пациентам проводили стандартный интраоперационный и послеоперационный мониторинг: неинвазивный контроль систолического, диастолического и среднего артериального давления, электрокардиограмму (ЭКГ) в трех отведениях, определяли уровень сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем потоке крови (SpO₂), контролировали частоту сердечных сокращений и температуру тела.

В протоколе исследования регистрировали следующие параметры: возраст, ИМТ, индекс апноэ-гипопноэ в послеоперационном периоде, минимальное значение SpO₂, тяжесть болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, Numeric Rating Score — NRS). Индекс апноэ-гипопноэ и динамику значений SpO₂ наблюдали в период физиологического сна: с 22:00 до 6:00.

Полученные в ходе исследования данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q₁; Q₃]. Для выявления различий между выборками использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при уровне значимости p<0,05. Для обработки данных использовано программное обеспечение MedCalc (Software Ltd., Бельгия). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в **табл. 2**.

После оперативного лечения у пациентов контрольной группы индекс апноэ-гипопноэ соответствовал легкому течению синдрома обструктивного апноэ сна (как и до хирургического вмешательства). У пациентов основной группы после хирургического вмешательства под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией с дополнением эпидурального компонента раствором морфина также не отмечено увеличения числа эпизодов апноэ-гипопноэ в раннем послеоперационном периоде. Это говорит о том, что ни сама комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, ни дополнение эпидурального компонента обезболивания морфином не оказали в нашем исследовании влияния на тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна.

В период физиологического сна при дыхании атмосферным воздухом SpO₂ снижалась у пациентов как контрольной, так и основной группы, но не ниже 94%. Мы не получили статистически значимого различия показателей минимальных значений SpO₂ у пациентов основной и кон-

Таблица 2. Исследуемые показатели у пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Study indicators in both groups

Параметр	Основная группа (n=12)	Контрольная группа (n=12)	p
Индекс апноэ-гипопноэ	6 [6; 8]	7 [6; 8]	0,72
SpO ₂ min	95 [94; 95,25]	95 [94; 96]	0,83
Оценка по по числовой рейтинговой шкале	2 [2; 2,25]	4,4 [4; 5]	<0,01

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃].

трольной групп во время эпизодов обструктивного апноэ сна в раннем послеоперационном периоде (ОШ=1,00, 95% ДИ 0,18—5,46, $p=1,0$). Полученные данные указывают на отсутствие влияния комбинированной спинально-эпидуральной анестезии с применением раствора морфина на уровень SpO₂ по сравнению с пациентами, которым выполняли спинально-эпидуральную анестезию по классической методике, т.е. только раствором местного анестетика.

Несмотря на прогресс в понимании механизмов развития боли [12], эффективность обезболивания после артропластики коленного сустава нередко бывает низкой, а ожирение и синдром обструктивного апноэ сна еще больше усложняют решение этой задачи [13]. С одной стороны, исследователи этого вопроса указывают на изменение структуры сна после применения опиатов [14], хотя и без влияния на эффективность сна и общую его продолжительность. С другой стороны, результаты исследований продемонстрировали ухудшение показателей транспорта кислорода при внутривенном введении опиоидов пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна [15]. Представлены данные о развитии эпизодов острого центрального апноэ [16], но примечательно то, что в этом исследовании использована доза морфина, равная 5 мг, что превышает дозу, примененную в нашей работе. В то же время в результате изучения закономерностей в обсуждаемом вопросе выявлены интересные факты, в частности продемонстрировано снижение потребности в парентеральных опиоидах для обезболивания у детей с тяжелым течением синдрома обструктивного апноэ сна [17]. Авторы этой работы показали, что чем младше возраст и более выражена десатурация во время эпизодов апноэ во сне, тем меньшая доза парентерально применяемого морфина требуется для обезболивания. Причина такого явления не установлена, но выдвинуто предположение о том, что данный феномен обусловлен биохимическими особенностями деятельности мозга, регулярно испытывающего эпизоды гипоксемии. Очевидно, что противоречивость имеющихся данных служит основанием для продолжения углубленного изучения этого вопроса.

Несмотря на риск депрессии дыхания, улучшение качества послеоперационного обезболивания без существенного увеличения материальных и других затрат обуславливает привлекательность эпидурального назначения морфина. Действительно, в нашем исследовании интенсивность боли по ЧРШ у пациентов, получивших ропивакаин и морфин эпидурально, составила в среднем 2 балла, а у пациентов,

у которых применили только ропивакаин, — 4,5 балла, что имеет статистически значимые различия ($p<0,01$ по U -критерию Манна—Уитни). Положительное влияние такой методики, отмеченное в нашей работе, согласуется с данными литературы [18]. В нашей работе не зафиксированы такие осложнения эпидурального применения морфина, как кожный зуд, послеоперационная тошнота и рвота, что может быть связано с малой выборкой пациентов. Это объясняется тем, что далеко не у всех пациентов с ожирением I—III степени, оперированных по поводу гонартроза, официально установлен диагноз «синдром обструктивного апноэ сна».

Таким образом, в ходе достижения цели настоящего исследования мы не получили данных о негативном влиянии морфина, примененного в качестве компонента комбинированной спинально-эпидуральной анестезии, на респираторную функцию пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна при легком течении последнего. Это означает, что раствор морфина как компонент эпидуральной анальгезии при артропластике коленного сустава является достаточно безопасным для рутинного применения в хирургических стационарах. Тем не менее, учитывая многочисленные противоречивые данные литературы, а также малочисленную выборку пациентов, следует отметить, что безопасность эпидурального введения морфина у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна должна быть изучена дополнительно и долгосрочно на больших выборках пациентов с различной тяжестью течения этих состояний.

Выводы

Применение раствора морфина в качестве компонента эпидуральной анальгезии при артропластике коленного сустава статистически значимо не приводит к нарушению функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением и легким вариантом течения синдрома обструктивного апноэ сна.

Качество послеоперационного обезболивания статистически значимо выше, если выполненную с помощью местного анестетика классическую эпидуральную анестезию дополняют эпидуральным введением морфина.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*. 2016;33(3):160-171. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000366>
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCauley B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*. 2016;17(2):131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- Лисиченко И.А., Гусаров В.Г. Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор). *Общая реаниматология*. 2022;18(3):45-58. Lisichenko IA, Gusarov VG. Choice of Anesthesia for Orthopedic Surgery in Elderly and Senile Patients (Review). *General Reanimatology*. 2022;18(3):45-58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-45-58>
- Singh SI, Rehou S, Marmal KL Jones PM. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: A randomized noninferiority trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2013;117(3):677-685. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829cfd21>
- Соколов С.В., Глушенко В.А., Михнин А.Е. Частота типовых осложнений морфина при его интратекальном и эпидуральном введении во время артропластики коленного сустава. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(1):36-40. Sokolov SV, Glushchenko VA, Mikhnin AE. Frequency of typical complications of morphine during its intrathecal and epidural administration in knee arthroplasty. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;2(1):36-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-36-40>
- Соколов С.В., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. Профилактика послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста в ортопедической практике. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018;12(1):41-46. Sokolov SV, Zabolotskii DV, Koryachkin VA. Prevention of postoperative delirium in patients of elderly and senile age in orthopedic practice. *Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2018;12(1):41-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46>
- Omais M, Lauretti GR, Paccola CA. Epidural morphine and neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;95(6):1698-1701. <https://doi.org/10.1097/00000539-200212000-00042>
- Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;319(7):698-710. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
- Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(11):ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201912030>
- Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F, Ferini-Strambi L. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. *Public Library of Science*. 2022;17(5):e0268677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268677>
- Синдром обструктивного апноэ сна: диагностика и консервативное лечение. *Позиция невролога. Методические рекомендации*. Под ред. Крюкова А.И. М. 2020. Ссылка активна на 02.04.24. *Sindrom obstruktivnogo apnoe sna: diagnostika i konservativnoe lechenie. Pozitsiya nevrologa. Metodicheskie rekomendatsii*. Kryukov AI, ed. M. 2020. (In Russ.). Accessed April 02, 2024. <https://nikio.ru/wp-content/uploads/2020/08/Свержевского-Синдром-обструктивного-апноэ-сна.pdf>
- Карелов А.Е. Современные представления о механизмах боли. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;6:88-95. Karelov AE. Modern concepts of pain mechanisms. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;6:88-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006187>
- Заболотских И.Б., Анисимов М.А., Горобец Е.С., Грицан А.И., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Проценко Д.Н., Трёмбач Н.В., Шадрин Р.В., Шифман Е.М., Эпштейн С.Л. Periоперационное ведение пациентов с сопутствующим морбидным ожирением. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1:7-18. Zabolotskikh IB, Anisimov MA, Gorobets ES, Gritsan AI, Lebedinskii KM, Musaeva TS, Protsenko DN, Trembach NV, Shadrin RV, Shifman EM, Epstein SL. Perioperative management of patients with concomitant morbid obesity. Guidelines of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists». *Annals of Critical Care*. 2021;1:7-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-7-18>
- Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM*. 2007;3(1):33-36. <https://jcs.m.aasm.org/doi/pdf/10.5664/jcs.m.26742>
- Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF, DePaso WJ, Lee MK, McDonald SB, Bains OS. Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009;110(1):41-49. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318190b501>
- Lamarche Y, Martin R, Reiner J, Blaise G. The sleep apnoea syndrome and epidural morphine. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1986;33(2):231-233. <https://doi.org/10.1007/BF03010837>
- Brown KA, Laferrière A, Moss IR. Recurrent hypoxemia in young children with obstructive sleep apnea is associated with reduced opioid requirement for analgesia. *Anesthesiology*. 2004;100(4):806-810. <https://doi.org/10.1097/00000542-200404000-00009>
- Уколов К.Ю., Айзенберг В.Л., Аржакова Н.И. Эпидуральная анальгезия морфином при оперативном лечении сколиоза. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2017;1:33-37. Ukolov KYu, Aizenberg VL, Arzhakova NI. Morphine epidural analgesia in spine deformity surgery. *Annals of Critical Care*. 2017;1:33-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-33-37>

Поступила 16.12.2023

Received 16.12.2023

Принята к печати 21.02.2024

Accepted 21.02.2024

Динамика интерлейкина-6 как маркера генерализации инфекции при развитии неонатального сепсиса

© И.В. ОБРАЗЦОВ¹, Е.А. ЧЕРНИКОВА¹, А.А. ОБРАЗЦОВА¹, М.А. ЕПИФАНОВА¹, Ю.В. ЖИРКОВА^{1, 2}

¹ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить прогностическую ценность профиля цитокинов плазмы крови — интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-1, фактора некроза опухоли (ФНО) как биомаркеров сепсиса у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы. Исследовали кровь находящихся в ОРИТ 46 новорожденных из числа детей, включенных в группы: без признаков инфекционно-септического процесса (контроль, $n=34$); с очагом инфекции без генерализации ($n=32$) и с сепсисом ($n=7$). Образцы крови отбирали в 1-й день после поступления, а также на 8-й день у пациентов с инфекционными осложнениями. Оценивали уровень цитокинов методом иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты. При сепсисе темп прироста ИЛ-6 находится в диапазоне 15,3—89,8%, в то время как при наличии инфекционного очага без признаков генерализации показатель лежит в интервале (–24,4)—(–72,8)% ($p=0,027$). В качестве точки отсечения выбрали снижение уровня ИЛ-6 на 20% и сопоставили длительность госпитализации с помощью анализа Каплана—Мейера. Медиана длительности госпитализации составила 16 дней и 36 дней ($p=0,007$), пребывания в ОРИТ — 6 дней и 27 дней ($p=0,010$) для групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по ИЛ-6 соответственно.

Заключение. Снижение уровня ИЛ-6 более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем в течение недели статистически значимо является благоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о низкой вероятности прогрессии инфекционно-септических осложнений.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, цитокины, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Образцов И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6649-853X>

Черникова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9409-7832>

Образцова А.А. — <https://orcid.org/0009-0009-4768-8280>

Епифанова М.А. — <https://orcid.org/0009-0009-4768-8280>

Жиркова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7861-6778>

Автор, ответственный за переписку: Образцов И.В. — e-mail: igor_obraztsov@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Образцов И.В., Черникова Е.А., Образцова А.А., Епифанова М.А., Жиркова Ю.В. Динамика интерлейкина-6 как маркера генерализации инфекции при развитии неонатального сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:35–42. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403135>

Interleukin-6 as a marker of infection generalization in neonatal sepsis

© I.V. OBRAZTSOV¹, E.A. CHERNIKOVA¹, A.A. OBRAZTSOVA¹, M.A. EPIFANOVA¹, YU.V. ZHIRKOVA^{1, 2}

¹Speransky Moscow City Children Hospital, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess the prognostic value of serum cytokine profile (interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1, tumor necrosis factor — TNF) for diagnosis of neonatal sepsis.

Material and methods. We examined blood in 46 ICU newborns in the following groups: no signs of infectious-septic process ($n=34$), focus of infection without generalization ($n=32$) and sepsis ($n=7$). We took blood samples on the 1st day after admission and on the 8th day in patients with infectious complications. We analyzed serum cytokines using ELISA method (Vector-Best, Russia).

Results. Sepsis was accompanied by IL-6 increase within 15.3—89.8%, infectious focus without signs of generalization — (–24.4)—(–72.8)% ($p=0.027$). A 20% drop in IL-6 levels was chosen as the cut-off point and hospital-stay was compared using Kaplan-Meier analysis. The median of hospital-stay was 16 and 36 days ($p=0.007$), ICU-stay — was 6 and 27 days ($p=0.010$) in the groups with favorable and unfavorable prognosis, respectively.

Conclusion. IL-6 decrease by less than 20% within a week compared to baseline value is a favorable prognostic factor indicating low probability of progression of infectious and septic complications.

Keywords: neonatal sepsis, cytokines, IL-1, IL-6, IL-8, TNF.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Obraztsov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6649-853X>

Chernikova E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9409-7832>

Obraztsova A.A. — <https://orcid.org/0009-0009-4768-8280>

Epifanova M.A. — <https://orcid.org/0009-0009-4768-8280>

Zhirkova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7861-6778>

Corresponding author: Obraztsov I.V. — e-mail: igor_obraztsov@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Obraztsov IV, Chernikova EA, Obraztsova AA, Epifanova MA, Zhirkova YuV. Interleukin-6 as a marker of infection generalization in neonatal sepsis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:35–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403135>

Введение

Согласно современным представлениям, сепсис определяется как жизнеугрожающая органная недостаточность, вызванная дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию [1]. Сепсис, развивающийся в течение первых 30 дней жизни, называют неонатальным. Заболеваемость неонатальным сепсисом составляет 0,5–8,0‰; заболевание характеризуется высокой летальностью, которая при раннем развитии может достигать 40%, при позднем — 20%. К факторам риска развития сепсиса относятся низкая масса при рождении, низкая оценка в баллах по шкале Апгар, материнский хориоамнионит и колонизация стрептококками группы В [2]. Диагностика сепсиса у новорожденных сложна из-за неспецифичности клинических проявлений: помимо температурной нестабильности, гемодинамических нарушений и изменения сознания заболевание на ранних этапах может проявляться нарушением дыхания, периферической циркуляции или даже только изменением поведения ребенка [3]. В связи с этим любое подозрение на развитие сепсиса у новорожденного требует выполнения развернутого лабораторного обследования, включающего оценку формулы крови, уровня воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), а также бактериологическое исследование крови, мочи, спинномозговой жидкости и других сред по показаниям [4]. Диагностическая точность конвенциональных лабораторных маркеров неонатального сепсиса высока и составляет в среднем около 90% [5]. Тем не менее сложная последовательность появления биомаркеров в ответ на развитие инфекции, а также индивидуальные особенности иммунного реагирования организма новорожденного могут стать источником диагностических ошибок при раннем выявлении септического процесса [6]. Поэтому не теряют актуальность поиск и внедрение в практику новых биомаркеров неонатального сепсиса [7].

На сегодняшний день предложено большое количество потенциальных биомаркеров сепсиса новорожденных [8, 9]. К ним относятся, в частности, цитокины и хемокины (интерлейкины (ИЛ)-6 [10], ИЛ-10 [11], RANTES [12] и др.). К достоинствам клинической оценки цитокинового профиля следует отнести скорость и простоту исполнения (методом иммуноферментного анализа — ИФА), отсутствие субъективного фактора работы оператора и возможность автоматизации, а также относительно низкие экономические затраты. На примере 6 недоношенных новорожденных показано значительное увеличение концентрации ИЛ-6, предшествующее летальному исходу, в результате раннего сепсиса [13]. Метаанализ выявил высокую диагностиче-

скую точность (чувствительность 85%, специфичность 88%) определения уровня ИЛ-6 для диагностики неонатального сепсиса, ассоциированного с преждевременным разрывом плодных оболочек [14]. Продемонстрировано статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 в 5,5 раза, ИЛ-6 в 5,4 раза, ИЛ-18 в 3 раза, фактора некроза опухоли (ФНО) в 3 раза); постулируется возможность их использования в качестве скрининговых маркеров в прогнозе и диагностике перинатальных инфекций у недоношенных детей [15]. Неблагоприятный эффект ИЛ-1 заключается не только в формировании избыточного воспалительного ответа, но и в стимулировании долгосрочных когнитивных нарушений из-за воздействия этого цитокина на гиппокамп [16]. ИЛ-1 опосредует многие осложнения недоношенности, включая бронхолегочную дисплазию и ассоциированную с ней легочную гипертензию, поражение белого вещества головного мозга, ретинопатию, а также инфекционно-септические осложнения [17]. Подтверждена активация экспрессии генетических транскрипционных путей, ответственных за выработку интерферонов, ИЛ-1 и ИЛ-6 при сепсисе новорожденных с поздним началом [18]. ИЛ-6 и ИЛ-8 способны запускать процессы выработки активных форм кислорода, вызывающих тканевое повреждение при неонатальном сепсисе [19]. Так, показана зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и клиническими проявлениями инфекции у новорожденных разного гестационного возраста [20]. Отмечена значимость ИЛ-6 и ФНО для диагностики сепсиса новорожденных (вместе с ИЛ-27, ИЛ-10, СРБ, ПКТ и содержанием лейкоцитов) [21]. Авторы заключают, что для ранней диагностики нозокомиальной инфекции у новорожденных комбинация ИЛ-6 и СРБ превосходит по точности определение ПКТ, а также отмечают хорошие диагностические перспективы полуколичественного определения ИЛ-8 при его низкой чувствительности [22]. Кроме того, исследование цитокинового профиля хорошо зарекомендовало себя при оценке локального воспаления подвздошного пространства трахеи [23], а также динамики септического шока и острого повреждения почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации [24]. Таким образом, получено большое количество свидетельств эффективности определения цитокинов для диагностики сепсиса новорожденных, однако до сих пор не предложен единый подход к решению этой задачи.

Цель исследования — оценить прогностическую ценность профиля цитокинов плазмы крови — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО как биомаркеров сепсиса у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы

Дизайн исследования соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г., одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» на заседании 31 мая 2022 г. Получено информированное добровольное согласие всех участников. Набор пациентов продолжался с июля по декабрь 2023 г. В настоящее проспективное когортное исследование включали новорожденных любого пола в возрасте до 21 дня с массой тела не менее 2 кг с любым сроком гестации. Исследовали кровь находящихся в ОРИТ 46 новорожденных из числа детей, включенных в группы: без признаков инфекционно-септического процесса (контроль) — соответствие критериям включения при отсутствии подтвержденных инфекционно-воспалительных осложнений: дети с синдромом дыхательных расстройств, судорожным синдромом, неонатальной желтухой); с клинически подтвержденным очагом инфекции без генерализации (Очаг инфекции); с сепсисом (соответствие критериям включения при наличии двух клинически подтвержденных очагов инфекции, а также одного из критериев: наличие температурной нестабильности/повышение содержания СРБ/повышение содержания ПКТ/лейкоцитоз/сдвиг лейкоцитарной формулы влево) (Сепсис). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Образцы крови отбирали в 1-й день после поступления, а также на 8-й день у пациентов с инфекционными осложнениями. Оценивали уровень цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО в плазме методом ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия), вычисляя относительное содержание исследуемых цитокинов (относительные единицы люминесценции, relative luminescent units — RLU). Оценивали содержание конвенциональных лабораторных биомаркеров воспалительного процесса — лактата, СРБ, ПКТ, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС) по стандартным методикам. Расчеты выполнены с применением пакета IBM SPSS 21 (IBM Corporation, США).

При выполнении статистической обработки данных сравнивали качественные и количественные показатели в интересующих совокупностях пациентов. Для оценки качественных характеристик вычисляли структурные показатели (доли). Для оценки количественных параметров вычисляли описательные статистики: медиану, 1-й и 3-й квартили. Вычисление квартилей выполнили по методу Джона Тьюки, который предполагает оценку первого квартиля как медианы нижней половины данных и третьего — как медианы верхней половины [25]. Сравнение распределений проводили на основании непараметрического критерия Манна—Уитни для двух независимых групп. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Коэффициент ρ может принимать значения от 0 до 1, и для его интерпретации использована агрегированная шка-

ла Чеддока: степень связи между признаками оценивали как слабую при $\rho \leq 0,33$, как умеренную при $0,33 < \rho \leq 0,66$ и как сильную при $\rho > 0,66$.

Оценку прогностической силы построенных моделей выполняли методом ROC-анализа. ROC-анализ (receiver operating characteristics — операционные характеристики наблюдателя) представляет собой исследовательский инструмент, позволяющий анализировать взаимоотношения чувствительности и специфичности метода исследования в бинарной классификации. Основой данного анализа является построение ROC-кривой, которая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров [26].

Длительность госпитализации исследовали методом анализа Каплана—Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, приближающую реальные значения функции выживаемости для этой задачи. Значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана—Мейера учитывает, что пациенты (наблюдения) выбывают в ходе исследования. Построены средние и медианы длительности госпитализации, а также доверительные интервалы (ДИ) для указанных параметров. Значимость различий показателей длительности госпитализации (проверка равенства распределений) определяли на основании логрангового критерия.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценили влияние гендерного фактора, а также возраста и срока гестации на исследуемые воспалительные биомаркеры. При попарном сопоставлении показателей у мальчиков и девочек контрольной группы различия не выявлены по всем показателям, кроме ПКТ. Уровень ПКТ у девочек оказался выше и составил 0,76—3,11 нг/мл по сравнению с 0,05—0,35 нг/мл у мальчиков ($p=0,010$).

При корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь умеренной силы между возрастом пациентов и уровнем цитокинов ИЛ-6 ($\rho=-0,356$, $p=0,039$), ИЛ-8 ($\rho=-0,353$, $p=0,041$), ИЛ-1 ($\rho=-0,398$, $p=0,026$), а также между возрастом и НЛС ($\rho=-0,364$, $p=0,034$). Выявлено снижение уровня ИЛ-8 в плазме детей старше 3 дней (0,37—1,06 и 0,15—0,42 RLU; $p=0,046$, **рис. 1**); для остальных исследуемых цитокинов у детей контрольной группы статистически значимые различия не выявлены. Кроме того, содержание ИЛ-6 оказалось связано с уровнем лактата ($\rho=0,412$, $p=0,015$), ИЛ-8 ($\rho=0,406$, $p=0,017$) и ИЛ-1 ($\rho=0,529$, $p=0,002$), а уровень ПКТ — с НЛС ($\rho=0,597$, $p=0,001$).

На втором этапе проанализировали уровень обследуемых цитокинов и его динамику у пациентов с очагом инфекции и с течением сепсиса. При прямом сопоставлении

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Параметр	Контроль (n=34)	Очаг инфекции (n=32)	Сепсис (n=7)
Количество мальчиков, n (%)	24 (70,6)	20 (62,5)	5 (71,4)
Возраст, дни	3—7	5—7	4—8
Срок гестации, нед	36—39	36—40	35—38

статистически значимые различия между группами (контроль, Очаг инфекции и Сепсис) не получены как в 1-е, так и на 8-е сутки наблюдения. При анализе динамики уровня цитокинов выявлено, что темп прироста уровня ИЛ-6 при сепсисе находится в диапазоне $(-15,3)–(89,8)\%$, в то время как при наличии инфекционного очага без признаков генерализации показатель составляет $(-24,4)–(-72,8)\%$ ($p=0,027$) (рис. 2). У детей этих групп статистически значимо различались уровни СРБ и ПКТ. Уровень СРБ у детей группы сепсиса составил 2,1–14,5 мг/л, у детей группы локализованного инфекционного очага — 1,0–4,7 мг/л

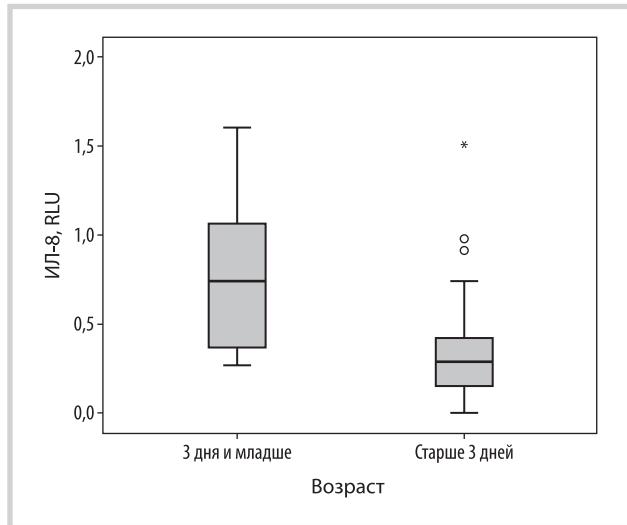


Рис. 1. Уровень ИЛ-8 у новорожденных контрольной группы в зависимости от возраста.

Fig. 1. Serum IL-8 in newborns of the control group.

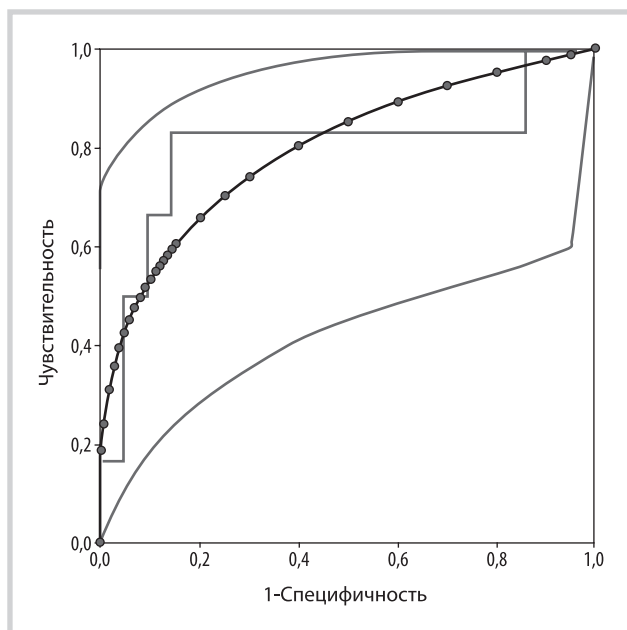


Рис. 3. ROC-кривая для изменения содержания ИЛ-6 в плазме. Показаны эмпирические данные, аппроксимация кривой Лоренца и доверительный интервал [21].

Fig. 3. ROC curve for serum IL-6 changes.

Empirical data, Lorenz curve fitting and confidence interval are shown [21].

($p=0,028$); уровень ПКТ у детей группы сепсиса составил 4,3–32,5 мг/л, у детей группы локализованного инфекционного очага — 0,11–2,4 мг/л ($p=0,001$). Выявлена умеренная значимая корреляция между уровнями СРБ и ПКТ для всех пациентов ($\rho=0,502$, $p<0,001$), в то время как корреляция между СРБ и ПКТ с одной стороны и динамикой ИЛ-6 с другой стороны отсутствует.

С помощью ROC-анализа оценили пороговое значение изменения содержания ИЛ-6, а также вычислили чувствительность и специфичность его определения. Площадь под ROC-кривой составила 0,802 (ДИ 0,549–1,000) ($p=0,027$) (рис. 3); чувствительность теста 83,3%, специфичность 85,7% при точке отсечения 20% (рис. 4). Для СРБ площадь под ROC-кривой составила 0,745 (ДИ 0,589–0,900) ($p=0,036$) и 0,875 (ДИ 0,759–0,991) ($p=0,001$). Чувствительность определения СРБ 57,1%, специфичность 76,8%; чувствительность определения ПКТ 71,4%, специфичность 91,1%.

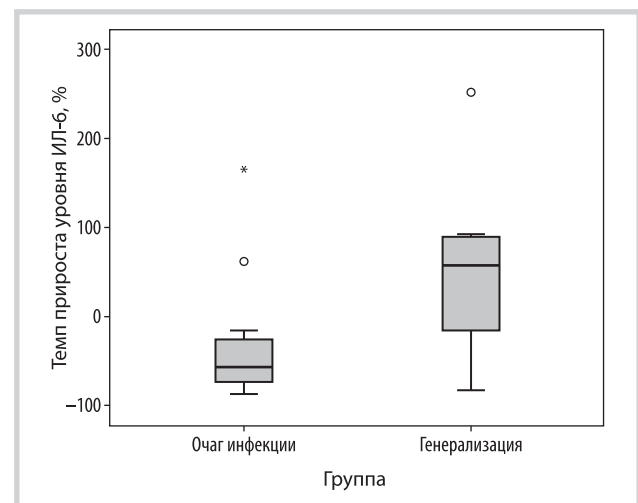


Рис. 2. Темп прироста ИЛ-6 при локализованном очаге инфекции и его генерализации.

Fig. 2. IL-6 increase in patients with localized focus of infection and generalization of process.

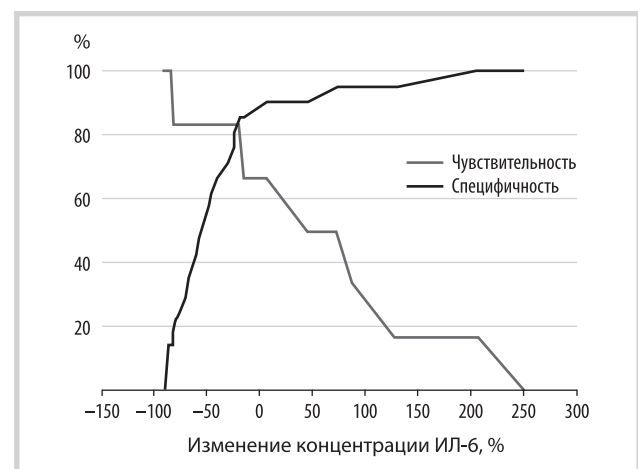


Рис. 4. Чувствительность и специфичность изменения содержания ИЛ-6 в плазме.

Fig. 4. Sensitivity and specificity of serum IL-6 changes.

С целью валидации полученной точки отсечения проанализировали длительность госпитализации пациентов обследуемых групп. Сопоставляли общее количество койко-дней (к/д) и количество к/д в ОРИТ. Длительность госпитализации пациентов обследуемых групп показана в табл. 2 и на рис. 5, 6.

С помощью анализа Каплана—Мейера определили длительность госпитализации пациентов, характеризовавшихся снижением уровня ИЛ-6 ниже порогового значения 20% или недостаточным снижением уровня ИЛ-6. Медиана общей продолжительности госпитализации пациентов этих групп составила соответственно 16 к/д и 36 к/д ($p=0,007$); медиана длительности пребывания в ОРИТ — соответственно 6 к/д и 27 к/д ($p=0,010$) (табл. 3, 4, рис. 7, 8).

Полученные результаты дают основание для клинического применения оценки уровня провоспалительных цитокинов с целью мониторинга инфекционно-септических осложнений у новорожденных. Отсутствие влияния гендерного фактора и срока гестации на уровень исследуемых цитокинов позволяет применять их определение на практике без формирования отдельных референсов для мальчиков и девочек разной степени доношенности. При этом цитокиновый профиль глубоко недоношенных детей необходимо изучить в дальнейшем. Выявленная обратная взаимосвязь между возрастом детей и уровнем ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 может свидетельствовать о повышении уровня этих цитокинов сразу после рождения. Полученные данные о снижении уровня ИЛ-8 в течение первых трех дней

Таблица 2. Длительность госпитализации пациентов

Table 2. Hospital-stay in all groups

Группа	Количество койко-дней					
	общее			в ОРИТ		
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₁	Q ₂	Q ₃
Контроль	8	14	18	1	3	7
Инфекционный очаг	14	17	30	4	6	12
Сепсис	29	37	73	8	10	43

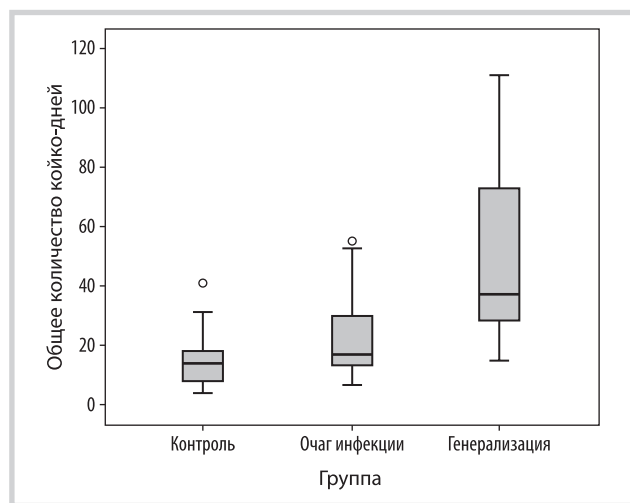


Рис. 5. Общая длительность госпитализации пациентов обследуемых групп.

Fig. 5. Overall hospital-stay in all groups.

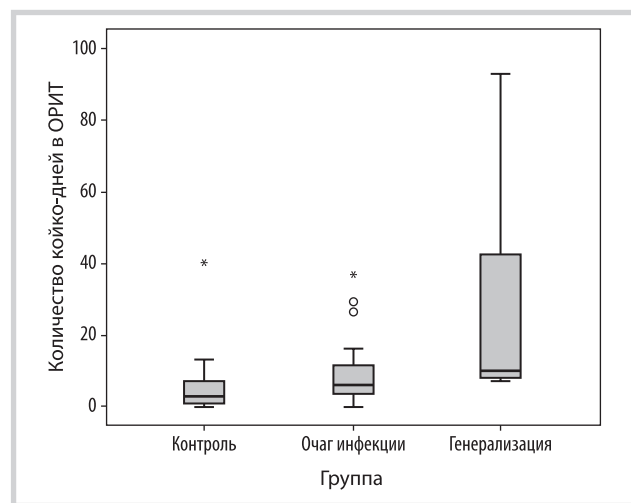


Рис. 6. Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов обследуемых групп.

Fig. 6. ICU-stay in all groups.

Таблица 3. Показатели общей длительности госпитализации в зависимости от уровня ИЛ-6

Table 3. Means and medians of overall hospital-stay

Снижение уровня ИЛ-6	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
На 20% и ниже	20,58	2,51	15,66	25,49	16,00	1,08	13,89	18,11
Недостаточное снижение	49,86	13,91	22,60	77,12	36,00	3,93	28,30	43,70
Всего	28,46	4,75	19,15	37,77	24,00	4,53	15,11	32,89

Таблица 4. Показатели общей длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в зависимости от уровня ИЛ-6
Table 4. Means and medians of ICU-stay

Снижение ИЛ-6	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
На 20% и ниже	7,47	1,50	4,54	10,41	6,00	1,31	3,44	8,56
Недостаточное снижение	32,14	11,91	8,80	55,48	27,00	24,88	0,00	75,76
Всего	14,12	3,89	6,49	21,74	8,00	0,99	6,06	9,94

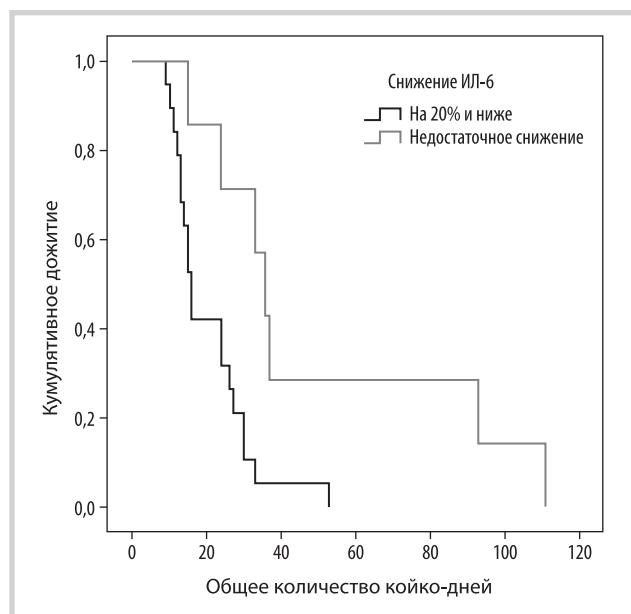


Рис. 7. Кривые Каплана—Мейера для общей продолжительности госпитализации.

Fig. 7. Kaplan-Meier curves for overall hospital-stay.

жизни указывают на необходимость проведения уточняющих исследований у детей в этом возрасте для дальнейшего клинического применения цитокинового профиля. Обнаруженные взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 с одной стороны и уровнем лактата, ИЛ-8 и ИЛ-1 с другой стороны подтверждают ключевую роль ИЛ-6 в развитии воспалительного ответа и обосновывают его применение в качестве биомаркера генерализации инфекции при развитии сепсиса новорожденных. В работе показано, что динамика уровня ИЛ-6 является опережающим индикатором течения инфекционно-септического процесса у новорожденных, причем благоприятным фактором следует считать снижение показателя на 20% и ниже в течение первой недели наблюдения. Неизменный или возрастающий уровень ИЛ-6 в плазме связан с генерализацией инфекции и значительным удлинением сроков пребывания пациента как в ОРИТ, так и в госпитальном отделении. В обследованной совокупности пациентов площадь под ROC-кривой для динамики уровня ИЛ-6 оказалась на промежуточном месте между таковыми для динамики уровней СРБ и ПКТ, причем уровень ПКТ характеризуется наивысшим значением площади под ROC-кривой. Однако диагностическая точность изменения уровня ИЛ-6 находится на первом месте среди об-

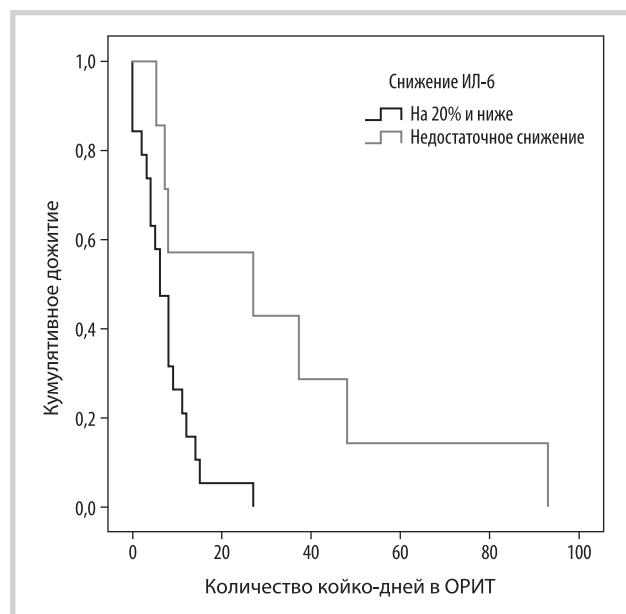


Рис. 8. Кривые Каплана—Мейера для продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Fig. 8. Kaplan-Meier curves for ICU-stay.

суждаемых биомаркеров. Уровень ИЛ-6 рассматривается в качестве возможного биомаркера сепсиса новорожденных многими исследователями. В частности, показано, что сочетанное определение уровней ИЛ-6 и СРБ улучшает точность диагностики неонатального сепсиса с ранним началом, однако изолированный подъем уровня ИЛ-6 не является признаком генерализации инфекции сам по себе [27], что согласуется с нашими данными. К аналогичным выводам пришли авторы, которые предлагают комбинированную оценку уровней СРБ, ПКТ, ИЛ-6 и лейкоцитов для повышения точности диагностики неонатального сепсиса [28]. Полученные данные о прогностической значимости динамики уровня ИЛ-6 к 7-му дню заболевания у новорожденных согласуются с результатами, демонстрирующими диагностическую ценность показателя для работы с сепсисом у взрослых пациентов [29].

Заключение

Проанализированы особенности цитокинового профиля новорожденных без признаков течения воспалительного процесса, а также прогностические возможно-

сти исследования цитокинов для диагностики генерализации воспаления. Показано, что снижение уровня ИЛ-6 более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем в течение недели статистически значимо является благоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о низкой вероятности прогрессии инфекционно-септических осложнений.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Образцов И.В.

Сбор и обработка материала — Черникова Е.А.,

Образцова А.А., Епифанова М.А.

Статистический анализ данных — Образцов И.В.

Написание текста — Образцов И.В.

Редактирование — Жиркова Ю.В.

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины. Грантовое соглашение № 1712-3/22 от 06 апреля 2022 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Дмитриев А.В., Заплатников А.Л. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):140-148. Dmitriev AV, Zaplatnikov AL. Neonatal sepsis: modern diagnostic possibilities. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2022;101(1):140-148. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-1-140-148>
- Gillfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development*. 2017;105:25-33. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002>
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшенисников К.В., Земляной Д.А. Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;3:137-148. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pavlovskaja EYu, Pshenisnikov KV, Zemlyanoy DA. Clinical and laboratory signs of multiple organ dysfunction in newborns with intraamniotic infection: prospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2023;3:137-148. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-137-148>
- Akhmaltdinova L, Kolesnichenko S, Lavrinenko A, Kadyrova I, Avdienko O, Panibratov L. Influence of Pathogen Type on Neonatal Sepsis Biomarkers. *International Journal of Inflammation*. 2021;2021:1009231. <https://doi.org/10.1155/2021/1009231>
- Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Патогенез, прогнозирование и исход синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022;18(6):37-49. Golomidov AV, Grigoriev EV, Moses VG, Moses KB. Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review). *General Reanimatology*. 2022;18(6):37-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-37-49>
- Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *Journal de Pediatria*. 2020;96(Suppl 1):80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.004>
- Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>
- Обедин А.Н., Васильев А.Ю. Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(2):45-49. Obedin AN, Vasiliev AYU. Significance of new markers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(2):45-49. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202102145>
- Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *International Wound Journal*. 2019;16(2):527-533. <https://doi.org/10.1111/iwj.13079>
- Omran A, Sobh H, Abdalla MO, El-Sharkawy S, Rezk AR, Khashana A. Salivary and Serum Interleukin-10, C-Reactive Protein, Mean Platelet Volume, and CRP/MPV Ratio in the Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis in Full-Term Neonates. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:4884537. <https://doi.org/10.1155/2021/4884537>
- Fahmy EM, Kamel NM, Abdelsadik A, Botrous OE, Sheemy MS, Soliman SR, Hodeib MM. Assessment of Interleukin-27 and Chemokine RANTES as Biomarkers for Early Onset Neonatal Sepsis. *The Egyptian Journal of Immunology*. 2020;27(1):9-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180383/>
- Kobayashi T, Iwatani S, Hirata A, Yamamoto M, Yoshimoto S. Rapid changes in serum IL-6 levels in preterm newborns with Gram-negative early-onset sepsis. *Cytokine*. 2021;138:155371. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155371>
- Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(47):e13146. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013146>
- Рагимова Н.Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4:8-18. Ragimova N.D. Complex assessment of premature newborn infants with perinatal infections. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;4:8-18. (In Russ.).
- Zhang D, Yang Y, Yang Y, Liu J, Zhu T, Huang H, Zhou C. Severe inflammation in new-borns induces long-term cognitive impairment by activation of IL-1 β /KCC2 signaling during early development. *BMC Medicine*. 2022;20(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02434-w>
- Green EA, Garrick SP, Peterson B, Berger PJ, Galinsky R, Hunt RW, Cho SX, Bourke JE, Nold MF, Nold-Petry CA. The Role of the Interleukin-1 Family in Complications of Prematurity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2795. <https://doi.org/10.3390/ijms24032795>
- Ng S, Strunk T, Lee AH, Gill EE, Falsafi R, Woodman T, Hibbert J, Hancock REW, Currie A. Whole blood transcriptional responses of very preterm infants during late-onset sepsis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233841>
- Poggi C, Dani C. Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:9390140. <https://doi.org/10.1155/2018/9390140>
- Керимова Н.Т. Биохимические особенности, современные лабораторные прогностические критерии неонатального сепсиса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021;7:22-26. Kerimova NT. Biochemical features as modern laboratory prognostic criteria for neonatal sepsis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2021;7:22-26. (In Russ.).
- Wu L, Li J, Ping L, Zhang X, Zhai L, Li Y, Zhang R. Diagnostic Value of Inflammatory Markers and Cytokines in Neonatal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2022;2022:4143101. <https://doi.org/10.1155/2022/4143101>
- Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S, Lavaux T, Ratomponirina C, Labenne M, Astruc D, Severac F, Gouyon JB, Kuhn P. Early Inflammatory Markers for

- the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Neonates: The Nosodiag Study. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:346. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00346>
23. Дунц П.В., Ли О.Е., Шуматов В.Б. Оценка показателей клеточных медиаторов локального воспаления подвязочного пространства трахеи при эндотрахеальной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:38-42.
Dunts PV, Li OE, Shumatov VB. Analysis of cellular mediators of local inflammation of subglottic space using endotracheal anesthesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2019;4:38-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904138>
24. Ким Т.Г., Проценко Д.Н., Магомедов М.А., Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. Динамика уровня активности эндотоксина и концентрации цитокинов в крови у пациентов с септическим шоком и острым повреждением почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;5:36-45.
Kim TG, Protsenko DN, Magomedov MA, Zakharov MV, Marukhov AV, Chubchenko NV. Dynamics of endotoxin activity and cytokine concentration in patients with septic shock and acute kidney injury undergoing various methods of extracorporeal detoxification. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;5:36-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202205136>
25. Тьюки Дж. *Анализ результатов наблюдений. Разведочный анализ*. М.: Мир; 1981.
Tukey JW. *Exploratory data analysis*. M.: Mir; 1981. (In Russ.).
26. *ROC analysis: web-based calculator for ROC curves*. Baltimore: Johns Hopkins University. Accessed February 26, 2023. <https://www.jrocfite.org>
27. Schleier M, Lubig J, Kehl S, Hébert S, Woelfle J, van der Donk A, Bär A, Reutter H, Hepp T, Morhart P. Diagnostic Utility of Interleukin-6 in Early-Onset Sepsis among Term Newborns: Impact of Maternal Risk Factors and CRP Evaluation. *Children*. 2023;11(1):53. <https://doi.org/10.3390/children11010053>
28. An X, Zhang X, Shang Guan Y. Application of PCT, IL-6, CRP, and WBC for Diagnosing Neonatal Sepsis. *Clinical Laboratory*. 2023;69(8):10.7754/Clin.Lab.2022.220737. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220737>
29. Li X, Yin Z, Yan W, Wang M, Xue L, Zhou Q, Sun Y. Baseline red blood cell distribution width and perforin, dynamic levels of interleukin 6 and lactate are predictors of mortality in patients with sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023;37(3):e24838. <https://doi.org/10.1002/jcla.24838>

Поступила 15.08.2023

Received 15.08.2023

Принята к печати 30.01.2024

Accepted 30.01.2024

Роль генного полиморфизма в нарушениях системы гемостаза у пациентов детского возраста, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам

© Н.Б. КАРАХАЛИС

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия; КубГМУ кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Частота тромботических осложнений в популяции пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца заметно выше по сравнению со здоровым контролем. Известными факторами риска нарушений системы коагуляции являются сердечная недостаточность, хроническая гипоксемия, а также наследственная предрасположенность.

Цель исследования. Изучить распространенность полиморфизма генов системы гемостаза и роль этого полиморфизма в реализации тромботических событий у пациентов детского возраста, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование «случай — контроль» включены 179 пациентов, подвергнутых кардиохирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения. Тромботические события (ТС) зарегистрированы у 42 (23,46%) пациентов, составивших исследуемую группу. Изучали полиморфизм генов *F2_20210_G>A*, *F5_1691_G>A*, *F7_10976_G>A*, *FGF_455_G>A*, *ITGA2_807_C>T*, *ITGB3_1565_T>C*, *PAI-1*. Определяли концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Проводили мониторинг тромботических событий, оцениваемых в виде изменения цвета, отечности конечности, дисфункции установленного катетера, верификации тромбоза в системе верхней и/или нижней полой вены или же изменения скорости кровотока при выполнении ежедневной доплерометрии.

Результаты. Концентрация PAI-1 у пациентов группы ТС составила $44,99 \pm 14,52$ нг/мл, тогда у пациентов контрольной группы (без ТС) — $25,93 \pm 16,02$ нг/мл ($p=0,0001$; $R=0,47$). Частота гетерозиготных мутаций *F7_10976_G>A* у пациентов группы с верифицированными ТС составила 41,07%, без ТС — 21,14% ($R=0,207$). Ранговые корреляции Спирмена в отношении вероятности наступления ТС для *F13* установлены на низких значениях ($R=-0,047$), *ITGA2* — $R=-0,055$, *ITGB3* — $R=-0,187$.

Заключение. Результаты анализа открывают очевидные перспективы для дальнейших исследований, направленных на изучение причин возникновения тромботических событий и частоты их реализации в соответствии с генетической предрасположенностью и прочими факторами риска в популяции пациентов неонатального и раннего детского возраста с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: тромботические события, полиморфизм генов, врожденные пороки сердца, факторы риска.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Карахалис Н.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6266-4799>

Автор, ответственный за переписку: Карахалис Н.Б. — e-mail: karakhalis@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карахалис Н.Б. Роль генного полиморфизма в нарушениях системы гемостаза у пациентов детского возраста, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:43–48. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403143>

The role of gene polymorphism in hemostatic disorders in children undergoing cardiac surgery

© N.B. KARAKHALIS

Research Institute-Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Thrombotic complications are more common in pediatric patients with congenital heart disease compared to healthy ones. Heart failure, chronic hypoxia and hereditary predisposition are risk factors of coagulation disorders.

Objective. To evaluate the prevalence of hemostasis gene polymorphism and their role in thrombotic events in children undergoing cardiac surgery.

Material and methods. A prospective single center case-controlled study included 179 pediatric patients after on-pump cardiac surgery. Thrombotic events occurred in 42 patients (the main group). Polymorphism of genes *F2_20210_G>A*, *F5_1691_G>A*, *F7_10976_G>A*, *FGF_455_G>A*, *ITGA2_807_C>T*, *ITGB3_1565_T>C*, *PAI-1* was investigated. Serum concentration of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) was estimated. We analyzed thrombotic events considering color changes, limb swelling, catheter dysfunction and clot verification in vena cava system, as well as blood flow velocity changes according to Doppler ultrasound data.

Results. Serum PAI-1 concentrations were 44.99 ± 14.52 ng/ml and 25.93 ± 16.02 ng/ml, respectively ($p=0.0001$; $R=0.47$). Inci-

dence of heterogeneous mutations *F7_10976_G>A* was 41.07% and 21.14%, respectively ($R=0.207$). The Spearman's rank correlations with regards to probability of thrombotic events for *F13* were low ($R=-0.047$), *ITGA2* — $R=-0.055$, *ITGB3* — $R=-0.187$.

Conclusion. Analysis provides obvious prospects for further research of causes of thrombotic events and their incidence in accordance with genetic predisposition and other risk factors in neonatal and pediatric patients with congenital heart disease.

Keywords: thrombotic events, gene polymorphism, congenital heart disease, risk factors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Karakhalis N.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6266-4799>

Corresponding author: Karakhalis N.B. — e.mail: karakhalis@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karakhalis N.B. The role of gene polymorphism in hemostatic disorders in children undergoing cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:43–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403143>

Введение

Распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) весьма вариабельна: согласно данным литературы, она колеблется от 0,6 до 9,4 на 1000 рожденных живыми [1]. Гетерогенность частоты выявления аномалий сердечно-сосудистой системы в различных географических регионах сопряжена с социально-экономическими условиями, уровнем пренатальной диагностики, доступности высокотехнологичной специализированной помощи [1]. Этиология ВПС, как и ассоциированных с ними осложнений, носит многофакторный характер, включающий в том числе генные нарушения, ответственные как за органогенез, так и за патофизиологические изменения у данной обширной популяции пациентов [2, 3]. Генетически детерминированные изменения системы гемостаза могут быть факторами риска развития тромботических событий (ТС) [4], клинические последствия которых в популяции пациентов с ВПС в условиях измененной физиологии приобретают особую значимость [5].

Согласно данным литературы, частота ТС в популяции пациентов с ВПС значительно выше по сравнению со здоровым контролем [5]. Из верифицированных факторов риска особое место отводится сердечной недостаточности, хронической гипоксемии как основным патогенетическим механизмам развития ТС [6, 7]. Кроме того, периоперационное использование гепарина рассматривается как фактор риска гепаринорезистентности в силу связывания комплекса «гепарин — антитромбин» и, как следствие, повышения тромбообразования [7].

Цель исследования — изучить распространенность полиморфизма генов системы гемостаза и роль этого полиморфизма в реализации тромботических событий у пациентов детского возраста, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование «случай — контроль» включены 179 пациентов, подвергнутых кардиохирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения (ИК) в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» в 2022 г.

Все пациенты разделены на две группы по критерию наличия или отсутствия ТС. В группу с верифицированными ТС включены 42 пациента. В контрольную группу вошли 137 пациентов без тромботических событий. Основные характеристики клинических групп приведены в табл. 1.

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции по определению мутаций в генах *F2_20210_G>A* (коагуляционный фактор II — протромбин), *F5_1691_G>A* (фактор V, фактор Лейдена), *F7_10976_G>A* (фактор VII), *F13_G>T* (фактор XIII), *FGB_455_G>A* (фибриноген), *ITGA2_807_C>T* (интегрин альфа-2), *ITGB3_1565_T>C* (тромбоцитарный рецептор фибриногена), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена 1). Определяли концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).

Проведен мониторинг тромботических событий, оцениваемых нами в виде изменения цвета, отечности конечности, дисфункции установленного катетера, верификации тромбоза в системе верхней и/или нижней полой вены или же изменения скорости кровотока при выполнении ежедневной доплерометрии с применением ультразвуковой диагностической системы CX50 (Philips Ultrasound, Inc., США).

Для интраоперационной гепаринизации использовали раствор нефракционированного гепарина сульфата в соответствии с вес-ассоциированным протоколом (300 ед. на 1 кг массы тела) с повторным его введением каждые 30–120 мин для достижения целевых значений активированного времени свертывания >480 с (использовали портативный коагулометрический анализатор Nemochron Junior, Accriva Diagnostics, Inc., США).

ИК осуществлялось с расчетной производительностью 3,0–2,8 л/мин/м² (200–150 мл на 1 кг массы тела в минуту) с помощью аппарата искусственного кровообращения Stöckert S5 (LivaNova Deutschland GmbH, Германия).

Согласно протоколу, принятому в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского», все пациенты с установленными венозными и/или артериальными катетерами получали антитромботическую профилактику. Во все промысловые растворы линий мониторинга высокого давления добавляли раствор гепарина сульфата (4 Ед/мл). Такое же количество раствора гепарина добавляли и в раствор парентерального питания. Периоперационная профилактика тромботических осложнений осуществлялась в соответствии с принятыми клиническими протоколами и международными рекомендациями [8].

Оценка гемодинамического статуса пациента в периоперационном периоде проводилась путем мониторинга электрокардиографии, артериального давления, центрального венозного давления, центральной и периферической температуры, оценки кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови, эхокардиографии. В отдельных случаях инвазивный мониторинг расширяли и проводили регистрацию уровня давления в левом предсердии и в ле-

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических групп
Table 1. Characteristics of clinical groups

Параметр	Группа		p
	ТС (n=42)	Без ТС (n=137)	
Масса тела, кг	5,33±3,17 4 2,2; 19 [3,4; 6,1]	6,72±3,15 6,25 2,4; 24 [4,19; 8,5]	<0,05
Рост, см	60,86,73±13,93 55 46; 110 [52; 69]	66,61±13,17 66,0 46; 134 [56; 72,5]	<0,05
ИМТ, кг/м ²	13,41±2,04 13,22 9,92; 22,68 [12,35; 14,4]	14,49±2,26 14,29 9,22; 24,57 [13,18; 16,08]	0,05
Время ИК, мин	134±56 138 42,3; 183 [63,5; 125,5]	145±52 149 44,5; 192,5 [62; 128,5]	0,75
Время ишемии, мин	109±51 102 35; 157 [38,5; 132,5]	112±43 104 34; 165 [45; 139]	0,68
Sat _a O ₂ , %	82,51±13,75 85,9 32; 99,9 [74; 95,1]	90,32±9,95 94,4 62,9; 99,7 [84,95; 97,5]	<0,05

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me, значений min, max [25%; 75%]. ТС — тромботические события; ИМТ — индекс массы тела; ИК — искусственное кровообращение.

гочной артерии. К критериям сердечной недостаточности отнесены: сниженная или нарушенная контрактильная функция, необходимость периоперационного использования инотропной терапии, проведение терапии сердечными гликозидами, мочегонными средствами, использование дилататоров малого и большого круга кровообращения (таких как iNO, ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Для оценки распределения значений категориальных характеристик в группах использовали частотный анализ. Проверка закона распределения количественных характеристик клинических групп с применением критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона установила их несоответствие нормальному распределению ($p < 0,05$), поэтому для их сравнения в группах применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционные связи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Использован общепринятый порог уровня статистической значимости $p = 0,05$. Для обработки данных и достижения поставленной цели рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (m) (далее в записи использована форма $M \pm m$), рассчитывали также медиану (Me), минимальное (min) и максимальное (max) значения, нижний и верхний квартили (обозначены квадратными скобками) [9].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» (протокол от 21.01.2022 №7/2022).

Таблица 2. Доля пациентов с верифицированным полиморфизмом генов

Table 2. Proportion of patients with verified gene polymorphism

Ген	Тип полиморфизма	Число пациентов, n (%)
<i>F2_20210_G>A</i>	G/G гомозигота	179 (100)
	G/A гетерозигота	0 (0)
<i>F5_1691_G>A</i>	G/G гомозигота	179 (100)
	G/A гетерозигота	0 (0)
<i>F7_10976_G>A</i>	G/G гомозигота	130 (72,63)
	G/A гетерозигота	49 (27,37)
<i>F13_G>T</i>	A/A гомозигота	0 (0)
	G/G гомозигота	149 (83,24)
	G/T гетерозигота	27 (15,08)
<i>FGB_455_G>A</i>	T/T гомозигота	3 (1,68)
	G/G гомозигота	75 (41,9)
	G/A гетерозигота	69 (38,55)
	A/A гомозигота	35 (19,55)
<i>ITGA2_807_C>T</i>	C/C гомозигота	44 (24,58)
	C/T гетерозигота	111 (62,01)
	T/T гомозигота	24 (13,41)
<i>ITGB3_1565_T>C</i>	T/T гомозигота	125 (69,83)
	T/C гетерозигота	54 (30,17)
	C/C гомозигота	0 (0)
<i>PAI-1</i>	5G/5G гомозигота	54 (30,17)
	5G/4G гетерозигота	107 (59,78)
	4G/4G гомозигота	18 (10,05)

Результаты и обсуждение

Данные анализа полиморфизма генов, контролирующих факторы свертывания и тромбоцитарное звено гемостаза, и установленная частота мутаций генов представлены в **табл. 2**. Случаи полиморфизма генов, контролирующих II (*F2_20210_G>A*) и V (*F5_1691_G>A*) факторы, не зарегистрированы, что свидетельствует о невысоком риске тромбофилий в анализируемой выборке пациентов с ВПС [10].

Гетерозиготная мутация в гене *F7_10976_G>A* отмечена у 49 (27,37%) пациентов представленной выборки. Обращают на себя внимание гомозиготная T/T мутация у 3 (1,68%) пациентов и гетерозиготная мутация G/T у 27 (15,08%) пациентов при анализе полиморфизма гена фактора XIII (*F13_G>T*). В гене *FGB_455_G>A* гетерозиготная мутация выявлена у 69 (38,55%) пациентов, а гомозиготная мутация зарегистрирована у 35 (19,55%) пациентов.

Гетерозиготная мутация в гене *ITGA2_807_C>T* верифицирована у 111 (62,01%) пациентов, а гомозиготная мутация — у 24 (13,41%) пациентов. В локусе другого фактора, контролирующего тромбоцитарное звено гемостаза, *ITGB3_1565_T>C*, гетерозиготная мутация отмечена у 54 (30,17%) пациентов, а гомозиготных T/T мутаций не выявлено.

В локусе, ответственном за экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), гетерозиготная мутация верифицирована у 107 (59,78%) пациентов, тогда как гомозиготная мутация — у 18 (10,05%) пациентов.

ТС зарегистрированы у 42 (23,46%) пациентов из общего числа включенных в исследование. При этом обраща-

ет на себя внимание, что пациенты группы ТС характеризуются меньшей массой тела, меньшим ИМТ (см. табл. 1). Кроме того, отмечено, что ТС регистрировались чаще у пациентов с хронической гипоксемией, что подтверждается ранее проведенными нами исследованиями, позволившими идентифицировать латентные факторы риска, сопряженные с сердечной недостаточностью, физиологией единственного желудочка сердца и хронической гипоксемией, характерной для обширной группы ВПС [8, 11]. Так, в настоящем исследовании показано, что частота сердечной недостаточности в группе пациентов с верифицированными ТС составила 57,86%, тогда в группе пациентов без ТС — 42,14%. Проведенный анализ позволил установить умеренную корреляционную связь сердечной недостаточности и вероятности наступления тромботических событий ($R=0,306$) (табл. 3).

Концентрация PAI-1 у пациентов группы ТС составила $44,99 \pm 14,52$ нг/мл, тогда как у пациентов контрольной группы — $25,93 \pm 16,02$ нг/мл ($p=0,0001$) (рис. 1). Значимые ($p < 0,05$) ранговые корреляции Спирмена в отношении концентрации PAI-1 в группе с верифицированными ТС составили $R=0,47$ (см. табл. 3).

Анализ полиморфизма генов, ответственных за экспрессию факторов свертывания, позволил провести сравнение в исследуемой и контрольной группах. Обращает на себя внимание, что частота гетерозиготной мутации в гене *F7_10976_G>A* в группе с верифицированными ТС составила 41,07%, тогда как в группе без ТС — 21,14% (рис. 2). Известно, что мутация в данном локусе сопряжена со снижением уровня фактора FVII и сокращением рисков развития тромбозов [12, 13]. Умеренные ранговые корреляции Спирмена ($R=0,207$) (см. табл. 3) говорят о роли гетерозиготных мутаций в локусе *F7_10976_G>A*, что в большей степени свидетельствует о существовании некой равновесной системы, компенсирующей изменения коагуляционного и антикоагуляционного профиля.

Гетерозиготная мутация *C/T* в гене *ITGA2_807_C>T* отмечена у 55,36% пациентов группы ТС, а гомозиготная му-

тация *C/C* — у 35,71% пациентов группы ТС. Гомозигота *T/T* верифицирована в 8,93% случаев. Из пациентов без ТС 65,04% имели гетерозиготную мутацию *C/T*, 15,45% — гомозиготную мутацию *T/T*, тогда как гомозигота *C/C* была у 19,51% больных (рис. 3). Известно, что наличие мутации *807_C>T* в гене *ITGA2* может значительно повышать скорость адгезии и агрегации тромбоцитов [14].

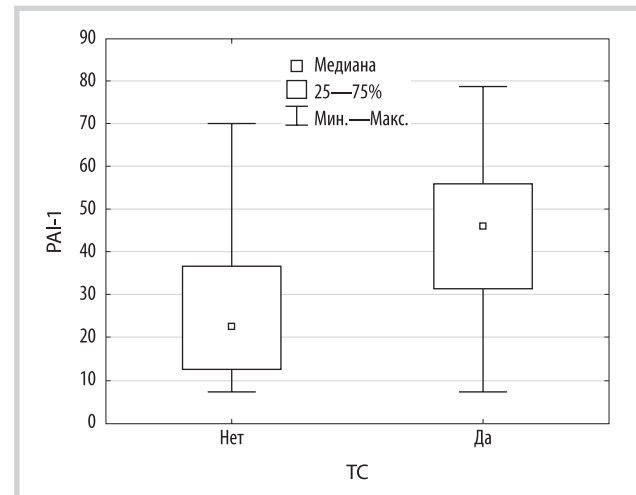


Рис. 1. Диаграмма размаха концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) в клинических группах.

Fig. 1. Serum plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in all groups.

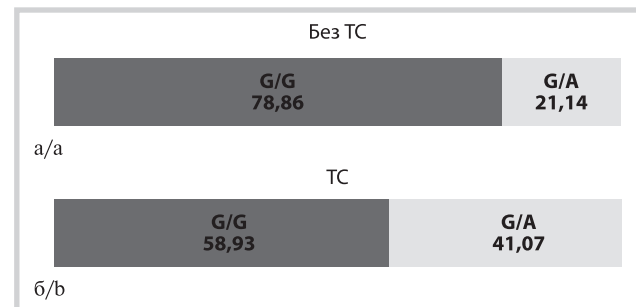


Рис. 2. Частота мутаций в локусе *F7_10976_G>A* в клинических группах.

На рис. 2–5: а — пациенты без тромботических событий; б — пациенты с тромботическими событиями.

Fig. 2. Incidence of mutations in the *F7_10976_G>A* locus.

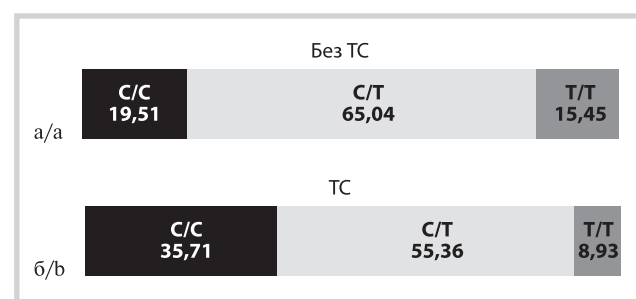


Рис. 3. Частота мутаций в локусе *ITGA2_807_C>T* в клинических группах.

Fig. 3. Incidence of mutations in the *ITGA2_807_C>T* locus.

Таблица 3. Корреляционные связи показателей в клинических группах в отношении тромботических событий

Table 3. Correlations of indicators in clinical groups regarding thrombotic events

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена
Масса тела	-0,278
Рост	-0,257
ИМТ	-0,250
Sat _a O ₂	-0,341
Сердечная недостаточность	0,306
<i>F7_10976_G>A</i>	0,207
<i>F13_G>T</i>	-0,047
<i>FGB_455_G>A</i>	0,063
<i>ITGA2_807_C>T</i>	-0,055
<i>ITGB3_1565_T>C</i>	-0,187
<i>PAI-1</i>	-0,257
<i>PAI-1</i> , концентрация	0,470

Примечание. Отмеченные корреляции значимы ($p < 0,05$). ИМТ — индекс массы тела.

Согласно данным литературы, ген субъединицы $\beta 3$ интегрин (ITGB3) ассоциирован с риском развития тромбозов [15]. В нашем исследовании гетерозиготная мутация в локусе фактора, контролирующего тромбоцитарное звено гемостаза *ITGB3_1565_T>C*, отмечена у 31,96% пациентов группы ТС, что в 2 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы. При этом гомозиготные мутации не верифицированы у пациентов анализируемых клинических групп.

Мутации в локусе, ответственном за экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), являются наиболее часто выявляемыми в общей популяции пациентов с установленными факторами риска тромбозов [16], что также подтверждено настоящим исследованием. Так, гетерозиготная мутация 5G/4G отмечена у 73,21% пациентов группы с верифицированными ТС, гомозиготная мутация 4G/4G — у 17,86% пациентов (рис. 4).

Частота гетерозиготных мутаций в локусе *F13_G>T* составила 17,89% у пациентов группы без ТС, а доля гомозиготных изменений — 0,81%, тогда как у пациентов группы ТС частота гетерозиготных мутаций была ниже — 10,71%, а частота гомозиготных мутаций была сравнительно выше — 3,57% (рис. 5). Ранговые корреляции Спирмена в отношении вероятности наступления ТС для *F13_G>T* установлены на низких значениях ($R = -0,047$).

Заключение

Данные, представленные в настоящем исследовании, подтверждают тот факт, что тромботические события являются частым осложнением периоперационного периода у пациентов с врожденными пороками сердца, подвергнутых кардиохирургической коррекции. Верификация дополнительных факторов риска, наследственной предрасположенности для реализации тромботических осложнений является особо актуальной в отношении пациентов с гемодинамической коррекцией при сложных структурно-функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы.

Проведенный нами анализ выявил роль концентрации PAI-1 в реализации тромботических событий, а также высокую частоту гетерозиготных и гомозиготных мутаций в локусе, ответственном за экспрессию PAI-1. Нами установлена большая частота гетерозиготных мутаций гена субъединицы ITGB3, в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Верифицирована высокая частота гетерози-

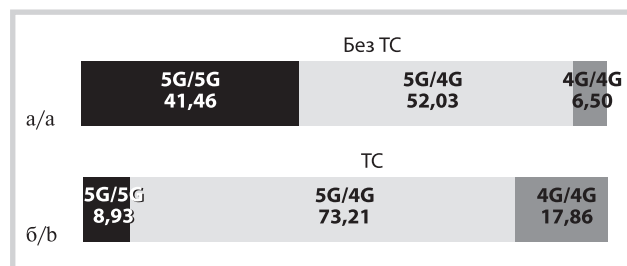


Рис. 4. Частота (%) мутаций в локусе *PAI-1* в клинических группах.
Fig. 4. Incidence (%) of mutations in the *PAI-1* locus.

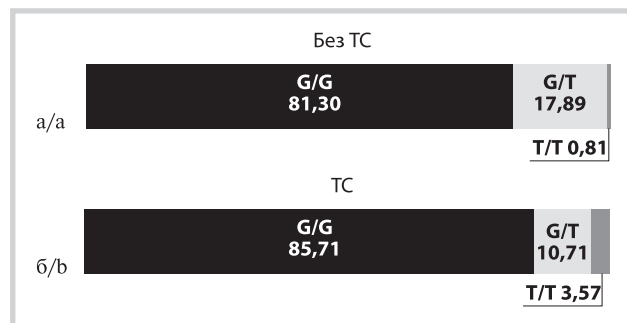


Рис. 5. Частота (%) мутаций в локусе *F13_G>T* в клинических группах.
Fig. 5. Incidence (%) of mutations in the *F13_G>T* locus.

готной мутации 807_C>T в гене *ITGA2*, что может способствовать повышению скорости адгезии и агрегации тромбоцитов. Говоря о вероятных механизмах возникновения полиморфизма в указанных аллелях генов, следует указать на роль гипоксии как универсального патогенетического механизма. Это открывает перспективы для дальнейших исследований, направленных на изучение причин возникновения тромботических событий и частоты их реализации в соответствии с генетической предрасположенностью и прочими факторами риска в популяции пациентов неонатального и раннего детского возраста с врожденными пороками сердца.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(2):455–463. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
- Wang G, Wang B, Yang P. Epigenetics in congenital heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e025163. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025163>
- Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Congenital heart disease: prenatal diagnosis and genetic associations. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2019;74(8):497–503. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000702>
- Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):49–61. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677840>
- Abdelghani E, Cua CL, Giver J, Rodriguez V. Thrombosis prevention and anticoagulation management in the pediatric patient with congenital heart disease. *Cardiology and Therapy*. 2021;10(2):325–348. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00228-4>
- Calzada-Dávila M, Calvo-Anguiano G, Martínez-de-Villarreal LE, Lugo-Trampe JJ, González-Peña SM, Ancer-Rodríguez PR, Hernández-Almaguer MD, Campos-Acevedo LD. Congenital heart diseases: genetic risk variants and their methylation status. *Genes*. 2022;13(11):2115. <https://doi.org/10.3390/genes13112115>
- Карахалис Н.Б. Эффективность интраоперационной гепаринизации у пациентов с врожденными пороками сердца возможные факторы риска гепаринорезистентности. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;64(1):86–93.

- Karakhalis NB. Effectiveness of intraoperative heparinization in patients with congenital heart disease: possible risk factors of heparin resistance. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2022;64(1):86-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2022-64-1-86-93>
8. Карахалис Н.Б., Карахалис М.Н. Факторы риска тромботических осложнений и антитромботическая терапия кардиохирургических пациентов детского возраста. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):81-91. Karakhalis NB, Karakhalis MN. Risk factors of thrombotic complications and antithrombotic therapy in paediatric cardiosurgical patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):81-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.9>
9. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. М.: Бином; 2010. Khalafyan AA. *STATISTICA 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostej*. М.: Binom; 2010. (In Russ.).
10. Цыганков А.Е., Александрович Ю.С., Лекманов А.У., Афуков И.И., Горохов Д.В., Костомарова Е.А. Профилактика тромботических осложнений у детей в критическом состоянии. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;2:84-92. Tsygankov AE, Aleksandrovich YuS, Lekmanov AU, Afukov II, Gorokhov DV, Kostomarova EA. Prevention of thrombotic complication in critically ill children. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;2:84-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302184>
11. Attard C, Huang J, Monagle P, Ignjatovic V. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. *Thrombosis Research*. 2018;172:204-213. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.04.011>
12. Bernardi F, Mariani G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. *Haematologica*. 2021;106(2):351-362. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.248542>
13. Donati MB, Zito F, Castelnovo AD, Iacoviello L. Genes, coagulation and cardiac risk. *Journal of Human Hypertension*. 2000;14(6):369-372. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001021>
14. da Silva GF, Lopes BM, Moser V, Ferreira LF. Impact of pharmacogenetics on aspirin resistance: A systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023;81(1):62-73. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758445>
15. Gabriele S, Canali M, Lintas C, Sacco R, Tirindelli MC, Ricciardello A, Persico AM. Evidence that ITGB3 promoter variants increase serotonin blood levels by regulating platelet serotonin transporter trafficking. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(7):1153-1161. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy421>
16. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3169. <https://doi.org/10.3390/ijms24043169>

Поступила 03.10.2023

Received 03.10.2023

Принята к печати 19.01.2024

Accepted 19.01.2024

Промежуточный анализ данных и преждевременное завершение исследований эффективности: рекомендации и практическое руководство по множественному тестированию основной гипотезы исследования

© Л.Б. БЕРИКАШВИЛИ, П.А. ПОЛЯКОВ, М.Я. ЯДГАРОВ, В.В. ЛИХВАНЦЕВ

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обсудить основы группового последовательного дизайна (ГПД) как вида адаптивного дизайна и составить рекомендации по его применению в клинических исследованиях эффективности (superiority trial) с четким описанием методологии при множественном тестировании основной гипотезы (первичной конечной точки).

Материал и методы. Проведен обзор литературы с использованием баз данных Web of Science, PubMed и Cochrane, а также изучен пакет gsDesign языка программирования R.

Результаты. Представлены преимущества и недостатки ГПД, определены основания для его использования, составлены четкие рекомендации по применению, описаны принципы интерпретации результатов и приведены ссылки на методические рекомендации.

Заключение. Проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований в настоящее время является неотъемлемой частью медицинской науки. Возможность преждевременного завершения исследования позволяет не только экономить научные и временные ресурсы, но и предотвращать вероятное негативное воздействие исследуемых вмешательств на здоровье пациентов. Предоставленные медицинскому сообществу рекомендации и принципы интерпретации результатов способны улучшить подходы к работе исследователей с данным видом адаптивного дизайна исследований эффективности при множественном тестировании основной гипотезы исследования (первичной конечной точки).

Ключевые слова: преждевременное завершение клинических испытаний, дизайн исследования, объем выборки, статистическая интерпретация данных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Берикашвили Л.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Поляков П.А. — <https://orcid.org/0009-0009-6185-349X>

Ядгаров М.Я. — <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Лихванцев В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

Автор, ответственный за переписку: Берикашвили Л.Б. — e-mail: levan.berikashvili@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Берикашвили Л.Б., Поляков П.А., Ядгаров М.Я., Лихванцев В.В. Промежуточный анализ данных и преждевременное завершение исследований эффективности: рекомендации и практическое руководство по множественному тестированию основной гипотезы исследования. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:49–57. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403149>

Interim data analysis and premature termination in superiority trials: a comprehensive guide and recommendations for multiple testing of the primary study hypothesis

© L.B. BERIKASHVILI, P.A. POLYAKOV, M.YA. YADGAROV, V.V. LIKHVANTSEV

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

ABSTRACT

Objective. To elucidate the core principles of group sequential design (GSD) and adaptive design variant, and to offer well-grounded recommendations for its implementation in clinical superiority trials.

Material and methods. We reviewed the literature data in the Web of Science, PubMed and Cochrane Library databases. Furthermore, the capabilities of the gsDesign package in the R programming environment were examined to enhance the analysis.

Results. We highlighted the advantages and limitations of GSD, ideal usage scenarios and clear practical guidelines. We also gave the insights on result interpretation and methodological guidelines.

Conclusion. Large randomized controlled trials are a cornerstone of contemporary medical research. Premature termination of the study not only conserves valuable scientific resources and time but also mitigates the risk of adverse effects on patient health. The guidelines and data interpretation principles can improve the approaches to work with this adaptive design of superiority trials when testing the main study hypothesis (primary endpoint).

Keywords: premature termination of clinical trials, study design, sample size, data interpretation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Berikashvili L.B. — <https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>Polyakov P.A. — <https://orcid.org/0009-0009-6185-349X>Yadgarov M.Ya. — <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>Likhvantsev V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>**Corresponding author:** Berikashvili L.B. — e-mail: levan.berikashvili@mail.ru**TO CITE THIS ARTICLE:**

Berikashvili LB, Polyakov PA, Yadgarov MYa, Likhvantsev VV. Interim data analysis and premature termination in superiority trials: a comprehensive guide and recommendations for multiple testing of the primary study hypothesis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:49–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403149>

Введение

Основополагающая роль в доказательной медицине принадлежит рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), цель которых — оценка эффективности и безопасности изучаемого вмешательства [1, 2]. Любое РКИ должно быть проведено в соответствии с заранее подготовленным протоколом, которому необходимо неукоснительно следовать в течение всего периода проведения исследования. Соблюдение рекомендаций SPIRIT 2013 [3], определяющих стандартные пункты протокола клинического исследования, повышает его качество, прозрачность и полноту [4]. Одним из важнейших пунктов рекомендаций SPIRIT является указание наличия или отсутствия изменения процесса исследования, а также представление правил принятия решений относительно дальнейшего проведения клинического исследования на основании результатов промежуточных анализов. Данный пункт определяет, какой дизайн имеет исследование: фиксированный или адаптивный, последний предполагает возможность внесения изменений в процессе проведения исследования. Одним из видов адаптивного дизайна является групповой последовательный дизайн (ГПД), позволяющий на основании результатов промежуточных анализов прекратить исследование до набора рассчитанного объема выборки. Другими словами, если исследователи планируют проведение промежуточных анализов данных в ходе выполнения клинического исследования, им необходимо определить дизайн клинического исследования как групповой последовательный и придерживаться правил работы в рамках выбранного дизайна.

Цель исследования — обсудить основы ГПД как вида адаптивного дизайна и составить рекомендации по его применению в клинических исследованиях эффективности (superiority trial) с четким описанием методологии при множественном тестировании основной гипотезы (первичной конечной точки).

Следует отметить, что данные рекомендации не распространяются на тестирование нескольких гипотез (анализ первичной и вторичных конечных точек) в рамках промежуточных анализов, а также на исследования эквивалентности (equivalence), в которых изучается вопрос, сопоставима ли одна методика с другой (не хуже, но и не лучше), и на исследование соответствия стандарту (non-inferiority), в которых изучается вопрос, не хуже ли одна методика, чем другая.

Историческая справка

Основные принципы последовательного анализа заложены еще в 40-х годах XX века Абрахамом Вальдом, который разработал последовательный тест отношения вероят-

ностей — SPRT (англ. sequential probability ratio test) — новый метод, необходимый для принятия решений на каждом этапе сбора данных [5]. Первоначально SPRT разработан для использования в исследованиях по контролю качества в сфере производства с целью как можно раньше принять или отклонить партии изготовленных изделий по причине производственного брака [6].

В 70-х и 80-х годах XX века принципы последовательного анализа Вальда расширены до концепции группового последовательного дизайна [7]. Пионеры в этой области Стюарт Дж. Покок, Питер С. О'Брайен и Томас Р. Флеминг разработали для каждого этапа промежуточного анализа специальные пограничные p -value, при достижении которых исследование может быть обоснованно завершено по причине наличия явно выраженного эффекта или же по причине бесперспективности (тщетности — англ. futility) данного исследования [8, 9].

ГПД в своем первоначальном виде подразумевал наличие равноудаленных промежуточных анализов данных [10]. В настоящее время ограничение равноудаленности точек анализа решено с помощью обсуждаемой далее функция альфа-расхода [11]. Тем не менее основной принцип принятия решений относительно преждевременного завершения исследования остался неизменным.

Терминологическая база группового последовательного дизайна

Фиксированный объем выборки (Nfix) — заранее определенное количество пациентов, которые будут включены в исследование с фиксированным дизайном (без промежуточных анализов данных) [12].

Максимальный объем выборки (Nmax) — заранее запланированное максимальное количество пациентов, которые могут быть включены в исследование с ГПД, если оно будет продолжаться до окончательного анализа без досрочного прекращения. Данный объем выборки всегда немного больше, чем фиксированный объем выборки, ввиду необходимости удержания вероятности ошибок первого и второго рода на заданном изначально уровне (например, $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,1$) в условиях множественного тестирования гипотезы. Соотношение максимального и фиксированного объемов выборки (N_{max}/N_{fix}) называется коэффициентом инфляции (англ. inflation factor). Переменные, влияющие на коэффициент инфляции, отражены на **рис. 1**.

Z-тест — параметрический статистический критерий, используемый для определения наличия/отсутствия статистически значимых различий между двумя независимыми выборками, данные которых представлены в ко-

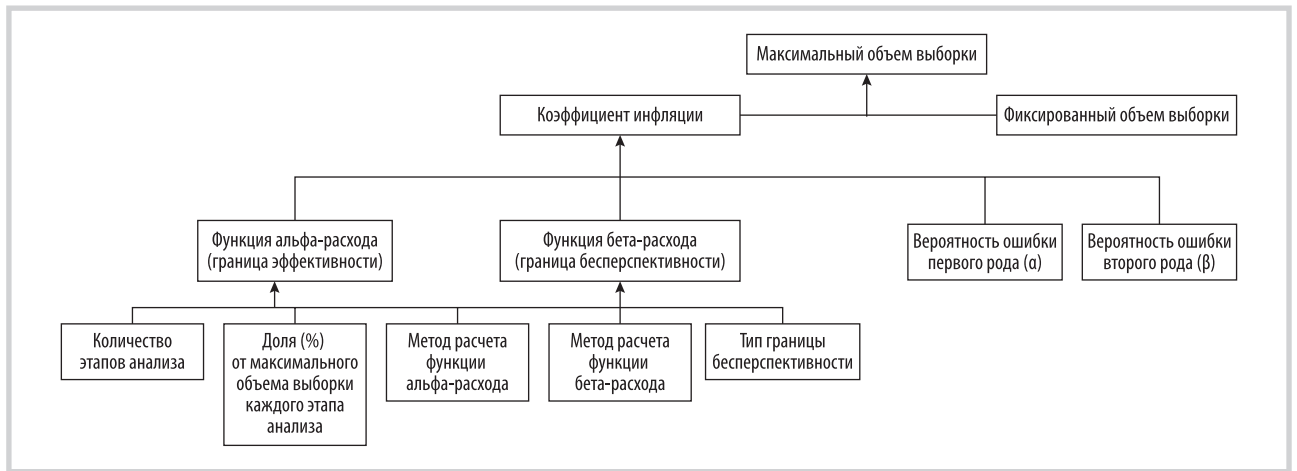


Рис. 1 (авторский). Параметры группового последовательного дизайна, влияющие на коэффициент инфляции и максимальный объем выборки.

Fig. 1 (author's own). Parameters of group sequential design affecting the inflation factor and maximum sample size.

личественном формате (например, уровень гемоглобина крови) и имеют нормальное распределение и известное среднеквадратическое отклонение для сравниваемых выборок. При применении Z -теста на выходе будут получены два важных значения: Z -score и p -value, по которым можно будет судить о наличии или отсутствии различий между основной и контрольной группами. Именно эти значения используются в ГПД для обозначения границ эффективности, бесперспективности и вреда (см. ниже). При нормальном распределении количественных данных указанный тест будет предпочтительным в случае сравнения независимых выборок большого объема. В ином случае допустимо использование непараметрических статистических тестов для промежуточных анализов, ведь значения p -value и Z -score (стандартизованная оценка критерия) также могут быть вычислены при их использовании.

Кумулятивная вероятность ошибки первого типа (англ. Familywise Error Rate — FWER) — определяется как вероятность совершения хотя бы одной ошибки первого типа при проведении множественного тестирования гипотезы. Основная задача исследователей при проведении промежуточных анализов — удержать кумулятивную вероятность ошибки первого типа ниже заданного уровня 5%. Причина увеличения FWER при проведении множественного тестирования гипотезы заключается в явлении альфа-инфляции.

Альфа-инфляция (англ. alpha inflation) — это явление роста вероятности ошибки первого типа (α) при проведении множества статистических тестов для проверки одной гипотезы. Степень инфляции уровня альфа (α) описывается уравнением:

$$1 - (1 - \alpha)^n,$$

где n — это количество тестирований гипотезы.

Результат данного уравнения определяет значение кумулятивной вероятности ошибки первого типа [FWER = $1 - (1 - \alpha)^n$].

Так, в исследованиях с фиксированным дизайном использование в рамках единственного итогового анализа уровня $\alpha = 0,05$ (двустороннего) означает 5% вероятность совершить ошибку первого типа [$1 - (1 - 0,05)^1 = 1 - 0,95 = 0,05$]. Однако в клиническом исследовании с двумя промежуточными и одним итоговым анализом данных (например, после того как 50%, 70% и 100% пациентов достигнут первичной конечной точки), в каждом из которых используется уро-

вень $\alpha = 0,05$, кумулятивная вероятность ошибки первого типа после проведения итогового анализа возрастает до 14,3%, согласно приведенной выше формуле [$1 - (1 - 0,05)^3$] [13], поскольку выполнено множественное (3 раза) сравнение для проверки одной и той же гипотезы.

Функция альфа-расхода (англ. alpha-spending function) — в контексте ГПД клинических исследований представляет собой математическую функцию, определяющую распределение (расходование) кумулятивной вероятности ошибки первого типа (α) на протяжении нескольких этапов анализа данных при условии сохранения ее в пределах заранее установленного уровня (как правило, на уровне менее 0,05). Таким образом, в ГПД выполняется множественное тестирование гипотезы и именно функция α -расхода позволяет удержать FWER на всех этапах ниже заданного уровня 5%. По своему смыслу функция α -расхода очень похожа на поправку Бонферрони, которая является обоснованным, но консервативным подходом к контролю вероятности ошибки первого рода для множественных сравнений. Более того, поправка Бонферрони позволяет внести корректировку вероятности только ошибки первого рода, но не второго, поэтому не может являться полноценной альтернативой последовательному групповому дизайну клинического исследования по современным меркам. При планировании исследования с ГПД необходимо определиться с видом α -функции, которая позволит исследователям досрочно завершить исследование по причине явно выраженного эффекта. Чаще всего α -функция вычисляется тремя методами: О'Брайена—Флеминга, Покока, Хейбиттла—Пето. Выбор функции зависит от специфики испытания, включая ожидаемый эффект лечения, темпы накопления и желаемую гибкость при досрочном прекращении исследования.

Функция α -расхода О'Брайена—Флеминга реализует подход, при котором большая часть величины альфа (α) «расходуется» на более поздних этапах анализа. При этом на ранних этапах нет чересчур низких значений уровня α [14]. Функция α -расхода Хейбиттла—Пето диктует более строгие критерии, обычно требующие, чтобы p -value при каждом промежуточном анализе было менее 0,001 [14]. Функция α -расхода Покока и ее использование характеризуются тем, что величина альфа «расходуется» равномерно

Границы эффективности для α -функций расхода на основании методов О'Брайена—Флеминга, Хейбиттла—Пето и Покока [14]
 Efficiency bounds for the O'Brien-Fleming, Haybittle-Peto, and Pocock Alpha Spending Functions [14]

Количество этапов анализа	Номер промежуточного анализа	Функция α -расхода					
		методы					
		О'Брайена—Флеминга		Хейбиттла—Пето		Покока	
		Z-score	α	Z-score	α	Z-score	α
2	1	2,782	0,0054	3,000	0,002	2,178	0,0294
	2	1,967	0,0492	1,960	0,05	2,178	0,0294
3	1	3,438	0,0006	3,291	0,001	2,289	0,0221
	2	2,431	0,0151	3,291	0,001	2,289	0,0221
	3	1,985	0,0471	1,960	0,05	2,289	0,0221
4	1	4,084	0,00005	3,291	0,001	2,361	0,0182
	2	2,888	0,0039	3,291	0,001	2,361	0,0182
	3	2,358	0,0184	3,291	0,001	2,361	0,0182
	4	2,042	0,0412	1,960	0,05	2,361	0,0182
5	1	4,555	0,000005	3,291	0,001	2,413	0,0158
	2	3,221	0,0013	3,291	0,001	2,413	0,0158
	3	2,630	0,0085	3,291	0,001	2,413	0,0158
	4	2,277	0,0228	3,291	0,001	2,413	0,0158
	5	2,037	0,0417	1,960	0,05	2,413	0,0158

Примечание. Уровень альфа (α) в данной таблице двусторонний.

на протяжении всех этапов анализа. Функция Покока зачастую критикуется исследователями, так как по сравнению с предыдущими функциями она усложняет достижение необходимого уровня значимости на итоговом этапе анализа [14]. Для большей наглядности разницы данных подходов приводим таблицу расчета функций α -расхода при равноудаленности этапов анализа данных (таблица).

Границы эффективности — это заранее вычисленные уровни p -value и Z -score, при пересечении которых клиническое исследование может быть завершено досрочно по причине наличия явно выраженного эффекта. Именно функция α -расхода определяет форму границы эффективности, и в зависимости от того, какая функция α -расхода будет использоваться, значения p -value и Z -score границ эффективности будут разными (см. табл. 1). Фактически граница эффективности — это графическое отображение математического смысла функции α -расхода.

Функция бета-расхода (англ. beta-spending function) — это математическая функция, определяющая распределение (расходование) общей вероятности ошибки второго рода (β) на протяжении нескольких этапов анализа данных. Как видно из описания, функция α -расхода и функция β -расхода очень близки по своей сути, с разницей в том, что задача функции β -расхода — это поддержание необходимого уровня мощности исследования. β -функцию также чаще всего вычисляют по одному из трех методов: О'Брайена—Флеминга, Покока, Хейбиттла—Пето. Данная функция позволяет исследователям досрочно завершать исследование по причине его бесперспективности.

Границы бесперспективности — это заранее вычисленные уровни p -value и Z -score, при пересечении которых клиническое исследование может быть завершено досрочно по причине отсутствия эффекта. Границы бесперспективности могут быть обязательными и необязательными.

При пересечении обязательной границы бесперспективности исследование должно быть завершено безапелляционно, в то время как при пересечении необязательной границы бесперспективности исследование может быть продолжено по решению руководящего комитета исследования. Тип границы бесперспективности обязательно должен быть определен заранее, так как данный параметр учитывается при определении точных значений границы бесперспективности. Функция β -расхода определяет форму границы бесперспективности, и в зависимости от того, какая функция β -расхода будет использоваться, значения p -value и Z -score границ бесперспективности будут разными. Фактически граница бесперспективности — это графическое отображение математического смысла функции β -расхода.

Двустороннее (двуххвостое, англ. two-tailed) p -value и **одностороннее (однохвостое, англ. one-tailed) p -value** — это два варианта описанного ранее уровня p -value, полученные в результате применения двусторонних или же односторонних статистических тестов соответственно. Оба варианта используются для проверки гипотезы о наличии или отсутствии различий между сравниваемыми группами. Различие заключается в том, что одностороннее p -value показывает не только статистическую значимость эффекта, но и направление различий между группами (т.е. проверяется значимость того, что величина изучаемого параметра в исследуемой группе именно меньше или именно больше, чем в контрольной группе, а не просто отличается).

В ГПД для обозначения границ эффективности и бесперспективности используются односторонние p -value.

Как двустороннее, так и одностороннее значение p -value вычисляются на основе рассчитанного значения статистического теста (как параметрического, так и непараметрического). Например, Z -score (стандартизированная оценка, z -оценка), равная 1,96 (или $-1,96$), соответствует двусто-

ронному p -value, равному примерно 0,05 [15]. Это означает, что при использовании двустороннего теста различия между группами считаются статистически значимыми, если вычисленное значение p -value (двустороннее) меньше 0,05 или если Z -score больше 1,96, равно как и меньше $-1,96$. То же самое значение Z -score, равное 1,96, соответствует одностороннему p -value, равному примерно 0,025, если проверяется гипотеза о том, что значение изучаемого параметра в основной группе больше, чем в контрольной группе. Аналогично значение Z -score, равное $-1,96$, соответствует одностороннему p -value, равному примерно 0,025, но для проверки гипотезы о том, что значение в основной группе меньше, чем в контрольной группе.

Визуализация границ эффективности и бесперспективности исследований эффективности и интерпретация результатов

В исследованиях с фиксированным дизайном имеется лишь одна граница ($\alpha=0,05$), относительно которой мы принимаем решение: p -value (двустороннее) $\geq 0,05$ — методика

неэффективна, p -value (двустороннее) $< 0,05$ — методика эффективна (примечание: обсуждается вывод исследований дизайна эффективности, superiority trial). Следует отметить, что одна граница формирует две области: эффективности и неэффективности. В случае ГПД мы имеем две границы — границу эффективности и границу бесперспективности, которые обозначаются рассчитанными значениями Z -score и односторонними значениями p -value для каждого конкретного случая исследования. Заметим, что наличие двух границ приводит к формированию трех областей: эффективности, неопределенности и бесперспективности. С целью демонстрации построения границ авторский коллектив предлагает спланировать проведение клинического исследования с групповым последовательным дизайном. В качестве исходных условий выберем следующие: количество этапов анализа (промежуточные анализы вместе с итоговым) — 5; мощность исследования — 90%; вероятность ошибки первого рода (α) — 5%; рассчитанный фиксированный объем выборки (N_{fix}) — 276 пациентов; этапы промежуточных анализов — 50%, 65%, 80% и 90% от максимального объема выборки (N_{max}); функция α -расхода для границы эффективности — функция О’Брайена—Фле-

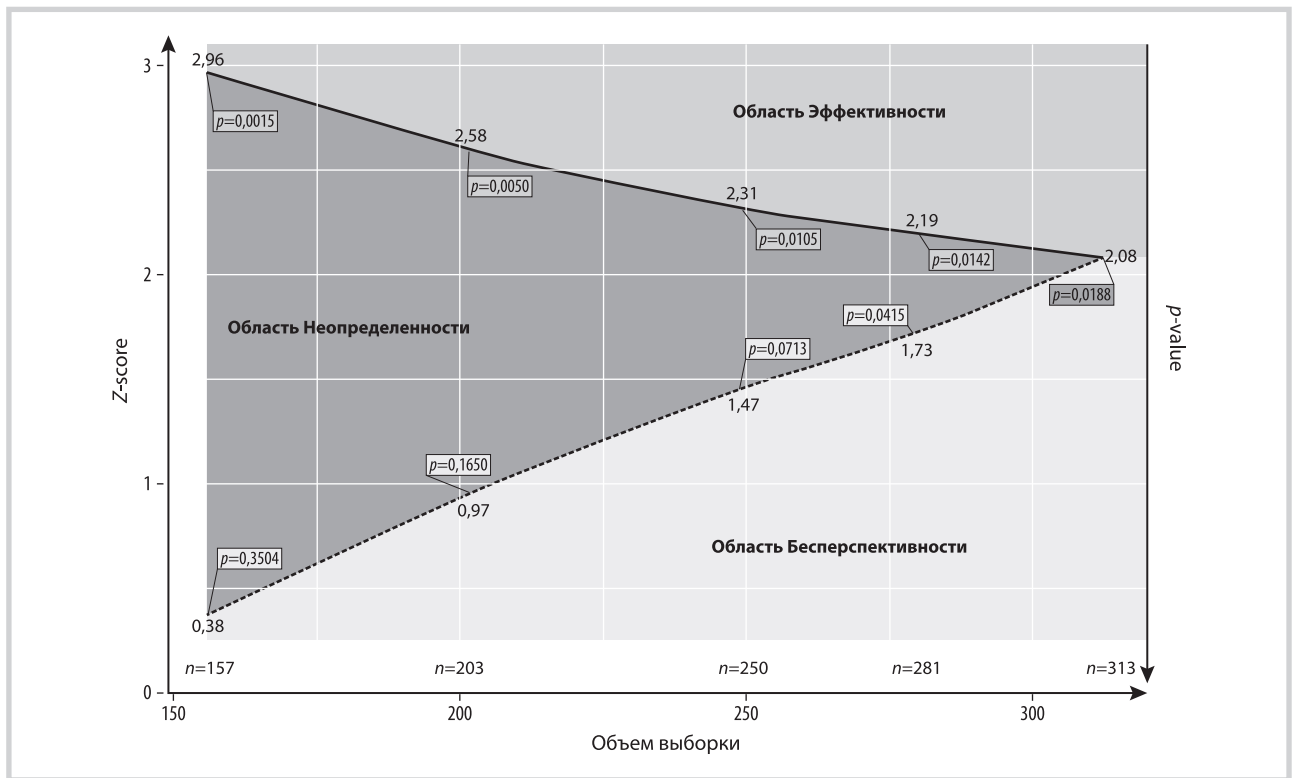


Рис. 2. Схематическое изображение границ эффективности и бесперспективности для гипотетического исследования эффективности с применением группового последовательного дизайна.

Ось абсцисс — объем выборки (общее количество пациентов, включенных в исследование); ось ординат слева — значение Z -score; ось ординат справа — значение p -value; сплошная черная кривая — линия, разделяющая область эффективности и область неопределенности; пунктирная черная кривая — линия, разделяющая область бесперспективности и область неопределенности; \square — область эффективности; \blacksquare — область неопределенности; \square — область бесперспективности; уровни p -value (одностороннего) в блоках с фоном \square — границы эффективности; уровни p -value (одностороннего) в блоках с фоном \square — границы бесперспективности; p -value (одностороннее) в блоке с фоном \blacksquare — критический уровень значимости для итогового анализа. Данный рисунок описывает границы эффективности и бесперспективности только для исследования эффективности с групповым последовательным дизайном. Исследования соответствия стандарту и эквивалентности имеют иные границы эффективности и бесперспективности.

Fig. 2. Scheme of efficiency and futility boundaries for a hypothetical superiority trial using GSD.

X-axis — sample size (total number of patients included in the study); left y-axis — Z -score; right y-axis — p -value; solid black curve — line separating efficiency and uncertainty regions; dashed black curve — line separating futility and uncertainty region; \square — efficiency region; \blacksquare — uncertainty region; \square — futility region; p -value (one-sided) in blocks with background \square — efficiency boundaries; p -value (one-sided) in blocks with background \square — futility boundaries; p -value (one-sided) in block with background \blacksquare — critical significance for final analysis. This figure delineates the boundaries of efficacy and futility specifically for group sequential design of superiority trials. Equivalence and non-inferiority trials with group sequential design have different efficacy and futility margins.

минга; функция β -расхода для границы бесперспективности — функция О’Брайена—Флеминга; тип границы бесперспективности — необязательный. N_{\max} в таком случае составит 313 пациентов вместо 276. На **рис. 2** граница эффективности разделяет области эффективности и неопределенности. Граница бесперспективности разделяет области бесперспективности и неопределенности. В данном примере первый промежуточный анализ проводится на этапе, когда 157 пациентов завершат исследование, это составляет 50% от N_{\max} (313 пациентов). Чтобы завершить исследование на этапе первого промежуточного анализа по причине явно выраженного эффекта, расчетный уровень p -value (одностороннего) при сравнении контрольной и основной групп должен быть менее 0,0015 (а не 0,05 как обычно). Если же расчетный уровень p -value составил больше 0,3504, то исследование может быть завершено по причине бесперспективности в условиях выбора необязательной границы. В случае если ни граница эффективности, ни граница бесперспективности не пересечены, т.е. $0,0015 \leq p\text{-value} \leq 0,3504$, то можно заключить, что на текущем этапе результаты первого промежуточного анализа свидетельствуют о неопределенности и исследование необходимо продолжить до следующего промежуточного анализа. На втором этапе промежуточного анализа, когда 203 пациента завершат исследование (65% от N_{\max}), границей эффективности будет уровень p -value (одностороннего) равный 0,0050, а границей бесперспективности — 0,1650. При достижении N_{\max} (313 пациентов, 100%) к этапу проведения последнего итогового анализа данных границы эффективности и бесперспективности для данного дизайна исследования сходятся. Таким образом, если расчетный уровень p -value (одностороннего) при сравнении контрольной и основной групп на итоговом этапе исследования будет менее 0,0188 (или двустороннее p -value менее 0,0376), это будет свидетельствовать о том, что группы статистически значимо различаются. Если p -value (одностороннее) будет более 0,0188 (или двустороннее p -value более 0,0376), то статистически значимых различий нет (см. **рис. 2**). Важно, что для исследований equivalence (эквивалентности) или non-inferiority (соответствия стандарту) подход, приведенный на **рис. 2**, неприменим, так как в данных вариантах исследований иные области результата.

Граница вреда исследований эффективности: условия прекращения исследования по соображениям безопасности

В рамках ГПД можно определять не только границы эффективности и границы бесперспективности, но и границы вреда. Схематическое изображение областей принятия решений и соответствующих границ представлено на **рис. 3**.

Фактически граница вреда является зеркальным отражением границы эффективности относительно оси абсцисс, поэтому значения уровня p -value для границы эффективности и границы вреда одинаковы, разница лишь в направлении различий, которое можно определить по значению Z -score либо по описательным характеристикам сравниваемых выборок. Практически это означает, что одно и то же изменение, направленное в разные стороны, воспринимается исследователями по-разному. Например, 5% статистически значимое снижение летальности при применении нового препарата указывает на эффективность терапии, в то время как 5% статистически значимое уве-

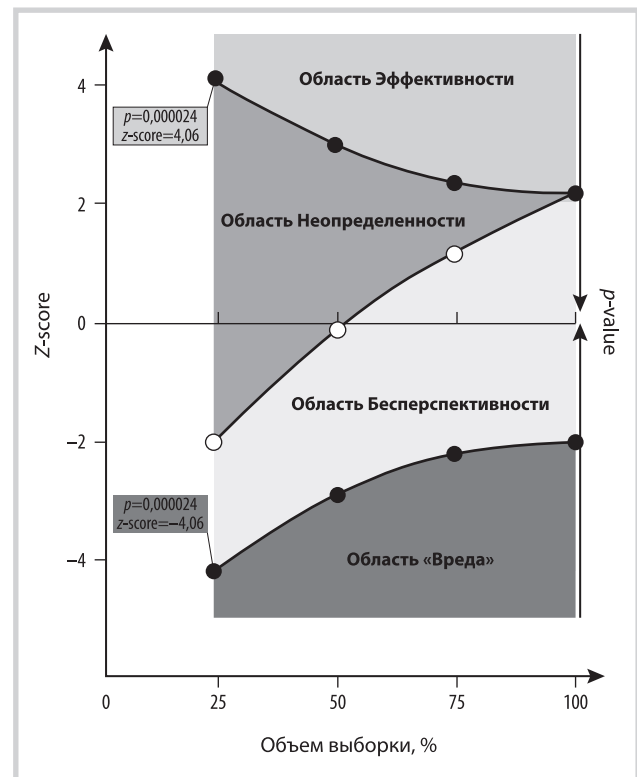


Рис. 3. Схематическое изображение границ эффективности, бесперспективности и «вреда» для исследования эффективности с групповым последовательным дизайном (адаптировано из [16]). Ось абсцисс — объем выборки (общее количество пациентов, включенных в исследование); ось ординат слева — значение Z -score; ось ординат справа — значение p -value; кривая с черными точками в верхней части графика — линия, разделяющая область эффективности и область неопределенности; кривая с черными точками в нижней части графика — линия, разделяющая область «вреда» и область бесперспективности; кривая с белыми точками — линия, разделяющая область бесперспективности и область неопределенности; \square — область эффективности; \square — область неопределенности; \square — область бесперспективности; \square — область «вреда»; надпись с фоном \square — граница эффективности для первого промежуточного анализа; надпись с фоном \square — граница «вреда» для первого промежуточного анализа; p -value указано одностороннее.

Fig. 3. Scheme of efficiency, futility and «harm» boundaries in a superiority trial with GSD (Adapted from [16]).

X-axis — sample size (total number of patients included in the study); left y-axis — Z -score; right y-axis — p -value; curve with black dots at the top of the graph — line separating efficiency and uncertainty regions; curve with black dots at the bottom of the graph — line separating harm and futility regions; curve with white dots — line separating futility and uncertainty regions; \square — efficiency region; \square — uncertainty region; \square — futility region; \square — «harm» region; label with background \square — efficiency boundary for the first interim analysis; label with background \square — «harm» boundary for the first interim analysis; p -value is one-tailed.

личение летальности говорит о вреде препарата. В первом случае исследование может быть преждевременно завершено по причине эффективности, во втором случае — по причине вреда, но значения уровня p -value в обоих случаях будут одинаковыми.

Важно, что критерии прекращения клинического исследования в связи с причинением вреда пациенту должны быть заранее определены в протоколе исследования с учетом мнения экспертов изучаемой области относительно его (вреда) клинической значимости [16]. Это особенно важно ввиду широкого понятия вреда и различных вариантов соотношения вреда и пользы. Так, статистически значимое увеличение частоты тошноты не может являться основанием для прекращения исследования нового химиотера-

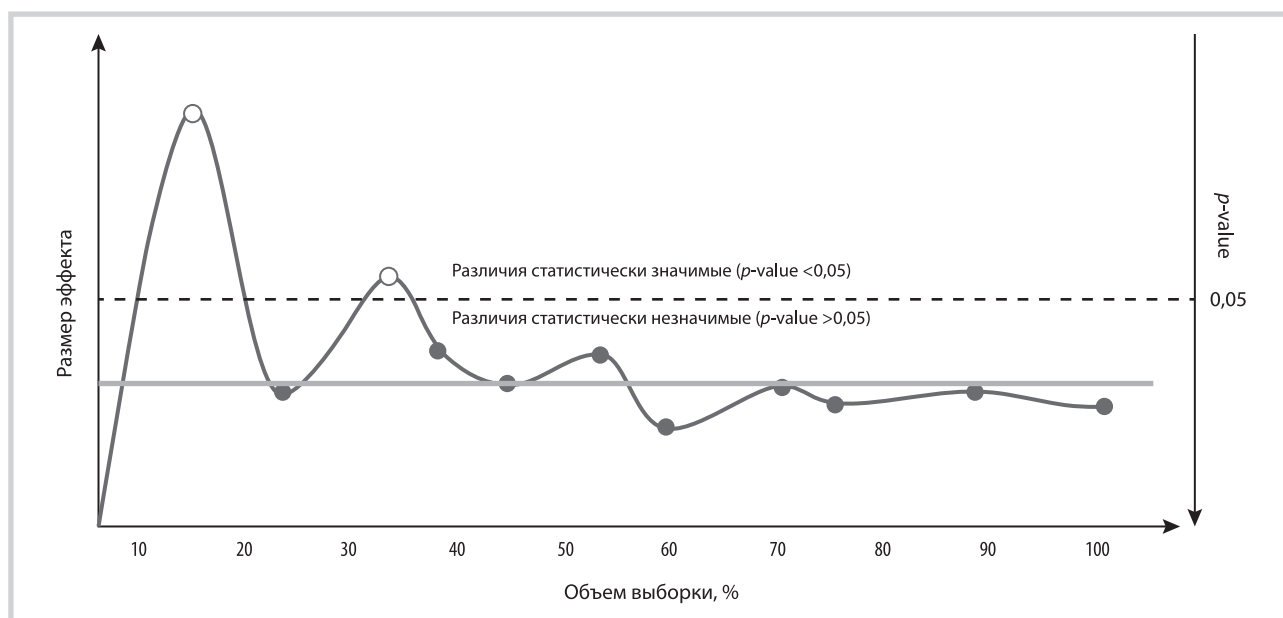


Рис. 4. Схематическое изображение вариабельности размера эффекта и уровня p -value в зависимости от объема выборки.

Ось абсцисс — объем выборки (доля пациентов, включенных в исследование); ось ординат слева — значение размера эффекта; ось ординат справа — значение p -value; — реальная величина размера эффекта; — наблюдаемый эффект в исследовании; ● — промежуточные анализы; ○ — промежуточные анализы с ложноположительным результатом.

Fig. 4. Scheme of effect size variability and p -value depending on sample size.

X-axis — sample size (proportion of patients included in the study); left y-axis — effect size; right y-axis — p -value; — actual effect size magnitude; — observed effect in the study; ● — interim analyses; ○ — interim analyses with false-positive results.

пептического препарата, потенциально увеличивающего исходы выживаемости пациентов.

Существуют два принципиальных варианта преждевременного завершения исследования по причине вреда.

Этические соображения. Преждевременное завершение исследования по этическим соображениям возможно в том случае, если тенденции в вопросах вреда, наблюдаемые в процессе промежуточного анализа, значительно превышают потенциальную пользу. Так, в 1992 г. по требованию комитета по мониторингу данных было рекомендовано прекратить исследование CONSENSUS II, в рамках которого изучалось использование эналаприла в сравнении с плацебо у пациентов с острым инфарктом миокарда. Исследование завершено преждевременно по причине тенденции к более высокой частоте развития ранней гипотензии и повышению летальности от прогрессирующей сердечной недостаточности в основной группе по сравнению с контрольной [17].

Статистически значимый отрицательный эффект. Преждевременное завершение исследования по причине статистически значимого отрицательного эффекта возможно в случае обнаружения такого эффекта при проведении промежуточного анализа. Тем не менее не следует забывать о соотношении клинического эффекта вреда и вероятной пользы при решении вопроса о прекращении исследования по указанной выше причине. Примером такого варианта завершения исследования может являться исследование BART 2008 г., в рамках которого проводилось сравнение аprotинина и аналогов лизина при кардиохирургических операциях высокого риска. Данное исследование прекращено досрочно по причине более высокой частоты летальных исходов у пациентов, получавших аprotинин [18]. Относительный риск смерти в группе аprotинина по сравнению с таковым в двух других группах, получавших аналоги лизина, составил 1,53 (95% ДИ 1,06—2,22).

Преимущества группового последовательного дизайна

Мы выделяем следующие преимущества группового последовательного дизайна.

Ресурс-ориентированность. Использование данного вида дизайна позволяет получать доказательства результативности вмешательства (методики/препарата) до момента формирования всей выборки. С одной стороны, эффективные вмешательства с большим клиническим эффектом могут быть обнаружены быстрее, чем в фиксированном варианте дизайна исследования, что позволит быстрее внедрить исследуемые вмешательства в клиническую практику, а также высвободить исследовательский ресурс на новые исследования. С другой стороны, неэффективные методики/препараты также могут быть обнаружены быстрее, что позволяет не тратить время и исследовательский ресурс на их изучение.

Безопасность. В рамках исследований крайне важно рассматривать вопрос безопасности новых вмешательств. Особенно важной данная задача представляется в исследованиях эквивалентности, в которых изначально предполагается, что исследуемое вмешательство «не лучше, но и не хуже». Наличие ГПД позволяет подтверждать/опровергать безопасность исследуемой методики/препарата в рамках промежуточных анализов данных. Зафиксированное на этапе промежуточного анализа неблагоприятное влияние вмешательства позволяет завершить исследование преждевременно, не подвергая пациентов необоснованному риску.

Недостатки группового последовательного дизайна

Выделяют следующие недостатки группового последовательного дизайна.

1. Профессиональная требовательность. Групповой последовательный дизайн крайне требователен к уровню профессионализма исследовательской группы:

- а) подразумевается наличие у команды глубокого уровня знаний принципов доказательной медицины и статистического анализа, так как все этапы промежуточного анализа, методы статистического анализа при его необходимости, выбор функций расхода, правила принятия решений после каждого этапа анализа должны быть определены в протоколе исследования до начала набора пациентов;
- б) каждый промежуточный анализ требует подготовки базы данных исследования к статистическому анализу, что происходит много раз за период исследования. Данная процедура подразумевает не только занесение данных в электронном виде, но и проверку достоверности занесенных данных, независимую оценку клинических исходов пациентов несколькими независимыми исследователями, выявление не оформленных особенностей течения периода наблюдения и т.д.;
- в) соблюдение принципов конфиденциальности результатов промежуточного анализа, в том числе для членов исследовательской группы, непосредственно задействованных в наборе пациентов. Знание о статистически незначимых тенденциях способно привести в ряде случаев к возникновению систематических ошибок в работе исследовательской группы.

2. Значительный объем выборки. Объем выборки, необходимый для проведения исследования с групповым последовательным дизайном, исчисляется сотнями пациентов. Причина такого рекомендованного авторами данной статьи минимального объема выборки кроется в большом удельном весе каждого исхода при малом объеме выборки. В таких условиях величина эффекта может быть сильно переоценена за счет случайности при формировании выборки (*random error*) (рис. 4).

3. Преждевременность выводов. Исследование с групповым последовательным дизайном с первичной конечной точкой, оценивающей краткосрочные исходы, рискует предоставить медицинскому сообществу преждевременные выводы в случае завершения при промежуточном анализе. Проведение промежуточного анализа инициируется при прохождении определенным процентом пациентов временной рамки для оценки первичной конечной точки, поэтому в случае оценки краткосрочных результатов такой подход может привести к преждевременности выводов и даже к их некорректности для долгосрочных исходов.

Основания для проведения исследования с групповым последовательным дизайном

1. **Ожидаемая высокая величина эффекта.** ГПД позволяет сохранить исследовательские и временные ресурсы.
2. **Высокий вероятный риск нежелательных эффектов.** ГПД позволяет не допустить использования опасного вмешательства у всего планируемого количества пациентов.
3. **Сильная неопределенность относительно эффекта лечения.** ГПД позволяет сохранить ресурс за счет возможности определения бесперспективных вмешательств.
4. **Условия ограниченного временного ресурса.** ГПД позволяет провести исследования в короткие сроки с це-

лью скорейшего получения результатов относительно вмешательства (важно в условиях эпидемии или пандемии).

Рекомендации по использованию группового последовательного дизайна в исследованиях эффективности

При планировании и проведении исследований с ГПД мы предлагаем придерживаться следующих принципов работы с целью повышения качества исследований.

1. Не проводить клинические исследования с ГПД при фиксированном объеме выборки менее 200 пациентов.
2. Указывать наличие промежуточных анализов данных (ГПД) и их подробное описание в протоколе клинического исследования, а также при регистрации клинического исследования в международных базах данных исследований.
3. В качестве первичной конечной точки в клинических исследованиях выбирать жесткие, важные для пациентов конечные точки, характеризующие среднесрочный или долгосрочный периоды.
4. При проведении клинических исследований использовать следующую частоту промежуточных анализов:
 - а) объем выборки 200—299 пациентов — 1 промежуточный анализ не менее чем на 70% от максимального объема выборки;
 - б) объем выборки 300—399 пациентов — 1 промежуточный анализ не менее чем на 60% от максимального объема выборки;
 - в) объем выборки 400—499 пациентов — 1 промежуточный анализ не менее чем на 50% от максимального объема выборки;
 - г) объем выборки 500—1000 пациентов — не более 2 промежуточных анализов, первый из них не менее чем на 50% от максимального объема выборки;
 - д) объем выборки более 1000 пациентов — не более 3 промежуточных анализов, первый из них не менее чем на 40% от максимального объема выборки.
5. В случае получения данных с нормальным распределением использовать методы параметрической статистики.
6. В случае получения данных с распределением, отличным от нормального, использовать методы непараметрической статистики (т.е. не применять нормализацию данных).
7. Рассмотреть использование метода О'Брайена—Флеминга для расчета функций расхода как для границы эффективности (α), так и для границы бесперспективности (β) ввиду наиболее либеральных критериев.
8. Использовать необязательный тип границы бесперспективности с целью наличия возможности продолжения исследования по решению руководящего комитета исследования.

Готовые к использованию шаблоны группового последовательного дизайна

Авторы данной статьи в помощь всем заинтересованным разработали несколько готовых шаблонов для ГПД, которые опубликованы в методических рекомендациях (ISBN: 978-5-6051624-4-5; <https://disk.yandex.ru/i/us9Gs5HzDVaDbg>), и которые можно брать за основу для новых исследований.

Заключение

Проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований в настоящее время является неотъемлемой частью медицинской науки. Возможность преждевременного завершения исследования позволяет не только экономить научные и временные ресурсы, но и предотвращать вероятное негативное воздействие вмешательств на здоровье пациентов. Представленные меди-

цинскому сообществу рекомендации и принципы интерпретации результатов способны улучшить подходы к работе исследователей с данным видом адаптивного дизайна исследований эффективности при множественном тестировании основной гипотезы исследования (первичной конечной точки).

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Machin D, Fayers PM. *Randomized Clinical Trials: Design, Practice and Reporting*. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication; 2011. <https://doi.org/10.1002/9780470686232>
- Мороз В.В., Закс И.О., Грызунов Ю.А. Доказательная медицина и реаниматология: виды клинических исследований. *Общая реаниматология*. 2005;1(3):61-67. Moroz VV, Zaks IO, Gryzunov YuA. Evidence-based medicine and intensive care: types of clinical studies. *General Reanimatology*. 2005;1(3):61-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-61-67>
- Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleža-Jerić K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>
- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Doré CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(3):200-207. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>
- Price DO. Sequential Analysis. By Abraham Wald. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1947. *Social Forces*. 1948;27(2):170-171. <https://doi.org/10.2307/2572319>
- Ou Y, Wu Z, Chen S, Lee KM. An improved SPRT control chart for monitoring process mean. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. 2010;51(9-12):1045-1054. <https://doi.org/10.1007/s00170-010-2675-6>
- Lakens D, Pahlke F, Wassmer G. Group Sequential Designs: A Tutorial. *PsyArXiv Preprints*. 2021:1-13. Accessed April 02, 2024. <https://psyarxiv.com/x4azm>
- Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*. 1977;64(2):191-199. <https://doi.org/10.1093/biomet/64.2.191>
- O'Brien PC, Fleming TR. A Multiple Testing Procedure for Clinical Trials. *Biometrics*. 1979;35(3):549. <https://doi.org/10.2307/2530245>
- DeMets DL. Sequential Designs in Clinical Trials. *Cardiac Electrophysiology Review*. 1998;2(1):57-60. <https://doi.org/10.1023/A:1009954810211>
- Xi D, Gallo P. An additive boundary for group sequential designs with connection to conditional error. *Statistics in Medicine*. 2019;38(23):4656-4669. <https://doi.org/10.1002/sim.8325>
- Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н. Определение объема выборки. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;6:77-87. Likhvantsev VV, Yadgarov MYa, Berikashvili LB, Kadantseva KK, Kuzovlev AN. Determining the sample size. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;6:77-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006177>
- Lee S, Lee DK. What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean Journal of Anesthesiology*. 2018;71(5):353-360. <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00242>
- STAT 509. 9.5 — *Frequentist Methods: O'Brien-Fleming, Pocock, Haybittle-Peto*. Accessed April 02, 2024. <https://online.stat.psu.edu/stat509/lesson/9/9.5>
- Social Science Statistics. *Quick P Value from Z Score Calculator*. Published 2023. Accessed April 02, 2024. <https://www.socscistatistics.com/pvalues/normaldistribution.aspx>
- DeMets DL. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees. *Clinical Trials*. 2006;3(6):522-529. <https://doi.org/10.1177/1740774506073115>
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the Early Administration of Enalapril on Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(10):678-684. <https://doi.org/10.1056/nejm199209033271002>
- Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussières JS, Côté D, Kar-ski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2319-2331. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802395>

Поступила 30.12.2023

Received 30.12.2023

Принята к печати 24.01.2024

Accepted 24.01.2024

Нутритивная поддержка реанимационных больных: роль липидного компонента

© И.Н. ПАСЕЧНИК¹, П.А. ТАЛЫЗИН^{1,2}, Е.И. СКОБЕЛЕВ¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нутритивная поддержка является важным компонентом лечения больных в критическом состоянии. Несвоевременная или неадекватная коррекция нарушений пищевого статуса сопровождается увеличением числа осложнений и показателей летальности у больных реанимационного профиля. Проведение нутритивной поддержки должно быть персонализировано с учетом фазы критического состояния, основного заболевания, коморбидной патологии. Обеспечение больного энергетическими субстратами и пластическим материалом должно проводиться согласно действующим клиническим рекомендациям. Важным компонентом клинического питания является фармаконутриент ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, оказывающие противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Выявление новых свойств ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, связанных с разрешением процессов воспаления, открывает многообещающие перспективы их применения. С целью изучения роли ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в эффективности нутритивной поддержки у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, выполнен анализ публикаций в медицинских базах eLibrary, PubMed, Medline (2005—2024 гг.). На основе полученных данных представлена доказательная база позитивных эффектов клинического питания с применением препаратов, в состав которых входят ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, у больных сепсисом, при остром повреждении легких, полиорганной недостаточности, новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, критическое состояние, ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, ω -3-ПНЖК.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пасечник И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>

Талызин П.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8333-8354>

Скобелев Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2815-5277>

Автор, ответственный за переписку: Пасечник И.Н. — e-mail: pasigor@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Пасечник И.Н., Талызин П.А., Скобелев Е.И. Нутритивная поддержка реанимационных больных: роль липидного компонента. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:58–66. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403158>

Nutritional support for intensive care patients: the role of lipid component

© I.N. PASECHNIK¹, P.A. TALYZIN^{1,2}, E.I. SKOBELEV¹

¹Central State Medical Academy of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Zhadkevich Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Nutritional support is essential in the treatment of critically ill patients. Untimely or inadequate correction of nutritional disorders is accompanied by higher morbidity and mortality in intensive care patients. Nutritional support should be personalized depending on phase of critical condition, comorbidities and underlying disease. Supply with energy substrates and plastic material should be carried out in accordance with modern clinical guidelines. An important component of clinical nutrition is ω -3 polyunsaturated fatty acids with anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Searching for new properties of ω -3 polyunsaturated fatty acids associated with regression of inflammatory processes opens up the new prospects for their application. We have analyzed the e-Library, PubMed Medline databases (2005-2024) regarding the role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in nutritional support of intensive care patients. Considering the literature data, we established positive effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with sepsis, acute lung damage, multiple organ failure and new coronavirus infection.

Keywords: nutritional support, critical condition, ω -3 PUFA.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pasechnik I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>

Talyzin P.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8333-8354>

Skobelev E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2815-5277>

Corresponding author: Pasechnik I.N. — e-mail: pasigor@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Pasechnik IN, Talyzin PA, Skobelev EI. Nutritional support for intensive care patients: the role of lipid component. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:58–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403158>

Введение

Лечение больных в критическом состоянии (КС), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), подразумевает комплексный подход. Для этого используются сложные методы диагностики, медикаментозного воздействия, аппаратные возможности замещения органов и систем: искусственная вентиляция легких (ИВЛ), экстракорпоральная детоксикация и прочее. Вместе с тем добиться желаемого результата лечения больных в КС можно только на основе мультидисциплинарного (командного) подхода врачей различных специальностей: анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, клинических фармакологов, реабилитологов. Это связано не только с необходимостью интенсивной терапии на этапе ОРИТ, но и с преемственностью лечебных мероприятий в профильных отделениях и на этапе реабилитации.

Традиционно лечение больного в КС начинается с коррекции (поддержания) функций, дестабилизация которых несет непосредственную угрозу жизни, — газообмена (ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация) и гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессорная и инотропная поддержка). Далее назначается антибактериальная терапия, проводится санация очага инфекции (при наличии и по возможности). На следующем этапе решается вопрос о назначении антикоагулянтов, заместительной почечной терапии и прочее. Зачастую в пылу борьбы за жизнь пациента клиницисты забывают или откладывают на несколько суток начало нутритивной поддержки (НП), тем самым закладывая мину замедленного действия под результаты лечения. Неадекватная НП ведет к увеличению количества осложнений у больных, находящихся в КС, длительности госпитализации, росту летальности и стоимости лечения.

Подтверждение этого положения можно найти в публикации J. Lopez-Fermin и соавт., в которой определены десять наиболее характерных ошибок, которые допускают клиницисты при лечении больных ОРИТ [1]. К дефектам, увеличивающим число осложнений, относятся полипрагмазия, глубокая седация, иммобилизация, профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта в отсутствие показаний, инвазивный мониторинг, ежедневный контроль рутинных лабораторных показателей. Избыточная инфузионная терапия, нерациональное назначение антибактериальных препаратов, посттрансфузионные реакции, запоздалая НП приводят к увеличению летальности. Необходимо подчеркнуть, что неадекватная оценка и коррекция пищевого статуса не только широко распространены в ОРИТ, но и приводят к возрастанию числа осложнений и летальности. Авторы делают вывод о важности своевременной НП.

Цель обзора — изучить роль ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в эффективности нутритивной поддержки у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материал и методы

Систематический поиск и отбор публикаций выполнен в январе — феврале 2024 г. Поиск источников осуществлялся в медицинских базах данных eLibrary, PubMed, Medline за последние 10 лет (2005—2024 гг.). Использовались следующие ключевые слова и их сочетания: «critical condition», «critical ill patients», «multiple organ dysfunction» «intensive care unit», «nutritional support», «nutritional risk», «enteral nutrition», «parenteral nutrition», «omega-3 fatty acids», «omega-6 fatty acids», «eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid». Результаты исследований включались в обзор, если они отвечали следующим критериям:

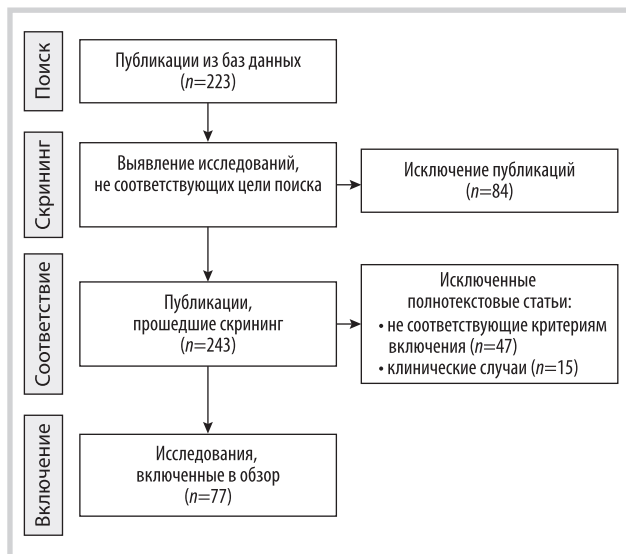
- пациенты старше 18 лет;
- больные находились на лечении в ОРИТ;
- у больных оценивались состояние пищевого статуса и риск развития нутритивной недостаточности;
- в комплекс интенсивной терапии включали НП;
- проводилась оценка результатов лечения больных в КС с акцентом на НП.

Анализируемые исследования включали систематические обзоры литературы, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проспективные наблюдательные исследования, ретроспективные исследования. При подготовке текста не использованы тезисы докладов, описания клинических случаев, редакционные письма (рисунок).

Результаты

Нутритивная поддержка больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии

Оценка и коррекция пищевого статуса у больных в КС является обязательным компонентом лечебного процесса. Соответствующие положения отражены в методических и клинических рекомендациях профильных сообществ, в ведомственных приказах, активно обсуждаются в научных публикациях и на конференциях. Однако на практике мы сталкиваемся совершенно с другой картиной. В статье, опубликованной в 2023 г. D.H.L. Ng и соавт., сообщается, что частота нутритивной недостаточности у пациентов ОРИТ (30—70% случаев) не изменилась с середины 70-х годов XX столетия, когда ее впервые стали регистрировать [2]. Впрочем, это легко объяснимо с учетом старения населения и увеличения числа лиц пожилого и старческого возраста среди реанимационных больных. Однако далее авторы обращают внимание на низкий уровень настороженности и знаний клиницистов в отношении проблем питания пациентов, отсутствие преемственности между этапами лечения. Отмечено, что на момент выписки из стационара нутритивный статус больного в большинстве случаев ухудшается, также пациент не получает рекомендаций по клиническому питанию на амбулаторном этапе. Все это приводит к увеличению частоты ПИТ-синдрома — синдрома



Блок-схема отбора источников литературы.
Study flowchart.

«После Интенсивной Терапии» и ухудшению качества оказания медицинской помощи [3–5].

Схожую точку зрения высказывает и Р.Е. Wischmeyer, который сообщает, что 30–50% больных при поступлении в ОРИТ имеют признаки недостаточности питания, причем неадекватная НП часто встречается не только в острой фазе заболевания, но и после стабилизации состояния больного [6]. Автор призывает бороться с «эпидемией» недостаточного кормления больных в ОРИТ.

Серьезность проблемы НП в ОРИТ отражена и в обновленном релизе клинических рекомендаций ESPEN (Европейского общества клинического питания и метаболизма) для больных в КС, опубликованном в июле 2023 г. [7]. Во введении авторы подчеркивают, что на сегодняшний день существует разрыв между практикой клинического питания в ОРИТ и рекомендациями.

Основные положения о проведении НП в ОРИТ отражены в рекомендациях ESPEN 2019 г. и 2023 г. и ASPEN (Американского общества парентерального и энтерального питания) 2022 г. [7–9]. В соответствующей публикации ESPEN 2023 г. предлагается рассматривать клинические рекомендации как основу выработки персонализированных решений для каждого конкретного пациента [7]. Безусловно, с этим нельзя не согласиться, так как больные госпитализируются в ОРИТ с гетерогенными заболеваниями, имеют выраженную коморбидную патологию и разные варианты исходного пищевого статуса [10, 11].

Алгоритм проведения НП в ОРИТ достаточно полно изложен в научных публикациях и клинических рекомендациях, как зарубежных, так и отечественных [7–9, 12–14]. За основу целесообразно взять клинические рекомендации ESPEN 2023 г. и Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2022 г. [7, 12]. Впрочем, оптимальным решением является разработка на основе клинических рекомендаций локальных протоколов для конкретного лечебного учреждения. Такой подход позволяет учитывать спектр нозологий и материальные возможности стационаров [15–17].

При поступлении больного в ОРИТ следует отразить в истории болезни пищевой статус на основе клинической оценки (анамнез, осмотр больного, индекс массы те-

ла, состав тела больного, объем мышечной массы). Учитывая, что единая шкала оценки пищевого статуса еще не утверждена, необходимо воспользоваться одной из доступных шкал: NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), SGA (Subjective Global Assessment), MNA (Mini Nutritional assessment), NUTRIC [3, 18–20].

Каждый пациент после 48 ч пребывания в ОРИТ должен рассматриваться как больной с риском развития нутритивной недостаточности. Клиническое питание должны получать все пациенты, находящиеся в ОРИТ более 48 ч. Если пероральный прием невозможен, то у взрослых пациентов в КС следует начинать раннее энтеральное питание (ЭП) — в течение 48 ч, а не раннее парентеральное питание (ПП). При сохранении естественного приема пищи в качестве дополнительного перорального питания целесообразно использовать препараты для сипинга. При наличии противопоказаний/неэффективности перорального питания и зондового ЭП обсуждают назначение ПП, обычно это происходит на 3–7-е сутки.

Пациентам с тяжелой недостаточностью питания при наличии противопоказаний к ЭП может быть назначено раннее и постепенное ПП.

Необходимо помнить, что острые метаболические изменения у больных, находящихся в ОРИТ, связанные с основным заболеванием, а также длительный дефицит энергии и белка ухудшают прогноз лечения.

Важным пунктом клинических рекомендаций является положение о том, что достижение целевых значений доставки энергии и белка должно осуществляться постепенно, в течение 3–7 дней. Избыточное введение энергии и белка сопровождается увеличением числа осложнений и летальности [21, 22]. У пациентов в КС, находящихся на ИВЛ, расход энергии необходимо определять с помощью непрямой калориметрии, при ее недоступности использовать расчетные формулы [23].

У больных в КС применительно к НП выделяют несколько периодов, связанных с метаболическими нарушениями/изменениями, с различными подходами к обеспечению нутриентами и энергией [3, 8, 24]. К ним относят пребывание в ОРИТ — острая (1–4 дня) и подострая (>5 дней) фазы КС, время после перевода в профильное отделение (после-ОРИТ) и период после выписки из стационара и проведения реабилитационных мероприятий (после-стационара).

В течение первых 4 дней (острая фаза КС) необходимо постепенно увеличивать доставку энергии и белка, с шагом 25% в день. В конце острой фазы целью назначения энергии и белка являются показатели соответственно 100% (70%) ккал (непрямая калориметрия/расчетные формулы) и 1,3 г на 1 кг массы тела в сутки. В дальнейшем, по мере восстановления пациента, доставка энергии увеличивается с 20–25 ккал на 1 кг массы тела в сутки (после-ОРИТ) до 25–35 ккал на 1 кг массы тела в сутки (после-стационара), а белка — соответственно до 1,5–2,0 г и 2,0–2,5 г на 1 кг массы тела в сутки при некоторых нозологиях [24].

Основопологающей работой для определения потребности пациентов в белке является публикация W.A.C.K. Коеккоек и соавт. [25]. Больных в КС (всего 455 человек), находящихся на ИВЛ, ранжировали в три группы по уровню получаемого белка: <0,8 г на 1 кг массы тела в сутки, 0,8–1,2 г на 1 кг массы тела в сутки и >1,2 г на 1 кг массы тела в сутки. Установили, что показатели летальности были выше в группе больных, получавших белок >1,2 г на 1 кг массы тела в сутки, по сравнению с пациентами, которым назначали белок

<0,8 г на 1 кг массы тела в сутки до 3-го дня пребывания в ОРИТ, а далее >0,8 г на 1 кг массы тела в сутки. Вместе с тем низкое потребление белка (<0,8 г на 1 кг массы тела в сутки) ассоциировалось с самыми высокими показателями летальности. Оптимальным с точки зрения исхода заболевания являлось постепенное увеличение назначения белка: с <0,8 г на 1 кг массы тела в сутки на 1—2-й день до 0,8—1,2 г на 1 кг массы тела в сутки на 3—5-й день и >1,2 г на 1 кг массы тела в сутки после 5-го дня пребывания в ОРИТ.

Следует отметить, что кроме количества белка важен и его состав, который подразумевает использование полноценного источника белка, содержащего все заменимые и незаменимые аминокислоты. Как правило, это достигается, если источником протеинов являются продукты животного и растительного происхождения [26].

Основными донаторами энергии служат углеводы и жиры, входящие в состав как энтерального, так и парентерального питания. Их соотношение и потребность определяются состоянием больного и сопутствующей патологией. В связи с особенностями метаболизма может быть изменено соотношение углеводов и жиров в препаратах для клинического питания, применяемых у больных с дыхательной недостаточностью, сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе [27, 28].

При определении состава клинического питания кроме дозирования энергии и пластического материала необходимо обращать внимание на наличие фармаконутриентов — питательных веществ, обладающих специфическими фармакологическими свойствами [29—32]. Применение фармаконутриентов ассоциировано с регенерацией поврежденных клеток (энтероцитов, лимфоцитов, макрофагов), улучшением метаболических процессов и состояния иммунной системы [33—35].

В последнее время повысился интерес к фармаконутриенту ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Это связано как с известными сведениями о большом количестве биологических эффектов ω -3-ПНЖК, так и с получением новых данных об их влиянии на процессы метаболизма у больных в КС и разрешение воспалительного процесса [36—38]. В клинических рекомендациях имеются положения о необходимости использовать препараты как для энтерального, так и для парентерального питания, содержащие ω -3-ПНЖК для НП в ОРИТ [7—9, 12]. Следует отметить, что ω -3-ПНЖК включены в состав доступных препаратов для ЭП (например, напиток «Суппортан» (сипинг), смеси для зондового питания «Фрезубин Интенсив», «Фрезубин ВП 2 ккал», «Суппортан») и ПП («СМОФКабивен»).

Влияние ω -3-полиненасыщенных жирных кислот на метаболизм в норме и у больных в критическом состоянии

Деление ПНЖК на классы (ω -3, ω -6, ω -7, ω -9) связано с положением первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы. Функциями ПНЖК являются их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтезе эйкозаноидов. ПНЖК, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма, но не синтезируемые им, называют незаменимыми. К незаменимым для человека ПНЖК относятся содержащие в молекуле 18 атомов углерода альфа-линоленовая кислота с тремя двойными связями (омега-3; 18:3 ω 3) и линолевая кислота с двумя двойными связями (омега-6; 18:2 ω 6).

Альфа-линоленовая и линолевая кислоты входят в состав клеточных мембран, кроме того, 50—70% этих ПНЖК, поступивших с пищей, окисляются для обеспечения энергетических потребностей организма человека в первые сутки после потребления. Важная роль альфа-линоленовой и линолевой кислот в организме человека состоит в том, что они могут являться биохимическими предшественниками физиологически значимых длинноцепочечных ПНЖК с 20 или 22 атомами углерода. Это так называемые частично незаменимые ПНЖК: имеющая четыре двойные связи арахидоновая кислота (омега-6; 20:4 ω 6), пять двойных связей эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) (омега-3; 20:5 ω 3) и шесть двойных связей докозагексаеновая кислота (ДГК) (омега-3; 22:6 ω 3) [39, 40].

Возможности синтеза ДГК и ЭПК в организме весьма ограничены, поэтому они должны поступать из экзогенных источников. При старении организма или развитии КС способность синтезировать ДГК и ЭПК полностью утрачивается. Важно, что реакции удлинения цепи и десатурации ω -3- и ω -6-ПНЖК катализируются одними и теми же ферментами, при этом происходит конкуренция ПНЖК за эти энзимы. Следовательно, избыток ПНЖК одного семейства, например арахидоновой кислоты, будет подавлять синтез соответствующей кислоты другого семейства, например ЭПК [41]. Этот эффект обуславливает важность сбалансированного состава ω -3- и ω -6-ПНЖК в обычном рационе человека и клиническом питании больного в КС. Накопление длинноцепочечных ЭПК и ДГК в тканях является наиболее эффективным, когда они поступают непосредственно из пищи или когда конкурирующие количества ω -6-ПНЖК низкие. Основным пищевым источником ω -6-ПНЖК являются растительные масла, ω -3-ПНЖК — жирные сорта холодноводных рыб и рыбий жир [42].

Кроме структурной функции арахидоновая кислота и ЭПК являются предшественниками группы высокоактивных веществ, называемых эйкозаноидами. К ним относятся простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены, широко распространенные в тканях организма. Соотношение ω -3- и ω -6-ПНЖК непосредственно влияет на тип синтезируемых организмом эйкозаноидов.

Эйкозаноиды, синтезируемые из ω -6-ПНЖК, главным образом из арахидоновой кислоты (простагландины (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂), тромбоксан A₂, а также лейкотриены) обладают провоспалительными, вазоконстрикторными и проагрегантными свойствами. Эйкозаноиды, синтезируемые из ω -3-ПНЖК, в основном из ЭПК, характеризуются противовоспалительным и антитромботическим действием в противовес биологическим эффектам метаболитов арахидоновой кислоты. Таким образом, в условиях КС предпочтительны метаболиты ЭПК [36].

Важна роль ω -3-ПНЖК и в нивелировании окислительного стресса посредством механизмов, связанных с подавлением воспаления [41]. Кроме того, доказан антиоксидантный эффект ω -3-ПНЖК. Митохондриальные мембраны имеют высокое содержание ДГК, что снижает выраженность окислительного стресса и одновременно способствует повышению активности антиоксидантных ферментов [43].

Самым простым способом снижения синтеза ω -6-эйкозаноидов является потребление большего количества ω -3-ПНЖК. Этот принцип используется при НП у больных в КС. Препараты клинического питания для таких пациентов содержат измененное соотношение ω -3- и ω -6-ПНЖК. Введение с пищей ЭПК и ДГК блокирует синтез эйкоза-

ноидов как из арахидоновой кислоты, так и из эндогенной эйкозатриеновой кислоты (ω -9). Однако необходимо помнить, что полностью исключать из рациона больного продукты с арахидоновой кислотой нельзя, поскольку в этом случае резко снизится синтез необходимых метаболитов.

При заболеваниях, в которых превалирует воспалительный компонент, соотношение ω -6- и ω -3-ПНЖК 2—3:1 позволяло получить максимальный терапевтический эффект [44]. На основании экспериментальных и клинических исследований выработаны рекомендации по оптимальному соотношению ω -6- и ω -3-ПНЖК, которое составляет от 4:1 до 2:1. Препараты с таким соотношением используются для проведения НП у больных в КС. В частности, в СМОФлипиде, входящем в состав «СМОФКабивена», соотношение ω -6- и ω -3-ПНЖК составляет 2,5:1 [33].

Эффекты перорального и энтерального введения ω -3-ПНЖК продемонстрированы в большом количестве исследований [44—48]. При внутривенном введении ω -3-ПНЖК действие проявляется значительно быстрее. После инфузии ω -3-ПНЖК уже через 20 мин зарегистрировано повышение плазменной концентрации ЭПК и ДГК. Обнаружено встраивание ЭПК и ДГК в мембраны моноцитов, мононуклеарных лейкоцитов и тромбоцитов [49].

Избыточное поступление ω -6-ПНЖК приводит к усилению провоспалительной реакции в результате синтеза арахидоновой кислоты, являющейся прекурсором медиаторов воспаления лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов. Кроме того, дисбаланс в соотношении ω -3- и ω -6-ПНЖК способствует прогрессированию окислительного стресса [50, 51].

Недавние исследования, посвященные патогенезу воспаления, позволили по-новому взглянуть на роль ПНЖК в инфекционном процессе [52, 53].

Острое воспаление, развивающееся в ответ на инфекцию или тканевое повреждение, характеризуется накоплением в очаге воспаления лейкоцитов, усилением кровотока вследствие вазодилатации, повышением сосудистой проницаемости. Под влиянием лечебных мероприятий, прежде всего этиотропной антибактериальной терапии, происходит разрешение воспаления. При этом наблюдаются многообразные процессы, включающие в себя прекращение инфильтрации очага воспаления полиморфноядерными лейкоцитами, снижение сосудистой проницаемости, фагоцитоз макрофагами полиморфноядерных лейкоцитов, находящихся в процессе апоптоза, микробов и прочее. Стадия разрешения является критически важной для всего воспалительного процесса. Если процесс разрешения нарушается, воспаление может перейти в хроническую форму, что ведет к постоянному повреждению тканей, персистирующей инфекции и/или аутоиммунному заболеванию.

Ранее считалось, что фаза разрешения воспаления является пассивным процессом, при котором воспаление уменьшается, когда уровень провоспалительных медиаторов снижается. Теперь, основываясь на тщательных исследованиях, проведенных в основном группой С. N. Serhan и соавт., мы знаем, что разрешение является биосинтетически активным процессом, который инициируется соединениями, эндогенно синтезированными из ПНЖК [53]. Происходит переключение метаболизма с синтеза провоспалительных липидных медиаторов (лейкотриенов и простагландинов) на образование таких противовоспалительных липидных медиаторов, как липоксины, резольвины, протектины и марезины. Они получили название специализированных

прозраещающих медиаторов (СПМ) — specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs) [54].

СПМ не присутствуют в рационе, они вырабатываются эндогенно в результате метаболизма ПНЖК. Первое семейство СПМ — липоксины — идентифицировано в 1984 г. [55]. Липоксины образуются в процессе метаболизма арахидоновой кислоты (ω -6-ПНЖК) и обладают противовоспалительными свойствами. При дальнейших исследованиях, в 2000—2002 гг., открыты новые медиаторы из группы СПМ (резольвины, протектины и марезины), образующиеся из ω -3-ПНЖК и оказывающие сходное с липоксинами биологическое действие. Это дало мощный толчок новым научным исследованиям молекулярных механизмов воспаления и противовоспалительного действия ω -3-ПНЖК [54, 56].

Резольвины — небольшие липидные молекулы, синтезирующиеся главным образом из ЭПК (Е-серия) и ДГК (D-серия) [57]. Название протектинов (от англ. protect — защищать) связано с вызываемыми ими эффектами — противовоспалительным и органозащитным. Протектины образуются из ДГК. Детали биосинтеза мазеринов из ДГК полностью не выяснены, однако эти вещества обладают мощным противовоспалительным действием [58].

К настоящему времени наиболее изучены эффекты следующих СПМ: липоксина А4, резольвина Е1 и резольвинов D1 и D2. Липоксин А4 оказывает противовоспалительное действие за счет индукции моноцитов и макрофагов для увеличения фагоцитоза и стимуляции продукции интерлейкина-10 с уменьшением высвобождения провоспалительных цитокинов. Резольвин Е1 снижает активацию нейтрофилов, продукцию активных форм кислорода и адгезивные свойства эндотелия. Резольвин D1 действует на эндотелиальные клетки, увеличивая внутриклеточные концентрации оксида азота и простациклина. Под влиянием резольвина D1 уменьшаются активность рецепторов адгезии, генерация активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. Резольвин D2 снижает миграцию дендритных клеток и продукцию интерлейкина-12 [59]. Таким образом, СПМ ингибируют привлечение в очаг воспаления нейтрофильных лейкоцитов, способствуют секреции цитокинов с противовоспалительным действием и увеличивают клиренс микробных клеток.

Кроме того, для СПМ описано большое количество других специфических эффектов. К наиболее заслуживающим внимания эффектам относятся антимикробная активность и ингибирование образования биопленок бактериями, а также снижение инсулинорезистентности [60, 61].

Установлено, что ПНЖК оказывают прямое антимикробное действие, что может в дальнейшем использоваться для борьбы с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. ДГК обладает большей антимикробной активностью в отношении *Acinetobacter baumannii*, чем арахидоновая кислота [62]. Арахидоновая кислота и ДГК встраиваются в бактериальную мембрану *A. baumannii* и снижают способность бактерии поддерживать целостность клеточной мембраны и формировать антибиотикорезистентность. Причем ДГК вызывает более выраженный эффект по сравнению с арахидоновой кислотой. Исследование *in vitro* показало, что ПНЖК снижают скорость, с которой *A. baumannii* приобретает устойчивость к эритромицину и тетрациклину [63].

Позитивное влияние СПМ на контроль воспаления обнаружено у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [64, 65].

Большинство научных публикаций свидетельствуют, что СПМ оказывают позитивное действие при целом ряде нозологий. Причем эффекты ω -3-ПНЖК во многих случаях связаны со СПМ. Безусловно, точные механизмы положительного влияния на течение заболеваний ω -3-ПНЖК и СПМ еще не изучены. Вместе с тем в клинических исследованиях показано, что ЭПК и ДГК, входящие в состав рыбьего жира, приводят к увеличению уровня многих СПМ в плазме человека [66]. Появившиеся новые данные о действии ЭПК и ДГК объясняют ряд положительных эффектов ω -3-ПНЖК у больных в КС и расширяют показания к назначению препаратов для НП, содержащих этот фармаконутриент.

Опыт применения препаратов для клинического питания, содержащих ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии

Известно, что воспалительный ответ и иммунологическая дисфункция являются ключевыми звеньями формирования полиорганной недостаточности у больных в КС. В связи с этим применение препаратов НП, содержащих ω -3-ПНЖК, позволяет реализовать их противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты на различных фазах КС, включая этап разрешения воспаления. Результаты недавно опубликованных исследований подтверждают эти положения и открывают перспективы дальнейших научных изысканий.

В публикации E.D. De Waele и соавт. сообщается, что ω -3-ПНЖК улучшают метаболические процессы у больных сепсисом [35]. За счет снижения интенсивности воспалительного процесса уменьшается выраженность полиорганной недостаточности.

L. Pradelli и соавт. в 2020 г. опубликовали систематический обзор и метаанализ 49 РКИ, посвященных сравнению эффективности ПП, содержащего ω -3-ПНЖК, со стандартным ПП у госпитализированных пациентов [67]. В исследование включены пациенты, у которых более 70% потребностей в энергии обеспечивали за счет ПП. Обнаружили, что у больных, получавших в составе ПП ω -3-ПНЖК, по сравнению с больными, получавшими стандартное ПП, снижались относительный риск развития инфекции и сепсиса — соответственно на 40% и 56%, длительность пребывания в ОРИТ — на 1,95 (95% ДИ 0,42—3,49) дня ($p=0,01$), длительность госпитализации — на 2,14 (95% ДИ 1,36—2,93) дня ($p<0,00001$).

Во втором систематическом обзоре и метаанализе этих авторов в исследование включены только больные ОРИТ [68]. Дополнительно анализировали экономическую составляющую лечебного процесса в пяти европейских странах (Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании) и США. Включение в состав ПП ω -3-ПНЖК ассоциировано со снижением риска развития инфекции — RR 0,65 (95% ДИ 0,46—0,94) ($p=0,02$), длительности пребывания в ОРИТ — на 2,14 (95% ДИ 0,40—3,89) дня ($p=0,02$), длительности госпитализации — на 3,98 (95% ДИ 1,06—6,90) дня ($p=0,008$). Общая стоимость госпитального лечения была ниже при ПП с добавлением ω -3-ПНЖК по сравнению со стандартным ПП, снижение составило от €3156±1404 в Испании до €9586±4157 в США.

В 2020 г. С. Wang и соавт. представили метаанализ 20 РКИ (1514 пациентов) влияния ω -3-ПНЖК, содержа-

щихся в энтеральном или парентеральном питании, на исходы лечения больных сепсисом [69]. Включение в состав клинического питания ω -3-ПНЖК приводило по сравнению с контрольной группой к снижению летальности — RR 0,82 (95% ДИ 0,69—0,97), длительности ИВЛ и пребывания больных в ОРИТ.

В систематический обзор и метаанализ, опубликованный Н. Wang соавт. в 2022 г., включено 25 РКИ [70]. Отметим снижение показателей летальности в группе больных, которым в состав НП добавляли препараты, содержащие ω -3-ПНЖК. Обнаружили, что назначение этого фармаконутриента приводило к снижению летальности, длительности пребывания в ОРИТ — на 3,57 (95% ДИ 2,59—4,54) дня ($p<0,00001$), длительности госпитализации — на 9,92 (95% ДИ 4,46—15,37) дня ($p=0,0004$) и продолжительности ИВЛ — на 2,26 (95% ДИ 0,26—4,27) дня ($p=0,03$). При анализе по подгруппам в зависимости от способа доставки ω -3-ПНЖК выявили статистически значимое снижение летальности только при парентеральном введении.

За более чем 20-летнюю историю накоплен большой опыт применения ω -3-ПНЖК у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Недавно опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, посвященных этой проблеме [71—74].

P.L. Langlois и соавт. включили в систематический обзор и метаанализ 12 РКИ (1280 пациентов) с ОРДС [72]. Целью исследования было изучение влияния ω -3-ПНЖК на газообмен и течение заболевания. Установили, что применение ω -3-ПНЖК по сравнению с контрольной группой приводило к улучшению соотношения PaO_2/FiO_2 на 3—4-е сутки болезни, которое сохранялось к 7—8-м суткам. Выявлена тенденция к сокращению длительности пребывания пациентов в ОРИТ и на ИВЛ. Кроме того, в группе больных с постоянным введением энтеральной смеси, содержащей ω -3-ПНЖК, летальность была ниже, чем при болюсном введении ($p=0,02$). Авторы делают вывод о необходимости использования у больных с ОРДС клинического питания с ω -3-ПНЖК.

В систематический обзор и метаанализ, представленный исследователями из Китая, включили 6 РКИ, 277 пациентов с острым повреждением легких; 142 пациента получали в составе НП ω -3-ПНЖК, а 135 пациентов ω -3-ПНЖК в составе НП не получали. У больных, получавших ω -3-ПНЖК, регистрировали более высокие значения PaO_2 и соотношения PaO_2/FiO_2 . Кроме того, у них сокращались длительность ИВЛ и сроки пребывания в ОРИТ по сравнению с контрольной группой [73].

W.K. Koekkoek и соавт. проанализировали влияние энтеральных смесей, содержащих ω -3-ПНЖК, на результаты лечения больных в КС в ОРИТ на основании систематического обзора и метаанализа 24 РКИ (3574 больных) [74]. В подгруппе пациентов с ОРДС, получавших ω -3-ПНЖК, выявлено снижение длительности ИВЛ, сроков пребывания в ОРИТ и 28-дневной летальности.

В литературе приводятся сведения о позитивном влиянии ω -3-ПНЖК при целом ряде нозологий.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучили влияние ω -3-ПНЖК на делирий у больных на ИВЛ [75]. В зависимости от назначения ω -3-ПНЖК 162 пациента рандомизировали в две группы. Первичной точкой исследования было количество дней, проведенных пациентами в делирии в течение 10 дней от перевода на ИВЛ, а вторичными точками — длительность ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ и летальность. В груп-

пе больных, получавших фармаконутриент, статистически значительно снизилось количество дней, проведенных больными в делирии, длительность ИВЛ и время пребывания в ОРИТ.

В одноцентровом двойном слепом исследовании изучили влияние ω -3-ПНЖК на результаты лечения больных новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных по тяжести состояния в ОРИТ [76]. Больных рандомизировали в две группы, пациенты 1-й группы ($n=86$) получали стандартное лечение, а больным 2-й группы ($n=42$) дополнительно назначали ω -3-ПНЖК. У пациентов 2-й группы обнаружили улучшение показателей, характеризующих газообменные процессы в легких и функцию почек, также у пациентов этой группы отметили снижение количества летальных исходов.

У 249 больных в КС хирургического профиля изучили различные варианты ПП [77]. Назначение ПП без липидов ассоциировалось с увеличением частоты печеночной дисфункции и летальности. Включение в состав ПП ω -3-ПНЖК в дозе более 0,05 г на 1 кг массы тела в сутки сопровождалось снижением частоты нарушения функций печени.

Заключение

Нутритивная поддержка больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, должна быть персонализированной, и при ее назначении следует учитывать нозологию, фазы критического состояния, коморбидную патологию, возникающие осложнения. Доставку белка и энергии необходимо осуществлять в соответствии с дей-

ствующими клиническими рекомендациями профильных сообществ. Важным является не только количество введенных энергетических субстратов и пластических материалов, но и их состав. Для белка, входящего в состав препаратов для клинического питания, необходим баланс заменимых и незаменимых аминокислот, что во многом определяется его источником.

Жиры являются не только донаторами энергии, но и источниками ω -3-полиненасыщенных жирных кислот. По современным представлениям, метаболиты ω -3-полиненасыщенных жирных кислот — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой — обладают широким спектром биологической активности: подавляют воспалительный процесс, оказывают иммуномодулирующее действие, проявляют антиоксидантную и антимикробную активность. Создана значительная доказательная база, свидетельствующая о позитивном эффекте нутритивной поддержки препаратами, в состав которых входят ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, у больных сепсисом, при остром повреждении легких, полиорганной недостаточности, новой коронавирусной инфекции. Открытие группы специализированных проразрешающих медиаторов, производных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, влияющих на разрешение воспаления, означает новые перспективы применения ω -3-полиненасыщенных жирных кислот у больных реанимационного профиля.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке ООО «Фрезениус Каби», Москва, Россия

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lopez-Fermin J, Escarramán-Martínez D, Flores Ramírez R. Doing More Can Be Worse: Ten Common Errors in the ICU. *ICU Management and Practice*. 2022;22(1):28-32.
- Ng DHL, Koh FHX, Yeong HEL, Huey TCW, Chue KM, Foo FJ, Chew STH. Nutrition Care after Hospital Discharge in Singapore: Evidence-Based Best-Practice Recommendations. *Nutrients*. 2023;15(21):4492. <https://doi.org/10.3390/nu15214492>
- Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020;16(4):40-59. Pasechnik IN. Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review). *General Reanimatology*. 2020;16(4):40-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-40-59>
- Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, Azoulay E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(5):725-738. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4321-8>
- Cotoia A, Umbrello M, Ferrari F, Pota V, Alessandri F, Cortegiani A, De Rosa S. Nutritional support and prevention of post-intensive care syndrome: the Italian SIAARTI survey. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2023;3(1):45. <https://doi.org/10.1186/s44158-023-00132-4>
- Wischmeyer PE. Enteral Nutrition Can Be Given to Patients on Vasopressors. *Critical Care Medicine*. 2020;48(1):122-125. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003965>
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo-Gonzalez JC, Pichard C, Preiser JC, Szczeklik W, van Zanten ARH, Bischoff SC. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2023;42(9):1671-1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
- Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, McKeever L. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2022;46(1):12-41. <https://doi.org/10.1002/jpen.2267>
- Hill A, Elke G, Weimann A. Nutrition in the Intensive Care Unit — A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(8):2851. <https://doi.org/10.3390/nu13082851>
- Gomes F, Schuetz P, Bounoure L. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):336-353. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>
- Лейдерман И.Н., Грищан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Крылов К.Ю., Мазурок В.А., Ярошецкий А.И. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;5:6-17. Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lebedinskii KM, Krylov KYu, Mazurok VA, Yaroshetsky AI. Metabolic monitoring and nutritional support following long-term mechanical ventilation. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;5:6-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220516>
- Лейдерман И.Н., Грищан А.И., Заболотских И.Б., Мазурок В.А., Поляков И.В., Потапов А.Л., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;4:7-20.

- Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Mazurok VA, Polyakov IV, Potapov AL, Sytov AV, Yaroshetskiy AI. Perioperative nutritional support. Methodological recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists. *Annals of Critical Care*. 2021;4:7-20. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-7-20
14. Ершов В.И., Новикова Т.В. Три основных компонента стартовой энтеральной поддержки пациентов неврологического профиля при критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;6:84-90. Ershov VI, Novikova TV. Three main components of initial enteral support for neurological patients in critical illness. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;6:84-90. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202306184
 15. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Bischoff SC, Singer P. Monitoring nutrition in the ICU. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):584-593. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.009
 16. Jiang L, Huang X, Wu C. The effects of an enteral nutrition feeding protocol on critically ill patients: A prospective multi-center, before-after study. *Journal of Critical Care*. 2020;56:249-256. https://doi.org/10.1016/j.jccr.2020.01.018
 17. Li Y, Liu H. Application strategy and effect analysis of nutritional support nursing for critically ill patients in intensive care units. *Medicine*. 2022;101(38):e30396. https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030396
 18. Canales C, Elsayes A, Yeh DD, Belcher D, Nakayama A. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;43(1):81-87. https://doi.org/10.1002/jpen.1181
 19. Coruja MK, Cobalchini Y, Wentzel C, Fink JDS. Nutrition Risk Screening in Intensive Care Units: Agreement Between NUTRIC and NRS 2002 Tools. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(3):567-571. https://doi.org/10.1002/ncp.10419
 20. Rattanachaiwong S, Zribi B, Kagan I, Theilla M, Heching M, Singer P. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clinical Nutrition*. 2020;S0261-5614(20)30099-6. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.035
 21. Moonen HPFX, Beckers KJH, van Zanten ARH. Energy expenditure and indirect calorimetry in critical illness and convalescence: current evidence and practical considerations. *Journal of the Intensive Care*. 2021;9(1):8. https://doi.org/10.1186/s40560-021-00524-0
 22. Heyland DK, Patel J, Compher C, Rice TW, Bear DE, Lee ZY, González VC, O'Reilly K, Regala R, Wedemire C, Ibarra-Estrada M, Stoppe C, Ortiz-Reyes L, Jiang X, Day AG; EFFORT Protein Trial team. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet*. 2023;401(10376):568-576. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02469-2
 23. De Waele E, van Zanten ARH. Routine use of indirect calorimetry in critically ill patients: pros and cons. *Critical Care*. 2022;26(1):123. https://doi.org/10.1186/s13054-022-04000-5
 24. Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*. 2019;23:368.
 25. Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE, Kars JCNH, van Zanten ARH. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):883-890. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.012
 26. Пасечник И.Н., Закревский А.И. Нутритивная поддержка и реабилитация в отделениях реанимации и интенсивной терапии больных пожилого и старческого возраста. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Саганова*. 2021;2:94-102. Pasechnik IN, Zakrevskiy AI. Nutritional support and rehabilitation in intensive care units for elderly and senile patients. Literature review. *Annals of Critical Care*. 2021;2:94-102. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-94-102
 27. Пасечник И.Н., Сирота А.Е., Талызин П.А., Новикова Т.В. Особенности нутритивной поддержки при стрессовой гипергликемии и сахарном диабете в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;3:59-66. Pasechnik IN, Sirota AE, Talyzin PA, Novikova TV. Features of nutritional support in stress hyperglycemia and diabetes mellitus in the intensive care unit. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;3:59-66. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202303159
 28. Wischmeyer PE, Bear DE, Berger MM, De Waele E, Gunst J, McClave SA, Prado CM, Puthuchery Z, Ridley EJ, Van den Berghe G, van Zanten ARH. Personalized nutrition therapy in critical care: 10 expert recommendations. *Critical Care*. 2023;27(1):261. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04539-x
 29. Cintoni M, Mele MC. The Role of Immunonutrition in Patients. *Nutrients*. 2023;15(3):780. https://doi.org/10.3390/nu15030780
 30. Tao X, Yang Y, Xu S, Xiong Q. Efficacy of immune nutrients in severe acute pancreatitis: A network meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(43):e35615. https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035615
 31. McCarthy MS, Martindale RG. Immunonutrition in Critical Illness: What Is the Role? *Nutrition in Clinical Practice*. 2018;33(3):348-358. https://doi.org/10.1002/ncp.10102
 32. Hirschberger S, Schmid A, Kreth S. Immunomodulation by nutritional intervention in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2023;72(4):229-244. https://doi.org/10.1007/s00101-023-01258-4
 33. Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Борисов А.Ю. *Основы нутритивной поддержки больных в критических состояниях*. М.: РИА «Коллизей»; 2012. Pasechnik IN, Gubaidullin RR, Borisov AYU. *Osnovy nutritivnoy podderzhki bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh*. М.: RIA «Kollizej»; 2012. (In Russ.).
 34. Jeyakumar SM, Vajreswari A. Pharmaconutrition strategy to resolve SARS-CoV-2-induced inflammatory cytokine storm in non-alcoholic fatty liver disease: Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(31):9333-9349. https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9333
 35. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020;12(2):395. https://doi.org/10.3390/nu12020395
 36. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2023;26(2):129-137. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000896
 37. Blaauw R, Calder PC, Martindale RG, Berger MM. Combining proteins with n-3 PUFAs (EPA+DHA) and their inflammation pro-resolution mediators for preservation of skeletal muscle mass. *Critical Care*. 2024;28:38. https://doi.org/10.1186/s13054-024-04803-8
 38. Cagnina RE, Duvall MD, Nijmeh J, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators in respiratory diseases. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2022;25(2):67-74. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000805
 39. Saini RK, Keum Y-S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Science*. 2018;203:255-267. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049
 40. Schulze MB, Minihane AM, Saleh RNM, Risérus U. Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: nutritional implications for cardiometabolic diseases. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020;8(11):915-930. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30148-0
 41. Djuricic I, Calder PC. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients*. 2021;13(7):2421. https://doi.org/10.3390/nu13072421
 42. Kapoor B, Kapoor D, Gautam S, Singh R, Bhardwaj S. Dietary Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Uses and Potential Health Benefits. *Current Nutrition Reports*. 2021;10(3):232-242. https://doi.org/10.1007/s13668-021-00363-3
 43. Oppedisano F, Macri R, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, Bosco F, Nucera S, Caterina Zito M, Guarnieri L, Scarano F, Nicita C, Coppolletta AR, Ruga S, Scicchitano M, Mollace R, Palma E, Mollace V. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of n-3 PUFAs: Their Role in Cardiovascular Protection. *Biomedicines*. 2020;8(9):306. https://doi.org/10.3390/biomedicines8090306
 44. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2002;56(8):365-379. https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00253-6
 45. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Critical Care Medicine*. 2006;34(4):972-979. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000206309.83570.45
 46. Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutrition Reviews*. 2010;68(9):531-541. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00313.x

47. Darwesh AD, Bassiouni W, Sosnowski DK, Seubert JM. Can N-3 polyunsaturated fatty acids be considered a potential adjuvant therapy for COVID-19-associated cardiovascular complications? *Pharmacology and Therapeutics*. 2021;219:107703. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107703>
48. Zhang Y, Guo H, Liang J, Xiao W, Li Y. Relationship between Dietary Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Level and Sarcopenia. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Nutrition*. 2022;8:738083. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.738083>
49. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н., Стоппе Х. Осталось ли место омега-3 жирным кислотам в кардиохирургии? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(3):51-57. Lomivorotov VV, Efremov SM, Abubakirov MN, Stoppe Ch. Is there any place left for omega-3 fatty acids in cardiac surgery? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(3):51-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-51-57>
50. Vijai KSS. Correcting $\omega 6/\omega 3$ Ratio through Combating Oxidation is the Key to the Success for Better Health. *Annals of Reviews and Research*. 2018;2(4):555591.
51. Kazuo M. Prevention of Fish Oil Oxidation. *Journal of Oleo Science*. 2019;68(1):1-11. <https://doi.org/10.5650/jos.ess18144>
52. Yang A, Wu Y, Yu G, Wang H. Role of specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary inflammation diseases: mechanisms and development. *Respiratory Research*. 2021;22(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01792-y>
53. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica Biophysica Acta*. 2015;1851(4):397-413. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2014.08.006>
54. Molfino A, Amabile MI, Monti M, Muscaritoli M. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critical Illness: Anti-Inflammatory, Proresolving, or Both? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:5987082. <https://doi.org/10.1155/2017/5987082>
55. Kumar V, Fausto N, Abbas AK. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8-th ed. Elsevier/Saunders; 2010.
56. Julliard WA, Myo YPA, Perelas A. Specialized pro-resolving mediators as modulators of immune responses. *Seminars in Immunology*. 2022;59:101605. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101605>
57. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(7):2657-2669. <https://doi.org/10.1172/JCI97943>
58. Ferreira I, Falcato F, Bandarra N, Rauter AP. Resolvins, Protectins, and Maresins: DHA-Derived Specialized Pro-Resolving Mediators, Biosynthetic Pathways, Synthetic Approaches, and Their Role in Inflammation. *Molecules*. 2022;27(5):1677. <https://doi.org/10.3390/molecules27051677>
59. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays in Biochemistry*. 2020;64(3):443-462. <https://doi.org/10.1042/EBC20200018>
60. Jordan PM, Werz O. Specialized pro-resolving mediators: biosynthesis and biological role in bacterial infections. *FEBS Journal*. 2022;289(14):4212-4227. <https://doi.org/10.1111/febs.16266>
61. Shimizu T, Saito T, Aoki-Saito H, Okada S, Ikeda H, Nakakura T, Fukuda H, Arai S, Fujiwara K, Nakajima Y, Horiguchi K, Yamada S, Ishida E, Hisada T, Shuto S, Yamada M. Resolvin E3 ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance via the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling pathway in adipocytes. *FASEB Journal*. 2022;36(3):e22188. <https://doi.org/10.1096/fj.202100053R>
62. Jiang JH, Hassan KA, Begg SL, Rupasinghe TWT, Naidu V, Pederick VG, Khorvash M, Whittall JJ, Paton JC, Paulsen IT, McDevitt CA, Peleg AY, Eijkelkamp BA. Identification of Novel Acinetobacter baumannii Host Fatty Acid Stress Adaptation Strategies. *mBio*. 2019;10(1):e02056-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02056-18>
63. Zang M, Adams FG, Hassan KA, Eijkelkamp BA. The Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Evolution of Acinetobacter baumannii Drug Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2021;9(3):e0145521. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01455-21>
64. Gallo CG, Fiorino S, Posabella G, Antonacci D, Tropeano A, Pausini E, Pausini C, Guarniero T, Hong W, Giampieri E, Corazza I, Loiacono R, Loggi E, de Biase D, Zippi M, Lari F, Zancanaro M. The function of specialized pro-resolving endogenous lipid mediators, vitamins, and other micronutrients in the control of the inflammatory processes: Possible role in patients with SARS-CoV-2 related infection. *Prostaglandins and other Lipid Mediators*. 2022;159:106619. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106619>
65. Yasmeeen N, Selvaraj H, Lakhawat SS, Datta M, Sharma PK, Jain A, Khanna R, Srinivasan J, Kumar V. Possibility of averting cytokine storm in SARS-COV 2 patients using specialized pro-resolving lipid mediators. *Biochemical Pharmacology*. 2023;209:115437. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115437>
66. Calder PC. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid derived specialised pro-resolving mediators: Concentrations in humans and the effects of age, sex, disease and increased omega-3 fatty acid intake. *Biochimie*. 2020;178:105-123. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.015>
67. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, Heller AR, Muscaritoli M. ω -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(1):44-57. <https://doi.org/10.1002/jpen.1672>
68. Pradelli L, Klek S, Mayer K, Omar Alsaleh AJ, Rosenthal MD, Heller AR, Muscaritoli M. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):634. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03356-w>
69. Wang C, Han D, Feng X, Wu J. Omega-3 fatty acid supplementation is associated with favorable outcomes in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(12):300060520953684. <https://doi.org/10.1177/0300060520953684>
70. Wang H, Su S, Wang C, Hu J, Dan W, Peng X. Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns and Trauma*. 2022;10:tkac012. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac012>
71. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(4):504-512. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3244-5>
72. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019;61:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.026>
73. Huang Z, Zheng J, Huang W, Yan M, Hong L, Hong Y, Jin R, Huang X, Fan H, Chen H, Yang H, Su W, Huang X. The effects and safety of omega-3 fatty for acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2020;18(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01916-6>
74. Koekkoek WK, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019;59:56-68. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.013>
75. Naghibi T, Shafiqh N, Mazloomzadeh S. Role of omega-3 fatty acids in the prevention of delirium in mechanically ventilated patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2020;25:10. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_567_18
76. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Gholamalazadeh M, Bourbour F, Bagheri SE, Samipoor F, Akbari ME, Shadnoush M, Ghorat F, Mosavi Jarrahi SA, Ashouri Mirsadeghi N, Hajipour A, Joola P, Moslem A, Goodarzi MO. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>
77. Wu S-C, Chen T-A, Tsai I-J, Wang Y-C, Cheng H-T, Tzeng C-W, Hsu C-H, Muo C-H. Lipid-Free Parenteral Nutrition Is Associated with an Increased Risk of Hepatic Dysfunction in Surgical Critically Ill Patients: A Retrospective Observational Study. *Healthcare*. 2021;9(9):1096. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091096>

Поступила 28.02.2024

Received 28.02.2024

Принята к печати 13.03.2024

Accepted 13.03.2024

Обеспечение проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением: обзор литературы

© М.О. МАЙОРОВ, Д.В. ФЕДЕРЯКИН, Е.В. БЕЛЕВСКИЙ

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

РЕЗЮМЕ

Ожирение — хроническое заболевание, являющееся одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. В настоящий момент распространенность ожирения достигла масштабов пандемии. В случае неэффективности консервативной терапии пациентам с ожирением рекомендовано хирургическое лечение. Количество проводимых бариатрических процедур увеличивается ежегодно. Однако проблема адекватного обеспечения проходимости дыхательных путей и прогнозирования трудной интубации у пациентов с ожирением остается не до конца решенной. В данном обзоре представлено состояние проблемы обеспечения проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением, в том числе в бариатрической хирургии.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, интубация, оценка риска, прогнозирование, анестезиология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Майоров М.О. — <https://orcid.org/0000-0002-4320-4148>

Федерякин Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6819-9445>

Белевский Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6411-9161>

Автор, ответственный за переписку: Майоров М.О. — e-mail: maximmajorow@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Майоров М.О., Федерякин Д.В., Белевский Е.В. Обеспечение проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением: обзор литературы. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:67–73. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403167>

Airway management in obese patients: a review

© М.О. MAIOROV, D.V. FEDERIAKIN, E.V. BELEVSKY

Tver State Medical University, Tver, Russia

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease and one of the main risk factors of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Obesity has now reached pandemic proportions. If conservative therapy is ineffective in obese patients, bariatric surgery is recommended. The number of bariatric procedures increases every year. However, the problem of airway management and predicting difficult intubation in obese patients is still unresolved. Thus, the purpose of this review was to highlight the current state of the problem of airway management in obese patients.

Keywords: bariatric surgery, intubation, risk assessment, prognosis, anesthesiology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Maiorov M.O. — <https://orcid.org/0000-0002-4320-4148>

Federiakina D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6819-9445>

Belevsky E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6411-9161>

Corresponding author: Maiorov M.O. — e-mail: 0000-0002-4320-4148

TO CITE THIS ARTICLE:

Maiorov MO, Federiakina DV, Belevsky EV. Airway management in obese patients: a review. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403167>

Введение

Ожирение — хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и являющееся основным фактором риска развития ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. более чем у 1,9 млрд взрослых старше 18 лет выявлен избыточный вес (39% населения Земли, из них 39% мужчин и 40% женщин). Свыше 650 млн людей, или 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин), имели ожирение. В период с 1975 по 2016 г. число людей с ожирением во всем мире выросло более чем втрое [2]. По прогнозам, к 2030 г. избыточная масса тела или ожирение могут наблюдаться у 60% населения мира, если тенденция заболеваемости сохранится [1].

Основой немедикаментозной терапии ожирения является изменение образа жизни с помощью диеты и увеличение физической нагрузки, что рекомендуется рядом авторов как обязательный и постоянный этап лечения. Однако в случае неэффективности проводимых консервативных мероприятий пациентам в возрасте от 18 до 60 лет при наличии индекса массы тела (ИМТ) >40 кг/м² или >35 кг/м² в сочетании с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с ожирением, рекомендуется хирургическое лечение [1–5]. Ежегодно в мире увеличивается количество выполняемых бариатрических процедур [6]. Однако проблема адекватного обеспечения проходимости дыхательных путей и прогнозирования трудной интубации у пациентов с ожирением остается не до конца решенной [7–10].

Цель данного обзора — осветить текущее состояние проблемы обеспечения проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением, в том числе в бариатрической хирургии, на основании анализа данных литературы.

Обеспечение проходимости дыхательных путей в бариатрической хирургии

Одна из первых попыток создания прогностической модели трудной интубации в анестезиологии предпринята в 1996 г. A.R. El-Ganzouri и соавт. [11]. Они отметили, что у пациентов перед анестезией рутинно оценивали ряд клинических параметров, включающий открывание рта, класс по Маллампасти, подвижность головы и шеи, способность к прогнации, тироментальное расстояние, массу тела и анамнез трудной интубации. Несмотря на то что на тот момент совершено несколько попыток оценить прогностическую значимость отдельных критериев или их комбинации [12–14], не было достаточно мощного систематического многомерного анализа легкодоступных клинических переменных на большой популяции пациентов.

Авторы провели проспективное исследование с включением 10 507 пациентов. Критериями исключения были возраст менее 18 лет и очевидные пороки развития верхних дыхательных путей, при которых требовалась интубация в сознании. Трудной считалась интубация при выявлении ларингоскопической картины III–IV степени по классификации Cormack—Lehane. На основании проведенного исследования авторы выделили прогностические критерии, важные для прогнозирования трудной интубации (масса тела, анамнез трудной интубации, открывание рта, оценка

по классификации Маллампасти, подвижность головы/шеи, способность к прогнации, тироментальное расстояние), в дальнейшем получившие название «шкала интубации El-Ganzouri» [11].

Обеспечение проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением представляется сложной задачей с точки зрения анестезиологов. Анализ литературы в отношении этой категории пациентов не дает убедительных данных относительно трудностей в обеспечении проходимости дыхательных путей, способных приводить к значительной гипоксии [15–17].

R. Schnittker и соавт. проанализировали 861 533 эпизода общей анестезии, проведенной в период 2015–2017 гг. в Австралии, в штате Виктория. Выявлено 4092 эпизода трудной или неудавшейся интубации. Частота трудных/неудачных интубаций у пациентов с ожирением была более чем в 2 раза выше (1,26%) по сравнению с теми, у кого ожирения не было (0,47%). Одномерный логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что возраст, пол, тип хирургической процедуры (эндокринологический и неврологический профили) и сопутствующие заболевания (ожирение), оценка физического статуса по ASA являются значимыми факторами риска трудной/неудачной интубации [18].

Остается очевидным, что ожирение изменяет анатомию и физиологию респираторной системы, и это усложняет обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в периоперационном периоде. У пациентов с ожирением зачастую наблюдаются снижение растяжимости легочной ткани и уменьшение функциональной остаточной емкости легких. Увеличение центрального распределения жира также оказывает негативное воздействие на функцию внешнего дыхания, что подвергает пациентов с ожирением особому риску быстрой десатурации на этапе индукции анестезии [7, 19].

Оценка отдельных предикторов трудной интубации

Специалисты Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) помимо рекомендаций по обеспечению проходимости верхних дыхательных путей в стационаре [20] предлагают оценивать вероятность трудной масочной вентиляции, интубации и ларингоскопии у всех пациентов с морбидным ожирением. Специфичными предикторами для этой категории пациентов рекомендовано считать ИМТ >26 кг/м², подозрение на синдром обструктивного апноэ сна (оцененное по STOP-Bang-анкете) и окружность шеи более 40 см [21].

Рекомендации в отношении ИМТ основаны на работе O. Langeron и соавт., опубликованной в 2000 г. [22]. Проведено проспективное нерандомизированное исследование (1502 пациентов). Критериями исключения были регионарная анестезия и наличие противопоказаний к масочной вентиляции. При этом авторы не упоминают наличие и степень ожирения у пациентов, включенных в исследование. Основной целью работы явилось установление критериев трудной масочной вентиляции (ТМВ). В целом ТМВ зарегистрирована у 75 (5%) пациентов и в 1 случае отмечена невозможная масочная вентиляция. Прогнозирование ТМВ при предоперационном осмотре также оказалось недостаточно точным [23], так как трудности ожидалось только у 17% пациентов с ТМВ, а у 56 (4%) пациентов ТМВ были спрогнозированы, но не наблюдались. Вероятность развития трудной интубации авторы оценивали

только в контексте ТМВ. При этом установлено, что среди интубированных пациентов ($n=1374$) трудная интубация (III и IV степень по классификации Cormack—Lehane) встречалась значительно чаще у пациентов с ТМВ. Трудная и невозможная интубация отмечена у пациентов с ТМВ чаще в 4 раза и 12 раз соответственно [22].

Рекомендации ФАР относительно определения окружности шеи базируются на работе D. Cattano и соавт., оценивающей предикторы ТМВ у пациентов с ожирением [24]. Работа представляет собой ретроспективное исследование, проведенное с включением 557 пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²), оперированных в Memorial Hermann Hospital (Техас, США). Проанализировано 557 попыток масочной вентиляции, из них 78 (14,3%) расценены как ТМВ. На основании одномерного анализа выявлено 6 статистически значимых предикторов ТМВ: возраст, пол, окружность шеи, отсутствие зубов, короткая шея (субъективно) и наличие синдрома обструктивного апноэ (подозрение или установленный диагноз). Включение этих 6 параметров в многомерную модель логистической регрессии позволило выявить 3 независимых прогностических фактора ТМВ у пациентов с ожирением: возраст ≥ 49 лет, короткая шея и окружность шеи ≥ 43 см [24].

В обзоре 2023 г. отмечается высокая вероятность развития синдрома Клиппеля—Фейля у пациентов с морбидным ожирением. Болезнь проявляется дегенерацией межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника, что выражается клинически в укорочении шеи, нарушении ее мобильности и зачастую в вероятности трудной интубации трахеи III—IV класса по модифицированной шкале Маллампаги.

В ряде исследований продемонстрировано влияние массы тела на риск развития трудных дыхательных путей [25]. Затруднения могут появиться в случае ИМТ ≥ 30 кг/м² (чувствительность 17%, специфичность 89%) [26]. По мнению ряда авторов, определение ИМТ является слабым, но статистически эффективным методом диагностики трудных дыхательных путей [27].

Установлено, что высокая оценка по шкале Маллампаги (III—IV), храп или синдром обструктивного апноэ в анамнезе, мужской пол, высокий ИМТ и пожилой возраст являются предикторами трудной масочной вентиляции [28]. Факторами риска трудной интубации авторы указывают возраст более 46 лет, мужской пол, высокую оценку по шкале Маллампаги, тироментальную дистанцию менее 6 см и увеличение окружности шеи [29].

Несмотря на то что ожирение считается фактором риска ТМВ, многие авторы указывают на противоречивые данные относительно влияния ожирения на частоту развития трудной интубации [23, 30]. Т.С. Моон и соавт. в крупномасштабном проспективном наблюдательном когортном исследовании обнаружили, что морбидное ожирение само по себе не является значимым независимым предиктором трудной интубации, хотя и служит предиктором ТМВ [28]. Проспективное наблюдательное когортное исследование, проведенное в 2020 г. А.Р. Рају Vegesna и соавт., также подтверждает этот вывод, поскольку не установлена статистически значимая связь между высоким ИМТ и увеличением частоты трудной интубации [31]. Снижение тироментальной дистанции, нарушение подвижности нижней челюсти, высокая оценка по шкале Маллампаги и предшествующий анамнез трудных дыхательных путей продемонстрировали большую прогностическую значимость в отношении трудной интубации. Это может быть связано с тем, что анато-

мические особенности пациентов могут быть весьма вариabельными даже при схожем ИМТ. Таким образом, изолированно ИМТ не может служить предиктором трудной интубации [31].

В работе А. Sinha и соавт., выполненной в 2020 г. и включающей 834 пациента с ИМТ более 35 кг/м², оценивалось влияние величины окружности шеи, ИМТ, оценки по STOPBANG-анкете, оценки по шкале Маллампаги и окружности талии на частоту развития трудных дыхательных путей [32]. Степень трудных дыхательных путей оценивали по шкале DASc (Difficult Airway Score). Оценка по DASc варьирует от 0 баллов (нет трудностей) до 12 баллов (серьезные трудности). Трудной признается интубация при сумме 6 баллов и более. Индекс Юдена составил 45 кг/м² для ИМТ и 44,5 см для окружности шеи. Авторы продемонстрировали, что ИМТ и величина окружности шеи имеют сильную связь с затруднением проходимости дыхательных путей и обратно пропорциональны безопасному времени апноэ [32]. Отмечено, что из двух параметров именно величина окружности шеи является единственным наиболее значимым предиктором трудной интубации у пациентов с ожирением и должна использоваться в качестве критерия скрининга [32].

В 2021 г. М. Galinski и соавт. провели проспективное наблюдательное одноцентровое исследование, включившее 519 пациентов [33]. У всех пациентов использовалась только прямая ларингоскопия для проведения интубации трахеи. Первая попытка интубации оказалась неудачной у 60 (11,5%) пациентов, в 10 случаях потребовалось 3 попытки для успешной интубации, а 1 случае — 4 попытки. Ларингоскопическая картина III—IV степени по классификации Cormack—Lehane выявлена у 21 (4,1%) пациента. Авторы определили значимости 9 переменных: это пол, использование деполяризирующего миорелаксанта, оценка по шкале Маллампаги, разгибание головы, межречное пространство, окружность шеи, тироментальное расстояние, анамнез лечения синдрома обструктивного апноэ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях и ИМТ. Статистически значимыми с неудачной первой попыткой интубации оказались мужской пол и оценка по шкале Маллампаги [33].

В рамках исследования POSA (The Postoperative Vascular Complications in Unrecognized Obstructive Sleep Apnea, послеоперационные сосудистые осложнения при нераспознанном обструктивном апноэ) установлено, что наличие умеренной и тяжелой форм обструктивного апноэ связано с трудной интубацией, а увеличение окружности шеи ассоциировано с ТМВ [34].

Тем не менее в исследовании Е.С.Р. Moura и соавт., оценивающим предикторы трудной интубации в бариатрической хирургии у 100 пациентов, не удалось выявить значимости величины окружности шеи в отношении прогнозирования трудной интубации. Статистически значимыми признаны открывание рта и расстояние «кожа — надгортанник» (измеренное при помощи ультразвукового исследования мягких тканей шеи) более 29,3 мм [35].

В 2021 г. опубликованы результаты проспективного наблюдательного исследования, проведенного турецкими авторами, включающего пациентов с ИМТ более 45 кг/м² [36]. В исследовании включен 121 пациент, критериями исключения послужили: затруднение проходимости дыхательных путей в анамнезе, ограничение подвижности шеи, рак ротоглотки, реконструктивные челюстно-лицевые хирургические вмешательства в анамнезе, травма шейного отдела

позвоночника или аномалия развития лицевого скелета. С высоким классом (III—IV) по шкале Cormack—Lehane коррелировали: высокая оценка по шкале Маллампати, окружность шеи, окружность талии, окружность грудной клетки, время интубации трахеи и количество попыток интубации, причем оценка по шкале Маллампати и окружность шеи продемонстрировали умеренную зависимость, а окружности шеи и талии — слабую зависимость. Не выявлена корреляция между высоким классом (III—IV) по шкале Cormack—Lehane и возрастом, ростом, массой тела, ИМТ, тироментальной и стерноментальной дистанциями и межрезцовым расстоянием. Авторы отметили, что риск трудной интубации трахеи выявлен у 33 (27,3%) пациентов. Однако IV степень трудной интубации по классификации Cormack—Lehane не выявлена ни разу, все пациенты интубированы с первой попытки [36].

Применение комплексных методов прогнозирования

В исследовании А.А. Климова и соавт. проведена комплексная ретроспективная оценка шкалы El-Ganzourí в отношении прогнозирования трудных дыхательных путей у пациентов с ожирением [37]. Всего в исследовании включены 116 пациентов с ИМТ более 30 кг/м² (81 женщина и 35 мужчин в возрасте от 24 до 74 лет). При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,85, что соответствует очень хорошему качеству диагностики. Чувствительность шкалы оценена как 0,86, специфичность — как 0,71. Авторы отмечают, что проблема прогнозирования трудных дыхательных путей у пациентов с ожирением должна быть изучена в дальнейшем, однако показана возможность использования шкалы El-Ganzourí для оценки дыхательных путей у данной категории пациентов [37].

А. Corrente и соавт. отмечают, что анатомическим параметром, который в настоящее время обычно не оценивается для прогнозирования трудной интубации, является окружность шеи [38]. В литературе имеются противоречивые данные относительно ее значимости как предиктора трудной интубации. Более того, не существует единого мнения о пороговом значении окружности шеи, выше которого этот параметр может представлять предиктор трудной интубации. На основании этих предпосылок в 2020 г. проведено ретроспективное обсервационное исследование EL.GA+ [38]. Авторы проанализировали медицинские карты 240 пациентов (137 женщин и 103 мужчин), которым выполнена плановая хирургическая процедура в условиях общей анестезии с интубацией трахеи. На основании собранных данных для каждого пациента вначале рассчитано количество баллов по шкале El-Ganzourí (EL.GA). Исходя из этого, все пациенты на первом этапе были разделены на две группы: с прогнозируемыми и непрогнозируемыми трудными дыхательными путями. На втором этапе в качестве ориентировочного значения трудной интубации выбрана медиана окружности шеи в соответствии с ИМТ пациентов исследуемой выборки. Трудной, по общепринятому принципу, считалась интубация трахеи III—IV степени по классификации Cormack—Lehane [39, 40]. Только при проведении многофакторного анализа продемонстрирована значительная связь величины окружности шеи с трудной ларингоскопией. При ROC-анализе определено, что величина окружности шеи 42,5 см в качестве точки отсечения обеспечивает наилучшие показатели чувствительности и специфичности [38].

Основным результатом этого исследования явилось улучшение позитивной прогностической ценности оценки трудной интубации при использовании шкалы EL.GA+ у пациентов с умеренной степенью ожирения. Более того, включение в оценку величины окружности шеи продемонстрировало более высокую специфичность и сопоставимую негативную прогностическую ценность в сравнении с EL.GA. Несмотря на то что ни один из распространенных прикроватных скрининговых методов не подходит для выявления людей с высоким риском проведения сложной ларингоскопии, измерение окружности шеи является простым и недорогим методом скрининга с высокой прогностической значимостью [41].

Другим параметром, способным улучшить показатели комплексного прогнозирования трудной интубации у пациентов с ожирением, может являться соотношение величины окружности шеи и тироментальной дистанции (NC/TMD). Исследователи из Индии пришли к выводу, что с помощью параметров, применяемых в шкале прогнозирования трудной интубации Wilson, можно повысить точность диагностики трудной интубации, но это занимает много времени и трудоемко для анестезиолога [42]. Вместе с тем показано, что величина окружности шеи обладает высокой чувствительностью, а тироментальная дистанция — высокой специфичностью в прогнозировании трудной интубации, и их легко измерить [43].

Результатом явилось проспективное обсервационное исследование, проведенное в национальном медицинском колледже и госпитале Калькутты в период с марта 2020 г. по август 2021 г. [43]. В исследование включены 100 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, перенесших плановое оперативное вмешательство в условиях общей анестезии с применением оротрахеальной интубации.

Показатель NC/TMD продемонстрировал самую высокую специфичность, позитивную и негативную прогностическую ценность как предиктор трудной интубации у пациентов с ожирением по сравнению с ИМТ, окружностью шеи, тироментальной и стерноментальной дистанциями. Пороговые значения NC/TMD определены как 4,950 и 5,050 для пациентов без ожирения и для пациентов с ожирением соответственно. Следует отметить, что ожирение определялось при ИМТ, составляющем или превышающем 25 кг/м² [44].

В работе 2023 г. проведена оценка применения шкалы оценки трудной интубации (ШОТИ) в бариатрической хирургии [15]. Исследование носит проспективный характер, в нем приняли участие 110 пациентов обоего пола. Трудная интубация выявлена у 19 (17,3%) пациентов. Несмотря на отсутствие доказанного влияния отдельных параметров ШОТИ (анамнез трудных дыхательных путей) или невозможность оценить влияние отдельного параметра (ожирение), шкала продемонстрировала крайне высокую чувствительность (100%), но недостаточную специфичность (47,3%) для пациентов с ожирением. Отсутствие статистической значимости анамнеза трудных дыхательных путей может быть обусловлено включением в оценку этого критерия ночного храпа, что занижает специфичность параметра [15].

В обзоре L.R. Nagra и соавт. отмечается, что у большинства пациентов с ожирением не возникает значительных затруднений при интубации трахеи. Однако пациенты с определенным фенотипом ожирения, очевидно, более склонны к затруднению проходимости дыхательных путей. У этих пациентов может наблюдаться быстрая десатура-

ция на этапе индукции анестезии ввиду снижения податливости легочной ткани и уменьшения функциональной остаточной емкости. Задержка интубации способна приводить к росту частоты гипоксического повреждения центральной нервной системы и миокарда, оказывать тем самым негативное влияние на периоперационную заболеваемость и повышать летальность.

Авторы пришли к выводу, что ИМТ не является единственным независимым предиктором трудной интубации и ларингоскопии, поскольку в литературе показано, что снижение ИМТ приводит к уменьшению оценки по классификации Маллампаги, но не уменьшает оценку по классификации Cormack—Lehane. Значительное улучшение предсказуемости и достоверности прикроватных тестов прогнозирования трудной интубации способно оказывать только их комбинирование [45].

Заключение

Исследователи доказали, что у наблюдателей различаются степени вариабельности результатов предоперационной оценки дыхательных путей. Кроме того, ни один из независимых параметров не может предсказывать трудные дыхательные пути с постоянной точностью. Несмотря на то что некоторые методы позволяют с достаточной степенью точности предсказывать трудные дыхательные пути, прогнозирование трудной интубации и обеспечение проходимости дыхательных путей у пациентов с ожирением остается трудной задачей, и многие исследования, проведенные в данной области [17, 38, 41, 46, 47], показывают противоречивые результаты.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Ваганова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волинкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рухаткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325.
2. Дедов И, Мокрышева NG, Mel'nichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Andreeva EN, Antsiferov MB, Biriukova EV, Bordan NS, Vaganova GR, Volkova AR, Volkova NI, Volynkina AP, Dzgoeva FK, Kiseleva TP, Neimark AE, Romantsova TI, Ruiatkina LA, Suplotova LA, Khalimov YuSh, Yashkov Yul. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. (In Russ.).
3. Всемирная организация здравоохранения. *Ожирение и избыточный вес*. Ссылка активна на 05.04.24. World Health Organization. *Obesity and overweight*. (In Russ.). Accessed April 05, 2024. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Hejmsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):254-266. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514009>
5. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G. European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity — European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obesity Facts*. 2013;6(5):449-468. <https://doi.org/10.1159/000355480>
6. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2009;122(3):248-256.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041>
7. 7th IFSO Global Registry Report. IFSO; 2022. Accessed April 05, 2024. <https://www.ifso.com/ifso-registry.php>
8. Гуринов М.Н., Головач В.М., Берлев И.В., Глушенко В.А., Розенгард С.А. Искусственная вентиляция легких у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических операциях в положении Тренделенбурга (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(2):85-90.
9. Gurin MN, Golovach VM, Berlev IV, Glushchenko VA, Rosengard SA. Artificial lung ventilation in patients with morbid obesity during laparoscopic operations in the Trendelenburg position (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(2):85-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-85-90>
10. Неймарк М.И., Жилин С.В. Особенности инфузионной терапии при бариатрических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(6):48-54.
11. Neymark MI, Zhilin SV. Specific features of Infusion Therapy in Bariatric Surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(6):48-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-6-48-54>
12. Лакхин Р.Е., Геттуев А.Т., Михайлюк Ю.Ю., Арсентьев Л.В., Андреевко А.А., Левшанков А.И., Струков Е.Ю. Ультразвуковая оценка содержимого антрального отдела желудка перед операцией у плановых и экстренных пациентов: наблюдательное клиническое исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(4):32-39.
13. Lakhin RE, Gettuev AT, Mikhailyuk YuYu, Arsentiev LV, Andreenko AA, Levshankov AI, Strukov EYu. Ultrasound assessment of gastric antral content prior to elective and emergency surgery: an observational clinical study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(4):32-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204132>
14. Андреевко А.А., Братищев И.В., Долбнева Е.Л., Пиковский В.Ю., Стамов В.И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей (обзор существующей практики в РФ на 2020 год). Результаты многоцентрового исследования. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1:107-115.
15. Andreenko AA, Bratishchev IV, Dolbneva EL, Pikovsky VYu, Stamov VI. Airway management (review of existing practice in the Russian Federation for 2020). Results of a multicenter study. *Annals of Critical Care*. 2021;1:107-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-107-115>
16. El-Ganzouri AR, McCarthy RJ, Tuman KJ, Tanck EN, Ivankovich AD. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. *Anesthesia and Analgesia*. 1996;82(6):1197-204. <https://doi.org/10.1097/0000539-199606000-00017>
17. Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P. Predicting difficult intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 1988;61(2):211-216. <https://doi.org/10.1093/bja/61.2.211>
18. Oates JD, Macleod AD, Oates PD, Pearsall FJ, Howie JC, Murray GD. Comparison of two methods for predicting difficult intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 199;66(3):305-309. <https://doi.org/10.1093/bja/66.3.305>
19. Петраш А.А., Сотников А.В. Интубация трахеи: от истоков до современной торакальной анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;3:33-40.
20. Petrash AA, Sotnikov AV. History of tracheal intubation: from first mentions to modern thoracic anesthesiology. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;3:33-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803133>
21. Майоров М.О., Федерякин Д.В., Белевский Е.В., Силаев В.Н., Токарева С.И. Прогностическая ценность шкалы оценки трудной интубации в бариатрической хирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(2):29-35.
22. Maierov MO, Federiakin DV, Belevskii EV, Silaev VN, Tokareva SI. Prognostic value of the intubation difficulty scale in bariatric surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(2):29-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-29-35>
23. Lundström LH, Möller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: A cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct la-

- gynoscopia registered in the Danish Anesthesia Database. *Anesthesiology*. 2009;110(2):266-274. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318194cac8>
17. Усикян Э.Г., Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А. Что может ультразвук для выявления предикторов трудных дыхательных путей? *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(5):59-63. Usikyan EG, Zaitsev AYU, Dubrovin KV, Svetlov VA. What can ultrasound do to detect predictors of difficult airways? *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;(5):59-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202105159>
 18. Schnittker R, Marshall SD, Berecki-Gisolf J. Patient and surgery factors associated with the incidence of failed and difficult intubation. *Anaesthesia*. 2020;75(6):756-766. <https://doi.org/10.1111/anae.14997>
 19. Moon TS, Van de Putte P, De Baerdemaeker L, Schumann R. The Obese Patient: Facts, Fables, and Best Practices. *Anesthesia and Analgesia*. 2021;132(1):53-64. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004772>
 20. Андреев А.А., Братишев И.В., Гаврилов С.В., Зайцев А.Ю., Пиковский В.Ю., Стадлер В.В., Стамов В.И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (третий пересмотр). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;2:17-81. Andreenko AA, Bratishchev IV, Gavrilov SV, Zaitsev AYU, Pikovskiy VYu, Stadler VV, Stamov VI. Airway management in hospital. Methodological recommendations of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (third edition). *Annals of Critical Care*. 2021;2:17-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-17-81>
 21. Заболотских И.Б., Анисимов М.А., Горобец Е.С., Грицан А.И., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Проценко Д.Н., Трембач Н.В., Шадрин Р.В., Шифман Е.М., Эпштейн С.Л. Периперационное ведение пациентов с сопутствующим морбидным ожирением. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1:7-18. Zabolotskikh IB, Anisimov MA, Gorobets ES, Gritsan AI, Lebedinskii KM, Musaeva TS, Protsenko DN, Trembach NV, Shadrin RV, Shifman EM, Epstein SL. Perioperative management of patients with concomitant morbid obesity. Guidelines of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists». *Annals of Critical Care*. 2021;1:7-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-7-18>
 22. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1229-1236. PMID: 10781266. <https://doi.org/10.1097/00000542-200005000-00009>
 23. Андреев А.А., Корепанов А.Н., Строгонов А.И., Фаизов И.И., Халиков А.Д., Цыганков К.А. Эффективность и безопасность применения ларингеальной трубки iLTS-D у пациентов с неосложненными дыхательными путями — пилотное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:36-43. Andreenko AA, Korepanov AN, Strogonov AI, Faizov II, Khalikov AD, Tsygankov KA. Efficiency and safety of the application of laryngeal tube iLTS-D in patients with uncomplicated airway. A pilot study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;6:36-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806136>
 24. Cattano D, Katsiampoura A, Corso RM, Killoran PV, Cai C, Hagberg CA. Predictive factors for difficult mask ventilation in the obese surgical population. *F1000Res*. 2014;3:239. <https://doi.org/10.12688/f1000research.5471.1>
 25. Усикян Э.Г., Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А., Шепталлина Д.Р. Ультразвуковые предикторы трудных дыхательных путей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(5):33-39. Usikyan EG, Zaitsev AYU, Dubrovin KV, Svetlov VA, Sheptalina DR. Ultrasound predictors of difficult airways. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(5):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-5-33-39>
 26. Зайцев А.Ю., Усикян Э.Г., Дубровин К.В., Светлов В.А. Ультразвуко-ассистированная интубация трахеи. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(1):29-34. Zaitsev AYU, Usikyan EG, Dubrovin KV, Svetlov VA. Ultrasound-guided tracheal intubation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(1):29-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-29-34>
 27. Зайцев А.Ю., Усикян Э.Г., Дубровин К.В., Светлов В.А., Выжигина М.А., Жукова С.Г. Диагностика трудных дыхательных путей: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;4:149-168. Zaitsev AYU, Usikyan EG, Dubrovin KV, Svetlov VA, Vyzhigina MA, Zhukova SG. Diagnosis of difficult airways: a review. *Annals of Critical Care*. 2023;4:149-168. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-149-168>
 28. Moon TS, Fox PE, Somasundaram A, Minhajuddin A, Gonzales MX, Pak TJ, Ogunnaike B. The influence of morbid obesity on difficult intubation and difficult mask ventilation. *Journal of Anesthesiology*. 2019;33(1):96-102. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2592-7>
 29. Дубровин К.В., Зайцев А.Ю., Светлов В.А., Жукова С.Г., Полякова Ю.В. Прогнозирование трудных дыхательных путей в практике врача — анестезиолога-реаниматолога. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(6):63-71. Dubrovin KV, Zaitsev AYU, Svetlov VA, Zhukova SG, Polyakova YuV. Predicting difficult airways in the practice of an anesthesiologist and emergency physician. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(6):63-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-63-71>
 30. Kaya C, Bilgin S, Cebeci GC, Tomak L. Anaesthetic Management of Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2019;29(8):757-762. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.08.757>
 31. Raju Vegesna AR, Al-Anee KN, Bashah MMM, Faraj JH. Airway management in bariatric surgery patients, our experience in Qatar: A prospective observational cohort study. *Qatar Medical Journal*. 2020;2020(1):2. <https://doi.org/10.5339/qmj.2020.2>
 32. Sinha A, Jayaraman L, Punhani D. Predictors of difficult airway in the obese are closely related to safe apnea time! *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2020;36(1):25-30. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_164_19
 33. Galinski M, Chouteau M, Lunghi G, Vinurel M, Blazy B, Cher M, Alouane B, Bento H, Germain JL, Barrat C, Catineau J, Gil-Jardiné C, Baillard C. Multivariate Analysis of the Failure Risk of First Tracheal Intubation Attempt in a Population of Patients Scheduled for Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2021;31(10):4392-4398. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05586-5>
 34. Seet E, Chung F, Wang CY, Tam S, Kumar CM, Ubeynarayana CU, Yim CC, Chew EFF, Lam CKM, Cheng BCP, Chan MTV. Association of Obstructive Sleep Apnea with Difficult Intubation: Prospective Multicenter Observational Cohort Study. *Anesthesia and Analgesia*. 2021;133(1):196-204. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005479>
 35. Moura ECR, Filho ASM, de Oliveira EJSJ, Freire TT, da Cunha Leal P, de Sousa Gomes LMR, Servin ETN, de Oliveira CMB. Comparative Study of Clinical and Ultrasound Parameters for Defining a Difficult Airway in Patients with Obesity. *Obesity Surgery*. 2021;31(9):4118-4124. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05528-1>
 36. Emik E, Gümüş-Özcan F, Demirgan S, Selcan A. Evaluation of the correlation between preoperative airway assessment tests, anthropometric measurements, and endotracheal intubation difficulty in obesity class III patients undergoing bariatric surgery. *Medicine*. 2021;100(36):e27188. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027188>
 37. Климов А.А., Малахова А.А., Камнев С.А., Субботин В.В. Использование прогностической шкалы El-Ganzori в оценке трудных дыхательных путей у пациентов с ожирением. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(2):38-44. Klimov AA, Malakhova AA, Kamnev SA, Subbotin VV. Use of predictive El-Ganzori score in evaluation of difficult airway in obese patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(2):38-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44>
 38. Corrente A, Fiore M, Colandrea S, Aurilio C, Passavanti M, Pota V, Sansone P, Diana G, Signoriello G, Pace M. A new simple score for prediction of difficult laryngoscopy: The EL.GA+ score. *Anaesthesiology and Intensive Therapy*. 2020;52(3):206-214. <https://doi.org/10.5114/ait.2020.97775>
 39. Schmid K, Buehler PK, Schmitz A, Both CP, Weiss M. Frequency distribution of modified Cormack-Lehane views — A retrospective audit of tracheal intubation in children with normal airways. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2019;63(8):1001-1008. <https://doi.org/10.1111/aas.13387>
 40. Lee J, Kim JS, Kang S, Shin YS, Doo AR. Prediction of difficult airway management in traumatic cervical spine injury: influence of retropharyngeal space extension. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15:669-675. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S195216>

41. Roth D, Pace NL, Lee A, Hovhannisyian K, Warenits AM, Arrich J, Herkner H. Bedside tests for predicting difficult airways: An abridged Cochrane diagnostic test accuracy systematic review. *Anaesthesia*. 2019;74(7):915-928. <https://doi.org/10.1111/anae.14608>
42. Ankalwar VR, Patel M, Tirdude NG. Neck circumference to thyromental distance ratio: Is a reliable predictor of difficult intubation in obese patients? *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*. 2019;6(1):152-156. <https://doi.org/10.18231/2394-4994.2019.0029>
43. Ahmed AM, Zaky MN, El-Mekawy NM, Ollaek MA, Sami WM, Mohamed DM. Evaluation of thyromental height test in prediction of difficult airway in obese surgical patients: An observational study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2021;65(12):880-885. https://doi.org/10.4103/ija.ija_675_21
44. Pradeep S, Bhar Kundu S, Nivetha C. Evaluation of neck-circumference-thyromental- distance ratio as a predictor of difficult intubation: A prospective, observational study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2023;67(5):445-451. https://doi.org/10.4103/ija.ija_631_22
45. Narra LR, Udongwo N, Dominic JL, Doreswamy S, Bhasir A, Elkherpi-tawy I, Ogedegbe C. Obesity and the Other Independent Predictors in Elec-tive Endotracheal Tube Intubations: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2022;14(5):177-187. <https://doi.org/10.14740/jocmr4727>
46. Vidhya S, Sharma B, Swain BP, Singh UK. Comparison of sensitivity, specificity, and accuracy of Wilson's score and intubation prediction score for prediction of difficult airway in an eastern Indian population — A prospective single-blind study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(3):1436-1441. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1068_19
47. Скворцова Р.Д., Анисимова К.А., Попова К.А., Павлова В.А., Ку-ликов А.Н., Василевский Д.И., Баландов С.Г., Зарипова З.А., Каза-ченко А.А., Рабик Ю.Д., Разумовская Т.С. STOP-BANG: инструмент для целенаправленной респираторной терапии у бариатрических па-циентов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(6):71-79. Skvortsova RD, Anisimova KA, Popova KA, Pavlova VA, Kulikov AN, Vasi-levsky DI, Balandov SG, Zaripova ZA, Kazachenko AA, Rabik YuD, Ra-zumovskaya TS. STOP-BANG: a Mandatory Tool for Targeted Respirato-ry Therapy in Bariatric Patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscita-tion*. 2021;18(6):71-79. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-71-79>

Поступила 12.12.2023

Received 12.12.2023

Принята к печати 13.02.2024

Accepted 13.02.2024

Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина («Неодолпассе») для послеоперационного обезбоживания. Обзор результатов международных и российских исследований

© Л.С. СОРОКИНА¹, М.А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, М.А. СЕМЕНКОВ³, О.В. АРХИПОВА³, А.А. ЕРЕМЕНКО^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Послеоперационная боль остается серьезной проблемой для многих пациентов и часто недооценивается специалистами. Традиционным считается мультимодальный подход с одновременным назначением нескольких препаратов или их фиксированных комбинаций, что делает возможным снижение доз применяемых лекарственных средств, достижение максимального опиоидсберегающего эффекта и уменьшения частоты осложнений, связанных с анальгезией, однако многие вопросы, касающиеся выбора входящих в эти схемы препаратов, остаются предметом дискуссии. Представлен обзор международных и российских публикаций, посвященных исследованию фармакологических свойств, эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака 75 мг и орфенадрина 30 мг для внутривенных инфузий под коммерческим названием «Неодолпассе». Рассмотрены данные исследований, проведенных в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, включая кардиохирургические, торакальные, абдоминальные, а также операции травматологического и ортопедического профиля (вертебропластику, эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов). Сделано заключение, что короткий курс препарата обеспечивает высокий уровень анальгезии, выраженный опиоидсберегающий эффект, а также характеризуется хорошим профилем переносимости при умеренной и сильной острой послеоперационной боли.

Ключевые слова: послеоперационная боль, мультимодальная анальгезия, опиоиды, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сорокина Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Выжигина М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Семенов М.А. — <https://orcid.org/0009-0003-3453-8669>

Архипова О.В. — <https://orcid.org/0009-0005-3266-6872>

Еременко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Автор, ответственный за переписку: Сорокина Л.С. — e-mail: soroka300@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сорокина Л.С., Выжигина М.А., Семенов М.А., Архипова О.В., Еременко А.А. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина («Неодолпассе») для послеоперационного обезбоживания. Обзор результатов международных и российских исследований. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:74–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403174>

Fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse) for postoperative pain relief. Review of the results of international and Russian studies

© L.S. SOROKINA¹, M.A. VYZHIGINA^{1,2}, M.A. SEMENKOV³, O.V. ARKHIPOVA³, A.A. EREMENKO^{1,2}

¹Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Postoperative pain remains a significant problem for many patients and is underestimated. Currently, a multimodal approach is considered conventional, involving the simultaneous administration of multiple medicine or the fixed combinations, enabling the reduction of doses, achieving maximum opioid-sparing effect, and decreasing complications associated with analgesic therapy. However, many issues regarding the selection of analgesic therapy included in these regimens remain debatable. This article is the overview of the international and Russian publications dedicated to the study of the pharmacological properties, effectiveness, and tolerability of fixed combination of diclofenac 75 mg and orphenadrine 30 mg for i.v. infusion. The data from the studies conducted in patients in the early postoperative period after various surgical interventions are discussed, including cardiotho-

racic, abdominal, trauma and orthopedic surgeries (vertebroplasty, joint replacement surgery). The results of short course infusion demonstrates high analgesic effectiveness, opioid-sparing effect, good tolerability in moderate to severe acute postoperative pain.

Keywords: postoperative pain, multimodal analgesia, opioids, fixed combination of diclofenac and orphenadrine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sorokina L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Vyzhigina M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Semenkov M.A. — <https://orcid.org/0009-0003-3453-8669>

Archipova O.V. — <https://orcid.org/0009-0005-3266-6872>

Eremenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Corresponding author: Sorokina L.S. — e-mail: soroka300@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Sorokina LS, Vyzhigina MA, Semenzov MA, Arkhipova OV, Eremenko AA. Fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse) for postoperative pain relief. Review of the results of international and Russian studies. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403174>

Введение

Несмотря на широкий спектр лекарственных средств, опиоидные анальгетики остаются наиболее распространенными препаратами для лечения острой послеоперационной боли [1]. Однако длительное и чрезмерное их применение может привести к развитию у пациентов толерантности, физической зависимости и абстинентного синдрома при резком прекращении приема [2]. В связи с высокой вероятностью сохранения этих нежелательных явлений (НЯ) после выписки из стационара чрезвычайно актуальна потребность в альтернативных, неопиоидных, анальгетиках [1].

Современные концепции лечения послеоперационной боли

В последние десятилетия общепринятым считается использование принципа мультимодального обезбоживания с одновременным назначением нескольких препаратов или их фиксированных комбинаций, что делает возможным снижение доз применяемых средств, достижение максимального опиоидсберегающего эффекта и уменьшение осложнений, связанных с анальгетической терапией [3, 4]. Включение неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в схемы послеоперационной анальгезии приводит к улучшению обезбоживания, снижению потребления опиоидов и, как следствие, к уменьшению связанных с опиоидами послеоперационной тошноты, рвоты и седативного эффекта [5–7]. Применение фиксированных комбинаций препаратов не только существенно облегчает повседневную клиническую практику, но и позволяет добиться лучших результатов лечения за счет их способности воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома при использовании минимальных доз составляющих их компонентов [3].

Фармакологические свойства и клинические исследования фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина для послеоперационного обезбоживания

Диклофенак — одно из наиболее широко применяемых лекарственных средств группы НПВП. Впервые представленный в Европе в 1973 г., диклофенак классифицирует-

ся как НПВП, обладающий обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью, высокоэффективный и хорошо переносимый при лечении острой боли [8, 9]. Диклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы (ЦОГ), в большей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 диклофенаком меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с этим диклофенак реже вызывает поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем прочими неселективными НПВП) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1 (например, при ревматоидном артрите). При этом способность к ингибированию ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Диклофенак может снижать боль, уменьшая воспаление с помощью других механизмов (сдерживая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влияя на баланс цитокинов), а также снижая восприятие боли через центральные механизмы (за счет увеличения синтеза предшественника серотонина (триптофана) в мозговой ткани) [10]. Инъекционная форма диклофенака является наиболее часто используемым ненаркотическим анальгетиком и применяется в течение нескольких десятилетий [11–13].

Нестероидные противовоспалительные препараты — наиболее часто применяемые обезболивающие средства, привлекающие комбинацией анальгетического и противовоспалительного эффектов, которые направлены на различные патогенетические звенья послеоперационного болевого синдрома. Анальгетический эффект НПВП проявляется прежде всего в отношении ноцицептивной боли воспалительного генеза слабой и умеренной интенсивности, а также в комплексной терапии болевого синдрома различной этиологии.

Однако проблема использования НПВП для послеоперационного обезбоживания остается предметом дискуссий в связи с их потенциальными НЯ, прежде всего повышенным риском ССО, а также развитием желудочно-кишечных кровотечений. Из большого количества работ, посвященных послеоперационному обезбоживанию, следует упомянуть систематический обзор и метаанализ по применению НПВП после различных хирургических вмешательств, в который вошли 15 рандомизированных контролируемых ис-

следований (РКИ), выполненных в 2023 г. с включением 1620 пациентов. На основании полученных данных авторы пришли к выводам, что назначение НПВП позволяет снизить показатели болевого синдрома в течение первых послеоперационных суток и уменьшить количество потребляемого опиоида (уровень достоверности А), а НПВП в более низких дозах способны улучшить профиль безопасности при сохранении их опиоидсберегающего и обезболивающего эффектов [7].

Что касается диклофенака, то в 2006 г. представлены данные метаанализа 76 РКИ ($n=58\,451$), в которых сравнивалась эффективность различных НПВП (рофекоксиб, этерикоксиб, диклофенак), парацетамола и плацебо для лечения острой боли при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов. Выводы авторов этого масштабного исследования однозначны: НПВП обеспечивают статистически значимо более выраженное уменьшение боли и улучшение функции, чем плацебо и парацетамол. При этом наиболее эффективным признан диклофенак в дозе 150 мг/сут. Статистически значимое улучшение после его применения определяется практически у 100% больных [14].

Миорелаксанты центрального действия представляют большой интерес для включения их в схему мультимодального обезболивания, так как способствуют устранению патологического мышечного напряжения и потенцируют анальгетическое действие НПВП. Использование комбинации НПВП и миорелаксантов дает возможность быстрее достигнуть обезболивающего эффекта и уменьшить риск развития осложнений НПВП [15].

Орфенадрин — миорелаксант центрального действия, обладающий антихолинэргическими, антигистаминными и потенциальными анальгетическими свойствами. Эффекты препарата достигаются за счет антагонистического влияния на рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), а также ингибирующего действия на систему обратного захвата норадрепина [16, 17]. Орфенадрин зарекомендовал себя как эффективное средство лечения боли, сопровождающейся мышечным спазмом [18]. Препарат оказывает самостоятельное обезболивающее действие, которое реализуется не только за счет уменьшения мышечного спазма, но и опосредованно, влиянием на дофаминергическую и гистаминергическую антиноцицептивные нейромедиаторные системы [19]. В настоящее время орфенадрин используется в комбинации с парацетамолом или диклофенаком [15].

В России орфенадрин зарегистрирован в качестве комбинированного с диклофенаком раствора для внутривенных инфузий под коммерческим названием «Неодолпассе» (диклофенак 75 мг + орфенадрин 30 мг).

В рамках этой статьи представлен обзор международных и российских публикаций, посвященных анализу фармакологических свойств, эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина. Рассмотрены результаты исследований, проведенных в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства, включая кардиохирургические, торакальные, абдоминальные, а также операции травматологического и ортопедического профиля (вертебропластика, эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов).

Поиск материала осуществлялся в поисковых системах PubMed, Medlane, Embase, Google Scholar и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (CENTRAL). Условия отбора включали варианты терминов: послеоперационная боль; мультимодальная анальге-

зия; опиоиды; НПВП; фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина. По результатам поиска в статью вошли 12 исследований: 9 РКИ, 2 сравнительных исследования и одно ретроспективное исследование.

Преимущество фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина по сравнению с использованием каждого из данных препаратов по отдельности отражено в РКИ, проведенном в 2005 г. Авторы изучали эффективность комбинации диклофенака и орфенадрина в фиксированных дозах по сравнению с отдельными активными ингредиентами — диклофенаком и орфенадрином на модели боли у человека. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с использованием лазерно-индуцированных соматосенсорных потенциалов, вызванных гипералгезией кожи человека. В течение 60 мин 24 добровольца получали однократные инфузии «Неодолпассе», орфенадрина, диклофенака или физиологического раствора (раствора натрия хлорида 0,9%). Нейрогенное воспаление и гипералгезия были вызваны местным нанесением 1% раствора капсаицина в течение 30 мин на определенные участки кожи на спине. Обнаружено, что анальгетический эффект при комбинации орфенадрина и диклофенака был существенно сильнее по сравнению с применением диклофенака или орфенадрина отдельно. По мнению авторов, этот результат достигнут за счет потенцирования центральных антиноцицептивных эффектов НПВП и миорелаксанта, а не простой суммацией эффектов каждого из них [15].

Клинические исследования эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина у пациентов после кардиоторакальных вмешательств

У пациентов, перенесших кардиоторакальные операции, боль ограничивает экскурсию грудной клетки и может приводить к поверхностному дыханию, гиповентиляции, нарушению пассажа мокроты, ателектазам легких и дыхательной недостаточности. Развивающаяся вследствие болевого синдрома симпатико-адреналовая реакция способна существенно усугублять гемодинамические нарушения, что особенно критично у пациентов с исходно скомпрометированной функцией сердечно-сосудистой системы [16, 17]. Несмотря на внесение в инструкции фирм-производителей запрета на применение практически всех НПВП у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, данная группа препаратов применяется у кардиохирургических пациентов во всем мире, о чем свидетельствует большое число публикаций, доказывающих безопасность применения большинства НПВП, в том числе после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Это отражено в рекомендациях Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов и Федерации анестезиологов и реаниматологов России, в которых НПВП рекомендованы кардиохирургическим больным в качестве препаратов второго ряда и указывается важность оценки индивидуальных рисков их потенциальных НЯ. Для данной категории больных рекомендуется тщательно взвешивать потенциальные выгоды и риски, связанные с НПВП, и использовать минимально эффективные дозы в максимально короткие сроки [18—21].

Безопасность использования фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в кардиохирургии продемонстрирована в целом ряде клинических исследований,

в том числе при проведении реваскуляризации миокарда, т.е. у пациентов с наибольшим риском НЯ.

В проспективное рандомизированное исследование вошли 72 пациента, которым выполнено АКШ. Больные разделены на две группы: группу «Неодолпассе» ($n=34$) и контрольную группу ($n=38$) — плацебо (0,9% раствор натрия хлорида). В послеоперационном периоде всем больным планово назначали опиоидный анальгетик пиритрамид, а при значениях числовой оценочной шкалы (NRS) >4 баллов пациент получал дополнительную дозу опиоида. У пациентов основной группы авторы не обнаружили изменений в лабораторных тестах (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, функция тромбоцитов (агрегация, активированное частичное тромбoplastическое время (АЧТВ), тромбиновое время)), повышенной кровопотери по дренажам и увеличения трансфузии препаратов крови. Установлен более низкий уровень С-реактивного белка (СРБ), что может указывать на хороший противовоспалительный эффект данного препарата у пациентов, перенесших искусственное кровообращение. Таким образом, по мнению авторов, за счет минимально эффективных доз и короткого курса применение «Неодолпассе» не нарушает систему гемостаза и безопасно для пациентов, перенесших АКШ [21].

В сравнительном исследовании у 23 из 43 больных кардиохирургического профиля применяли препарат «Неодолпассе». При подъеме выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм дополнительно вводили опиоид тримеперидин; 20 пациентам обезболивание проводили тримеперидином методом контролируемой пациентом анестезии (КПА). При 2-часовой медленной инфузии фиксированной комбинации целевой обезболивающий эффект достигался уже к 1-му часу и у 65% больных сохранялся в течение 24 ч, а суточная потребность в тримеперидине у пациентов данной группы была в 10,4 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения. В 1-е сутки послеоперационного периода не зарегистрировано повышения темпа геморагического отделяемого по дренажам, данные коагулограммы (время свертывания, международное нормализованное отношение (МНО), АЧТВ) были в пределах значений, характерных для пациентов, перенесших кардиохирургические операции [22].

В ходе проспективного рандомизированного сравнительного исследования, в которое вошли 40 пациентов, перенесших различные кардиохирургические вмешательства, также оценивали две схемы послеоперационного обезболивания. Пациенты распределены в две группы по 20 человек в каждой: группу фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина с КПА морфином и группу изолированной КПА морфином. Снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ достигалось уже к 1-му часу от начала инфузии «Неодолпассе», и 80% больных повторного введения препарата не потребовалось. Анальгетический эффект «Неодолпассе» сопровождался положительным влиянием на функцию внешнего дыхания с увеличением максимальной инспираторной емкости легких в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Суточный расход морфина у пациентов группы «Неодолпассе» был в 2,3 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения [23]. НЯ, связанных с данным препаратом, не было. Повышение уровня креатинина крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) к концу первых суток отмечено у 3 пациентов, однако данные показатели нормализовались уже на вторые послеоперационные сутки [23].

В наблюдательном рандомизированном проспективном одноцентровом исследовании с участием 40 пациентов, перенесших торакальную операцию и получавших КПА морфином, сравнивали эффективность «Неодолпассе», вводимого 2 раза в сутки, и препарата кетопрофен в среднесуточной дозе. У пациентов основной группы уже к 1-му часу наблюдения отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ, тогда как у пациентов группы кетопрофена болевой синдром уменьшался только к 6-му часу, при этом пациентам группы фиксированной комбинации требовалось морфина в 3 раза меньше, чем пациентам группы сравнения. Анализ динамики уровня креатинина и СКФ показал отсутствие нефротоксичности у пациентов обеих групп, а частота НЯ была статистически значимо меньше у пациентов группы «Неодолпассе», что свидетельствует о большей безопасности данного препарата по сравнению с кетопрофеном [24].

Клинические исследования эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина у послеоперационных пациентов травматологического и ортопедического профиля

Принцип мультимодальности является стандартом послеоперационного обезболивания при операциях с прогнозируемым высокоинтенсивным болевым синдромом. В настоящее время в травматологии широко применяются регионарные методы, включающие послеоперационную эпидуральную анальгезию или продленные блокады периферических нервов и сплетений. В некоторых клинических ситуациях применение эпидуральной анальгезии признано или неоправданным, или невозможным. У данной категории больных перспективной считается стратегия обезболивания с использованием фиксированных комбинаций ненаркотического анальгетика и центрального миорелаксанта (диклофенак+орфенадрин). Это позволяет рассчитывать на хороший эффект за счет не только анальгетического, но и миорелаксирующего действия препаратов и дает возможность существенно снизить опиоидную нагрузку на пациента, тем самым избегая многих НЯ, связанных с ней [25, 26].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании, выполненном у 119 пациентов после артроскопии коленного сустава, сравнивали пироксикам, «Неодолпассе» или плацебо. Анализ полученных данных показал, что применение «Неодолпассе» не только значительно снижало интенсивность болевого синдрома, но и увеличивало длительность послеоперационного обезболивания. Количество пациентов без дополнительной анальгезии было статистически значимо выше, интенсивность боли ниже, а частота НЯ меньше, чем в остальных группах [27].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании приняли участие 120 пациентов, перенесших одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и получавших в раннем послеоперационном периоде КПА опиоидным анальгетиком. Показано, что инфузия орфенадрина в качестве комбинированного с диклофенаком раствора на 30% снизила потребность в опиоидных анальгетиках, вводимых методом КПА, при сохранении адекватной анальгезии и безопасности пациента, также у пациентов этой группы не было геморагических осложнений или других НЯ со стороны ЖКТ [28].

В проспективном сравнительном исследовании у 65 пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава сравнивали инфузию «Неодолпассе» в комбинации с КПА морфином и монотерапию морфином в режиме КПА. Повторное назначение фиксированной комбинации осуществляли через 12 ч при сохранении болевого синдрома >40 мм по ВАШ, и это потребовалось только 18% пациентов. Средняя потребность в морфине была на 14% меньше, чем у пациентов контрольной группы, отмечены более низкие значения по ВАШ, лучшее качество послеоперационного обезбоживания по субъективной оценке пациентов и раннее начало активизации. Частота возникновения НЯ не имела различий в группах сравнения [29].

Посредством неконтролируемой нейронной сети провели ретроспективный анализ 61 комбинации анальгетиков, введенных 750 пациентам после различных ортопедических вмешательств. При выборе наиболее эффективной комбинации препаратов учитывались следующие параметры: максимальная эффективность, доля пациентов с усилением боли и доля пациентов с успешным снижением уровня боли. Авторы пришли к выводу, что введение одного или двух анальгетиков малоэффективно, а комбинации, состоящие из 3–4 препаратов разных фармакологических групп, оказывают наиболее выраженное обезболивающее действие. Выделены три самые эффективные схемы анальгезии (по убывающей): 1) гидроморфон + диклофенак + орфенадрин + метамизол + парацетамол; 2) диклофенак + метамизол + парацетамол; 3) диклофенак + орфенадрин + метамизол + парацетамол. Таким образом, наиболее эффективные комбинации имеют в своем составе диклофенак и орфенадрин [30].

Клинические исследования эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при упреждающей анальгезии

В последнее время большое внимание уделяется упреждающей (pre-emptive) анальгезии. Данная концепция основана на предупреждении последующей послеоперационной боли с помощью различных анальгетиков, назначенных до хирургического вмешательства. Упреждающая анальгезия способна предотвратить гипертонизирующую центральную нервную систему, значительно ослабить периферическую и центральную сенситизацию к ноцицептивным стимулам, подавить развитие нейрональной пластичности, которая имеет определенное значение при нейропатической боли, а также снизить потребность в анальгетиках после различных операций и улучшить их исход [31]. По данным литературы, выраженный эффект упреждающей анальгезии отмечается при использовании эпидуральной анальгезии, местной периферической инфльтрации, а также НПВП [32].

В проспективном сравнительном рандомизированном исследовании, проведенном с включением 40 пациентов после протезирования коленного сустава, сопоставляли эффективность фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина и препарата кетопрофен. Анальгезию начинали непосредственно перед оперативным вмешательством и продолжали дважды в сутки в течение 2 дней. При степени выраженности болевого синдрома >40 мм по ВАШ назначали трамадол. Дополнительное обезбоживание опиоидами потребовалось 15% пациентов основной группы и 30% больных группы сравнения. Восстановление опорной функции оперированной конечности через 24 ч отме-

чено у 85% пациентов группы «Неодолпассе» и у 65% пациентов группы кетопрофена, а через 48 ч — у 95% и 85% пациентов соответственно. Позитивная динамика восстановления активной функции коленного сустава через 24 ч отмечена у 85% больных основной группы и у 70% группы сравнения. НЯ вследствие проводимой анальгетической терапии в обеих группах не было [33].

Описание применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в абдоминальной хирургии ограничено единичными публикациями. Так, в двойном слепом РКИ приняло участие 65 пациентов после лапароскопической холецистэктомии. Перед началом общей анестезии проводились внутривенные инфузии «Неодолпассе» или физиологического раствора (раствора натрия хлорида 0,9%), которые повторялись с интервалом 12 ч. Все пациенты получали парацетамол до 4 г в сутки, а в качестве дополнительного анальгетика применяли трамадол. Авторы не обнаружили различий в послеоперационной кровопотере и продолжительности пребывания пациентов в стационаре. В группе «Неодолпассе» на всех этапах исследования отмечены более низкие показатели ВАШ, более выраженный опиоидсберегающий эффект и меньшая частота НЯ [34].

В простое проспективное РКИ включены 48 пациентов после эндоскопической гемиколэктомии по поводу рака толстой кишки и операций на позвоночнике с транспедикулярной фиксацией 2–4 сегментов. Пациентам 1-й группы применяли двухдневный курс фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина, который начинали периоперационно, далее дважды с интервалом между введениями 12 ч. Пациентам 2-й группы сразу после пробуждения вводили препарат декскетопрофен внутривенно в дозе 50 мг, далее через каждые 8 ч. При нарастании интенсивности болевого синдрома >40 мм по ВАШ дополнительно назначали тримеперидин, а при неэффективности применяемой мультимодальной анальгезии добавляли инфузию парацетамола. При анализе показателей суточной потребности в тримеперидине и парацетамоле, примененных в режиме «по требованию», выявлено, что у пациентов основной группы потребность в опиоиде была на 18% ниже, а необходимость введения парацетамола в 2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения [35].

Таким образом, упреждающая анальгезия фиксированной комбинацией диклофенака и орфенадрина позволяет снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома и обеспечивает опиоидсберегающий эффект у пациентов, перенесших как абдоминальную операцию, так и вмешательства на позвоночнике и суставах.

Заключение

Данные международных и российских исследований демонстрируют высокую анальгетическую эффективность, хороший профиль переносимости и безопасности двухдневного курса фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина («Неодолпассе») при умеренной и сильной острой послеоперационной боли. Это позволяет рекомендовать «Неодолпассе» для послеоперационного обезбоживания у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, включая кардиохирургические, торакальные, абдоминальные, урологические, гинекологические, нейрохирургические, а также операции травматологического и ортопедического профиля (вертебропластику, эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов). Вместе с тем полученные данные

об эффективности и безопасности данного препарата в послеоперационном периоде свидетельствуют о необходимости дальнейших доказательных исследований.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Еременко А.А., Сорокина Л.С.

Сбор и обработка материала — Семенов М.А., Архипова О.В.

Написание текста — Сорокина Л.С.

Редактирование — Еременко А.А., Выжигина М.А.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке ООО «Фрезениус Каби», Москва, Россия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2018;46(9):e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):365-378. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1800222>
- Dahl JL, Gordon D, Ward S, Skemp M, Wochos S, Schurr M. Institutionalizing pain management: The Post-Operative Pain Management Quality Improvement Project. *Journal of Pain*. 2003;4(7):361-371. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00640-0](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00640-0)
- Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*. 2003;63(9):855-867. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363090-00002>
- Drew D, Gordon D, Renner L, Morgan B, Swensen H, Manworren R. The Use of "As-Needed" Range Orders for Opioid Analgesics in the Management of Pain: A Consensus Statement of the American Society of Pain Management Nurses and the American Pain Society. *Pain Management Nursing*. 2014;15(2):551-554. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.03.001>
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *Pain*. 2016;17(2):131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- Ma CH, Tworek KB, Kung JY, Kilcommons S, Wheeler K, Parker A, Senaratne J, Macintyre E, Sligl W, Karvellas CJ, Zampieri FG, Kutsogiannis DJ, Basmaji J, Lewis K, Chaudhuri D, Sharif S, Rewa OG, Rochweg B, Bagshaw SM, Lau VI. Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatories for Analgesia in Postoperative Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Critical Care Explorations*. 2023;5(7):e0938. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000938>
- Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1988;35(3):244-285. <https://doi.org/10.2165/00003495-198835030-00004>
- Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;2:CD004768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004768>
- McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;8(8):CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>
- Gan TJ, Daniels SE, Singla N, Hamilton DA, Carr DB. A novel injectable formulation of diclofenac compared with intravenous ketorolac or placebo for acute moderate-to-severe pain after abdominal or pelvic surgery: A multicenter, double-blind, randomized, multiple-dose study. *Anesthesia and Analgesia*. 2012;115(5):1212-1220. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182691b99>
- Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):574-584. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(1):4-15. <https://doi.org/10.1172/JCI27291>
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0)
- Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: A placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs in R and D*. 2005;6(4):189-199. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;89:409-423. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-1-40-46>
- Karim Z, Schug SA. *Function in Response to Acute Pain*. In: Encyclopedia of Pain. Schmidt RF, Willis WD, eds. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
- Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезбоживание. Клинические рекомендации ФАР от 19 октября 2019 г. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;4:9-33.
- Ovechkin AM, Bayaliyeva AZ, Yezhevskaya AA, Eremenko AA, Zabolotskij DV, Zabolotskikh IB, Karelav AE, Koryachkin VA, Spasova AP, Khoronenko VE, Uvarov DN, Ulrikh GE, Shadrin RV. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;4:9-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;53(1):15-33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
- Еременко А.А., Сорокина Л.С. Обезболивание взрослых пациентов в раннем периоде после кардиохирургических операций. *Российский журнал боли*. 2018;55(1):21-27.
- Eremenko AA, Sorokina LS. Anesthesia of adult patients in the early period after cardiac surgery. *Rossiyskij zhurnal boli*. 2018;55(1):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.01.004>
- Osojnik I, Kamenik M. The Effect of Diclofenac on Bleeding, Platelet Function, and Consumption of Opioids Following Cardiac Surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020;35(2):160-168.
- Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Кошек Е.А., Еременко А.А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):61-67.
- Sorokina LS, Ryabova DV, Koshek EA, Eremenko AA. Efficacy and safety of using a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(2):61-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>

23. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Урбанов А.В. Анальгетический и опиоидсберегающий эффекты фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):109-115. Eremenko AA, Sorokina LS, Ryabova DV, Urbanov AV. Analgesic and opioid-sparing effects of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(10):109-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109>
24. Яворовский А.Г., Ногтев П.В., Овечкин А.М., Багдасаров П.С., Полухин Н.В., Сергеев О.С., Алиев В.А., Золотова Е.Н., Яворовская Д.А. Послеоперационное обезболивание в торакальной хирургии с использованием фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;4:81-87. Yavorovskiy AG, Nogtev PV, Ovechkin AM, Bagdasarov PS, Polukhin NV, Sergeev OS, Aliev VA, Zolotova EN, Yavorovskaya DA. Postoperative analgesia with a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in thoracic surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;4:81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202304181>
25. Курганский А.В., Храпов К.Н. Подходы к послеоперационному обезболиванию при операциях тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(4):76-85. Kurganskiy AV, Khrapov KN. Approaches to post-operative pain relief during total knee and hip replacement. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(4):76-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-76-85>
26. Elmallah RK, Cherian JJ, Pierce TP, Jauregui JJ, Harwin SF, Mont MA. New and Common Perioperative Pain Management Techniques in Total Knee Arthroplasty. *Journal of Knee Surgery*. 2016;29(2):169-178. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549027>
27. Málek J, Nedělová I, Lopourová M, Stefan M, Kostál R. [Diclofenac 75 mg and 30 mg, orfenadine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy]. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*. 2004;71(2):80-83. (In Czech).
28. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, Blasl J, Herzer G, Trimmel H. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2010;160(19-20):526-534. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0829-7>
29. Гукалов А.А., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И. Применение фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина для послеоперационного обезболивания у ортопедических больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;4:49-54. Gukalov AA, Klypa TV, Mandel' IA, Minets AI. The use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine for postoperative pain relief in orthopedic patients. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;4:49-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202304149>
30. Fritsch G, Steltzer H, Oberladstaetter D, Zeller C, Prossinger H. Artificial intelligence algorithms predict the efficacy of analgesic cocktails prescribed after orthopedic surgery. *PLoS One*. 2023;18(2):e0280995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280995>
31. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesthesia and Analgesia*. 2005;100(3):754-756. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000144429.39988.9B>
32. Ballantyne J. Preemptive analgesia: An unsolved problem. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2001;14(5):499-504. <https://doi.org/10.1097/00001503-200110000-00007>
33. Кузьмина М.В., Шлык И.В., Панафилина В.А., Кожевин А.А., Полушин Ю.С., Кривов В.О. Применение комбинации диклофенака и орфенадрина для анальгезии при эндопротезировании коленного сустава. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(5):48-53. Kuzmina MV, Shlyk IV, Panafidina VA, Kozhevina AA, Polushin YuS, Krivov VO. The use of a combination of diclofenac and orphenadrine for analgesia in knee replacement. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(5):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-5-48-53>
34. Grecu I, Muresan A, Nicolau M, Grintescu I. Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006;23(37):236-237. <https://doi.org/10.1097/00003643-200606001-00851>
35. Карелов А.Е., Хмара В.М., Орозалиев И.Э., Келларев М.К., Петросян Т.Г., Карелов Д.А., Заболотский Д.В. Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при абдоминальных и вертебральных операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;5:52-57. Karelov AE, Khmara VM, Orozaliev IE, Kellarev MV, Petrosyan TG, Karelov DA, Zabolotskii DV. Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orphenadrine combination in abdominal and vertebral surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;5:52-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305152>

Поступила 19.03.2024

Received 19.03.2024

Принята к печати 05.04.2024

Accepted 05.04.2024

Успешное применение пульмональной высокочастотной перкуссионной вентиляции у пациента с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение

© Н.М. КРУГЛЯКОВ¹, Д.А. АРХИПОВ¹, Н.Э. АЛЬТШУЛЕР¹, О.В. КАРПОВА¹, К.К. ГУБАРЕВ¹, Д.Д. ЗОТОВА¹, К.В. КИСЕЛЕВ², К.А. ПОПУГАЕВ¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²ГКУ города Москвы «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), развивающийся при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, является ее тяжелым осложнением, для диагностики и лечения которого необходим комплексный подход. При тяжелой форме COVID-19 вирусная пневмония протекает в сочетании с ОРДС, имея в основе два патологических процесса, приводящих к фибрированию и потере газообменной функции легочной ткани. Проблема вынужденной ятрогении в результате интенсивной терапии данного состояния, которая заключается в высоком риске развития баротравмы, требует поиска новых эффективных и безопасных методов лечения таких пациентов в условиях стационара. Представлено описание клинического случая крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с развитием ОРДС у мужчины 62 лет. Сложность клинической ситуации состояла в уже имеющемся на момент поступления в ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России ятрогенном повреждении легких, полученном в результате проводимой ранее респираторной поддержки. У пациента сформировались буллезная трансформация обоих легких, двусторонний гидропневмоторакс и пневмомедиастинум на фоне ОРДС. Заболевание протекало с развитием сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности. При поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии было решено использовать интрапульмональную перкуссионную вентиляцию легких с традиционной искусственной вентиляцией легких и вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией, что в результате привело к клиническому выздоровлению пациента и направлению его на реабилитацию. На данный момент у пациента нет проявлений дыхательной дисфункции, он социализирован, ведет активный образ жизни. Комбинированная терапия, включающая применение интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации и традиционной искусственной вентиляции легких с минимальными параметрами, оказывает положительное влияние на восстановление легочной ткани, предупреждая стойкое ее фибрирование. Такой подход позволяет повысить эффективность дальнейшей реабилитации больных с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции COVID-19, что может быть основанием для применения данного метода у большего числа пациентов.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, ОРДС, интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких, аппарат Percussionaire IPV-2C.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кругляков Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>

Архипов Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0882-2813>

Альтшулер Н.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>

Карпова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>

Губарев К.К. — <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>

Зотова Д.Д. — e-mail: diana.zotova123@yandex.ru

Киселев К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

Попугаев К.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Автор, ответственный за переписку: Кругляков Н.М. — e-mail: nik160@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кругляков Н.М., Архипов Д.А., Альтшулер Н.Э., Карпова О.В., Губарев К.К., Зотова Д.Д., Киселев К.В., Попугаев К.А. Успешное применение пульмональной высокочастотной перкуссионной вентиляции у пациента с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:81–86. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403181>

Pulmonary high-frequency percussion ventilation in a patient with an extremely severe course of a new coronavirus infection

© N.M. KRUGLYAKOV¹, D.A. ARKHIPOV¹, N.E. ALTSHULER¹, O.V. KARPOVA¹, K.K. GUBAREV¹, D.D. ZOTOVA¹, K.V. KISELEV², K.A. POPUGAEV¹

¹Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

²Information and Analytical Center in the Field of Healthcare, Moscow, Russia

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) following a new coronavirus infection is a severe complication requiring a comprehensive approach to diagnosis and therapy. In severe COVID-19, viral pneumonia is combined with ARDS based on two pathological processes leading to fibrosis and loss of gas exchange function of lungs. The problem of forced iatrogenic injury following intensive therapy of this state and high risk of barotrauma require searching for new, effective and safe treatment of such patients. We present a 62-year-old man with extremely severe course of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 and ARDS. Clinical situation was complicated by iatrogenic lung injury upon admission due to previous respiratory therapy. The patient developed bullous transformation of both lungs, bilateral hydro- and pneumothorax, as well as pneumomediastinum on the background of ARDS. Disease proceeded with sepsis, septic shock and multiple organ failure. Combination of traditional ventilation, intrapulmonary percussion ventilation and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation led to clinical recovery with further rehabilitation. To date, the patient has no manifestations of respiratory dysfunction and leads active lifestyle. Combination of traditional ventilation with protective parameters, V-V ECMO and IPVL has a positive effect on restoration of lung tissue, prevents persistent fibrosis and increases effectiveness of further rehabilitation in patients with severe and extremely severe SARS-CoV-2 infection.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, ARDS, intrapulmonary percussion ventilation, Percussionaire IPV-2C apparatus.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kruglyakov N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>

Arkhipov D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0882-2813>

Altshuler N.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>

Karpova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>

Gubarev K.K. — <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>

Zotova D.D. — e-mail: diana.zotova123@yandex.ru

Kiselev K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

Popugaev K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Corresponding author: Kruglyakov N.M. — e-mail: nik160@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kruglyakov NM, Arkhipov DA, Altshuler NE, Karpova OV, Gubarev KK, Zotova DD, Kiselev KV, Popugaev KA. Pulmonary high-frequency percussion ventilation in a patient with an extremely severe course of a new coronavirus infection. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:81–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403181>

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, ставит перед мировыми системами здравоохранения много вопросов и задач. Течение новой коронавирусной инфекции отличается от течения известных ранее заболеваний, потому необходим поиск новых подходов и методов лечения.

По данным мировой статистики, от 14% до 33% случаев заболевания протекают в тяжелой форме с потребностью в кислородотерапии, а 5% случаев — в крайне тяжелой форме. Тяжелая форма COVID-19 представляет собой вирусную пневмонию в сочетании с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [1, 2].

Развитие ОРДС у больных с тяжелой формой становится показанием к применению инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом параметры ИВЛ становятся более жесткими. Для обеспечения адекватного газообмена пиковое давление в легких повышают более 30 см вод.ст., что приводит к развитию баротравмы, внося дополнительный вклад в фибрирование и рубцевание альвеолярной ткани. В результате возникает проблема вы-

нужденной ятрогении на фоне патогномичных изменений в легких [3]. Интенсивная регуляция параметров газообмена приводит к развитию баротравмы, притом что легочная ткань изначально подвержена характерным патологическим процессам [4]. Фундаментальные исследования показывают, что повторяющееся перерастяжение или спадание альвеол при каждом дыхательном цикле может вызывать локальное и системное воспаление [5–8].

В настоящее время для обеспечения адекватного газообмена используют метод вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (В-В ЭКМО). Это позволяет компенсировать дыхательную недостаточность, не задействуя легкие [9]. Однако проблема восстановления структуры и нормального функционирования легочной ткани остается актуальной.

Чтобы избежать и/или уменьшить последствия использования жестких параметров механической вентиляции легких, было решено дополнительно применять метод высокочастотной осцилляционной вентиляции аппаратом для интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких IPV-2C (Percussionaire Corp., США) в составе комплексной респираторной терапии при ОРДС [10]. Как правило, в от-

делениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) метод интраплевральной перкуссионной вентиляции легких (ИПВЛ) не используется для лечения ОРДС, но широко применяется в отделениях терапевтического профиля для лечения обструктивных заболеваний легких [11].

В нашем случае мы демонстрируем эффективное применение ИПВЛ при ОРДС с положительным результатом — выздоровлением пациента с минимальными рестриктивными изменениями легочной ткани. Это связано со свойствами методики, воздействующей на поврежденные легкие и способствующей эвакуации вязкого секрета из трахеобронхиального дерева. Кроме того, применение ИПВЛ при ОРДС предотвращает ателектазирование воспаленных альвеол и баротравму легких, способствует выздоровлению пациентов.

При ИПВЛ высокочастотные перкуссионные импульсы в диапазоне 100—300 циклов в минуту, своеобразные «воздушные толчки», подаются в дыхательные пути с определенной частотой и накладываются на дыхательную волну, формируя низкочастотный дыхательный объем. Соответственно, при выборе частоты перкуссионных импульсов мы получаем необходимые эффекты у пациентов с нарушенной диффузией O_2 , конвекцией CO_2 и перфузионной везикулярной перистальтикой легких (рис. 1).

Легкое наполняется по этапам, постепенно достигается желательный уровень пикового положительного давления (колебательного равновесия), которое циклически поддерживается, позволяя пациенту спонтанно дышать с помощью программы колебаний. Внутривентикулярное удержание давления в конце выдоха помогает поддерживать функциональную остаточную емкость (ФОЕ) между импульсами. В процессе программирования рекрутирования легких TRUE-IPV трахеально-бронхиальное дерево вентилируется в окружающую среду во время фазы циклического выдоха каждого доставленного субтидального объема при поддержании регулируемого постоянного положительного давления.

Это позволяет улучшить газообмен, повышая диффузию кислорода, при этом не увеличивая давление в дыхательных путях, таким образом, исключается вероятность баротравмы. Вместе с тем осуществляется рекрутирование (вовлечение в газообмен) альвеол легких, происходят мобилизация и эвакуация мокроты, усиление процессов диффузии и улучшение бронхиального кровотока и микроциркуляции структур легких, что позволяет улучшить ФОЕ, удаление CO_2 (рис. 2).

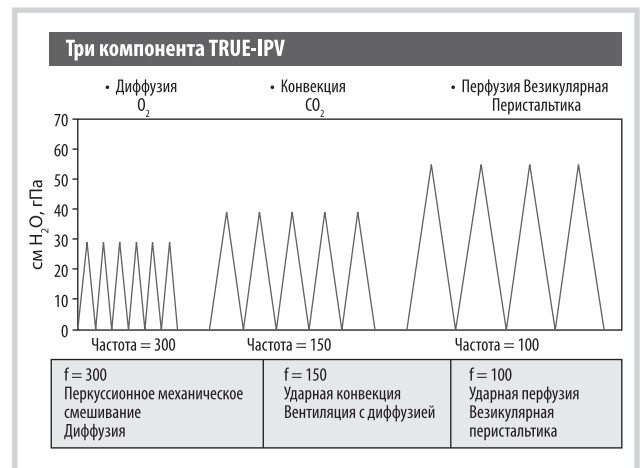


Рис. 1. Эффекты в зависимости от частоты перкуссий TRUE-IPV.
Fig. 1. Effects depending on percussion frequency TRUE-IPV.

При сочетании двух методик, ЭКМО и ИПВЛ, снижается необходимость применения бронхолитиков и муколитиков, которые малоэффективны при ОРДС, в связи с особенностями респираторной поддержки, так как ИПВЛ улучшает поток выдыхаемого воздуха, открывая коллабировавшие дыхательные пути, тем самым способствуя эвакуации слизистого компонента трахеобронхиального дерева. Учитывая сложность лечения и восстановления больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения, представляем описание клинического наблюдения и успешного применения методов ИПВЛ и ЭКМО у пациента (мужчины) 62 лет с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и развитием ОРДС.

Сложность клинической ситуации состояла в уже имеющемся у пациента на момент поступления в ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буназяна» ФМБА России ятрогенном повреждении легких, полученном в результате проводимой ранее респираторной поддержки. У пациента сформировались буллезная трансформация обоих легких, двусторонний гидропневмоторакс и пневмомедиастинум на фоне ОРДС. Заболевание протекало с развитием сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности. При поступлении пациента в ОРИТ было решено использовать интраплевральную перкуссионную вентиляцию легких с традици-

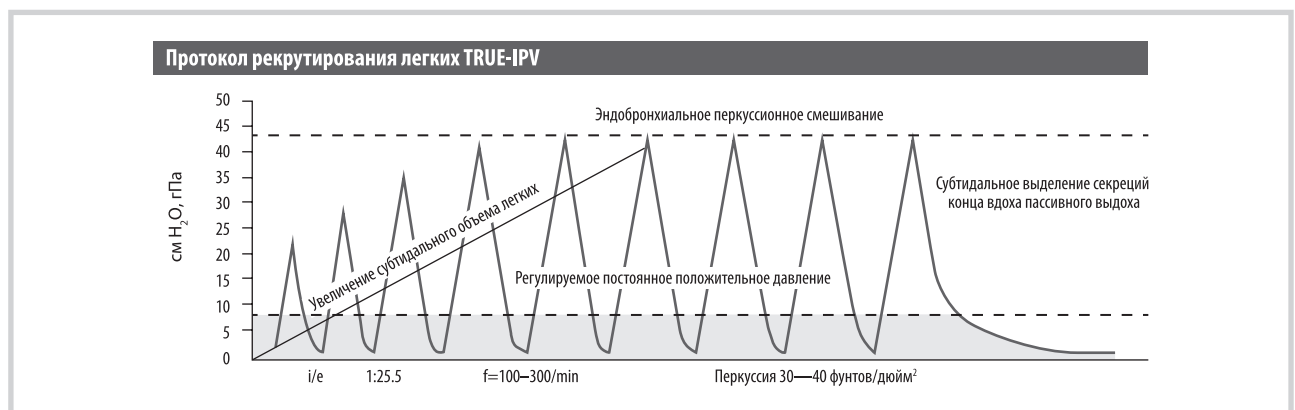


Рис. 2. Диаграмма рекрутирования легких TRUE-IPV.
Fig. 2. TRUE-IPV Lung Recruitment Chart.

онной ИВЛ и В-В ЭКМО, что в результате привело к клиническому выздоровлению пациента и направлению его на реабилитацию (таблица). На данный момент у пациента нет проявлений дыхательной дисфункции, он социализирован, ведет активный образ жизни.

Обсуждение

В современной научной литературе немного публикаций, касающихся применения высокочастотной ИПВЛ в комбинации с В-В ЭКМО при ОРДС, обусловленном инфекцией SARS-CoV-2. Практикующие врачи также используют этот метод нечасто.

Понимание клинического спектра COVID-19 основано на данных многих исследований. Основное внимание уделяется предотвращению потенциально опасных осложнений в виде дыхательной недостаточности и ОРДС. При вирусной пневмонии в легких обнаруживаются неоднородные очаги воспаления. Стандартные стратегии ИВЛ задействуют спавшиеся альвеолы и уменьшают неоднородность распределения объема легких. Но наличие у пациентов ОРДС параллельно с применением ИВЛ с агрессивными параметрами вызывает чрезмерное перерастяжение альвеол и провоцирует развитие баротравмы. При некоторых крайне тя-

желых клинических случаях, когда механическая вентиляция легких была неэффективной, пациентам выполняли В-В ЭКМО. Несмотря на полное обеспечение газообмена с помощью ЭКМО и снижение жестких параметров вентиляции, период восстановления газообменной функции легких и начала адекватного самостоятельного дыхания у пациентов ОРИТ был длительным, с частыми исходами в виде тяжелой инвалидизации и высокой летальностью.

Поэтому в нашем Центре проводился постоянный поиск дополнительных методов, способствующих уменьшению респираторной поддержки и переходу к адекватному самостоятельному дыханию без грубых функциональных потерь легких. К таким методам относится ИПВЛ.

В представленном клиническом наблюдении на момент начала терапии ИПВЛ пациент получал лечение и находился на традиционной ИВЛ.

В ходе применения ИПВЛ наблюдается снижение жестких параметров ИВЛ в виде высокого давления на выдохе в дыхательных путях, пикового давления на вдохе у пациента до безопасных параметров с переходом на спонтанный режим вентиляции, увеличением дыхательного объема, стабилизацией гемодинамики.

Метод ИПВЛ является одним из вариантов высокочастотной вентиляции, в котором сочетается высокочастотная осцилляторная вентиляция с механической вентиля-

Временная шкала течения заболевания пациента

Timeline of course of disease

Период наблюдения	Симптомы	
От начала заболевания	1-е сутки	Повышение температуры тела до 37,7°C, першение в горле, общая слабость
	3-и сутки	Ухудшение самочувствия, лихорадка до 38,8°C, положительный результат на SARS-CoV-2, внебольничная двусторонняя пневмония КТ1 вирусной этиологии, госпитализация
В госпитале	20-е сутки	Нарастание ДН, снижение сатурации до 85%, КТ ОГК — поражение легочной ткани до 90%, начато проведение НИВЛ, перевод в ОРИТ
	30-е сутки	Двусторонний пневмоторок с коллапсированием легкого, установка плевральных дренажей, сепсис, септический шок, интубация трахеи, перевод на ИВЛ
	37-е сутки	Сепсис и септический шок сохраняются, полиорганная недостаточность, подключение к ЭКМО бригадой ФМБА, перевод в стационар ФМБА, подключение к ИПВЛ
В стационаре ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России	25-е сутки	ЭКМО завершена, восстановление газообменной функции, завершение ИПВЛ, разрешение сепсиса, стабилизация гемодинамики
	132-е сутки	Трахеостомическая трубка, дренажи и катетеры удалены, самостоятельное дыхание атмосферным кислородом, ЧДД 18—20 в мин, сатурация 93—94%, пациент выписан из стационара

Примечание. ДН — дыхательная недостаточность; КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИПВЛ — интраплевральная перкуссионная вентиляция легких; ЧДД — частота дыхательных движений.

цией. Считается, что ИПВЛ имеет меньший риск баротравмы, а также улучшает оксигенацию по сравнению с одной только традиционной ИВЛ.

Мы часто сочетали ИПВЛ с традиционной ИВЛ, а в некоторых случаях даже полностью заменяли ИВЛ в попытке уменьшить повреждение легких пациентов с ОРДС. Мы начали применять ИПВЛ у пациентов с тяжелыми респираторными нарушениями и их последствиями в виде деструкции легочной ткани, рефрактерными к стандартной ИВЛ, на фоне проводимой В-В ЭКМО. Метод ИПВЛ подразумевает, что модальность вентиляции способна обеспечить 180–220 и более циклов в минуту субфизиологических дыхательных объемов. По сравнению с ИВЛ ИПВЛ может обеспечить эквивалентные или более высокие уровни оксигенации и вентиляции при более низком пиковом и среднем давлении в дыхательных путях, тем самым снижая риск повреждения легких, связанного с ИВЛ.

ИВЛ создает турбулентный поток газа в легких, поскольку требуется доставка большего объема газа за короткий промежуток времени. Напротив, высокочастотные ударные выбросы газа, производимые ИПВЛ, приводят к ламинарному паттерну газа, более эффективной и ускоренной доставке кислорода в альвеолы [12]. Конечным результатом этой эффективной формы газообмена являются усиленная оксигенация, вентиляция, рекрутирование альвеол и удаление легочного секрета и воспалительного элемента [13]. Преимущество ИПВЛ заключается в том, что метод не вызывает повреждений легких, связанных с ИВЛ, баротравму или нарушение гемодинамики, и поэтому мы считаем, что это следует учитывать при ОРДС у пациентов, находящихся на В-В ЭКМО.

В клиническом наблюдении мы демонстрируем наш опыт использования ИПВЛ как метода, который позволяет обеспечить перкуссионный субтидальный газообмен в дыхательных бронхиолах связанной мобилизацией альвеол, при этом поддерживая минимальное среднее повышение уровня интраторакального давления при выдохе для периферической стабилизации легких. Это создало условия для механической вентиляции и рекрутирования «периферического легкого», минимизации потенциала для искусственной баротравмы, что позволило увеличить дыхательный объем, улучшить газообмен легких, существенно ускорить отлучение от В-В ЭКМО.

Раньше, без применения ИПВЛ, отлучение от В-В ЭКМО, перевод на самостоятельное дыхание удавались в единичных клинических случаях и требовалось долгое пребывание пациентов в ОРИТ. ЭКМО представляет собой эффективный метод лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии, с дыхательной и сердечной недостаточностью, у которых ИВЛ с максимальными небезопасными настройками и фармакологическая поддержка не дали желаемого результата. На фоне применения ИПВЛ нами наблюдалось усиление мобилизации и удаления трахеобронхиального секрета, процессов диффузии, улучшение бронхиального кровотока и микроциркуляции как следствие интенсификации процессов газообмена, устранение ограничений воздушного потока и «воздушных ловушек» (auto-PEEP, auto-PДКВ). По данным инструментального скрининга, происходит постепенное нивелирование воспалительного процесса с умеренно выраженным фиброзированием легких.

Следует отметить, что в ряде клинических исследований показано отсутствие эффективности при использовании исключительно высокочастотной ИВЛ у больных с ОРДС в качестве монотерапии, так как это не снижало показатели

смертности. Например, в исследовании OSCILLATE установлено отсутствие пользы и безопасности при раннем применении данного метода у больных с ОРДС, повышение показателей смертности [5], что могло быть связано с более высоким уровнем среднего давления в дыхательных путях и с более широким использованием седативных и вазоактивных препаратов, нервно-мышечных блокаторов, чего нет при проведении ИПВЛ.

В большинстве ситуаций применение высокочастотной ИВЛ позволяет добиться улучшения в случае критических нарушений дыхания, как минимум на некоторое время. Отсутствие эффекта, как правило, является следствием ошибочно выбранной стратегии дыхательной терапии, если не учтены полностью характер заболевания пациента, или технические характеристики прибора, или оба указанных фактора [14]. Неадекватно выбранная стратегия высокочастотной ИВЛ может привести к повреждению легких вследствие баротравмы и быстрому ухудшению состояния пациента. Наше клиническое наблюдение продемонстрировало, что применение ИПВЛ в качестве дополнительного метода лечения пациентов с ОРДС способствует скорейшему улучшению функции легких и переводу на самостоятельное дыхание.

Заключение

Комплексная терапия, включающая применение традиционной искусственной вентиляции легких, вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации и интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, оказывает положительное влияние на восстановление легочной ткани, предупреждая ее стойкое фиброзирование, и позволяет повысить эффективность дальнейшей реабилитации больных с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции COVID-19.

Известно, что экстракорпоральная мембранная оксигенация является ограниченным ресурсом со значительными затратами и рисками для пациента, поэтому следует использовать внедрение в лечение разработок, которые могут сократить продолжительность экстракорпоральной поддержки организма.

Однако необходимы дальнейшие исследования применения методики интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдром, получающих экстракорпоральную поддержку. На основании нашего опыта можно заключить, что метод интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких вносит существенный вклад в улучшение газообменной функции легких, сокращение сроков применения экстракорпоральной мембранной оксигенации, скорейшую деканюляцию пациентов, у которых искусственная вентиляция легких изначально оказалась малоэффективной.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Кругляков Н.М., Архипов Д.А.

Сбор и обработка материала — Карпова О.В., Альтшулер Н.Э., Зотова Д.Д.,

Написание текста — Кругляков Н.М., Архипов Д.А.

Редактирование — Кругляков Н.М., Архипов Д.А.,

Карпова О.В., Альтшулер Н.Э., Зотова Д.Д.,

Попугаев К.А., Губарев К.К., Киселев К.В.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galiatsatos P. *What Coronavirus Does to the Lungs*. 2022. Accessed April 02, 2024. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/what-coronavirus-does-to-the-lungs>
- Обновленная стратегия борьбы с COVID-19. Всемирная организация здравоохранения. Женева. 2020. Ссылка активна на 02.04.24. *Obnovlennaya strategiya bor'by s COVID-19*. Vsemirnaya organizatsiya zdra-vookhraneniya. Zheneva. 2020. (In Russ.). Accessed April 02, 2024. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19
- Khalil A, Aljohani A, Alemam B, Alshangiti F, Jeddo FA, Albadi H, Alshangiti HM, Almughazzawi R. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021;13(12):e20218. <https://doi.org/10.7759/cureus.20218>
- Lascarrou JB. COVID-19-related ARDS: one disease, two trajectories, and several unanswered questions. *Lancet. Respiratory Medicine*. 2021;9(12):1345-1347. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00381-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00381-7)
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(9):795-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215554>
- 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. Ibadov RA, Sabirov DM, Ibragimov SH, Burkhonov BB, Ibadov RR. Respiratory mechanics and gas exchange in acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19. *General Reanimatology*. 2022;18(5):24-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-24-31>
- Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Белоус М.С., Максимычев В.Н., Чистяков С.И. Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Общая реаниматология*. 2022;18(1):17-22. Yakovlev AYu, Pevnev AA, Belous MS, Maksimychyev VN, Chistyakov SI. Indicators of diaphragm function in patients with severe COVID-19. *General Reanimatology*. 2022;18(1):17-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-17-22>
- Ландони Д., Нарделли П., Дзангрилло А., Халджар Л.А. Искусственная вентиляция легких: «полное затмение» сердца (редакционная статья). *Общая реаниматология*. 2021;17(5):96-100. Landoni G, Nardelli P, Zangrillo A, Hajjar LA. Mechanical Ventilation. Total Eclipse of the Heart (Editorial). *General Reanimatology*. 2021;17(5):96-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-1-0>
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (17.11.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. Ссылка активна на 02.04.24. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 13.1 (17.11.2021)*. Ministerstvo zdra-vookhraneniya Rossijskoj Federatsii. 2021. (In Russ.). Accessed April 02, 2024. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>
- 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., Ленинкин А.И., Мазурок В.А., Мусаева Т.С., Николаенко Э.М., Орлов Ю.П., Петриков С.С., Ройтман Е.В., Роненсон А.М., Смёткин 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., Шеголев А.В., Ярошенко 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. Саганова*. 2022;1:5-140. Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Lebedinskii KM, Protsenko DN, Avdeev SN, Andreenko AA, Arsenyev LV, Afonchikov VS, Afukov I, Belkin AA, Boveva EA, Bulanov AYu, Vasiliev YaI, Vlasenko AV, Gorbachev VI, Grigoryev EV, Grigoryev SV, Gritsan AI, Eremenko AA, Ershov EN, Zamyatin MN, Ivanova GE, Kuzovlev AN, Kulikov AV, Lakhin RE, Leiderman IN, Lenkin AI, Mazurok VA, Musaeva TS, Nikolaenko EM, Orlov YuP, Petrikov SS, Roitman EV, Ronenson AM, Smetkin AA, Sokolov AA, Stepanenko SM, Subbotin VV, Ushakova ND, Khoronenko VE, Tsarenko SV, Shifman EM, Shukevich DL, Shchegolev AV, Yaroshetskiy AI, Yarusovsky MB. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2022;1:5-140. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-1-5-140>
- Андреев С.С., Кецкало М.В., Нарусова П.О., Лысенко М.А. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО. *Общая реаниматология*. 2023;19(2):4-13. Andreev SS, Ketskalo MV, Narusova PO, Lysenko MA. Secondary infections in patients with COVID-19 of extremely severe course during ECMO. *General Reanimatology*. 2023;19(2):4-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2265>
- Odonkor PN, Stansbury L, Garcia JP, Rock P, Deshpande SP, Grigore AM. Perioperative management of adult surgical patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(2):329-344. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.09.023>
- Kunugiya SK, Schulman CS. High-frequency percussive ventilation using the VDR-4 ventilator: An effective strategy for patients with refractory hypoxemia. *AACN Advanced Critical Care*. 2012;23(4):370-380. <https://doi.org/10.1097/NCL.0b013e31826e9031>
- Nguyen AP, Schmidt UH, MacIntyre NR. Should High-Frequency Ventilation in the Adult Be Abandoned? *Respiratory Care*. 2016;61(6):791-800. <https://doi.org/10.4187/respcare.04584>

Поступила 10.10.2023

Received 10.10.2023

Принята к печати 10.02.2024

Accepted 10.02.2024

Новости



Опубликованы отчеты комитетов ФАР за 2023 г., обновлены разделы с рекомендациями и правовой информацией
<https://faronline.ru/news/opublikovany-otcety-komitetov-far-za-2023-obnovleny-razdely-s-rekomendaciyami-i-pravovoi-informaciei-1713370542>

17.04.2024

В составе ФАР по принципу временных целевых групп работают комитеты, что позволяет реализовывать цели и задачи Федерации по отдельным направлениям уставной деятельности. Ежегодно комитеты, ведущие деятельность на принципах волонтерства, сообщают о проделанной работе (отчеты представляют председатели комитетов согласно п.10 «Положения о комитетах, комиссиях и советах ФАР»).

На странице <https://faronline.ru/s/committees> вы можете ознакомиться с отчетами о деятельности комитетов ФАР за 2023 г. Отметим, в 2023—2024 гг. были образованы два новых комитета: по нутритивной поддержке и метаболическому контролю и по работе со средним медицинским персоналом.

Обращаем ваше внимание на раздел сайта «Правовая поддержка» — в подразделе «Законы и приказы» полностью актуализирована информация, а также на раздел «Рекомендации ФАР» — клинические и методические рекомендации структурированы, для удобства работы разделены на актуальные и прежние версии, неактуальные перемещены в архивный подраздел. Для доступа к разделу «Рекомендации» по-прежнему требуется авторизация.



На сайте ФАР заработал функционал получения электронного членского билета
<https://faronline.ru/news/na-saite-far-zarabotal-funkcional-poluceniya-elektronogo-clenskogo-bileta-1713185495>

15.04.2024

Для тех членов ФАР, для которых региональные отделения уже внесли информацию в электронный реестр, в личных кабинетах появилась электронная PDF-форма членского билета. Скачать файл возможно, авторизовавшись на сайте и нажав на кнопку рядом с номером членского билета.

Пока не все региональные отделения завершили процесс внесения данных. Если вы являетесь членом ФАР, зарегистрированы на сайте, но пока не обнаружили своего электронного билета в кабинете, следует подождать и удостовериться, что вы предоставили региональному отделению всю необходимую для внесения в реестр информацию. Билет появится в кабинете при условии полного корректного внесения данных (данные вносятся председателем или секретарем регионального отделения). Если вы являетесь членом ФАР, но не имеете личного кабинета на сайте, просим вас зарегистрироваться и сообщить необходимые данные в региональное отделение.

Электронная версия членского билета позволяет решить вопрос своевременного поступления членского билета к владельцу, исключает утерю билетов и ошибки в данных. Билет в рамках периода членства будет постоянно до-

ступен для скачивания в кабинете сайта ФАР, позволит нам отказаться от использования пластика.

Связь с региональными отделениями: <https://faronline.ru/s/regionalnye-otdeleniya>

По техническим вопросам работы сайта, пожалуйста, связывайтесь с нами по адресу info@faronline.ru, используя форму обратной связи.



ПОСТ-РЕЛИЗ XXI Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии»

<https://faronline.ru/news/post-reliz-xxi-oi-vsrossiiskoi-naucno-obrazovatelnoi-konferencii-rekomendacii-i-individualnye-podhody-v-anesteziologii-i-reanimatologii-1716741632>

26.05.2024

XXI Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» состоялась 16—19 мая 2024 г. в очном формате в г. Геленджике.

Организаторами конференции выступили Федерация анестезиологов и реаниматологов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар), Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва), Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), Министерство здравоохранения Краснодарского края, Краевая клиническая больница №2 (Краснодар), Краснодарская краевая общественная организация анестезиологов и реаниматологов им. проф. Н.М. Федоровского, информационным партнером — «Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова».

Образовательная часть конференции включала 19 тематических заседаний, подготовленных комитетами ФАР, 83 известных и признанных лектора-эксперта представили 84 лекции и 42 доклада. В конференции приняли участие 1176 специалистов из всех федеральных округов России и 32 компании-спонсора.

В ходе конференции были представлены и обсуждены три проекта клинических рекомендаций и апгрейды шести методических рекомендаций.

На заседании «Периоперационное ведение пациентов: первые отечественные доказательные данные и рекомендации» были представлены результаты национального российского МЦИ «Влияние сопутствующих заболеваний на течение послеоперационного периода в абдоминальной хирургии STOPRISK», дан старт внешней валидации прогностических моделей периоперационного риска, полученных в тестовой группе у 12 000 пациентов; обсуждены детали протокола и критерии отбора центров для 5-летнего проекта «Национальный Регистр послеоперационных исходов RUSOS».

Продолжена важная прошлогодняя инициатива инновационного формата ключевого заседания из четырех частей в виде дайджеста доказательных публикаций «Современные тенденции в анестезиологии и интенсивной терапии на основании публикаций 2023—2024 годов с точки зрения председателей и экспертов комитетов ФАР». В рамках заседания большой резонанс получила панельная дискуссия «Границы применения искусственного интеллекта в анестезиологии и реанимации. Готовы ли мы уступить ме-

сто машине?». НИИ общей реаниматологии им. В.А. Невгоского ФНЦ РР организовано и проведено тематическое заседание, посвященное достижениям последних лет в области ранней нейрореабилитации пациентов в критических состояниях.

По итогам работы секции молодых ученых среди 14 докладов первого места удостоилось сообщение «Предиктивная значимость гематологических индексов при реконструктивных операциях на аорте: проспективное наблюдательное исследование» (О.О. Гринь, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва); второе место заняла работа «Произвольное пороговое апноэ у детей: роль в прогнозировании течения анестезии» (И.А. Трембач, КубГМУ, Краснодар); третье место — «Показатели метаболического мониторинга — предикторы успешного отлучения у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких» (А.О. Сивков, МСЧ «Нефтяник», Тюмень). Победители получили дипломы, ценные подарки и премированы грантами ФАР для участия в любом российском научном форуме, проводимом Федерацией анестезиологов и реаниматологов в течение ближайшего года.

На двух постерных секциях заслушано 24 сообщения. По итогам конкурса первое место заняли работы «Каротидная эндартерэктомия — что выбрать из методов анестезии?» (Е.А. Янькова, Тольятти) и «Предоперационное обследование с точки зрения выявления «немых» патологий» (В.В. Жданов, В.В. Краснов, Кемерово), второе место поделили работы «Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетата в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов гинекологического и урологического профиля на базе ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (Е.В. Недуруев, Курск) и «Концепция менеджмента крови в онкологии» (Т.А. Манакова и соавт., Самара), на третьем месте работы «Ранние маркеры вентилятор-индуцированного повреждения легких у пациентов онкоторакального профиля — так ли это?» (Н.А. Решетняк и соавт., Донецк) и «Новое о возможных механизмах нейропротекции при управляемой гипотермии» (А.А. Сыроватский, И.С. Симулис, Санкт-Петербург). Победители получили дипломы и ценные подарки.

В рамках конференции проведено совместное заседание профильной комиссии Минздрава России по специальности «анестезиология-реаниматология» и Правления Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» под председательством главного внештатного специалиста по анестезиологии-реаниматологии Минздрава России С.В. Царенко и Президента ФАР К.М. Лебединского соответственно.

В своих отзывах участники конференции отметили удовлетворенность возобновлением очного формата конференции, что вернуло неповторимую атмосферу оригинального мероприятия.

Ознакомиться с полным текстом пост-релиза (см. QR-код):



Розыгрыш Кубка Интенсивной Терапии-2024 состоялся в региональном отделении ФАР в Пермском крае

<https://faronline.ru/news/rozygrys-kubka-intensivnoi-terapii-2024-sostoyal-sya-v-regionalnom-otdelenii-far-v-permskom-krae-1715781616>

15.05.2024

Очередной розыгрыш Кубка Интенсивной Терапии среди ординаторов второго года кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ПГМУ им. Е.А. Вагнера состоялся 14 мая в библиотеке им. Горького г. Перми.

Переходящий кубок остался у прежнего владельца, **Никиты Лютина**. Его результат 78% никто не превзошел.

Призерами 2024 г. стали:

1. **Водолеев Кирилл** — 75%,
2. **Федоров Арсений** — 64%,
3. **Ткаченко Екатерина** — 63%

Призеры были отмечены ценными подарками.

Поздравляем призеров и благодарим председателя РО ФАР в Пермском крае Сергея Борисовича Ляпустина за организацию и проведение ежегодного Кубка!



В Югре подвели итоги научно-практической конференции и отметили работу регионального отделения Федерации анестезиологов и реаниматологов

<https://faronline.ru/news/v-yugre-otmetili-rabotu-regionalnogo-otdeleniya-federacii-anesteziologov-i-reanimatologov-1715429737>

11.05.2024

Благодарственное письмо за плодотворное взаимодействие, значительный вклад в развитие и прогресс службы анестезиологии и реаниматологии в Нижневартовске было вручено руководителю регионального отделения Федерации, заместителю руководителя ОКБ Ханты-Мансийска по медицинской части Денису Никитину. Награду передал Председатель Думы города Нижневартовска, главный врач окружной клинической больницы Нижневартовска Алексей Сатинов.

Региональному отделению Федерации анестезиологов и реаниматологов России чуть больше года. Общественная организация югорских специалистов была организована в феврале 2023 г. Из 480 анестезиологов-реаниматологов Югры 380 специалистов уже вошли в состав общественной организации. Задача Федерации — профессиональная консолидация, укрепление и развитие профессиональных связей, развитие анестезиологии и реаниматологии в Югре и в России.

Награждение состоялось в рамках научно-практической конференции, которая прошла на базе окружной клинической больницы Нижневартовска. Мероприятие объединило 156 специалистов из различных уголков округа и страны. Окружную клиническую больницу Ханты-Мансийска на мероприятии представили 4 врача и 4 старшие медицинские сестры отделения анестезиологии и реанимации.

«За два дня работы конференции были представлены самые актуальные темы, которые на сегодняшний день должны быть применены в практическом здравоохранении и нашей специальности. И впервые за всю историю проведения окружных конференций анестезиологов-реаниматологов мы прове-

ли большую сестринскую секцию — очень важная часть, так как медицинские сестры — анестезисты являются незаменимыми помощниками анестезиологов», — рассказал главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Департамента здравоохранения Югры Денис Никитин.

Также в рамках конференции прошел конкурс молодых специалистов, которые представили работы, имеющие значение для науки и практического здравоохранения, отличающиеся новизной, актуальностью, оригинальностью в постановке и решении научных и научно-прикладных задач по профилю «анестезиология и реаниматология». Основной целью конкурса является поддержка молодых ученых, поощрение их научной деятельности.

Источник и фото: по материалу пресс-службы ОКБ Нижневартовска.



В Казахстане 26—27 апреля 2024 г. состоялся VII Конгресс ОО «Казахское общество анестезиологов и реаниматологов»

<https://faronline.ru/news/v-kazakhstan-26-27-aprelya-sostoyalsya-vii-kongress-oo-kazhaskogo-obshhestva-anesteziologov-i-reanimatologov-1714315992>

28.04.2024

В Казахстане 26—27 апреля состоялся VII Конгресс ОО «Казахское общество анестезиологов и реаниматологов».

В работе Конгресса приняли участие ведущие ученые и специалисты практического здравоохранения Казахстана, стран дальнего зарубежья (Израиль, Испания, Италия, Германия, Бельгия, Франция, Китай, Новая Зеландия, Румыния, США, Великобритания, Турция) и ближнего зарубежья (Россия, Беларусь, Украина, Азербайджан, Грузия, Кыргызстан, Узбекистан).

Федерацию на Конгрессе представили Президент ФАР профессор К.М. Лебединский и ученый секретарь ФАР профессор М.Ю. Киров.

Конгресс позволил обсудить возможности предоставления широкого спектра медицинских услуг путем внедрения передовых медицинских технологий, международно признанных стандартов качества и безопасности медицинской помощи детским и взрослым пациентам.

В рамках Конгресса проведены VII Казахстанско-Израильский симпозиум и другие сателлитные симпозиумы, мастер-классы, секция для неонатальных медицинских сестер, конкурс молодых ученых.



Национальный регистр послеоперационных исходов — RuSOS

<https://faronline.ru/news/nacionalnyi-registr-posleoperacionnyh-isxodov-rusus-1712604078>

08.04.2024

В 2024 г. стартует масштабный проект ФАР «Национальный регистр послеоперационных исходов — RuSOS», который является логичным продолжением завершившегося только что МЦИ STOPRISK, протокол по ссылке: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-24-35>

Цель Регистра RuSOS: создание российского национального калькулятора риска послеоперационных осложнений и летальности у взрослых пациентов, подвергающихся плановым и экстренным оперативным вмешательствам во всех основных областях хирургии.

Предусмотрен медико-экономический анализ эффективности разработанного калькулятора.

Протокол RuSOS — по ссылке: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-158-167>

Приглашаем к сотрудничеству заинтересованные организации. Контакт руководителя научно-организационной группы Регистра: pobeda_zib@mail.ru (Заболотских Игорь Борисович).



Пост-релиз Всероссийской научно-практической конференции «Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии», 4—5 апреля 2024 г.

<https://faronline.ru/news/post-reliz-vsereossiskoi-naucno-prakticheskoi-konferencii-izbrannye-voprosy-anesteziologii-reanimatologii-i-intensivnoi-terapii-4-5-aprelya-2024-g-1712585017>

08.04.2024

Всероссийская научно-практическая конференция «Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии», посвященная 60-летию анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», организованная Московским областным региональным отделением ФАР (МОНПОАР) при поддержке Министерства здравоохранения Московской области и кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», состоялась 4—5 апреля 2024 г.

Конференцию открыл заместитель министра здравоохранения Московской области к.м.н. Р.В. Висков, подчеркнувший значимость анестезиолого-реанимационной службы области и роль в ее развитии образовательных мероприятий, проводимых кафедрой и региональным отделением ФАР (МОНПОАР).

Заслуги ряда врачей — анестезиологов-реаниматологов ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» по представлению Правления МОНПОАР были отмечены вручением нагрудных знаков «Отличник здравоохранения», благодарностей губернатора Московской области А.Ю. Воробьева и почетных грамот Министерства здравоохранения Московской области. Образовательная часть конференции включала в себя 26 лекций и научных докладов, сделанных ведущими специалистами и посвященных различным актуальным вопросам анестезиологии и реаниматологии.

В конгрессе приняли очное участие 199 врачей — анестезиологов-реаниматологов Московской области и Москвы, получивших соответствующие сертификаты. Велась онлайн-трансляция, к которой подключилось 608 участников из более чем 40 городов России, Беларуси, Казахстана, Узбекистана и других стран ближнего зарубежья, коды НМО которым будут высланы в течение двух недель.

Оргкомитет выражает искреннюю признательность всем участникам конференции за интересные сообщения и дискуссии.

АНОНСЫ



Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) состоится 12–14 октября 2024 г. в Санкт-Петербурге
<https://faronline.ru/news/forum-anesteziologov-i-reanimatologov-rossii-farr-2024-sostoitsya-12-14-oktyabrya-2024-v-sankt-peterburge-1712823595>

11.04.2024

Уважаемые коллеги!

С 12 по 14 октября 2024 г. в Санкт-Петербурге состоится **Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024)**.

В основе его программы — Съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР), проводимый с участием Национальной медицинской палаты. Приказом Минздрава России от 19 февраля 2024 г. №68 Форум внесен в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2024 г.

В рамках Форума планируется проведение ряда российских и международных образовательных мероприятий, научных секций и круглых столов, симпозиумов и мастер-классов, сессий постерных докладов.

Форум будет посвящен обсуждению многообразных аспектов анестезиологии и реаниматологии, запланирован насыщенный лекционный курс при участии российских и зарубежных ученых. Будет организована онлайн-трансляция докладов. Планируется обсуждение ряда вопросов с приглашением врачей смежных специальностей. В период работы Форума будет организована выставка компаний медицинского и фармацевтического рынка.

Девиз Форума: *«Мультидисциплинарный подход к периоперационному периоду и неотложным состояниям — от теории к практике».*

Место проведения Форума: Cosmos Saint-Petersburg Pri-baltiyskaya Hotel (Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14).

В состав Оргкомитета Форума входят члены Президиума и председатели Комитетов ФАР. Председатель Оргкомитета — президент ФАР проф. К.М. Лебединский.

В работе программного комитета Форума участвуют более 100 российских и зарубежных ученых. Председатель программного комитета — ученый секретарь ФАР проф., член-корр. РАН М.Ю. Киров, секретарь — д.м.н. В.В. Кузьков.

Направления дискуссий:

- Анестезиолого-реанимационное обеспечение в условиях пандемий.
- Экстренная помощь и неотложная медицина.

- Периоперационный период.
- Тяжелая сочетанная и боевая травма.
- Общие вопросы и инновации в анестезиологии и интенсивной терапии.
- Актуальные проблемы токсикологии.
- Респираторная поддержка и дыхательная недостаточность.
- Анестезия и интенсивная терапия у кардиальных больных.
- Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии и неврологии.
- Лечение острой и хронической боли, регионарная анестезия.
- Седация и делирий.
- Инфузионно-трансфузионная терапия и гемостаз.
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия у детей.
- Анестезия и интенсивная терапия в частных разделах хирургии.
- Экстракорпоральные методы в интенсивной терапии.
- Реабилитация в анестезиологии и интенсивной терапии.
- Клиническая физиология и мониторинг.
- Нутритивная поддержка и метаболизм.
- Инфекции и сепсис, вопросы антибиотикорезистентности.
- Организационные вопросы службы анестезиологии и реанимации.
- Правовые вопросы специальности.
- Образование в анестезиологии и реаниматологии.
- Вопросы сестринской службы в анестезиологии и реаниматологии

Более подробная информация о программе Форума, регистрационном взносе, тезисах, заявках на постерные доклады, выставке, культурных мероприятиях, заказе гостиницы размещена на **сайте Форума** www.congressfar.ru.

Приглашаем принять участие!

Контакты:

- Официальная электронная почта Форума: mail@congressfar.ru
- Организация выставки: olga.kan@congress-ph.ru



ФАР объявляет о конкурсе работ молодых ученых на Форуме ФАРР-2024

<https://faronline.ru/news/far-obyavlyayet-o-konkurse-rabot-molodyx-ucenyx-na-forume-farr-2024-1715595350>

14.05.2024

Организационный комитет Форума анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) объявляет о конкурсе научно-исследовательских работ молодых ученых.

Конкурс научно-исследовательских работ проводится с целью дальнейшего развития медицины критических состояний в РФ. В конкурсе могут принять участие врачи — анестезиологи-реаниматологи, которые постоянно проживают и работают на территории РФ, первый автор работы должен быть моложе 35 лет и являться членом ФАР.

Заявки на участие принимаются с 15 мая по 30 июня 2024 г. на адрес mail@congressfar.ru

С подробной информацией можно ознакомиться в Положении о конкурсе, размещенном на сайте Форума.

Приглашаем принять участие!



Открыт прием заявок на участие во II Всероссийском конкурсе ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «ПРОФЕССИОНАЛЫ» в рамках ФАРР-2024

<https://faronline.ru/news/otkryt-priem-zayavok-na-ucastie-vo-ii-vserossiiskom-konkurse-ordinatorov-po-specialnosti-anesteziologiya-i-reanimatologiya-professionalny-v-ramkax-farr-2024-1716532857>

24.05.2024

В этом году Всероссийский конкурс ординаторов по специальности «анестезиология и реаниматология» «ПРОФЕССИОНАЛЫ» будет проводиться на площадке Форума анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) во второй раз!

Участников ждут два интереснейших соревновательных этапа. На первом этапе молодым врачам будет нужно продемонстрировать свои знания в специальности и клиническое мышление, а на втором этапе — владение практическими навыками и умение работать в команде! В этом году мы увеличили количество участников с 10 до 15 команд, чтобы еще больше молодых врачей могли попробовать свои силы в рамках нашего конкурса.

Основная информация

Участники — врачи-ординаторы по специальности «анестезиология и реаниматология».

Состав команды — 4 человека.

15 мая — 8 сентября 2024 г. — прием заявок на участие в конкурсе.

9—15 сентября — ОТБОРОЧНЫЙ ЭТАП (тестирование) 12—14 октября — ОЧНЫЕ ЭТАПЫ (викторина и оценка практических навыков).

Полная информация об этапах конкурса, требованиях к участникам и регистрации представлена в Положении о конкурсе, с которым вы можете ознакомиться на сайте Форума.

Призы

Победители соревнований получают возможность пройти стажировку в лучших учреждениях здравоохранения Москвы и Санкт-Петербурга (специально разработанный цикл, сочетающий в себе теорию, симуляционные тренинги и реальную клиническую практику). Призеры будут награждены памятными призами и дипломами.

Контактная информация

По вопросам участия в конкурсе пишите на почту: competition.far@mail.ru или в Telegram: @competitionfar

Организаторы:

- Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР);
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР).

До встречи на II Всероссийском конкурсе ординаторов по специальности «анестезиология и реаниматология» «ПРОФЕССИОНАЛЫ»!



XVII Байкальский конгресс «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» состоится 21—22 июня 2024 г.

<https://faronline.ru/news/xvii-baikalskii-kongress-aktualnye-problemy-anesteziologii-i-reanimatologii-sostoitsya-21-22-iyunya-2024-g-1714975422>

06.05.2024

Приглашаем вас принять участие в XVII Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии».

В рамках программы мероприятия будут освещены актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии, новые аспекты дыхательной и сердечной недостаточности, перспективы новых технологий терапии пациентов, вопросы клинического питания и диагностики тяжелых состояний.

Формат очный, участие бесплатное.

Даты мероприятия: 21—22 июня 2024 г.

Адрес: г. Иркутск, ул. Байкальская, 279, «Байкал Бизнес-Центр».

Пройти регистрацию и получить подробную информацию о программе и конгрессе можно на сайте <https://aario.ru>

Организаторы:

- Общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Иркутской области»;
 - ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 - Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России;
 - Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
- Контакты организатора: <https://aario.ru/contacts>

ПРОТОКОЛ 645-ГО ЗАСЕДАНИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА 28 ФЕВРАЛЯ 2024 ГОДА

Председатель — д.м.н. проф. А.В. Щеголев (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

Секретарь — к.м.н. К.А. Цыганков (ВМедА им. Кирова).

1. Прогнозирование неблагоприятного исхода тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у беременных. А.А. Никулин (ВМедА им. Кирова).

Пандемия COVID-19 охватила все слои населения, в том числе и беременных. Цель исследования — выявить прогностические критерии неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 и построить модель прогнозирования исхода. Было проведено когортное одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включены 83 пациентки, находившиеся на лечении в ОРИТ в период с 1 января по 31 декабря 2021 г. Из них 13 пациенток с неблагоприятным исходом — смертью и 70 пациенток с выздоровлением. Были проанализированы различия основных клинических и лабораторных показателей пациенток обеих групп при госпитализации в ОРИТ и на 3-и сутки лечения (Δ — дельта). Регрессионный анализ по методу Кокса выделил лабораторные показатели, разница которых (Δ) при поступлении в ОРИТ и на 3-и сутки связана с неблагоприятным исходом. Эти по-

казатели использовали в качестве переменных уравнения линейной регрессии. Уравнение расчета прогностического индекса соответствовало критериям статистически значимой модели: чувствительность 84,6%, специфичность 85,7%, площадь под рабочей характеристической кривой (AUROC) 0,959 (95% доверительный интервал 0,918—1,0). Прогностический индекс может стать дополнительным клиническим инструментом, позволяющим предполагать развитие неблагоприятного исхода, концентрировать работу мультидисциплинарной бригады, привлекать дополнительные резервы медицинского учреждения и/или мотивировать эвакуацию пациенток в стационары более высокого уровня.

Вопрос И.В. Шлык (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова): «Какие схемы интенсивной терапии вы применяли в отношении пациенток и учитывались ли эти схемы в отношении исходов?»

Ответ: «Интенсивная терапия осуществлялась согласно методическим рекомендациям и в прогнозировании не учитывалась».

Вопрос А.В. Шеголева (ВМедА им. Кирова): «Какой вклад в лечение пациенток вносит применение данного индекса прогнозирования?»

Ответ: «Индекс прогнозирования позволяет сформулировать дифференцированный подход в лечении данной категории пациенток. Кроме того, данный вопрос является следующим этапом исследования».

2. Влияние анестезии на когнитивные функции, уровни тревоги и депрессии у пациентов с тяжелой травмой после многократных оперативных вмешательств. С.Н. Кучина (ВМедА им. Кирова).

Лечение пациентов с тяжелой сочетанной травмой часто требует многократных операций. Доказано, что общая анестезия может способствовать развитию когнитивной дисфункции. Таким образом, от метода и количества анестезий будет зависеть возможное развитие и течение отсроченного нейрокогнитивного восстановления, а в последующем и послеоперационного когнитивного расстройства, особенно при многократном применении за короткое время. Выполнение регионарной анестезии с седацией пропофолом при многократных вмешательствах было сопряжено с более быстрым восстановлением когнитивных функций, лучшими индексами психоэмоционального компонента.

Вопрос Д.В. Шаламова (Госпиталь ветеранов войн): «Почему травма в 9—12 баллов по шкале ISS оценена как тяжелая?»

Ответ: «Оценка травмы была произведена профильными специалистами, а именно хирургами. К тому же нет однозначной балльной оценки по шкале ISS. По классификации из методического пособия НИИ СП: 9—12 баллов — тяжелая травма».

Вопрос Ю.С. Александровича (СПбГПМУ): «Что такое психологическая активация / напряжение / эмоциональный тонус?»

Ответ: «Психологическая комфортность — это состояние, возникающее в процессе жизнедеятельности человека и указывающее на состояние радости, удовольствия и удовлетворения, чувство спокойствия в данной обстановке. Психологическая активация — состояние нервной системы, характеризующее уровень ее возбуждения и реактивности. Понятие оптимального уровня активации означает максимальное соответствие состояния нервной системы поведенческому акту, вследствие чего достигается высокая эффективность его исполнения. Психологическое напряжение — состояние повышенной активности психических процессов в ожидании возникновения негативных эмоций».

3. Случай купирования хронической нейропатической боли у пациента с травматической ампутацией конечности и множественными рубцовыми деформациями методом гидродиссекции нервов. Е.В. Чарторижский (ВМедА им. Кирова).

Представлено наблюдение купирования боли у пациента, получившего минно-взрывное ранение левой нижней конечности. Он перенес множество saniрующих операций, в результате которых образовался большой массив рубцовых тканей. Через 1,5 месяца лечения сформировался стойкий болевой синдром, не купируемый НПВС и плохо купируемый наркотическими анальгетиками. На момент встречи с пациентом прошло 7 месяцев от момента ранения. Пациент не мог быть выписан по причине стойкого болевого синдрома и невозможности ношения протеза. Начат курс гидродиссекций периферических нервов. Было выполнено 8 гидродиссекций различных веток бедренного, седалищного, запирательного нервов в течение 3 недель. Результат следующий. После первой процедуры у пациента появился сон, снизилась потребность в анальгетиках. После последней процедуры болевой синдром был купирован, пациент перестал принимать анальгетики. Через месяц после окончания описанного лечения у пациента возобновилась боль в проекции запирательного нерва. Пальпаторно определялся воспалительный конгломерат в области рубца на внутренней поверхности бедра. В клинике нейрохирургии было выполнено иссечение конгломерата. Пациент выписан с улучшением.

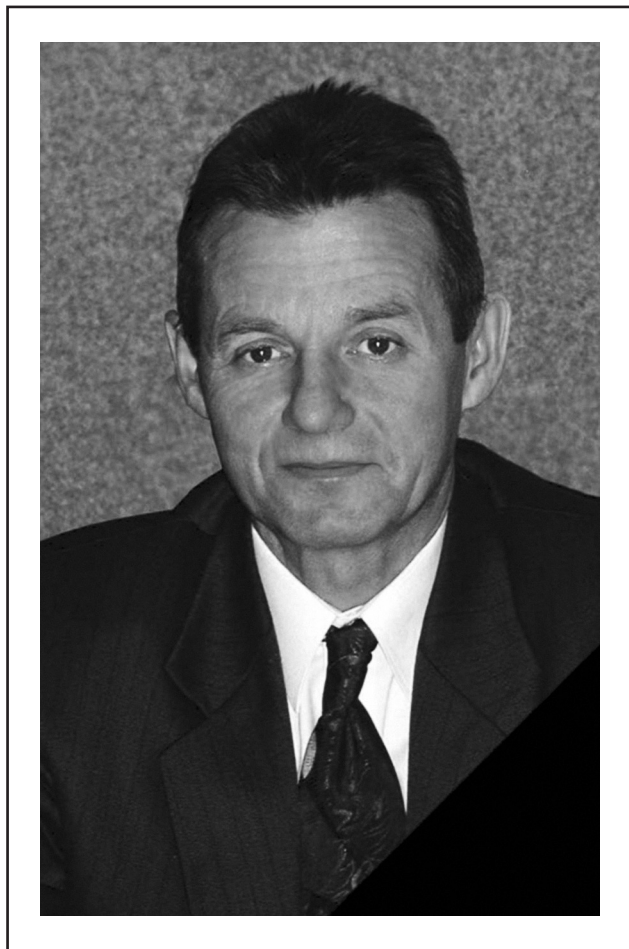
Вопрос Ю.Ю. Михайлюка (Елизаветинская больница): «Почему пациент получал так мало габапентина до обращения к вам? Почему к вам так поздно обратились — спустя 7 месяцев от травмы?»

Ответ: «Габапентин был назначен терапевтами, на тот момент междисциплинарное взаимодействие по лечению хронической боли организовано не было. Наша команда по лечению хронической боли на тот период времени только начинала свою работу».

Резюме председателя: «Искренне надеюсь, что всем слушателям была интересна повестка февральского заседания, традиционно подготовленного кафедрой военной анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова ВМедА им. Кирова».

Сергей Николаевич Бочаров (1953—2024)

Sergey Nikolaevich Bocharov (1953—2024)



Иркутское региональное отделение ФАР с глубоким прискорбием сообщает о том, что 25 мая 2024 г. на 72-м году ушел из жизни наш коллега Сергей Николаевич Бочаров, доктор медицинских наук, профессор.

Сергей Николаевич родился 5 мая 1953 г. в городе Белово Кемеровской области. Окончил Иркутский государственный медицинский институт в 1976 г. С 1983 по 1985 г.

обучался в клинической ординатуре по специальности «анестезиология и реаниматология». С 1988 по 1996 г. был главным внештатным анестезиологом-реаниматологом Иркутской области и заведовал отделением анестезиологии-реанимации №1 Иркутской областной клинической больницы. В 1996—1997 гг. — заведующий отделением анестезиологии и реанимации медико-санитарной части Иркутского авиационного производственного объединения. С 2000 по 2019 г. Сергей Николаевич работал заведующим отделением анестезиологии и реанимации Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

В 1986 г. защитил кандидатскую диссертацию «Применение пролонгированного эндобронхиального протеолиза у хирургических больных старше 60 лет», а в 1994 г. — докторскую диссертацию «Печеночная недостаточность после гемигепатэктомии (патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение)». В 2020—2021 гг. занимал должность профессора кафедры общей хирургии и анестезиологии, а с 2021 г. по февраль 2024 г. — профессора кафедры анестезиологии-реаниматологии Иркутского государственного медицинского университета, являлся членом диссертационного совета при Иркутском государственном медицинском университете с 1995 по 2015 г. Сергей Николаевич занимался такими научными направлениями, как управление адаптационными процессами организма, совершенствование способов антиноцицептивной защиты пациентов, коррекция массивной кровопотери, диагностика, профилактика и лечение жировой эмболии, периоперационная коррекция сахарного диабета. Сергей Николаевич — автор более 150 научных работ, пяти монографий, 10 патентов, 10 рационализаторских предложений, медицинской технологии «Восполнение кровопотери в плановой хирургии» ФС-2010/157. Он подготовил 12 кандидатов и 3 докторов медицинских наук.

В 2003 г. Сергею Николаевичу было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2007 г. — ученое звание профессора. В 2011 г. Сергей Николаевич стал лауреатом премии губернатора Иркутской области «Лучший по профессии», в 2013 г. — лауреатом Всероссийской премии «Лучший врач».

Светлая память о Сергее Николаевиче Бочарове навсегда сохранится в памяти его коллег, учеников и друзей.

Светлой памяти Сергея Павловича Козлова

In loving memory of Sergey Pavlovich Kozlov



Сергей Павлович Козлов, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» скончался 25 мая 2024 г. после тяжелой и продолжительной болезни на 72-м году жизни. Не стало замечательного и доброго человека, настоящего врача с большой буквы.

Сергей Павлович получил высшее образование в Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова, который окончил в 1970 г. Свой путь анестезиолога-реаниматолога начал врачом в стационарах Москвы, ГКБ №81, №6 и №24, где приобрел неоценимый опыт практической работы. В Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского Сергей Павлович прослужил 41 год (1978—2019), пройдя путь от младшего до главного научного сотрудника. С июня 2014 г. по май 2019 г. руководил отделением анестезиологии-реанимации I РНЦХ. С 1991 по 2019 г. был доцентом, затем профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», которую создал и долгие годы возглавлял академик РАН А.А. Бунятян, а затем его ученик проф. А.Г. Яворовский.

Сфера профессиональных и научных интересов Сергея Павловича была связана в первую очередь с анестезиологическим обеспечением микрохирургических пластических

оперативных вмешательств и внедрением ориентированных на эту область хирургии методов регионарной и сочетанной анестезии. Сергей Павлович был одним из пионеров разработки и внедрения продленных блокад нервов и сплетений, а также применения медикаментозной седации при регионарной анестезии. За развитие данного направления С.П. Козлов стал лауреатом премии Ленинского комсомола (1984). Обобщенный опыт анестезиологического обеспечения в пластической микрохирургии нашел отражение в диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Комбинированная анестезия на основе продленной проводниковой блокады плечевого сплетения в восстановительной микрохирургии верхней конечности» (1986). В последующем уникальный опыт в сфере применения инновационных и традиционных технологий регионарной и сочетанной анестезии на основе самых современных местных анестетиков и медикаментозной седации Сергей Павлович воплотил в концепции «Сбалансированная анестезия на основе регионарных блокад», которая легла в основу докторской диссертации «Современная регионарная анестезия в пластической и реконструктивной хирургии» (2002).

Профессор С.П. Козлов — автор более 150 научных работ, двух патентов на изобретение РФ. Под его руководством защищены четыре кандидатские диссертации. В качестве соавтора С.П. Козлов принимал участие в написании разделов двух изданий «Национального руководства по анестезиологии» (2014, 2022) и практического руководства «Рациональная фармакоанестезиология» (2006). Многие годы Сергей Павлович был членом редакционных коллегий журналов ФАР «Анестезиология и реаниматология» и «Вестник анестезиологии и реаниматологии».

К сожалению, тяжелая болезнь не позволила Сергею Павловичу продолжить свою профессиональную деятельность, и в декабре 2019 г. он был вынужден оставить работу. Однако до последних дней оставался преданным своей специальности «анестезиология и реаниматология», Российскому научному центру хирургии им. акад. Б.В. Петровского. Он всегда был нашим верным другом, наставником по жизни и в работе. Таких верных своей специальности и преданных коллективу людей, как Сергей Павлович Козлов, называют легендами медицины.

Коллективы отделения анестезиологии и реанимации I РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского и кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, редакция нашего журнала искренне глубоко скорбят о потере коллеги, друга и наставника Сергея Павловича Козлова.

Лицензия
№ ЛО35-00115-77/00097042
от 01.10.2014



Аккредитация № 3766 от 16.11.2022
(ординатура, аспирантура)
Аккредитация № А007-00115-77/
01038031 от 26.01.2024
(специалитет)

МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ГОСУДАРСТВЕННОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского»

Москва, Абрикосовский пер., д. 2 • abitur@med.ru • <https://med.ru/ru/specialitet>



ПРИЁМ 2024 г.

СПЕЦИАЛИТЕТ:

- Лечебное дело (31.05.01)
 - 150 бюджетных мест
- Форма обучения – очная, 6 лет
Диплом государственного образца

ОРДИНАТУРА:

- по 71 специальности
- 61 бюджетное место

АСПИРАНТУРА:

- по 57 направлениям
- 15 бюджетных мест

**Возможность защиты
в 7 диссертационных советах
по 10 научным специальностям!**

ДЕНЬ ОТКРЫТЫХ ДВЕРЕЙ:

6 апреля 2024 г.,

состоится по адресу:

Москва, Абрикосовский пер., д. 2

GPS: 55.730074 37.564018

Ближайшие станции метро:

- Спортивная
- Смоленская

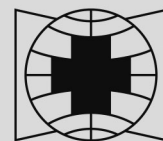
ОФИЦИАЛЬНЫЙ
САЙТ



ПРИЕМНАЯ
КОМИССИЯ



<https://edu.med.ru> • https://t.me/abiturient_Petrovsky_NRCS



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

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

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

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

По вопросам подписки:

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